



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



Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**«Διαχείριση κύησης μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης
αναπαραγωγής»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Ευφροσύνη Καραβέλλα*



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«Διαχείριση κύησης μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Ευφροσύνη Καραβέλλα*

ΑΘΗΝΑ 2019

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την πτυχιακή μου εργασία, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε ορισμένους ανθρώπους, η συμβολή και η συμπαράσταση των οποίων ήταν πολύτιμη και καθοριστική στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας. Καταρχάς οφείλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας κύριο Βαλσαμάκη Γεώργιο για την καθοδήγηση και τις παρατηρήσεις επί της οργάνωσης και της δομής της παρούσας εργασίας αλλά και για τον επιδέξιο τρόπο που επισήμανε παραλείψεις. Επίσης κρίνω απαραίτητο να εκφράσω την εκτίμηση μου εκ των προτέρων στα υπόλοιπα μέλη της επιτροπής για την συμμετοχή τους. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον ιατρό και εργοδότη μου κύριο Αθανασίου Βασίλειο, Επιστημονικό διευθυντή του Κέντρου Εξωσωματικής Αθηνών για την καθημερινή του ενθάρρυνση και υποστήριξη καθώς και για την ευκαιρία που μου προσφέρει για πρακτική εφαρμογή των γνώσεων μου και διεύρυνση αυτών. Κλείνοντας ,ευχαριστώ ειλικρινά την οικογένεια μου για την ηθική τους στήριξη και την ενθάρρυνση στις επιτυχίες αλλά και στις δύσκολες στιγμές μου ενισχύοντας πάντα τη δύναμη για συνεχή εξέλιξη.

Περίληψη

Το θέμα της ανθρώπινης υπογονιμότητας αναπτύσσεται με γοργούς ρυθμούς σε παγκόσμιο πρόβλημα στις μέρες μας με ανοδική τάση. Σημαντική λύση έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια μέσω της εξέλιξης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η οποία παρέχει μια ανακούφιση για τα υπογόνιμα ζευγάρια και τους δίνει την ευκαιρία να δημιουργήσουν μια υγιή οικογένεια. Η γρήγορη εξέλιξη των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής απαιτεί συνεχή διερεύνηση αν κάποιος επιθυμεί να ενημερώνεται ως προς τις τελευταίες εξελίξεις, κυρίως αν πρόκειται για μέλη της ακαδημαϊκής κοινότητας. Η παρούσα εργασία αναφέρει στην ανάλυση των μεθόδων και τεχνολογιών που εφαρμόζονται ανά τον κόσμο και λειτουργεί σαν σημείο αναφοράς για τα σύγχρονα δεδομένα στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Βασίζεται δε στη διερεύνηση της πιο σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας χωρίς να εξαιρούνται ορισμένα ιατρικά βιβλία αναφοράς που θεωρούνται διαχρονικά πολύτιμες πηγές γνώσης. Τα κεφάλαια της εργασίας εστιάζονται στην γυναικεία/ανδρική υπογονιμότητα και θεραπεία, στην επερχόμενη κύηση και τον τοκετό παράλληλα με την διαχείριση τους, πιθανές επιπλοκές και προγνωστικά γεννήσεων. Μετά την ολοκλήρωση των κεφαλαίων η εργασία παραθέτει ευρύτερη προοπτική στο τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και προτείνει θέματα για μελλοντική έρευνα.

Λέξεις κλειδιά : Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής –ενδομήτρια σπερματέγχυση- μικρογονιμοποίηση – εμβρυομεταφορά -ανδρική/ γυναικεία υπογονιμότητα,-ανεξήγητη υπογονιμότητα-πρωτόκολλα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής – διαχείριση κύησης/τοκετού – μονήρης/πολύδυμη κύηση-επιπλοκές για την μητέρα/το έμβρυο –αποτελέσματα.

Abstract

The problem of human infertility is rapidly expanding as a global issue nowadays, with an increasing tendency. Fortunately the establishment and development of Assisted reproductive Technologies (ART) has provided a welcome relief for infertile couples, giving them the opportunity to create a healthy family. The swift growth of ART requires permanent investigation if someone desires to update his/her knowledge, not only for the public but also the involved academic community. This thesis mentions on an analysis of the methods and technologies applied and provides a point of reference for the contemporary state of ART. It has been based on the analysis and exploration of the most recent international bibliography, without the exclusion of certain medical books and reference works which have always been regarded as valuable tools. The thesis chapters focus on female/male infertility and treatment, the following pregnancy and delivery along with their management, possible complications and birth outcomes. After the development of the chapters, the thesis provides a broader perspective in the field of ART and makes suggestions for future research.

Key words: ART-IUI-IVF-ICSI-ET-female/male infertility-unexplained infertility-IVF protocols- pregnancy/delivery management-singleton/multiple pregnancy-mother/embryo health problems-birth outcomes

Συντμήσεις

ART - assisted reproductive technology (Ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή)

ASA - antisperm antibodies (αντισπερματικά αντισώματα)

Ca 125 - cancer antigen 125 (καρκινικό αντιγόνο 125)

D- Dimer – δ – διμερή

DNA - Deoxyribonucleic acid (Δεσοξυ-ριβονουκλεϊνικό οξύ)

eSET - elective Single Embryotransfer (εκλεκτική μεταφορά ενός εμβρύου)

FISH - Fluorescence In Situ Hybridization (φθορίζων in situ υβριδισμός)

FSH - follicle-stimulating hormone (Θυλακιοτρόπος ορμόνη)

FVL - factor V Leiden (παράγοντας V Leiden)

GnRH - Gonadotropin-releasing hormone (εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών)

HBV - Hepatitis B virus (Ιός της ηπατίτιδας B)

hCG - Human Chorionic Gonadotropin (ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη)

HCV - Hepatitis C virus (Ιός της ηπατίτιδας C)

HDL - high -density lipoprotein (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας)

HFEA - Uk Human Fertilization and Embryology Authority (Αρχή Ανθρώπινης Γονιμοποίησης και Εμβρυολογίας του Ηνωμένου Βασιλείου)

HIV - Human Immunodeficiency Virus (Ιός Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου)

Hmg - human menopausal gonadotropin (Ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη)

ICSI - Intracytoplasmic sperm injection (Ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπέρματος)

IUI - Intrauterine Insemination (ενδομητρική σπερματέγχυση)

IVF - in vitro fertilization (εξωσωματική γονιμοποίηση)

LDL - low-density lipoprotein (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας)

LH - luteinizing hormone (ωχρινοτρόπος ορμόνη)

PCR - Polymerase chain reaction (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)

PRL- prolactin (προλακτίνη)

Rh - Rhesus (Ρέζους)

E2 - Estradiol (οιστραδιόλη)

I.Y.A - Ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Π.Ο.Υ - Παγκόσμιος οργανισμός υγείας

Παράρτημα Εικόνων

Εικόνα 1: https://i.dailymail.co.uk/i/pix/2017/11/09/16/0BCDF503000005DC-0-image-a-23_1510243517399.jpg

Εικόνα 2 : Netter, MD.,Frank H. "Ciba Collection of Medical Illustrations, Vol 2., Reproductive System. Section XI: "Diseases of the Ovary," Plate 2-3, page 194-95.

Εικόνα 3 : Intrauterine Insemination © 1998 Tim Peters & Co., Inc. Peapack, NJ 07977 USA. All Rights Reserved. www.timpetersandcompany.com

Εικόνα 4 : Stages of IVF - © Ector Pot / Shutterstock.com

Εικόνα 5: <http://genesis-fertility.com/wp-content/uploads/2017/02/ICSI.jpg>

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	1
Περίληψη.....	3
Abstract.....	4
Συντμήσεις.....	5
Παράρτημα εικόνων.....	7
Πίνακας περιεχομένων.....	8
Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 1 : Ιστορική Αναδρομή.....	14
Κεφάλαιο 2 : Υπογονιμότητα.....	17
2.1 : Διερεύνηση Γυναικείας Υπογονιμότητας.....	18
2.1.1: Υστεροσαλπιγγογραφία.....	19
2.1.2: Λαπαροσκόπηση.....	20
2.1.3: Υστεροσκόπηση.....	20
2.1.4: Έλεγχος Θρομβοφιλίας.....	20
2.1.5: Διαταραχές Ωοθυλακιορρηξίας.....	21
2.1.6: Ενδομητρίωση.....	21
2.1.7: Ανατομικές Ανωμαλίες.....	23
2.1.8: Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....	24
2.2: Διερεύνηση Ανδρικής Υπογονιμότητας.....	25
2.3: Ανεξήγητη Υπογονιμότητα.....	28
Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής...29	
3.1: Ενδομήτρια Σπερματέγχυση.....	29
3.2: Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας.....	32
3.3: Πρωτόκολλα Διέγερσης.....	35
3.4: Εμβρυομεταφορά.....	37
3.5: Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Σπέρματος.....	39
3.6: Προεμφυτευτική Διάγνωση.....	41
3.7: Δωρεά Ωαρίου.....	42
3.8: Παρένθετη Μητρότητα.....	44
3.9: Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών.....	45
Σκοπός – Μεθόδολογία.....	47

Κεφάλαιο 4: Κύηση και Παρακολούθηση.....	48
4.1: Παρακολούθηση της κύησης.....	49
4.2: Παρακολούθηση του εμβρύου κατά το πρώτο τρίμηνο..	49
4.3: Παρακολούθηση και ορμονική υποστήριξη τη εγκύου...50	
4.4: Περιγεννητικές Επιπλοκές.....	51
4.5: Πολύδυμες κυήσεις.....	52
4.6: Διαταραχές Υπέρτασης.....	53
4.7: Διαβήτη Κύησης.....	55
4.8: Πρόωρος Τοκετός.....	57
4.9: Χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού.....	59
4.10: Αποβολές πρώτου τριμήνου.....	60
4.11: Θρομβοφιλία και κύηση.....	63
Κεφάλαιο 5: Περιγεννητικά αποτελέσματα για τη μητέρα και το νεογνό..	66
5.1: Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα υγείας για το νεογνό.....	68
Συμπεράσματα.....	72
Βιβλιογραφία.....	74

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα σύνθετο ιατρικό, ψυχολογικό και κοινωνικό πρόβλημα που απασχολεί περίπου 15% των ζευγαριών της αναπαραγωγικής ηλικίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην χώρα μας, υπολογίζεται ότι περισσότερα από 250.000 ζευγάρια έχουν δυσκολία στην επίτευξη εγκυμοσύνης και χρειάζονται ιατρική βοήθεια.

Τα τελευταία χρόνια, η διαγνωστική διερεύνηση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των προβλημάτων γονιμότητας έχουν σημειώσει τεράστια πρόοδο. Αυτό οφείλεται κυρίως, στην ανάπτυξη της εξωσωματικής γονιμοποίησης καθώς και των άλλων τεχνικών υποβοήθησης της αναπαραγωγής, όπως είναι η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI- Intrauterine insemination) , in vitro γονιμοποίηση (IVF- In Vitro Fertilization) , ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπέρματος (ICSI - Intracytoplasmic sperm injection). Οι μέθοδοι αυτές, όχι μόνο επέτρεψαν σε εκατομμύρια ζευγάρια σε όλο τον κόσμο να αποκτήσουν ένα παιδί, αλλά παράλληλα, έδωσαν την δυνατότητα να διευρύνουμε τις γνώσεις μας, πάνω στην φυσιολογία, την βιολογία και την ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής.

Η εργασία αυτή έχει σκοπό να κάνει μια ανασκόπηση σε θέματα που σχετίζονται με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στην κατ' επέκταση κύηση που θα προκύψει και τέλος στην διαδικασία του τοκετού. Στις ενότητες που θα ακολουθήσουν θα αναλύσουμε διαδοχικά τις έννοιες της υπογονιμότητας και τις μεθόδους αντιμετώπισης της, την επίτευξη γονιμοποίησης και εμφύτευσης, καθώς και την διαχείριση της επερχόμενης εγκυμοσύνης και του τοκετού.

Συγκεκριμένα, το πρώτο κεφάλαιο απαρτίζεται από μια ιστορική αναδρομή όπου το ενδιαφέρον εστιάζεται στο ξεκίνημα εφαρμογής των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με πρώτες αναφορές το 1959 και συνεχίζει με την ημερομηνία σταθμό για τον ιατρικό κύκλο 1978 με τη γέννηση του πρώτου «παιδιού του σωλήνα». Ακολουθεί μια συνοπτική περιγραφή των σημαντικότερων εξελίξεων στη πορεία του χρόνου που μας φέρνει μέχρι το σήμερα.

Το δεύτερο κεφάλαιο ασχολείται με τον ορισμό της γυναικείας και της ανδρικής υπογονιμότητας και παραθέτει τα τελευταία επίσημα στατιστικά στοιχεία. Συμπεριλαμβάνονται επίσης με λεπτομερή περιγραφή τα διαγνωστικά μέσα που υπάρχουν στη διάθεση μας όπως επίσης και η αιτιολογία της υπογονιμότητας, τόσο της ανδρικής όσο και της γυναικείας. Θα αποτελούσε παράλειψη να μη γίνει αναφορά στον όρο της ανεξήγητης υπογονιμότητας και περαιτέρω εξήγηση του.

Συνεχίζοντας στο τρίτο κεφάλαιο εξετάζονται οι μέθοδοι αντιμετώπισης της υπογονιμότητας ανάλογα με την αιτιολογία της, ξεκινώντας με τις πιο ήπιες και συνήθεις μεθόδους όπως είναι η ενδομήτρια σπερματέγχυση και καταλήγοντας σε πιο σύνθετες τεχνικές, όπως το ICSI και η προεμφυτευτική διάγνωση. Επίσης παρατίθενται λύσεις όπως η χρήση ωαρίων δότριας και η παρένθετη μητρότητα, οι οποίες αποτελούν λύσεις σε περίπτωση δυσκολίας της εφαρμογής των παραπάνω μεθόδων. Τέλος γίνεται αναφορά στο σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, καθώς αποτελεί σημαντική επιπλοκή μετά από ένα πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών.

Στο ακόλουθο κεφάλαιο επίκεντρο αποτελεί η επερχόμενη κύηση και η παρακολούθησή της, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο λόγω της κρισιμότητας του και της αναγκαιότητας για ορμονική υποστήριξη. Κατόπιν κρίνεται απαραίτητη η ανάλυση ενδεχόμενων επιπλοκών που συνδέονται με την χρήση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ως πιο σημαντικές θεωρούνται οι πολύδυμες κύσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης και η υπέρταση κύησης. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται και σε επιπλοκές που αφορούν στο έμβρυο, όπως είναι το χαμηλό για ηλικία κύησης βάρος γέννησης και η προωρότητα.

Το τελευταίο κεφάλαιο εστιάζεται στα περιγεννητικά αποτελέσματα, τόσο τα βραχυπρόθεσμα όσο και τα μακροπρόθεσμα. Αρχικά γίνεται μια σύντομη σύγκριση μεταξύ των γεννήσεων μετά από αυτόματες συλλήψεις και από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, εν συνεχεία παρατίθενται συγκριτικά οι μέθοδοι IVF και ICSI με τις επιπτώσεις τους καθώς και μια αντίστοιχη ανάλυση των γεννήσεων που προέρχονται από φρέσκους και κατεψυγμένους κύκλους εμβρυομεταφορών.

Πρώτα γίνεται αναφορά στις βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις όπως είναι το χαμηλό βάρος γέννησης, η προωρότητα και τα μικρά/μεγάλα για την ηλικία κύησης έμβρυα. Σε επίπεδο μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων αναλύονται παράγοντες όπως ο νευροαναπτυξιακός, οι μαθησιακές δυσκολίες και η γλωσσική ικανότητα, ο αυτισμός και η εμφάνιση άσθματος που θεωρούνται από τους πιο βασικούς τομείς. Γίνεται δε σύντομη αναφορά και σε άλλους παράγοντες. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι απαιτείται εκτενής έρευνα στο μέλλον για να υπάρξει σαφής συσχετισμός. Ο επίλογος της εργασίας συνοψίζει τα ανωτέρω ευρήματα, τη θέση του συγγραφέα ως προς αυτά, προτάσεις για μελλοντικά έρευνα, καθώς επίσης και τα κενά που υπάρχουν στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Η επιλογή του θέματος έγινε λόγω του ενδιαφέροντος για τον συγκεκριμένο τομέα και λόγω της επαγγελματικής ενασχόλησης στον χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής τα τελευταία τρεισήμισι έτη, με στόχο την βαθύτερη θεωρητική κατανόηση της καθημερινής πρακτικής.

1. Ιστορική Αναδρομή

Η ιστορία της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έθεσε τον θεμέλιο λίθο της στις αρχές του 1890, όπου για πρώτη φορά αναφέρθηκε η περίπτωση εμβρυομεταφοράς σε κουνέλια από τον Καθηγητή Walter Hearn στο Πανεπιστήμιο του Cambridge της Αγγλίας. Αυτό συνέβη πολλά χρόνια προτού ξεκινήσει να μελετάται η εφαρμογή της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στον ανθρώπινο πληθυσμό.¹ Ωστόσο κοντά στο 1959 γίνεται πλέον αδιαμφισβήτητο γεγονός από τον Chang ότι η Εξωσωματική Γονιμοποίηση μπορεί να αποδώσει κύηση σε θηλαστικά όντα (κουνέλια). Συγκεκριμένα τα προσφάτως ωορρηκτικά ωάρια κουνελιού γονιμοποιήθηκαν στο εργαστήριο με επεξεργασμένο σπέρμα και με τη μέθοδο αυτή «άνοιξε» ο δρόμος για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.²

Από το αυτό το σημείο και έπειτα όλοι οι ειδικοί των κλάδων της εμβρυολογίας και της ανατομίας θέτουν τις βάσεις για τα μελλοντικά επιτεύγματα. Προχωρώντας στις επόμενες δεκαετίες, το 1961 αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Palmer στη Γαλλία η λήψη ωαρίων λαπαροσκοπικά. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1965 ο Robert Edwards μαζί με τους Georgeanna και Howard Jones στο John Hopkins στις Ηνωμένες Πολιτείες αποπειράθηκαν να γονιμοποιήσουν ανθρώπινα ωάρια στο εργαστήριο – in vitro.³

Το 1973 καταγράφηκε η πρώτη εγκυμοσύνη από την ερευνητική ομάδα του Monash από τους καθηγητές Carl Wood και John Leeton στην Μελβούρνη, η οποία δυστυχώς κατέληξε σε πρόωρη αποβολή.⁴ Εν συνεχεία, το 1976 δημοσιεύτηκε μια αναφορά από τους Steptoe & Edwards για μια έκτοπη κύηση που ήταν αποτέλεσμα εμβρυομεταφοράς εμβρύου στο στάδιο της πρώιμης βλαστοκύστης.⁵ Το 1978 περιγράφονται οι πρώτες διεγέρσεις με την χρήση της κιτρικής κλομιφαίνης.⁶

Το πρώτο παιδί που γεννήθηκε με τη χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η Louise Brown, χρονολογείται το 1978, όπου προήλθε από έναν φυσικό κύκλο χωρίς να γίνει διέγερση των ωοθηκών. Το εν λόγω ζευγάρι, η Λέσλι και ο Τζον Μπράουν ήταν ένα νεαρό ζευγάρι από το Μπρίστολ που για εννιά χρόνια προσπαθούσαν ανεπιτυχώς να κάνουν παιδιά. Τότε η λήψη του ωαρίου έγινε λαπαροσκοπικά και η γονιμοποίηση του έγινε στο εργαστήριο από τον Καθηγητή Ρόμπερτ Έντουαρντς, ο οποίος τιμήθηκε με [βραβείο Νόμπελ](#) το 2010. Αφότου γονιμοποιήθηκε, το ζυγωτό άρχισε να διαιρείται και στη συνέχεια μεταφέρθηκε στην μήτρα της Λέσλι. Το μωρό τους, ένα υγιέστατο κοριτσάκι, γεννήθηκε στις 25 Ιουλίου του 1978.⁷



Εικόνα 1- Πρωτοσέλιδο της εφημερίδας Daily Mail – Louise Brown, το πρώτο «παιδί του σωλήνα»

Την επόμενη χρονιά, το 1979, ξεκίνησε η υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων από τους Pez et al. όπου παρουσίασαν μια αξιολογη συσχέτιση μεταξύ των υπερηχογραφικών και των λαπαροσκοπικών ευρημάτων.⁸ Δύο χρόνια αργότερα, το 1980, καταγράφηκε και η πρώτη γέννηση υγιούς παιδιού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση στην Αυστραλία από την ομάδα του Monash, ενώ το 1981 οι Howard και Georgeanna Seegar Jones ανακοινώνουν την γέννηση του πρώτου μωρού μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό το πρώτο μωρό που προήλθε από εξωσωματική γονιμοποίηση, επετεύχθη με την χρήση της hMG (human menopausal gonadotropin) – μενοτροπίνης.⁹ Την ίδια χρονιά παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Wood και τους συνεργάτες του η σταθερή αναρρόφηση υπό τον έλεγχο του ποδιού με ελεγχόμενη πίεση, με σκοπό την συλλογή των ώριμων ωοθυλακίων και την γονιμοποίηση τους in vitro.¹⁰ Σταδιακά η κιτρική κλομφαίνη σε συνδυασμό με την hMG εισήχθησαν στα πρωτόκολλα θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Από εκεί και στο εξής άρχισαν να καταγράφονται γεννήσεις παιδιών προερχόμενων από θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και σε άλλες χώρες της Ευρώπης, όπως Γαλλία, Σουηδία, Αυστρία, Αγγλία.¹¹

Γύρω στο 1983 εμφανίζεται στο προσκήνιο και το ζήτημα της δωρεάς ωαρίου. Συγκεκριμένα η ομάδα του Monash είχε την πρώτη επιτυχημένη κύηση με ωάρα δότης σε μια γυναίκα χωρίς ωοθήκες. Αυτό επετεύχθη δημιουργώντας έναν τεχνητό καταμήνιο κύκλο στην δέκτρια ωαρίων , ενώ στη συνέχεια βρισκόταν από ειδική ορμονική αγωγή υποστήριξης έως την 10^η εβδομάδα κύησης.¹²

Τα επόμενα χρόνια και ως σήμερα συνεχίστηκε η ανακάλυψη και εξέλιξη διαφόρων μεθόδων, όπου όλες σκοπό είχαν την επίτευξη μιας κύησης καθώς και τη γέννηση ενός υγιούς παιδιού.

2. Υπογονιμότητα

Ως υπογονιμότητα, ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού για τεκνοποίηση μετά την πάροδο τουλάχιστον ενός έτους, κατά το οποίο υπήρχαν ελεύθερες τακτικές σεξουαλικές επαφές. Ωστόσο για να είναι αξιόπιστη αυτή η διάγνωση, κατά τη διάρκεια του έτους θα πρέπει να υπήρχαν επαφές τις ημέρες που θα μπορούσε να επιτευχθεί η σύλληψη – λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ημέρες πιθανής ωοθυλακιορρηξίας καθώς και την βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων. Εφόσον δεν επιτευχθεί κύηση με την πάροδο ενός έτους ελεύθερων επαφών, θα πρέπει να αρχίσει η διερεύνηση της γονιμότητας του ζευγαριού. Το χρονικό αυτό πλαίσιο μπορεί να αυξηθεί εάν πρόκειται για ζευγάρια νεαρής ηλικίας αλλά και να βραχυνθεί σε ηλικίες άνω των 35 ετών ή εάν υπάρχει κάποιο πολύ πιθανό αίτιο υπογονιμότητας βάσει ιστορικού.¹³ Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες το 8-12% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας φαίνεται ότι θα χρειαστεί κάποια μορφή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Βέβαια τα ποσοστά αυτά διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Για παράδειγμα, σε κάποιες χώρες της Δυτικής Αφρικής έχουν καταγραφεί ποσοστά μέχρι και 50% ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στις Δυτικοευρωπαϊκές χώρες είναι γύρω στο 12%. Η υπογονιμότητα είναι ένα σημαντικό, πολύπλευρο ζήτημα παγκοσμίως, του οποίου ο επιπολασμός αυξάνεται τόσο στις χώρες υψηλού όσο και στις χαμηλού εισοδήματος. Οι λόγοι είναι πολυάριθμοι και ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ των περιοχών του κόσμου, αλλά ο τρόπος ζωής και διατροφής, οι επιδημικές λοιμώξεις και οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες αποτελούν μείζονα καθοριστικό παράγοντα στα περισσότερα γεωγραφικά πλάτη. Παράγοντες που επηρεάζουν από κοινού και τα δύο φύλα είναι ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, η υπερπρολακτιναιμία, οι διαταραχές της λειτουργίας των κροσσών, η ινοκυστική νόσος, οι φλεγμονές και οι συστηματικές παθήσεις. Επιπρόσθετα η παρουσία πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας, συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, ενδομητρίωσης, ινομυωμάτων της μήτρας καθώς και ενδομήτριου πολύποδα μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την γυναικεία γονιμοποιητική ικανότητα. Όσο για την ανδρική υπογονιμότητα, συνήθως οφείλεται σε ορχικά αίτια (που προκαλούν διαταραχές στην λειτουργία των όρχεων) και μεταορχικά αίτια (που αφορούν σε ανωμαλίες της εκφορητικής οδού του σπέρματος και την εκσπερμάτιση).¹⁴

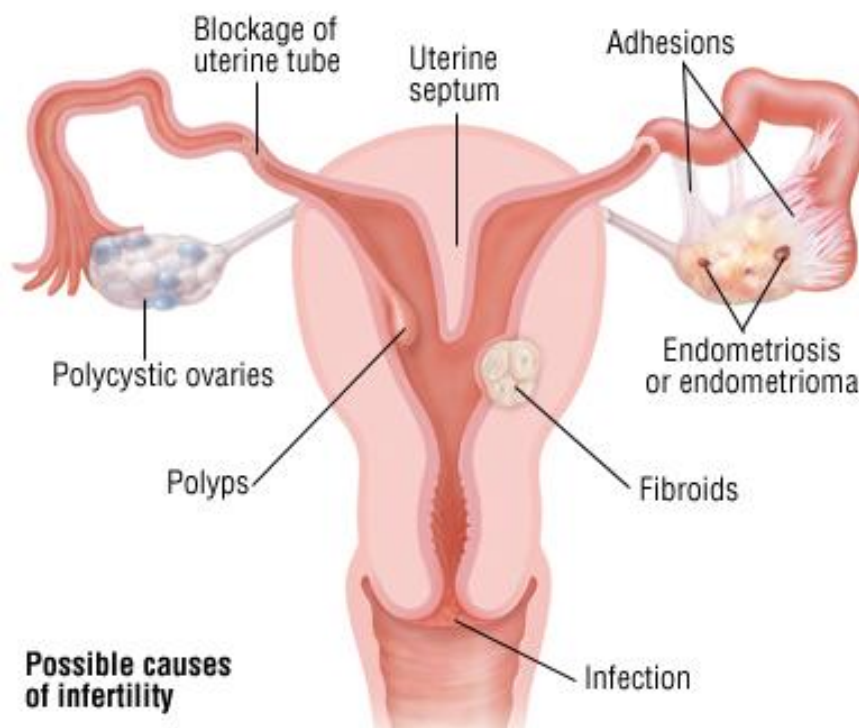
Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή (χωρίς ιστορικό κύησης σε κανένα μέλος του ζευγαριού) και δευτεροπαθή (με ιστορικό κύησης) και μπορεί να

οφείλεται σε έναν ή και περισσότερους παράγοντες που αφορούν στην γυναίκα, στον άνδρα ή και στους δυο.¹³ Η αναγνώριση της αιτίας αναζητείται στο ζευγάρι ως μονάδα και όχι χωριστά στον κάθε σύζυγο. Διεθνής μελέτες έδειξαν ότι ποσοστό 40% των περιστατικών υπογονιμότητας οφείλονται στον γυναικείο παράγοντα, 40% στον ανδρικό και 20% οφείλεται σε μικτά αίτια (γυναικείας και ανδρικής προέλευσης). Διαφορετικές υποθαλαμικές, υποφυσιακές, θυρεοειδικές, επινεφριδιακές και ωθητικές διαταραχές μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα. Επίσης, ένα ποσοστό 30-50% ζευγαριών παρουσιάζουν ανεξήγητη υπογονιμότητα ,όρος που χρησιμοποιείται όταν δεν υφίσταται κάποιο ξεκάθαρο αίτιο υπογονιμότητας.¹⁵ Αυτή είναι διάγνωση «εξ αποκλεισμού» στην οποία καταλήγει ο θεράπων ιατρός όταν έχουν γίνει όλες οι απαραίτητες εξετάσεις και δεν είναι δυνατό να δοθεί κάποια εξήγηση όσο το ζευγάρι συνεχίζει να μη μπορεί να συλλάβει μετά από δυο έτη σεξουαλικών επαφών χωρίς προφύλαξη.¹⁶ Το αίτιο μπορεί να βρίσκεται σε κάποιον από τους παραπάνω παράγοντες που αναφέρθηκαν , ωστόσο τα μέσα διερεύνησης που υπάρχουν στη διάθεση μας μπορεί να μην είναι ικανά να το εντοπίσουν, καθώς η διαταραχή μπορεί να βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο.¹³

2.1 Διερεύνηση Γυναικείας Υπογονιμότητας

Ο γυναικείος παράγοντας ευθύνεται για το 40% των υπογόνιμων ζευγαριών. Η γυναικεία υπογονιμότητα , σε γενικές γραμμές , μπορεί να ταξινομηθεί σε διαταραχές της γεννητικής οδού χωρίς να υπάρχουν διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας και σε διαταραχές του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωθήκες καθώς και των ενδοκρινών αδένων που τον επηρεάζουν γεγονός που συνεπάγεται έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας. Τα αίτια επίσης της γυναικείας υπογονιμότητας οφείλονται σε ενδομητρίωση (με ποσοστό 35%) , πολυκυστικές ωθήκες , πρόωρη εμμηνόπαυση, φλεγμονές και ανατομικές ανωμαλίες του σώματος της μήτρας (σε ποσοστό 20%) ,σακχαρώδης διαβήτης και ανοσολογικές διαταραχές (10%). Προς αντιμετώπιση αυτού του φαινομένου σήμερα υπάρχουν αρκετά μέσα με τα οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί η υπογονιμότητα εφόσον γίνει μια τεκμηριωμένη τελική διάγνωση. Για αυτό το σκοπό υπάρχουν διάφορες μέθοδοι ελέγχου, κάποιες από τις οποίες – γυναικογραφία , εμφυσύσεις και σαλιγγοσκόπηση- αναφέρονται μόνο για ιστορικούς λόγους εφόσον έχουν αντικατασταθεί από μεθόδους που δίνουν πιο σαφή

και εύχρηστα αποτελέσματα. Μια σύντομη ανασκόπηση των πιο διαδεδομένων μεθόδων ακολουθεί παρακάτω.^{17,83}



Εικόνα 2 - Πιθανές αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας

2.1.1 Υστεροσαλπιγγογραφία

Σαλπιγγογραφία ονομάζεται η ακτινογραφία του τραχήλου, του σώματος της μήτρας και των σαλπίγγων. Με τη μέθοδο αυτή, μέσω του τραχήλου, διοχετεύεται σκιαγραφική ουσία στην ενδομητρική κοιλότητα και από εκεί στις σάλπιγγες και λαμβάνονται ακτινογραφίες που απεικονίζουν τον ενδοτράχηλο, την κοιλότητα της μήτρας, τον αυλό των σαλπίγγων και τη διάβαση της σκιαγραφικής ουσίας από τα σαλπιγγικά στόμια στην περιτοναϊκή κοιλότητα.¹⁸ Κατά την εξέταση αυτή ανευρίσκονται επίσης τυχόν ανατομικές παθολογικές καταστάσεις του τραχήλου ή και της μήτρας όπως ενδομητρικές συμφύσεις, πολύποδες ή ινομώματα ενώ διαπιστώνονται και εκ γενετής ανωμαλίες της μήτρας (δίκερος, διδελφός ή μονοκέρατη).¹⁷ Επιπλέον, από την υστεροσαλπιγγογραφία μπορεί να πιθανολογηθεί η ύπαρξη περικωδωνικών συμφύσεων. Εκτιμάται ότι ένα ποσοστό της τάξεως του 30% των προβλημάτων γονιμότητας στις γυναίκες οφείλεται σε σαλπιγγικό παράγοντα. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι το ιστορικό εξωμήτριου κύησης, ρήξη σκωληκοειδούς απόφυσης, ιστορικό σαλπιγγίτιδος ή προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων.¹³

2.1.2 Λαπαροσκόπηση

Πρόκειται για επέμβαση η οποία τελείται υπό γενική αναισθησία με σκοπό τον έλεγχο της κοιλιακής χώρας χρησιμοποιώντας ειδικό οπτικό όργανο, το λαπαροσκόπιο. Με τη μέθοδο αυτή ο ιατρός έχει τη δυνατότητα να ερευνήσει όλη την άνω και κάτω κοιλία, τα εσωτερικά γεννητικά όργανα, την ύπαρξη ή μη ενδομητρίωσης, κύστεων των ωοθηκών, ινομυωμάτων της μήτρας ή γενετικών ανωμαλιών αυτής. Επίσης, μέσω της έγχυσης κυανού του μεθυλενίου υπάρχει η δυνατότητα ελέγχου βατότητας των σαλπίγγων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η λαπαροσκόπηση δεν αντικαθιστά την υστεροσαλπιγγογραφία καθώς η μεν λαπαροσκόπηση διερευνά επιφάνειες ενώ η δε υστεροσαλπιγγογραφία κοιλότητες.¹⁷

2.1.3 Υστεροσκόπηση

Αποτελεί εξέταση η οποία τελείται υπό γενική αναισθησία με ένα ειδικό οπτικό όργανο, το υστεροσκόπιο, το οποίο είναι κατάλληλο για τον έλεγχο της κοιλότητας της μήτρας. Ωστόσο δεν αποτελεί αναγκαστική εξέταση ούτε αντικαθιστά την σαλπιγγογραφία. Κατά την υστεροσκόπηση ο ιατρός έχει τη δυνατότητα να κάνει επεμβάσεις όπως η διόρθωση διαφράγματος μήτρας, η λύση ενδομητρικών συμφύσεων ή αφαίρεση ενδομητρικών πολυπόδων και υποβλενογονίων ινομυωμάτων της μήτρας.¹⁷

2.1.4 Έλεγχος θρομβοφιλίας

Σε περιπτώσεις αποτυχίας των μεθόδων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, και ιδιαίτερα σε επαναλαμβανόμενες αποτυχίες, είναι συχνή πλέον η τακτική να διερευνώνται και να αντιμετωπίζονται οι μορφές κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας. Ο όρος θρομβοφιλία προσδιορίζει οποιαδήποτε κατάσταση που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Η μικροαγγειακή απόφραξη στον φθαρτό υμένα λόγω θρομβοφιλίας θεωρείται σαν δυνητική αιτία στην αποτυχία εμφύτευση στους κύκλους ART. Παρόλα αυτά τα γεγονότα ότι η οποιαδήποτε μορφή θρομβοφιλίας θεωρείται υποκείμενη αιτία για αποτυχία εμφύτευσης, παραμένει ακαθόριστο. Επομένως ο έλεγχος θρομβοφιλίας στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προκαλεί διχογνωμίες στην ιατρική κοινότητα. Εν τούτοις, ενώ η καθιερωμένη διερεύνηση θρομβοφιλίας δεν υποστηρίζεται, αυτό που απαιτείται είναι η λήψη ενός προσεκτικού και λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού

και μια αξιολόγηση του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια σε κάθε γυναίκα που θα υποβληθεί σε διέγερση ωοθηκών. Αν η αξιολόγηση κινδύνου αποβεί θετική τότε συνιστάται η περαιτέρω διερεύνηση θρομβοφιλίας.¹⁹

2.1.5 Διαταραχές Ωοθυλακιορρηξίας

Οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ευθύνονται περίπου για το 25% των περιπτώσεων υπογονιμότητας. Οι ωοθήκες επιτελούν δύο σημαντικές λειτουργίες, την παραγωγή και περιοδική απελευθέρωση των ωαρίων (ωοθυλακιορρηξία), και την έκκριση στεροειδών ορμονών (οιστραδιόλη, προγεστερόνη και ανδρογόνα). Οι διαταραχές αυτές είναι δυνατό να εκδηλωθούν με ανωμαλίες του εμμηνορρυσιακού κύκλου (αμηνόρροια, αραιομηνόρροια, μηνορραγία κ.α.). Τα χαρακτηριστικά της εμμηνορρυσίας μπορεί, με μεγάλη αξιοπιστία, να βοηθήσουν στη διάγνωση ύπαρξης ή όχι ωοθυλακιορρηξίας. Τα πολύ μικρά ή πολύ μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των εμμηνορρυσιών πιθανολογούν αραιές ωοθυλακιορρηξίες ή τη μη ύπαρξη ωοθυλακιορρηξίας.¹³ Οι βασικές ορμονικές εξετάσεις για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ομαλή λειτουργία των ωοθηκών είναι αυτές της προγεστερόνης, των οιστρογόνων και της προλακτίνης που πρέπει να εκτελούνται οι μεν πρώτες μεταξύ 20^{ης} -22^{ης} μέρας επί εμμηνορρυσιακού κύκλου 28-30 ημερών, της δε προλακτίνης 10-12 μέρες μετά την αρχή της εμμήνου ρύσεως. Τα επίπεδα των ορμονών FSH και LH μετριοούνται στην αρχή του κύκλου και δίνουν ένα δείγμα της ποσότητας και της ποιότητας των ωαρίων που ωριμάζουν στις ωοθήκες. Εάν η ωοθυλακιορρηξία είναι προϊόν διαταραχής του άξονα υποθάλαμου- υπόφυσης λόγω αυξημένων επιπέδων προλακτίνης, υπάρχουν δυο περιπτώσεις. Η πρώτη αφορά σε υψηλά επίπεδα προλακτίνης (<100 ng/ml), χαμηλά ή φυσιολογικά οιστρογόνα και χαμηλή ή ανύπαρκτη προγεστερόνη. Η δεύτερη κατηγορία αφορά ίδιες συνθήκες με την διαφορά ότι τα επίπεδα προλακτίνης υπερβαίνουν τα 100 ng/ml λόγω της ύπαρξης υποφυσιακού αδενώματος.¹⁷

2.1.6 Ενδομητρίωση

Ως ενδομητρίωση ορίζεται η ανάπτυξη του ενδομητρικού ιστού σε άλλα όργανα, κυρίως στην κάτω κοιλία και την πύελο και ανιχνεύεται σε ποσοστό 35% των γυναικών με υπογονιμότητα. Πρωτοεμφανίστηκε όταν ο Αμερικανός γυναικολόγος Sampson παρατήρησε για πρώτη φορά στην δεκαετία του '20 μια κύστη στην

ωοθήκη γεμάτη παλαιό αίμα σε σκούρο καφέ χρώμα, η οποία είναι γνωστή ως σοκολατοειδής κύστη. Η θεωρία υποστηρίζει ότι δημιουργείται από παλινδρόμηση του αίματος της εμμηορρυσίας και εξαιτίας του ότι τα κύτταρα του ενδομητρίου κινούνται μέσω των σαλπίνγων και μεταφέρονται στα όργανα της ευρύτερης κάτω κοιλίας.¹⁷ Συνήθως προκαλεί πόνο στην κάτω κοιλία, δυσμηνόρροια και δυσπαρεύνια και αρκετές φορές δυσκολία στην τεκνοποίηση. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις που είναι εξ' ολοκλήρου ασυμπτωματική.²⁰ Τα συμπτώματα της εμφανίζουν περιοδικότητα γιατί τα ενδομητριωσικά κύτταρα εξαρτώνται άμεσα από τις ορμονικές μεταβολές του γεννητικού κύκλου και αναπτύσσονται κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης με αποτέλεσμα να αιμορραγούν μετά την απόπτωση τους. Μπορεί να διαγνωσθεί με ψηλάφηση των επώδυνων περιοχών πίσω από τη μήτρα ή στα πλάγια αυτής όπου μπορεί να υπάρχουν και ποικίλου βαθμού διογκώσεις. Επειδή η κλινική εικόνα μπορεί να συμπίπτει με αυτή άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως ευερέθιστο έντερο, σκωληκοειδίτιδα ή και άλλα ψυχοσωματικά αίτια, καλό θα είναι να γίνει διαφορική διάγνωση.

Πρώτη διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί το διακολπικό υπερηχογράφημα και η μέτρηση του βιοχημικού CA125. Τιμές >15IU/ml είναι ενδεικτικές της νόσου. Παρόλα αυτά οριστική διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο μέσω λαπαροσκόπησης ή λαπαροτομίας οι οποίες δίνουν τη δυνατότητα να ανιχνευθεί και να αξιολογηθεί η βαρύτητα της νόσου, οπότε και να δοθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Ο θεραπευτικός χειρισμός της ενδομητρίωσης είναι αρκετά δύσκολος, γι' αυτό τόσο οι φαρμακευτικές ουσίες όσο και οι χειρουργικές παρεμβάσεις καθορίζονται βάσει διαφόρων παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες είναι η ηλικία, το στάδιο της πάθησης, το χρονικό πλαίσιο της υπογονιμότητας και τα χαρακτηριστικά των εστιών. Στις μέρες η πιο συνήθης επεμβατική μέθοδος, που έχει αντικαταστήσει την χειρουργική προσέγγιση, είναι ο καυτηριασμός των ενδομητριωσικών, η αφαίρεση των κύστεων και η λύση των συμφύσεων σε συνδυασμό πάντα με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Οι φαρμακευτικές αγωγές του παρελθόντος που περιελάμβαναν χρήση ανδρογόνων ουσιών και δαναζόλης, λόγω παρενεργειών έχουν αντικατασταθεί από ουσίες που μηδενίζουν τη δραστηριότητα GnRH.¹⁷

2.1.7 Ανατομικές Ανωμαλίες

Οι ανατομικές ανωμαλίες ή βλάβες του γεννητικού σωλήνα που εκτείνονται από τη σάλπιγγα μέχρι τη μήτρα και τον κόλπο αποτελούν μια ακόμη σημαντική αιτία για την γυναικεία υπογονιμότητα σε ποσοστό 20%. Επιπλέον μπορεί να προκαλέσουν αυτόματες αποβολές ή πρόωρους τοκετούς. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα προβλήματα αυτά μπορεί να είναι εκ γενετής ή επίκτητα και η αποκατάστασή τους δεν είναι πάντα δυνατή. Ξεκινώντας από τον κόλπο τα πιθανά ευρήματα μπορεί να είναι διαφράγματα ή ουλές ή δυσπαρευνία. Παρόλα αυτά δεν θεωρείται σημαντική η συμμετοχή του κόλπου στα προβλήματα υπογονιμότητας. Ο τράχηλος αντίθετα και η καλή ανατομική και λειτουργική κατάσταση του συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στην επιβίωση των σπερματοζωαρίων. Το σημαντικότερο κομμάτι είναι η τραχηλική βλέννα που εξασφαλίζει τόσο την αποθήκευση όσο και την διέλευση τους προς την κοιλότητα της μήτρας. Είναι σημαντικό να εξετασθεί ο τράχηλος για ύπαρξη χρόνιας τραχηλίτιδας όπως επίσης ορμονικά αίτια, μικροβιακοί παράγοντες, ανοσολογικά προβλήματα και ανατομικές δυσκολίες ίσως παίζουν σημαντικό ρόλο στην υπογονιμότητα. Ενδείκνυται η εξέταση του τραχήλου και της τραχηλικής βλέννας να γίνεται περίπου δυο μέρες πριν την ωοθυλακιορρηξία, μετά από επαφή. Λόγω της πρακτικής δυσκολίας αυτής της μεθόδου μια πιο εξειδικευμένη εξέταση είναι ο έλεγχος αντισπερματικών αντισωμάτων (ASA) στον ορό των δύο συντρόφων ή στο σπερματικό πλάσμα. Αντιμετωπίζονται βέβαια τα παραπάνω με την μέθοδο της ενδομητρικής σπερματέγχυσης με την οποία παρακάμπτεται ο ρόλος του τραχήλου. Περνώντας στο κύριο σώμα της μήτρας, η πρώτη προσέγγιση γίνεται με εξέταση από τον ιατρό (αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση) και υπερηχογράφημα. Σημαντική πληροφορία αποτελεί η ύπαρξη ατροφίας που συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με διαταραχές εμμηνορυσίας ή αμηνόρροια.¹³ Αντικειμενικά υπάρχει διχογνωμία όσον αφορά την επίδραση των ανωμαλιών της μήτρας στην γονιμότητα.²¹ Το πιο σύνηθες αίτιο είναι η ύπαρξη ενδομητρικών συμφύσεων οι οποίες μπορεί να λυθούν υστεροσκοπικά και λαπαροσκοπικά με παράλληλη φαρμακευτική αγωγή. Καταλήγοντας, οι σάλπιγγες επίσης μπορεί να παρουσιάσουν ανατομικές ανωμαλίες με κύρια αίτια τη διόγκωση, τα χλαμύδια και τον γονόκοκκο. Εξετάζονται μέσω της αμφίχειρης γυναικολογικής εξέτασης καθώς και υπερηχογραφικά. Η διαβατότητα των σαλπίγγων και η ενδομητρική κοιλότητα καθώς και συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας εξετάζονται διαμέσου της σαλπιγγογραφίας. Η

συνολική εικόνα της σάλπιγγας συμπεριλαμβανομένων του βλεννογόνου, του μυϊκού τοιχώματος και των κωδωνικών στομιών και η καλή κατάσταση τους εξασφαλίζουν την ομαλή της λειτουργία.¹³

2.1.8 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Γνωστό φαινόμενο που συντελεί στην υπογονιμότητα είναι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Παρά τις προσπάθειες της επιστημονικής κοινότητας να καθορίσουν τα αίτια του συνδρόμου, παραμένει ακόμη και σήμερα άγνωστη η ακριβής αιτία. Το 1935 οι γιατροί Stein & Leventhal περιέγραψαν για πρώτη φορά το σύνδρομο αυτό σε 7 γυναίκες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως παχυσαρκία, υπερτρίχωση, υπογονιμότητα, αραιομηνόρροια και διογκωμένες ωοθήκες.¹⁷ Ανατομικά, ο φλοιός της πολυκυστικής ωοθήκης είναι παχύς λόγω των πολλαπλών ενδιάμεσων άτρητων ωοθυλακίων με διάμετρο 2-5 mm. Παρόλα αυτά η υπερηχογραφική εικόνα δεν είναι αρκετή για να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου, καθώς υπάρχουν μικροπολυκιστικές ή ανωοθυλακιόρρηκτικές ωοθήκες επίσης.¹³ Τη διάγνωση συμπληρώνει ο ορμονολογικός έλεγχος, κατά τον οποίο τα επίπεδα των ανδρογόνων θα βρεθούν αυξημένα, με σχέση 2 προς 1 της LH προς την FSH. Σε μελέτη που έγινε το 2007, φάνηκε ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια κοινή ενδοκρινολογική πάθηση που επηρεάζει γύρω στο 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Μερικά από τα πιο συχνά συμπτώματα είναι διαταραχές του κύκλου, αυξημένη τριχοφυΐα σε ποσοστό 70% , ακμή σε πρόσωπο, θώρακα και πάνω μέρος της πλάτης, αραίωση ή απώλεια στο τριχωτό της κεφαλής (όπως αυτή παρουσιάζεται στους άνδρες), αύξηση βάρους ή δυσκολία στην απώλεια βάρους, σκουρόχρωμο δέρμα ιδιαίτερα στις πτυχές του λαιμού, στη βουβονική χώρα και κάτω από τους μαστούς. Πολλές φορές το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζεται και με άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (πριν τα 40 έτη), υπέρταση, υψηλά επίπεδα LDL και χαμηλά επίπεδα HDL, άπνοια , κατάθλιψη και άγχος και καρκίνο του ενδομητρίου. Το θέμα των πολυκυστικών ωοθηκών συνεχίζει να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα και να διερευνάται προς διάφορες κατευθύνσεις.

2.2. Διερεύνηση Ανδρικής Υπογονιμότητας

Αντίθετα με την διαδεδομένη άποψη ότι ο γυναικείος παράγοντας ευθύνεται κυρίως για την υπογονιμότητα σε ένα ζευγάρι, πρόσφατες έρευνες αποδεικνύουν ότι από το 2004 το ποσοστό ανδρικής υπογονιμότητας που ήταν 12,4% , το 2017 το ποσοστό είχε φτάσει στο 21,3%. Σύμφωνα με στοιχεία του 2015 από όλες τις περιπτώσεις υπογονιμότητας που ανέρχονται σε 8-12% των ζευγαριών σε παγκόσμιο επίπεδο, το 40-50% των περιπτώσεων οφείλονται στον ανδρικό παράγοντα, με ένα 2% αυτού του ποσοστό να αφορά σε άνδρες με χαμηλής ποιότητας σπέρμα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα συνδυασμό από μειωμένη συγκέντρωση και χαμηλή κινητικότητα του σπέρματος και μορφολογικά προβλήματα. Σε γενικές γραμμές παρατηρείται ότι στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες υπάρχουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά ανδρικής υπογονιμότητας καθώς όπως επίσης και διάφορες λοιμώξεις που ευθύνονται κατά μεγάλο ποσοστό για την υπογονιμότητα. Όσον αφορά την ανδρική υπογονιμότητα και τις αιτίες της, οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν βοηθήσει σημαντικά την αντιμετώπιση τους τις τελευταίες δεκαετίες. Ιδιαίτερα έχει συμβάλει ο συνδυασμός της μικρογονιμοποίησης και της κλασσικής εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επιπρόσθετα η μικρογονιμοποίηση που τείνει να γίνει η επιλογή του μέλλοντος, αποτελεί θεραπευτική οδό των έως τώρα δύσκολα θεραπεύσιμων αιτιών, όπως η ανοσολογική υπογονιμότητα, η έντονη ολιγοσπερμία και η αζωοσπερμία. Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί επίσης στις τεχνικές λήψης του σπέρματος και η μικροχειρουργική δίνει τη δυνατότητα να συλλεχθούν σπερματοζώαρια από τους όρχεις ακόμη και στις ιδιαίτερα δύσκολα περιπτώσεις της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Παρά τα ανωτέρω πλεονεκτήματα η αναπαραγωγική δυνατότητα του σπέρματος από άνδρες με προβλήματα κατά τη σπερματογένεση μειώνεται σε προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και οι σχετικές θεραπείες φέρουν αυξημένο κίνδυνο να μεταδώσουν στο έμβryo γενετικές και μεταγενετικές ανωμαλίες. Ως εκ τούτου θα πρέπει να γίνονται προσπάθειες να βελτιωθεί η κατάσταση υγείας των ανδρών πριν την έναρξη του προγράμματος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, επειδή υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος πριν τις μεθόδους ART αυξάνουν τα αποτελέσματα της . Παράλληλα η διαχείριση των περιπτώσεων ανδρικής υπογονιμότητας στα εργαστήρια απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς τα σπερματοζώαρια που συλλέγονται από τους άνδρες με επιβαρυσμένη σπερματογένεση

είναι συνήθως εύθραυστα και απαιτούν ειδική μεταχείριση. Η τήρηση των τεχνικών στα εργαστήρια των μονάδων εξωσωματικής ευρέως, όπως και έλεγχος ποιότητας συνιστώνται προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος καταστροφής της αναπαραγωγικής δυνατότητας του σπέρματος και να μην μειωθούν οι πιθανότητες γέννησης ενός υγιούς μωρού. Η συνηθισμένη τακτική κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας στο ζευγάρι περιλαμβάνει έλεγχο και των δύο συντρόφων από κοινού. Πρώτο βήμα διερεύνησης της ανδρικής υπογονιμότητας αποτελεί το σπερμοδιάγραμμα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η συλλογή σπέρματος γίνεται σε άνδρες ηλικίας άνω των 18, διότι τότε έχει κλινική και βιολογική σημασία. Η συλλογή θα πρέπει να γίνει δια μέσου αυνανισμού μετά από αποχή 2-4 ημερών, κατά προτίμηση στον χώρο του ιατρείου καθώς το δείγμα θα πρέπει να αξιολογηθεί εντός μιας ώρας από την λήψη. Καλό είναι τονιστεί ότι η αποχή δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 ημέρες καθώς μπορεί να αλλοιώσει και να αραιώσει το σπερματικό υγρό.²²

Οι τιμές αναφοράς σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. (2010) είναι²³ :

1. Όγκος : 1.5 ml
2. Αριθμός σπερματοζωαρίων ανα ml : 15.000.000/ml
3. Συνολική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων : 39.000.000
4. Προοδευτική κινητικότητα : 32%
5. Συνολική κινητικότητα : 40%
6. Ζωτικότητα : 58%
7. Φυσιολογικές μορφές : 4%
8. Ph : >7,1
9. Λευκοκύτταρα : <1.0

Σε περίπτωση επανάληψης της εξέτασης, ο απαιτούμενος ενδιάμεσος χρόνος αναμονής είναι ένας με ενάμιση μήνα. Στη συνέχεια θα εξεταστούν τα συγκεκριμένα προβλήματα που οδηγούν στην ανδρική υπογονιμότητα. Αρχικά οι περιπτώσεις διαχωρίζονται πρώτον σε αζωοσπερμία ή βαρεία ολιγοσπερμία (< 5.000.000 /ml) και δεύτερον ολιγοασθενοσπερμία (<15,000,000 /ml και συνολική κινητικότητα <50%). Εκτός από το σπερμοδιάγραμμα, ο έλεγχος της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνει και ορμονικό προσδιορισμό με τη μέτρηση των ορμονών FSH

,LH,PRL ,τεστοστερόνη. Ακόμη μέσω του DNA του σπερματοζωαρίων ελέγχεται η ύπαρξη της κεφαλής του σπερματοζωαρίου , η οποία αποτελεί τον πυρήνα αποθήκευσης του DNA των σπερματοζωαρίων. Σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας γίνεται βιοψία όρχεως που συντελεί στην διαπίστωση ύπαρξης ή μη σπερματικών κυττάρων και διαφόρων γενετικών παθήσεων. Σε συνδυασμό με την βιοψία συνιστάται χρωμοσωματικός και γονιδιακός έλεγχος, με σκοπό την ανίχνευση τυχόν μικροελλείψεων του μικρού σκέλους του χρωμοσώματος Y και την μελέτη μεταλλάξεων των υποδοχέων.

Οι βασικές αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας που αναγνωρίζονται μέχρι στιγμής είναι η δυσλειτουργία των όρχεων, η αποφρακτική ή μη αποφρακτική αζωοσπερμία , η κρυπορχία, ο χαμηλός όγκος σπέρματος, οι συγκολλήσεις σπερματοζωαρίων, η ιδιοπαθής υπογονιμότητα, η κισσοκήλη, η δυσλειτουργία της στύσης και της εκσπερμάτισης, η μη φυσιολογική ρευστοποίηση, οι ενδοκρινείς διαταραχές, η υψηλή πυκνότητα σπέρματος , οι εκ γενετής ανωμαλίες και οι περιβαλλοντικές αιτίες.²³

Σύμφωνα με τον Sherins, 50% των περιπτώσεων της ανδρικής υπογονιμότητας είναι ιδιοπαθείς και σε γενικές γραμμές οι αιτιολογικοί παράγοντες χωρίζονται σε γενετικούς και μη.²⁴ Ανάμεσα στους μη γενετικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνεται η προηγούμενη έκθεση σε ασθένεια, η οποία επηρεάζει την γονιμότητα άμεσα ή έμμεσα. Επιπλέον ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένη βλάβη στον πυρήνα και στο μιτοχονδριακό DNA η οποία βλάπτει την αναπαραγωγική δυνατότητα αυτών των ανδρών. Επίσης η λειτουργία των όρχεων εξαρτάται από τη θερμοκρασία και απαιτεί 2-4 βαθμούς Κελσίου χαμηλότερα από την θερμοκρασία του σώματος.²⁵ Σαν αποτέλεσμα μια εμπύρετη κατάσταση που υπερβαίνει τους 38 βαθμούς Κελσίου μπορεί να επηρεάσει την σπερματογένεση για τους επόμενους έξι μήνες. Άλλες συνθήκες που μπορεί να αποτελέσουν αιτία υπογονιμότητας είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση ουσιών.²²

Ανάλογα με την φύση του προβλήματος η αντιμετώπιση μπορεί να είναι είτε χειρουργική είτε φαρμακευτική, ενώ τα τελευταία χρόνια η λύση πολλές φορές βρίσκεται μέσω μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Intracytoplasmic sperm injection /ICSI- Ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπερματοζωαρίου). Ωστόσο σε αθεράπευτες ή ανεπιτυχείς περιπτώσεις μπορεί να γίνει χρήση σπέρματος δότη ή υιοθεσία.

Συχνή τακτική αποτελεί η κρυοσυντήρηση του σπέρματος. Ενδείκνυται συνήθως σε περιπτώσεις που ο άνδρας πρόκειται να υποβληθεί σε χημειοθεραπείες ή

ακτινοβολίες λόγω καρκίνου ή άλλων μη κακοηθών ασθενειών, που προηγούνται χρονικά της τεκνοποίησης.²⁶ Επίσης ενδείκνυται όταν ο άνδρας πρόκειται να προχωρήσει σε κάποια χειρουργική επέμβαση που ενδεχομένως να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος, όπως η αφαίρεση ενός όρχι με κακοήθεια, η βαζεκτομή (απολίνωση των σπερματικών πόρων) ή η επέμβαση αλλαγής φύλου. Άλλη κατηγορία προς κρυσυντήρηση αποτελούν οι άνδρες με προοδευτική μείωση της ποιότητας του σπέρματος λόγω παθήσεως που εμπεριέχουν τον κίνδυνο ανδρικής υπογονιμότητας, όπως η χρόνια νεφροπάθεια, ο απορυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης, η σκλήρυνση κατά πλάκας, αδένωμα της υπόφυσης, το κρανιοφαρυγγίωμα και το σύνδρομο κενού τουρκικού επιπίου. Μια ακόμη κατηγορία είναι οι παραπληγικοί, στους οποίους το σπέρμα συλλέγεται πλέον χειρουργικά. Ακόμη η δυνατότητα κρυσυντήρησης σπέρματος συνιστάται σε άνδρες που πάσχουν από ψυχογενή απώλεια στύσης, όπου και σε αυτή τη περίπτωση η συλλογή θα γίνει χειρουργικά. Τέλος συνιστάται σε άνδρες που πάσχουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με γοναδοτροπίνες,²⁷

2.3 Ανεξήγητη Υπογονιμότητα

Η ανεξήγητη υπογονιμότητα αποτελεί μια διάγνωση που μπορεί να γίνει αποκλείοντας κοινές αιτίες υπογονιμότητας μέσω βασικών μέσων ανίχνευσης υπογονιμότητας, όπως είναι το σπερμοδιάγραμμα, η αξιολόγηση της ωορρηξίας και ο έλεγχος βατότητας σαλπίγγων.¹⁵ Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί να επηρεάζει περίπου το 50% των ζευγαριών που απευθύνονται σε κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Καθώς λοιπόν αποτελεί μια διάγνωση εξ αποκλεισμού, η θεραπεία της παραμένει σε εμπειρικό επίπεδο.²⁸ Κατά την διαχείριση ενός περιστατικού ανεξήγητης υπογονιμότητας καλό είναι να λαμβάνονται υπ' όψιν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, οι κίνδυνοι και τέλος το κόστος της εκάστοτε θεραπείας. Ιστορικά, φαίνεται να ακολουθείται η λογική βήμα-βήμα στις υπάρχουσες θεραπείες υπογονιμότητας, ξεκινώντας από θεραπείες που είναι λιγότερο επεμβατικές και έχουν χαμηλότερο κόστος ακολουθούμενες προοδευτικά από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εφόσον αποτύχουν οι αρχικές θεραπείες.²⁹

3.Μέθοδοι Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (I.Y.A.)

Μια από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση – in vitro, η οποία είναι η μόνη λύση όταν αποτυγχάνουν οι χειρουργικές μέθοδοι. Δεδομένου ότι 1 στα 6 ζευγάρια αντιμετωπίζει προβλήματα υπογονιμότητας, όλο και περισσότεροι μελλοντικοί γονείς στρέφονται στην I.Y.A. με σκοπό την απόκτηση ενός παιδιού. Η διαδικασία αποτελείται από διάφορα στάδια και εξατομικεύεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τις συνθήκες του εκάστοτε περιστατικού.¹³ Στην παρούσα χρονική στιγμή υπάρχει επαρκής τεχνολογία και τεχνογνωσία για την προσέγγιση και την επιτυχή κατάληξη των μεθόδων αυτών. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να αντιμετωπισθούν επιτυχώς απλά έως και σύνθετα προβλήματα υπογονιμότητας με μεθόδους όπως : ενδομήτρια σπερματέγχυση (Intrauterine insemination -IUI), πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, μικρογονιμοποίηση (ICSI), κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF – in vitro fertilization). Τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν πρόβλημα γονιμότητας έχουν ιδιαίτερα θετική προσέγγιση και η ιατρική κοινότητα συνεχώς ανανεώνει τις μεθόδους αντιμετώπισης ενσωματώνοντας τις πιο πρόσφατες εξελίξεις. Είναι γνωστό και αποδεκτό ότι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αποδίδει περισσότερο με παράλληλη συμβουλευτική υποστήριξη από ειδικούς (ιατρικό προσωπικό ,ψυχολόγοι) , αλλά επίσης και από το ευρύτερο περιβάλλον του ζευγαριού. Στο κεφάλαιο λοιπόν αυτό θα εξετασθούν λεπτομερώς οι διάφορες μέθοδοι I.Y.A. ως προς τον τρόπο διενέργειας τους.

3.1 Ενδομήτρια Σπερματέγχυση (IUI- Intrauterine insemination)

Η πρώτη επίσημη δημοσίευση σε άρθρο σχετικά με την ενδομήτρια σπερματέγχυση έγινε το 1962 από τον Cohen. Έκτοτε η μέθοδος έχει εξελιχθεί με πολλά στοιχεία όπως η επεξεργασία σπέρματος , η παρακολούθηση της ωοθυλακιορρηξίας καθώς και με την πρόκληση αυτής με την χρήση της hCG ή συνδυαστικά με την χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης και άλλων γοναδοτροπίνων. Παρόλο που δεν έχει ταξινομηθεί επισήμως ως μέθοδος ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι ευρέως διαδεδομένη, συχνά σαν μέθοδος εμπειρικής αντιμετώπισης σε μια ευρεία κλίμακα ενδείξεων αρχόμενης υπογονιμότητας. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου εξαρτάται από τον αριθμό θεραπειών σπερματέγχυσης, τις ενδείξεις για τη μέθοδο αυτή, τις βέλτιστες διαδικασίες για την προετοιμασία του σπέρματος, τις μεθόδους και το σωστό χρονικό διάστημα γονιμοποίησης. Επίσης παράλληλα μπορεί να χρειαστεί

έλεγχος της ορμόνης LH με σκοπό την πρόληψη υπερέκκρισης ή ανεπάρκειας αυτής σε κύκλο διέγερσης.

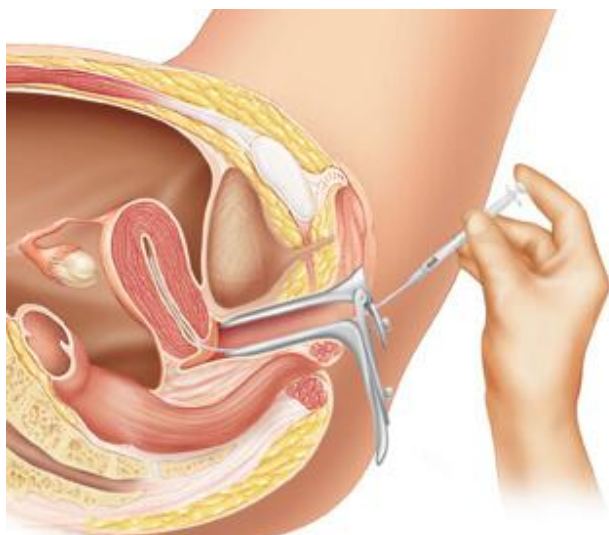
Η λογική που διέπει την διαδικασία της ενδομήτριας σπερματέγχυσης είναι να αυξήσει τα ποσοστά σύλληψης, καθιστώντας εφικτό να φτάσει μεγαλύτερος αριθμός υγιών σπερματοζωαρίων στη θέση γονιμοποίησης. Για παράδειγμα, σε ζευγάρια με τραχηλικό παράγοντα και συγκεκριμένα ασυμβατότητα τραχηλικής βλέννας, το σκεπτικό αντιμετώπισης μπορεί να είναι η παράκαμψη του τραχηλικού στομίου. Η τεχνητή σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση των ωοθηκών συνιστάται σε ένα μεγάλο αριθμό διαγνωστικών περιπτώσεων. Η πιο διαδεδομένη διάγνωση είναι η ανδρική υπογονιμότητα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου απαιτείται η χρήση σπέρματος δότη. Επίσης αποτελεί μέσο αντιμετώπισης σε όλες τις περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας και σε ζευγάρια με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση. Η μέθοδος αντενδείκνυται σε γυναίκες που πάσχουν από ατρησία τραχήλου, τραχηλίτιδες, ενδομητρίτιδα, φραγμένες σάλπιγγες καθώς και στις περισσότερες περιπτώσεις αμηνόρροιας ή σοβαρής ολιγοσπερμίας. Σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της σπερματέγχυσης διαδραματίζει η επεξεργασία του σπέρματος. Αρχικά είναι απαραίτητη η αφαίρεση του πλάσματος από το σπέρμα με σκοπό την αποφυγή συσπάσεων της μήτρας που προκαλούνται από τις προσταγλαδίνες. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η έγχυση μη επεξεργασμένου σπέρματος σχετίζεται με πρόκληση φλεγμονών στην πύελο. Η πιο συχνή μέθοδος επεξεργασίας που χρησιμοποιείται αφορά στην φυγοκέντρηση των σπερματοζωαρίων σε στρώματα διαφορετικής πυκνότητας και έπειτα έκπλυση σε ειδικό καλλιεργητικό μέσο. Σπανιότερα χρησιμοποιείται η μέθοδος swim up, όπου το δείγμα αραιώνεται με καλλιεργητικό υλικό και φυγοκεντρείται και αυτό συμβαίνει διότι δε συνιστάται εάν το σπέρμα έχει χαμηλή κινητικότητα.

Η σπερματέγχυση μπορεί να γίνει στον τράχηλο, στην μήτρα, στο περιτόναιο και στις σάλπιγγες. Ωστόσο η πιο συχνή επιλογή είναι μήτρα (ενδομήτρια σπερματέγχυση) και τελείται με την έγχυση σπερματικού υγρού σε ποσότητα 0,2-0,5 ml με ένα μικρό και εύκαμπτο πλαστικό καθετήρα χωρίς υπερηχογραφική απεικόνιση. Εάν πρόκειται για σαλπιγγική έγχυση, η ποσότητα διαφοροποιείται στα 4 ml με αποτέλεσμα την πιθανότητα μέρος αυτού του όγκου να καταλήξει και στο περιτόναιο. Να σημειωθεί ότι σε περίπτωση που θα γίνει χρήση κατεψυγμένου δείγματος, προτιμάται η ενδομήτρια σπερματέγχυση αντί της ενδοτραχηλικής. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση μπορεί να γίνει σε διάφορους χρόνους γύρω από την ωορρηξία, μια ή περισσότερες

φορές. Το ιδανικότερο χρονικό διάστημα υπολογίζεται ότι είναι 32-36 ώρες μετά την χορήγηση της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Η επιλογή της σωστής χρονικής περιόδου για την διαδικασία της σπερματέγχυσης αποτελεί σημαντικό παράγοντα υψηλών ποσοστών επιτυχίας αυτής.

Σαν διαδικασία μπορεί να γίνει είτε σε φυσικό κύκλο, με απλή παρακολούθηση του καταμήνιου κύκλου, είτε με την χορήγηση αγωγής διέγερσης με σκοπό την ανάπτυξη περισσότερων ωοθυλακίων, ώστε να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά καλής πρόγνωσης. Η διέγερση μπορεί να περιλαμβάνει την χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης (50-100mg ημερησίως από την 5^η έως την 9^η μέρα του κύκλου). Εκεί που αποτυγχάνει η χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης χορηγούνται γοναδοτροπίνες. Αυτές μπορεί να είναι FSH συνδυασμένη με LH, καθαρή FSH ή ανασυνδυασμένη FSH. Παράλληλα με την διέγερση θα πρέπει να γίνεται συστηματικός υπερηχογραφικός έλεγχος των ωοθηκών και μέτρηση επιπέδων των οιστρογόνων που θα πρέπει να συνάδουν με την υπερηχογραφική εικόνα, με σκοπό την αποφυγή υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Όσον αφορά το ποσοστό επιτυχίας της ενδομήτριας σπερματέγχυσης, αυτό πλέον έχει ανέλθει από 5% σε >20% ανά κύκλο, λόγω βελτίωσης στα πρωτόκολλα διέγερσης, στη παρακολούθηση του κύκλου και την αξιολόγηση της καλύτερης χρονικής στιγμής κοντά στην ωορρηξία, στην προετοιμασία του σπέρματος και στην υποστήριξη της ωχρινικής φάσης. Είναι γεγονός ότι η ενδομήτρια σπερματέγχυση έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) όπως χαμηλό κόστος, λιγότερο επεμβατική και μειωμένες πιθανότητες για εμφάνιση επιπλοκών (πολύδυμες κύσεις και σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών). Συμπερασματικά ενώ η σπερματέγχυση αποτελεί μέθοδο πρώτης εκλογής σε περιπτώσεις ήπιας ή ανεξήγητης υπογονιμότητας, δε μπορεί να αντικαταστήσει την αποτελεσματικότητα της εξωσωματικής γονιμοποίησης στην υπογονιμότητα.³⁰



Εικόνα 3 – Διαδικασία

ενδομήτριας σπερματέγχυσης - Intrauterine Insemination © 1998 Tim Peters & Co

3.2 Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας

Από την αρχή της εφηβείας μέχρι και την εμμηνόπαυση, ο εμμηνορρυσιακός κύκλος επηρεάζει την γυναικεία υγεία, διάθεση και καθημερινή ποιότητα ζωής για ένα διάστημα τουλάχιστον 35-40 ετών στον γενικό πληθυσμό. Ο σκοπός του μηχανισμού που βρίσκεται πίσω από την διαδικασία του καταμήνιου κύκλου είναι η δημιουργία των γαμετών και η καλή προετοιμασία του ενδομήτριου περιβάλλοντος για μια ενδεχόμενη εμφύτευση.³¹ Ο ωοθηκικός κύκλος ξεκινάει με την ανάπτυξη και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου, το οποίο έχει ξεκινήσει την πορεία του περίπου τρεις μήνες νωρίτερα με την ωοθυλακιορρηξία. Σε αυτή τη φάση της αρχικής ανάπτυξης του πρωτογενούς ωοθυλακίου παρατηρείται μια συνεχής μιτωτική δράση και αύξηση των κοκκωδών κυττάρων η οποία οφείλεται σε αυξητικούς παράγοντες ανεξάρτητους από τη δράση των γοναδοτροπινών. Μεταξύ αυτών των παραγόντων είναι ο ανάλογος προς την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, αγγειογόνοι παράγοντες, ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια και ο αυξητικός επιδερμικός παράγοντας. Οι γοναδοτροπίνες αντίθετα δρουν αργότερα όταν το εν εξελίξει αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο βρίσκεται στο στάδιο του άντρου. Για την ακρίβεια η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) δρα στα κύτταρα της θήκης και παράγονται ανδρογόνα ενώ η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) είναι υπεύθυνη για την συγκέντρωση ωοθυλακίων από τα οποία ένα ή και δύο θα φτάσουν στο στάδιο της ωοθυλακιορρηξίας. Οι δύο αυτές ορμόνες συνθέτονται και εκκρίνονται από την λεπτίνη, η οποία είναι ορμόνη των λιποκυττάρων. Παρατηρείται

σημαντική αύξηση στα επίπεδα της FSH στην αρχή κάθε γεννητικού κύκλου. Αυτό οδηγεί σε ωρίμανση του ωοθυλακίου, δηλαδή αύξηση του μεγέθους και ανάπτυξη διασυνδέσεων του ωοκυττάρου με τα κοκκώδη κύτταρα που στο μέλλον θα αποκτήσουν το ρόλο των τροφικών οδών. Τα κοκκώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται με μιτώσεις και επιτυγχάνεται η ωρίμανση του ωοθυλακίου. Σε αυτό το στάδιο γίνεται ορατή μια λεπτή μεμβράνη που διαχωρίζει τα κοκκώδη κύτταρα από αυτά που βρίσκονται στο στρώμα της ωοθήκης. Τα κύτταρα του στρώματος, επηρεαζόμενα από την LH, παράγουν ανδρογόνα. Πριν περάσουμε στο επόμενο στάδιο εμφανίζεται και διακρίνεται αγγείωση στα εσωτερικά στρώματα του ωοθυλακίου, η οποία είναι υπεύθυνη για να συνεχίσει να αναπτύσσεται. Είναι σημαντική η μετατροπή στο μικροπεριβάλλον του ωοθυλακίου από ανδρογονικό σε οιστρογονικό έτσι ώστε να υπάρξει πλήρης ωρίμανση του ωοθυλακίου και ρήξη αυτού. Σε περίπτωση που τα επίπεδα της FSH είναι κάτω από τα φυσιολογικά και μέσα στο άντρο δεν υπάρχει κυριαρχία της οιστραδιόλης (E2) αλλά των ανδρογόνων, παρουσιάζονται εκφυλιστικές διαδικασίες, δεν επιτυγχάνεται περαιτέρω ωρίμανση του ωοθυλακίου και αυτό οδηγεί σε ατρησία αυτού. Πρέπει να σημειωθεί ότι από τα ωοθυλάκια που ξεχώρισαν για ωρίμανση, ένα μόνο φτάνει σε ωοθυλακιορρηξία και ονομάζεται κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Αυτό συμβαίνει γιατί, επηρεαζόμενο από την FSH, αναπτύσσει αρωματοποιά ένζυμα στο κοκκώδη κύτταρα γρήγορα και επομένως το περιβάλλον του μετατρέπεται πιο γρήγορα από ανδρογονικό σε οιστρογονικό. Η επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου γίνεται την 5^η με 6^η μέρα του κύκλου. Τέλος το κυρίαρχο ωοθυλάκιο εμποδίζει την εξέλιξη ωρίμανσης των άλλων ωοθυλακίων με μηχανισμούς παρακρινικής δράσης. Σπανιότατα μπορεί να συμβεί παράλληλη ωρίμανση και ωοθυλακιορρηξία δύο ωοθυλακίων.¹³

Σε περίπτωση που υπάρχουν διαταραχές στην ωρίμανση του ωοθυλακίου ή και άλλα προβλήματα υπογονιμότητας που έχουν αναφερθεί παραπάνω, υπάρχει η λύση στις μεθόδους ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Για να επιτευχθεί η αύξηση ποσοστών κυήσεων χρησιμοποιήθηκαν ειδικά φαρμακευτικά σκευάσματα, έτσι ώστε να προκληθεί ταυτόχρονη ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων. Σαν αποτέλεσμα δημιουργήθηκαν διάφορα σχήματα διέγερσης των ωοθηκών. Αρχικά η φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν η κιτρική κλομιφαίνη και στη συνέχεια προστέθηκε και ο συνδυασμός κιτρικής κλομιφαίνης και ανθρώπινων εμμηνοπαυσιακών γοναδοτροπινών (hMG=FSH+LH) ή μόνο γοναδοτροπινών. Η λογική πίσω από τις γοναδοτροπίνες αποτελούσε μια πιο φυσιολογική προσέγγιση στην ωοθηκική

διέγερση. Επίσης με τη βοήθεια της βιοτεχνολογίας έχει παρασκευαστεί ανασυνδυασμένη FSH. Το αρχικό σχήμα ωοθηκικής διέγερσης με κιτρική κλομιφαίνη, ήταν η χορήγηση 100 mg ημερησίως για 5 ημέρες και συγκεκριμένα από την 2^η έως και την 6^η ημέρα του κύκλου. Επίσης χορηγούνταν 2 έως 4 αμπούλες ημερησίως Hmg την 6^η ημέρα του κύκλου μέχρι και την ημέρα χορήγησης hCG(ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη). Το αποτέλεσμα ήταν ότι ενώ υπήρχε ταυτόχρονη ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων δεν είχε επιτευχθεί διατήρηση των κυήσεων, καθώς 25% κατέληγαν σε αποβολές, με πιθανή αιτία την ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης και την πτωχή ανάπτυξη του ενδομητρίου. Ως εκ τούτου επιχειρήθηκε η αποκλειστική χρήση Hmg και αργότερα καθαρής FSH ή ανασυνδυασμένης Rfsh και είχε καλύτερα αποτελέσματα. Με αυτό το σχήμα η ωοθηκική διέγερση ξεκινούσε την 2^η ή την 3^η μέρα του κύκλου με 2 έως 4 αμπούλες γοναδοτροπίνης ανά ημέρα. Η παρακολούθηση της διέγερσης γινόταν με μέτρηση της οιστραδιόλης και παράλληλο υπερηχογραφικό έλεγχο από την 5^η ή 6^η ημέρα της χορήγησης των γοναδοτροπινών. Αυτό συνεχιζόταν μέχρι την ημέρα της χορήγησης της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης για την τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων. Σε προχωρημένη παραγωγική φάση, δηλαδή στην 10^η ημέρα του κύκλου, υπήρχε καθημερινός έλεγχος της έκκρισης της ενδογενούς LH καθώς και της προγεστερόνης. Η αναγκαιότητα της μέτρησης αυτής βρίσκεται στην διαπίστωση ενδεχόμενης πρώιμης ενδογενούς αιχμής της LH, εφόσον κάτι τέτοιο θα προκαλούσε πρώιμη ωχρινοποίηση και συλλογή ανώριμων ωαρίων. Μετρήσεις έχουν δείξει ότι μια πρώιμη εκκριτική αιχμή της LH θα μπορούσε να συμβεί μέχρι και στο 30% των κύκλων χορήγησης της Hmg. Αυτό συνεπάγεται με ακύρωση του κύκλου διέγερσης λόγω συλλογής ανώριμων ωαρίων. Αντίθετα, εάν χορηγηθεί hCG σε ποσότητα 10.000 IU με την ύπαρξη τουλάχιστον ενός ωοθυλακίου με διάμετρο >16 mm και επίπεδα οιστραδιόλης >600 pg/ml την χρονική στιγμή που πρέπει, τα ωάρια που θα ληφθούν θα είναι ώριμα με μεγαλύτερες πιθανότητες γονιμοποίησης. Αυτό κρίνεται σημαντικό διότι αν η hCG χορηγηθεί νωρίτερα από την ώρα που πρέπει, τα ωάρια που θα ληφθούν θα είναι ανώριμα; εάν δε χορηγηθεί αργότερα, τα ωάρια θα είναι υπερώριμα οδηγώντας και τις δύο περιπτώσεις σε αποτυχία γονιμοποίησης.¹³

3.3 Πρωτόκολλα Διέγερσης

Όπως ήδη αναφέρθηκε η χορήγηση γοναδοτροπινών, σε μορφή υποδόριας ένεση, ήταν μια συνήθης τακτική, αλλά εμφανίστηκαν σημαντικά προβλήματα όπως ομάδες γυναικών που δεν ανταποκρίνονταν στην χορήγηση τους (γνωστές ως poor responders) και κυριότερα το μεγάλο ποσοστό ακυρούμενων κύκλων λόγω πρόωμης αιχμής της LH. Το συγκεκριμένο πρόβλημα αντιμετωπίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλογα της υποθαλαμικής ορμόνης (GnRHa) που έχουν την ιδιότητα να εμποδίζουν την αυτόματη πρόωμη αιχμή της LH. Η χρήση των GnRHa αγωνιστών και ανταγωνιστών οδήγησε σε περαιτέρω αύξηση του ποσοστού επιτυχών εμφυτεύσεων, όπως αντίστοιχα είχε συμβεί όταν η κιτρική κλομιφαίνη αντικαταστάθηκε από τις γοναδοτροπίνες. Σαν αποτέλεσμα η φαρμακευτική διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες συνεχίστηκε καθώς και η λήψη ωοκυττάρων περίπου 36 ώρες μετά την χορήγηση εφάπαξ σε ενέσιμη μορφή της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης, με σκοπό της μίμηση της φυσιολογικής εκκριτικής αιχμής της LH.²¹

Υπάρχουν δύο βασικά πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, με τους όρους μακρύ και βραχύ πρωτόκολλο. Στο βραχύ πρωτόκολλο ακολουθείται χορήγηση των GnRHa την πρώτη ή την δεύτερη μέρα του κύκλου συνδυαστικά με hmg για διάστημα 12 ημερών περίπου σύμφωνα με την εκάστοτε αντίδραση των ωοθηκών. Η χρήση της αρχικής διεγερτικής επίδρασης των GnRHa γίνεται στην υπόφυση. Υπάρχει συνεργασία της υποθαλαμικής ορμόνης και της γοναδοτροπίνης, η οποία οδηγεί στην στρατολόγηση και ανάπτυξη ωοθυλακίων. Η μικρή διάρκεια θεωρείται πλεονέκτημα αυτού του πρωτοκόλλου, αλλά θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό ακύρωσης του κύκλου. Υπάρχει επίσης μικρότερος αριθμός ωαρίων προς γονιμοποίηση και επομένως χαμηλότερα ποσοστά κυήσεων συνολικά, συγκριτικά με το μακρύ πρωτόκολλο.

Στο μακρύ πρωτόκολλο, ο ρόλος των GnRHa είναι σημαντικός τόσο για την αρχική τους διεγερτική δράση στην υπόφυση όσο και για την μετέπειτα κατασταλτική τους δράση. Η χορήγηση τους ξεκινά στο τέλος του προηγούμενου κύκλου ή στην αρχή του νέου. Προκαλείται καταστολή της υπόφυσης μετά από 15 περίπου ημέρες, πράγμα το οποίο αποδεικνύεται από τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης (<40 pg/ml). Σε αυτό το σημείο αρχίζει η χορήγηση γοναδοτροπινών παράλληλα με τη χορήγηση των GnRHa. Όταν τα ωοθυλάκια είναι ώριμα γίνεται επίσης χορήγηση της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης με σκοπό την αντικατάσταση της εκκριτικής αιχμής της LH

του φυσιολογικού κύκλου. Συνολικά, ακολουθώντας αυτό το πρωτόκολλο επιτυγχάνεται καλύτερος προγραμματισμός της λήψης των ωαρίων και μεγαλύτερα ποσοστά γονιμοποίησης αυτών.

Επίσης υπάρχει και το πρωτόκολλο ανταγωνιστή , που είναι αρκετά συχνά χρησιμοποιούμενο στην καθημερινή πρακτική. Στο πρωτόκολλο αυτό η έναρξη χορήγησης γοναδοτροπίνων γίνεται κατά την 2^η ή 3^η μέρα του κύκλου και στην συνέχεια προστίθενται οι ενέσεις ανταγωνιστή όταν τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια έχουν διάμετρο περίπου 14-16 mm , δηλαδή περίπου κατά την 6^η – 7^η μέρα διέγερσης.¹³

Οποιοδήποτε πρωτόκολλο διέγερσης και αν επιλεγεί από τον θεράποντα ιατρό, κρίνεται απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση της ωοθηκικής διέγερσης. Οι μέθοδοι παρακολούθησης είναι διαδοχικά υπερηχογραφικά, παράλληλα με τον προσδιορισμό της οιστραδιόλης στο ορό του αίματος, καθώς επίσης και η μέτρηση συγκέντρωσης της προγεστερόνης.³² Τα κριτήρια που καθιστούν μια διέγερση ικανοποιητική είναι η καθημερινή αύξηση των ωοθυλακίων κατά 2 mm και η καθημερινή αύξηση της E2 κατά 25% τουλάχιστον. Όταν το μεγαλύτερο ωοθυλάκιο φτάσει τα 18 mm και η τιμή της E2 φτάσει μέχρι 600-800 pg/ml χορηγείται η hCG περίπου 32-36 ώρες πριν την συλλογή των ωαρίων. Ακολουθεί μια μέρα χωρίς ενέσεις και την επόμενη προγραμματίζεται η ωοληψία.

Στις μέρες μας η συλλογή ωαρίων γίνεται από τον ιατρό υπό ελαφριά αναισθησία με την βοήθεια μιας βελόνας προσαρμοσμένης στην διακολπική κεφαλή υπερήχου και μετά αναρροφώνται προσεχτικά από τις ωοθήκες και κατόπιν αξιολογούνται στο εργαστήριο. Παράλληλα γίνεται και η λήψη δείγματος σπέρματος από τον σύντροφο/ σύζυγο. Εφόσον πρόκειται για ώριμα ωοθυλάκια η πιθανότητα γονιμοποίησης τους είναι >80%. Για την γονιμοποίηση χρησιμοποιούνται ειδικοί δίσκοι με κατάλληλο καλλιεργητικό μέσο. Θα πρέπει να υπάρχει η ιδανική ωσμωτική πίεση και το Ph του επωαστή σε επίπεδο 7,4. Σε περίπτωση που τα ωάρια δεν είναι αρκετά ώριμα , υπάρχει η δυνατότητα περαιτέρω επώασης και ωρίμανσης τους in vitro. Το σπέρμα που έχει ληφθεί εν τω μεταξύ υπόκειται σε μια διαδικασία επεξεργασίας η οποία αρχίζει με την ρευστοποίηση του σε θερμοκρασία δωματίου για 30 περίπου λεπτά. Όταν το δείγμα είναι έτοιμο εκτιμάται η κινητικότητα και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και κατάλληλο προς γονιμοποίηση θεωρείται το δείγμα που περιέχει 50,000-100,000 σπερματοζωάρια/ml. Τόσο η γονιμοποίηση όσο και οι κυτταρικές διαιρέσεις τελούνται στο κεντρικό τμήμα του καλλιεργητικού δίσκου.¹³

3.4 Εμβρυομεταφορά (Embryotransfer – ET)

Η πρώτη εγκυμοσύνη που προέκυψε μετά από εμβρυομεταφορά κατεψυγμένου/ αποψυγμένου εμβρύου αναφέρθηκε το 1983.³³ Ο αριθμός αυτού του τύπου εμβρυομεταφοράς καθώς και τα ποσοστά εγκυμοσύνης έχουν αυξηθεί από τότε.³⁴ Οι αρχικές συστηματικές αναφορές και μετά-αναλύσεις αναφέρουν ότι τα περιγεννητικά αποτελέσματα είναι καλύτερα σε παιδιά που έχουν προέλθει από εμβρυομεταφορά σε κατεψυγμένο κύκλο (FET- Frozen/Thawd eEmbryotransfer) σε σχέση με αυτά σε φρέσκο κύκλο και αυτά τα παιδιά επίσης έχουν μειωμένο κίνδυνο για προωρότητα και χαμηλό βάρος γέννησης. Δεν υπήρξαν ωστόσο διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά στον κίνδυνο θνησιγένειας και περιγεννητικής θνησιμότητας. Όσο για τα αποτελέσματα που σχετίζονταν με μακροσωμία και μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά, οι περιπτώσεις αυτές δεν διερευνήθηκαν στις συγκεκριμένες μελέτες.³⁵⁻³⁸

Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη με ενημερωμένες συστηματικές αναφορές και μετά-αναλύσεις που αναφέρονται σε 26 μελέτες και περίπου 300,000 τοκετούς επιβεβαιώνει τα ακόλουθα στοιχεία : οι μονήρεις κυήσεις μετά από FET διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο για προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης και μικρό για την ηλικία κύησης έμβρυο σε σχέση με τις γεννήσεις προερχόμενες από εμβρυομεταφορά φρέσκων εμβρύων. Εν τούτοις η ίδια έρευνα κατέληξε ότι οι μονήρεις κυήσεις που προέρχονται από FET είχαν αυξημένο κίνδυνο γέννησης με μεγάλο για την ηλικία κύησης έμβρυο και βάρος γέννησης άνω των 4 κιλών. Δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας μεταξύ των ομάδων κατεψυγμένων και φρέσκων εμβρυομεταφορών αλλά εμφανίστηκε αυξημένος κίνδυνος για υπερτασικές διαταραχές στις κυήσεις μετά από FET.³⁹

Σε κάθε κύκλο μεταφέρονται συνήθως δύο έως τέσσερα έμβρυα μέσα στην κοιλότητα της μήτρας. Στην Ελλάδα, βάσει της ισχύουσας νομοθεσίας που ορίζεται από την Εθνική Αρχή Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, ο αριθμός των εμβρύων προς μεταφορά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα τρία έμβρυα για γυναίκες έως 40 ετών και τα τέσσερα έμβρυα για γυναίκες άνω των 40 ετών. Συνήθως, αν τα έμβρυα δεν είναι τόσο καλής ποιότητας γίνεται μεταφορά περισσότερων για την μεγιστοποίηση των πιθανοτήτων επίτευξης κύησης.³² Μέσα σε διάστημα 48 ωρών μετά την γονιμοποίηση, πρέπει να γίνει μια εκτίμηση της ποιότητας των εμβρύων από τον κλινικό εμβρυολόγο. Τα στοιχεία που αξιολογούνται είναι τα ισομερή βλαστομερίδια και η ταχύτητα των κυτταρικών διαιρέσεων. Εάν τα έμβρυα θεωρηθούν καλής

ποιότητας ο ιατρός προχωρεί στην τοποθέτηση αυτών μέσα στην μήτρα διαμέσου του τραχήλου με την βοήθεια ειδικών καθετήρων. Η γυναίκα προσέρχεται στην μονάδα την καθορισμένη ώρα, χωρίς να είναι νηστική – αφού δε θα λάβει αναισθησία- και μετά την εμβρυομεταφορά παραμένει κλινήρης για λίγη ώρα και στη συνέχεια μπορεί να αναχωρήσει από κανονικά. Υπάρχει αρκετά διαφορά μεταξύ των πιθανοτήτων επιτυχούς γονιμοποίησης (>80%) και επιτυχούς εμφύτευσης (<20%). Τα αίτια για τα μικρά ποσοστά εμφύτευσης μπορεί να είναι τυχόν ανωμαλίες του εμβρύου, όπως χρωμοσωμικές και επίσης χαμηλή ποιότητα ενδομητρίου λόγω της ωοθυλακιωρρηκτικής αγωγής. Στην δεύτερη περίπτωση επιμυκνείται η παραγωγική φάση λόγω της παρατεταμένης οιστρογονικής διέγερσης του ενδομητρίου και την έλλειψη συγχρονισμού της ανάπτυξης του εμβρύου με εκείνης του ενδομητρίου. Το διάστημα μετά την εμβρυομεταφορά η γυναίκα θα πρέπει να ακολουθήσει την φαρμακευτική αγωγή που έχει ορίσει ο θεράπωντας ιατρός. Όσον αφορά στην σωματική της δραστηριότητα, δεν χρειάζεται να παραμείνει κλινήρης, αντίθετα μπορεί να έχει μια ήπια δραστηριότητα χωρίς να είναι ιδιαίτερα κοπιαστική. Περίπου 10 με 12 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά γίνεται η εξέταση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης στο αίμα για να διαπιστωθεί εάν επετεύχθη κύηση. Εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό λαμβάνει οδηγίες από τον ιατρό για την πορεία της φαρμακευτικής της αγωγής.¹³



Εικόνα 4- Στάδια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

3.5 Ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπέρματος - ICSI

Intracytoplasmic Sperm Injection

Η μικρογονιμοποίηση (Intracytoplasmic Sperm Injection –ICSI) εμφανίστηκε στην ιατρική κοινότητα εδώ και περίπου 27 χρόνια και παρά τις επιφυλάξεις που εκφράστηκαν στο ξεκίνημα της, παραμένει στο προσκήνιο των τεχνικών που χρησιμοποιούνται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Η εξέλιξη της μεθόδου από το 1992 έχει μειώσει δραστικά τα προβλήματα υπογονιμότητας προερχόμενα από τον ανδρικό παράγοντα και έχουν επιτευχθεί έκτοτε εκατομμύρια κήσεις ανά τον κόσμο, αναφορικά με ζευγάρια τα οποία ελλείπει της μεθόδου θα ήταν σχεδόν αδύνατο να αποκτήσουν βιολογικά δικό τους παιδί. Ωστόσο η επιλογή του τρόπου γονιμοποίησης που θα επιλεγεί εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από τα αποτελέσματα της εξέτασης σπέρματος. Η σοβαρή ολιγοσπερμία (χαμηλή συγκέντρωση σπέρματος), η ασθενοσπερμία (χαμηλή κινητικότητα) και τερατοσπερμία (ανώμαλη μορφολογία) αποτελούν ένδειξη για τη χρήση του ICSI.⁴⁰ Η μέθοδος έχει αντικαταστήσει τις παλαιότερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, λόγω της ικανότητας της να προσπερνάει την διαφανή ζώνη και την κυτταρική μεμβράνη του ωαρίου και να παρακάμπτει την παρουσία αντισπερματικών αντισωμάτων, την δυσλειτουργία του άκρου του σπερματοζωαρίου καθώς επίσης και τα προβλήματα κινητικότητας του σπέρματος.⁴¹

Το ICSI αφορά στην έγχυση ενός και μόνο σπερματοζωαρίου μέσα στο ωκύτταρο. Οι δυνατότητες που προσφέρει η μέθοδος ICSI καλύπτουν μια ευρεία κλίμακα, από την χρήση των σπερματοζωαρίων με χαμηλή κινητικότητα μέχρι τους γαμέτες που έχουν συλλεχθεί μικροχειρουργικά από την επιδιδυμίδα και το όσχεο των αζωοσπερμικών ασθενών.⁴²⁻⁴⁴ Εκτός του ανδρικού παράγοντα, μια πρόσθετη εφαρμογή του ICSI αφορά τις περιπτώσεις γυναικών με λίγα ωάρια. Επιπρόσθετα, η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης χρησιμοποιείται και για την γονιμοποίηση ήδη κρυοσυντηρημένων ωαρίων, καθώς η διαδικασία κρυοσυντήρησης μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμη εξωκύτωση των φλοιωδών κόκκων και σκλήρυνση της διαφανούς ζώνης του ωαρίου, εμποδίζοντας έτσι τα σπερματοζωάρια να επιτελέσουν την φυσιολογική διείσδυση.⁴⁵⁻⁴⁸ Σαν μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προτιμάται ώστε να αποφευχθεί η πολυσπερμία και να γονιμοποιηθούν όσο το δυνατόν περισσότερα ωάρια. Επιπλέον η επιλογή ενός μεμονωμένου σπερματοζωαρίου μειώνει σημαντικά την πιθανότητα μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

όπως HIV, HBV, HCV, μεταξύ άλλων. Επίσης η μέθοδος δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία ανώριμων γαμετών, όπως για παράδειγμα όταν πρόκειται για σπερματοζωάρια που προέρχονται απευθείας από την επιδιδυμίδα ή το όσχεο, όπου συχνά χαρακτηρίζονται από ατελή μαστίγια και υποανάπτυκτη κυτταρική μεμβράνη.⁴⁹⁻⁵⁰ Το ποσοστό επιτυχούς γονιμοποίησης μέσω της μεθόδου ICSI κυμαίνεται μεταξύ 70-80% μέσω σπερματοζωαρίων προερχόμενων από εκσπερμάτιση ανεξάρτητα με την λειτουργικότητα του σπέρματος, αν πρόκειται βέβαια για βιώσιμο λειτουργικό γαμέτη. Μόνο σε 3-5% των περιπτώσεων έχουμε αποτυχία γονιμοποίησης η οποία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους. Κατά κύριο λόγο η αιτία είναι η έλλειψη συγχρονισμού ωρίμανσης του πυρήνα στο κυτταρόπλασμα ή η ανικανότητα του αρσενικού γαμέτη να γονιμοποιήσει. Σε περιπτώσεις όπου δεν επιτυγχάνεται η μικρογονιμοποίηση, διερευνώνται οι μηχανισμοί που καθορίζουν την ενεργοποίηση του ωαρίου όπου φαίνεται ότι ένα ανώριμο ωάριο δεν αντιδρά ακόμη και σε ένα πλήρως ενεργό σπερματοζωάριο. Ένα πλεονέκτημα που παρέχει η τεχνική της μικρογονιμοποίησης είναι η εξισορρόπηση ανάμεσα σε ένα μεμονωμένο αρσενικό και θηλυκό γαμέτη, η οποία είναι απαραίτητη για την κατανόηση συγκεκριμένων πλευρών της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης. Είναι γεγονός ότι η μέθοδος ICSI θα συνεχίσει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τώρα και μακροπρόθεσμα. Αποκτά δε ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις που αφορούν σε θεραπείες στα μιτοχόνδρια των ωαρίων ή σταδιακά σε χρήση των κυττάρων του σπέρματος που παράγονται μέσω σπερματογένεσης in vitro ή ακόμα και νέο-γαμετογένεσης από βλαστοκύτταρα.⁵¹



Εικόνα 5 – Απεικόνιση του ICSI

3.6 Προεμφυτευτική Διάγνωση (Preimplantation Genetic Diagnosis PGD)

Η προεμφυτευτική διάγνωση έκανε την εμφάνιση της στις αρχές της δεκαετίας του 1990, η χρήση της τεχνικής έχει καθιερωθεί ως κομμάτι της αναπαραγωγικής ιατρικής σε πολλές χώρες. Η προεμφυτευτική διάγνωση επινοήθηκε και εφαρμόζεται με σκοπό να βοηθήσει τους μελλοντικούς γονείς, που έχουν υψηλά ποσοστά μετάδοσης κάποια σοβαρής μονογονιδιακής μετάλλαξης, να αποκτήσουν υγιή παιδιά.⁵² Σύντομα η προεμφυτευτική εφαρμόστηκε και σε ζευγάρια όπου ο ένας σύντροφος ήταν φορέας κάποια χρωμοσωμικής ανωμαλίας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενες αποβολές ή σε γέννηση παιδιού με ειδικές ανάγκες.⁵³⁻
⁵⁴ Στην ουσία προβλέπεται η υγεία του εμβρύου μέσω βιοψίας του ωαρίου, κάποιου βλαστομεριδίου ή της βλαστοκύστης. Ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου για να αποκλειστεί η μετάδοση φυλοσύνδετου νοσήματος αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα. Η διαδικασία αυτή γίνεται με μικροχειρουργική τεχνική όταν υπάρχουν 8 έως 16 κύτταρα, έτσι ώστε να αποκλειστούν περαιτέρω προβλήματα στην ανάπτυξη του εμβρύου. Στο υλικό του βλαστομεριδίου ανιχνεύονται γενετικά νοσήματα με δύο μεθόδους: η πιο πρόσφατη είναι η μέθοδος PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) ενώ παλαιότερα χρησιμοποιούνταν η μέθοδος FISH (φθορίζων in situ

υβριδισμός). Επίσης μια ασφαλέστερη μέθοδος είναι η συλλογή κυττάρων, όταν το έμβρυο βρίσκεται στο στάδιο της βλαστοκύστης, από την τροφοβλάστη. Παρόλα αυτά η υπεροχή της ασφάλειας του εμβρύου από την παραπάνω μέθοδο χάνεται λόγω του χαμηλού ποσοστού κήσεων εξαιτίας της μεταφοράς εμβρύων σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης συνδυαστικά με μη συγχρονισμό της καταλληλότητας του ενδομητρίου.¹³ Συνιστάται η προεμφυτευτική διάγνωση στις ακόλουθες κατηγορίες : φορείς φυλοσύνδετων νοσημάτων, φορείς μονογονιδιακών διαταραχών (κυστική ίνωση, μεσογειακή αναιμία, μυϊκή δυστροφία κ.ά.) , άτομα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γυναίκες ηλικίας άνω των 35, γυναίκες με συνεχόμενες αποβολές και τέλος γυναίκες με τουλάχιστον μια αποτυχημένη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τέλος είναι σκόπιμο να αναφέρουμε ότι αν δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης κάποιου φυλοσύνδετου νοσήματος, η επιλογή φύλου δεν στηρίζεται νομικά ή και ηθικά.⁵⁵

3.7 Δωρεά Ωαρίου

Η δωρεά ωαρίου αναφέρεται σε μια θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης κατάλληλη για γυναίκες που βρίσκονται σε πρόωρη εμμηνόπαυση, έχουν ανεπαρκή λειτουργία των ωοθηκών, έχουν ιστορικό χειρουργικής αφαίρεσης των ωοθηκών, φέρουν γενετικά νοσήματα, αλλά και σε γυναίκες με πολλαπλές αποτυχίες εξωσωματικής. Τα ωάρια από δότριες γονιμοποιούνται με το σπέρμα του συζύγου/ συντρόφου ακριβώς όπως σε έναν συνηθισμένο κύκλο εξωσωματικής και στη συνέχεια γίνεται η εμβρυομεταφορά με ένα ή δύο έμβρυα.¹³ Μέχρι το 1983 εφαρμόζονταν τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης σαν θεραπευτική αγωγή για παθήσεις των σαλπίνγων, επομένως οι γυναίκες που είχαν αδυναμία παραγωγής ωοθυλακίων δεν είχαν την δυνατότητα αποτελεσματικών θεραπειών υπογονιμότητας. Τον Δεκέμβριο όμως της ίδιας χρονιάς μια εικοσιπεντάχρονη ασθενής με δευτεροπαθή αμμηνόρροια και πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια ήταν η πρώτη που με τη χρήση δανεικού ωαρίου έφερε στον κόσμο ένα υγιές μωρό. Ο υπεύθυνος γιατρός ήταν ο Peter Renu από την ομάδα του Monash στην Αυστραλία, προχώρησε σε γονιμοποίηση ενός μόνο ωαρίου που είχε δωριθεί από μια εικοσιεννιάχρονη ασθενή, η οποία ήδη βρισκόταν σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης λόγω σαλπιγγικού παράγοντα. Το ωάριο γονιμοποιήθηκε με το σπέρμα του συζύγου της δέκτριας και το έμβρυο στη συνέχεια μεταφέρθηκε στην μήτρα όπου και εξελίχθηκε σε μια

τελειόμηνη επιτυχή κύηση.⁵⁶ Έκτοτε τα στατιστικά στοιχεία της δωρεάς ωαρίων μέχρι το 2013 δείχνουν ότι πάνω από 200,000 παιδιά έχουν γεννηθεί σε πρώην άτεκνες οικογένειες. Συγκεκριμένα στην Αμερική το 93% των κλινικών εξωσωματικής παρέχουν τη μέθοδο της δωρεάς ωαρίων. Σε γυναίκες άνω των 40 ετών που έχουν κάνει εξωσωματική γονιμοποίηση με δανεικό ωάριο τα ποσοστά δείχνουν επιτυχία 49,4-50%, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα αυτών που έκαναν εξωσωματική με δικά τους ωάρια όπου είχαν ποσοστό επιτυχίας 0-23,6%.⁵⁷ Οι δότριες ωαρίων είναι συνήθως 21-34 ετών και επιλέγουν οικειοθελώς να κάνουν δωρεά του γενετικού τους υλικού. Σύμφωνα με τη νομοθεσία της εκάστοτε χώρας διατηρούν ή όχι την ανωνυμία τους. Σε κάποιες χώρες όπως η Γερμανία η μέθοδος αυτή δεν επιτρέπεται. Ανωνυμία χρησιμοποιείται στις εξής χώρες : Ελλάδα, Ιταλία, Γαλλία , Ουγγαρία, Πολωνία , Πορτογαλία, Σλοβενία και Ισπανία. Αντίθετα η ταυτότητα της δότριας γίνεται γνωστή στις ακόλουθες χώρες : Αυστρία, Φινλανδία, Ολλανδία ,Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο. Τέλος στο Βέλγιο υπάρχει η δυνατότητα επιλογής ανωνυμίας ή μη από τη δότρια.⁵⁸ Η δότρια πριν ενταχθεί σε πρόγραμμα διέγερσης ωοθηκών πρέπει να υποβληθεί σε μια σειρά εξετάσεων που έχουν οριστεί από το νόμο. Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει λοιμώδη νοσήματα όπως HIV, ηπατίτιδες Β και C , σύφιλη και χλαμύδια, γονιδιακό έλεγχο κυστικής ίνωσης, έλεγχο καρυότυπου και εύθραυστου Χ. Παράλληλα γίνεται πλήρης καταγραφή ιατρικού ιστορικού καθώς και αξιολόγηση της γενικότερης πνευματικής και σωματικής κατάστασης. Οι δότριες υποβάλλονται σε διέγερση ωοθηκών σύμφωνα με το πρωτόκολλο που θα ορίσει ο θεράπωντας ιατρός και στη συνέχεια γίνεται η συλλογή των ωαρίων με τη διαδικασία της ωοληψίας όπως έχει προαναφερθεί. Η επίτευξη εγκυμοσύνης με τη χρήση ωαρίων δότριας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες χωρίς η ηλικία της δέκτριας να είναι ένας από αυτούς. Τα ποσοστά επιτυχίας που έχουν συλλεχθεί από τον SART(Society for Assisted Reproductive Technology) και το CDC(Centers for Disease Controls) για το 2014 δείχνουν ένα ποσοστό γέννησης ανά εμβρυομεταφορά της τάξεως του 53% όταν πρόκειται για κύκλο με φρέσκα ωάρια. Περνώντας στην λήπτρια ωαρίων, θα πρέπει και αυτή να αξιολογηθεί μέσα από μια σειρά ελέγχων. Αρχικά γίνεται μια ολοκληρωμένη καταγραφή ιατρικού ιστορικού και από τα δύο μέλη του ζευγαριού που συμπεριλαμβάνει ομάδα αίματος και rhesus και έλεγχο λοιμωδών νοσημάτων. Ακόμη γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος στην λήπτρια με σκοπό την αξιολόγηση της μητρικής κοιλότητας. Αν η λήπτρια είναι άνω των 45 ετών συνιστάται ακόμη

καρδιολογικός έλεγχος. Επίσης εάν επιτευχθεί κύηση, θα πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση καθώς σε αυτές τις ηλικίες η κύηση θεωρείται υψηλού κινδύνου. Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν φρέσκα ωάρια δότριας, τότε η προετοιμασία ενδομητρίου της λήπτριας θα πρέπει να συγχρονιστεί με την διέγερση της δότριας ώστε να γίνει η εμβρυομεταφορά την κατάλληλη χρονική στιγμή. Εφόσον η λήπτρια έχει κανονικό καταμήνιο κύκλο χρησιμοποιείται φαρμακευτική αγωγή ώστε να κατασταλούν οι ωοθήκες και η έμμηνος ρύση προσωρινά. Στη συνέχεια όταν η δότρια αρχίσει την φαρμακευτική αγωγή διέγερσης ωοθηκών, η λήπτρια θα πρέπει να ξεκινήσει αγωγή με οιστρογόνα με σκοπό τη προετοιμασία του ενδομητρίου. Σε περίπτωση χρήσης κατεψυγμένων πλέον εμβρύων, η φαρμακευτική διαδικασία παραμένει ίδια χωρίς βέβαια να υπάρχει ανάγκη συγχρονισμού δότριας – λήπτριας. Το έμβryo μεταφέρεται στην μήτρα της λήπτριας τρεις με πέντε μέρες μετά την γονιμοποίηση είτε πρόκειται για φρέσκο είτε για κατεψυγμένο έμβryo. Η ορμονολογική υποστήριξη της λήπτριας συνεχίζεται μέχρι να γίνει η εξέταση κύησης. Εάν επιτευχθεί κύηση η φαρμακευτική αγωγή συνεχίζεται για το 1^ο τρίμηνο της κύησης.⁵⁹

3.8 Παρένθετη Μητρότητα

Σε περιπτώσεις που μια γυναίκα θέλει να κυοφορήσει αλλά αυτό δεν είναι εφικτό λόγω προβλημάτων υγείας ή ανατομικών ανωμαλιών, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις υστερεκτομής, καρδιακών παθήσεων, καρκίνου ή και άλλων νοσημάτων, έρχεται να δώσει τη λύση η παρένθετη μητρότητα. Ο όρος παρένθετη μητρότητα αφορά σε επιλογή μιας γυναίκας που είναι ικανή να κυοφορήσει το έμβryo που θα προέρχεται βιολογικά από το αιτούμενο ζευγάρι και θα έχει γονιμοποιηθεί σε συνθήκες *in vitro*.

Το 1985, στην κλινική Mt. Sina στην πόλη Κλίβελαντ των ΗΠΑ, ανακοινώθηκε η πρώτη επισήμως καταχωρημένη εγκυμοσύνη στον κόσμο μέσω παρένθετης μητρότητας,⁶⁰ όπου και γεννήθηκε ένα υγιές μωρό τον Απρίλιο του 1986.⁶¹ Σε αυτή τη περίπτωση το ζευγάρι επέλεξε τη μέθοδο της παρένθετης μητρότητας λόγω μαιευτικής υστερεκτομής. Εάν η παρένθετη μητρότητα αποτελέσει μέθοδο εκλογής για το ζευγάρι υπάρχει συγκεκριμένη διαδικασία που ακολουθείται. Αρχικά, το ζευγάρι ακολουθεί διαδικασίες τυπικής εξωσωματικής γονιμοποίησης όπως έχει προαναφερθεί και κατόπιν τα έμβρυα που έχουν προκύψει διατηρούνται στην

κρυοσυντήρηση μέχρι να βρεθεί η κατάλληλη παρένθετη μητέρα και να γίνουν οι απαραίτητες νομικές και ιατρικές διεργασίες. Επιπρόσθετα θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν δανεικά ωάρια εάν τα ωάρια της βιολογικής μητέρας δεν είναι κατάλληλα προς γονιμοποίηση. Ο νόμος προβλέπει τα γονιμοποιημένα ωάρια να είναι ξένα ως προς την παρένθετη μητέρα.

Η αρχική προσέγγιση αφορά στην πλήρη ενημέρωση όλων των εμπλεκόμενων μερών για να γνωρίζουν απόλυτα την εξέλιξη. Επίσης σε αυτό το στάδιο αρμόδιος δικηγόρος αναλαμβάνει να εξηγήσει στο ζευγάρι και στην υποψήφια παρένθετη μητέρα το νομικό πλαίσιο έτσι ώστε να είναι σαφή τα δικαιώματα καθώς και οι υποχρεώσεις των δύο πλευρών. Παράλληλα η υποψήφια παρένθετη μητέρα υποβάλλεται σε ιατρικές εξετάσεις σύμφωνα με το άρθρο 4 Ν. 3305/2005 και σε ενδελεχή ψυχολογικό έλεγχο για να αξιολογηθεί η καταλληλότητα της να κυφορήσει και η κατάσταση της υγείας της. Στη συνέχεια συντάσσεται ιδιωτικό συμφωνητικό μεταξύ ζευγαριού και παρένθετης και κατόπιν αφού δοθεί η απαραίτητη δικαστική άδεια μπορεί να προχωρήσει η διαδικασία της εμβρυομεταφοράς. Τα πιο σημαντικά νομικά στοιχεία που αφορούν στην παρένθετη μητρότητα είναι ότι η παρένθετη μητέρα θα πρέπει να παραιτηθεί από όλα τα γονικά δικαιώματα του παιδιού να υποχρεούται να είναι από 21 έως 35 ετών. Η παρένθετη μητέρα μπορεί να είναι φίλη ή και άγνωστη ως προς το ζευγάρι και η αποζημίωση που θα λάβει ορίζεται από τον νόμο.

Ο θεσμός της παρένθετης μητρότητας, σχεδόν άγνωστος πριν την τελευταία 15ετία στην Ελλάδα, κερδίζει έδαφος όλο και περισσότερο λόγω του ότι θεωρείται μια ασφαλής λύση τεκνοποίησης. Επίσης στη χώρα μας το νομικό πλαίσιο είναι αρκετά ευέλικτο σε σχέση με άλλες χώρες όπου είναι πολύ πιο σύνθετο ή απαγορεύεται εντελώς, όπως σε Γαλλία, Γερμανία, Αυστρία.⁶²

3.9 Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών αποτελεί μια επιπλοκή που πιθανόν να εμφανιστεί μετά από κάποια θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το σύνδρομο εκδηλώνεται με μια σειρά από συμπτώματα τα οποία αποτελούν συνέπεια της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας μετά τη δράση της hCG.⁶³ Το σύνδρομο ταξινομείται σε τρεις τύπους – ήπιο, μέτριο και σοβαρό - ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων που θα εμφανιστούν, της υπερηχογραφικής εικόνας και των εργαστηριακών εξετάσεων. Ο ήπιος τύπος του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών

εμφανίζεται με κοιλιακή διάταση, ήπιο κοιλιακό άλγος και μέγεθος ωοθήκης <8εκ. Ο μέτριος τύπος φέρει μέτριο κοιλιακό άλγος, πιθανά ναυτία και/ή εμετό και μέγεθος ωοθήκης 8-12εκ. Ο σοβαρός τύπος τέλος αποτελείται από διογκωμένες ωοθήκες (>12εκ), παρουσία πολλών κύστεων στις ωοθήκες, ασκίτη και ορισμένες φορές υπεζωκοτική και/ή περικαρδιακή συλλογή.⁶⁴ Κατά τη διάρκεια που το σύνδρομο εξελίσσεται, η θεραπεία του αφορά στην αντιμετώπιση ουσιαστικά των συμπτωμάτων και στην καταγραφή των ζωτικών σημείων της ασθενούς. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών στο υπογόνιμο ζευγάρι, ο θεράπων ιατρός πριν επιλέξει το κατάλληλο πρωτόκολλο διέγερσης, μπορεί να λάβει υπ' όψιν του δείκτες όπως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών καθώς και τα ωοθυλακικά αποθέματα (μέσω μέτρησης της αντιμυλλέριου ορμόνης)⁶³

Σκοπός – Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία σκοπό έχει την βιβλιογραφική έρευνα σχετικά με την διαχείριση των κυήσεων που προκύπτουν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, λόγω της ταχύτατης εξέλιξης που παρουσιάζεται στον τομέα αυτό και της αναγκαιότητας για ενημέρωση. Για αυτό τον λόγο αναφέρθηκε αρχικά το θέμα της υπογονιμότητας για τον γυναικείο και τον ανδρικό παράγοντα. Στη συνέχεια διερευνήθηκαν οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Κεντρικό άξονα της βιβλιογραφικής έρευνας αποτέλεσε η παρακολούθηση και διαχείριση της επερχόμενης κύησης, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις πιθανές επιπλοκές και την παθογένεια τους. Επίσης διερευνήθηκαν οι περιγεννητικές επιπλοκές που αφορούν στη μητέρα και το νεογνό και ακολούθησαν τα τελικά συμπεράσματα. Μελετήθηκαν βάσεις δεδομένων όπως NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) , PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) , ESHRE (<https://www.eshre.eu/>) , WHO (<https://www.who.int/>) , ASRM (<https://www.asrm.org/?vs=1>). Από την ανασκόπηση προέκυψαν 172 βιβλιογραφικές αναφορές συμπεριλαμβάνοντας επίσης και αναφορές του τρέχοντος έτους.

4. Κύηση και Παρακολούθηση

Αναμφισβήτητα κάθε εγκυμοσύνη θεωρείται σημαντική είτε πρόκειται για αυτόματη σύλληψη είτε πρόκειται για κύηση προερχόμενη από εξωσωματική γονιμοποίηση. Παρόλα αυτά υπάρχουν σημαντικές διαφορές και ορισμένοι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν όταν αναφερόμαστε σε μεθόδους εξωσωματικής. Ακολουθεί μια σύντομη αναφορά των παραγόντων αυτών και στη συνέχεια μια λεπτομερής ανάλυση τους. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες αφορούν την ηλικία, τις αποβολές, τις πολύδυμες κύσεις, τις μαιευτικές επιπλοκές, τις γενετικές ανωμαλίες.

Όσον αφορά τον παράγοντα ηλικία είναι ευρέως γνωστό ότι η ηλικία των γυναικών που συλλαμβάνουν μέσω μεθόδων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproduction Technologies – ART) είναι αισθητά μεγαλύτερη από αυτήν των γυναικών που συλλαμβάνουν φυσιολογικά. Αυτός και μόνο ο παράγοντας αποτελεί βασικό αίτιο για την αύξηση των περιστατικών που εμφανίζουν επιπλοκές στην μητέρα και στο έμβρυο. Επίσης υπάρχουν συχνότερες αναφορές αποβολών σε εγκυμοσύνες προερχόμενες από ART συγκριτικά με τις αυτόματες κύσεις.⁶⁵

Σε σχέση με τις πολύδυμες κύσεις, παρατηρείται ότι αποτελούν μια «επιπλοκή» των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καθώς συναντώνται σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με τις αυτόματες πολύδυμες κύσεις. Το βασικό κλινικό πρόβλημα που προκύπτει από μια πολύδυμη κύηση είναι το αυξημένο ποσοστό των πρόωρων τοκετών και η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου. Και οι δυο αυτοί παράγοντες συντελούν στο αυξημένο ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας. Εξετάζοντας στη συνέχεια το θέμα των μαιευτικών επιπλοκών, είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να εμφανιστούν στις κύσεις μετά από IVF περιστατικά όπως αιμορραγίες πρώτου τριμήνου, υπέρταση της κύησης, προδρομικός πλακούντας, πρόωρος τοκετός, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, ενδομήτριος θάνατος και καισαρική τομή. Λόγω αυτού χρειάζεται αυξημένη προσοχή και φροντίδα από τον θεράποντα όσον αφορά στην διαχείριση αυτών των κύσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένας πρόσθετος παράγοντας είναι η εμφάνιση γενετικών ανωμαλιών σε έμβρυα που συλλαμβάνονται μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης και ICSI, τα οποία διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο για μια γενετική ανωμαλία σε σχέση με αυτά που συλλαμβάνονται αυτόματα. Πιθανοί παράγοντες για τα παραπάνω είναι η αυξημένη ηλικία των γονέων, η χρήση της μεθόδου ICSI σε περιπτώσεις ανδρικού

παράγοντα υπογονιμότητας, η έκθεση του εμβρύου σε μηχανικές, θερμικές και χημικές διαδικασίες, αποδεικτικά στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές αποτύπωσης των γονιδίων, όπως το σύνδρομο Beckwith Wiemann και τέλος η κρυοσυντήρηση των εμβρύων μπορεί θεωρητικά να αυξήσει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών. Πέρα από όλα τα παραπάνω δεν πρέπει να υποτιμάται και ο ψυχολογικός παράγοντας. Είναι γεγονός ότι τα ζευγάρια που ακολουθούν μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σχέση με αντίστοιχα του γενικού πληθυσμού έχουν πολύ μεγαλύτερο άγχος για το αν θα γεννηθεί μωρό που θα επιβιώσει. Τα ευρήματα αυτά συνιστούν συμβουλευτική καθοδήγηση στα ζευγάρια που υπόκεινται σε διαδικασίες εξωσωματικής.⁶⁶

4.1 Παρακολούθηση της κύησης

Καθώς οι κυήσεις που προέρχονται από μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης, συχνά αποτελούν κυήσεις υψηλού κινδύνου θα πρέπει να υπάρχει καλή επικοινωνία μεταξύ του θεράποντα ιατρού και του ζευγαριού. Υπάρχει η ανάγκη για τη σύσταση μιας ομάδας ειδικών για την φροντίδα και την παρακολούθηση της εγκύου και του εμβρύου, όπως και για την επίλυση του εκάστοτε προβλήματος με σκοπό να νιώθει η γυναίκα άνετα καθ' όλη την διάρκεια της προγεννητικής περιόδου.⁶⁶

4.2 Παρακολούθηση του εμβρύου κατά το πρώτο τρίμηνο

Περίπου 14 ημέρες από την εμβρυομεταφορά εάν είναι θετική η εξέταση της β – χοριακής γοναδοτροπίνης , τότε η επιβεβαίωση της θέσης εμφύτευσης γίνεται μέσω υπερηχογραφικού ελέγχου το συντομότερο δυνατό με σκοπό να αποκλειστεί το ενδεχόμενο έκτοπης κύησης , καθώς αποτελεί συχνό γεγονός στα υπογόνιμα ζευγάρια και μια έγκαιρη διάγνωση προλαμβάνει περαιτέρω χειρουργικές διαδικασίες . Πολύ υψηλές τιμές β- χοριακής υποδηλώνουν την ύπαρξη πολύδυμης κύησης, ενώ αντίθετα οι οριακές τιμές σηματοδοτούν είτε μια αποτυχημένη εμφύτευση είτε έκτοπη κύηση, όπου και στις δυο περιπτώσεις χρειάζεται στενή παρακολούθηση. Σε αυτό το στάδιο, ο μόνος τρόπος παρακολούθησης είναι η μέτρηση των επιπέδων της β –χοριακής , τα οποία πρέπει να διπλασιάζονται κάθε 48 ώρες.

Καθώς έχει το ποσοστό των εμβρυομεταφορών με έμβρυα στο στάδιο της βλαστοκύστης, όλο και συχνότερη γίνεται η εμφάνιση μονοζυγωτικών διδύμων. Απαιτείται αυξημένη προσοχή έτσι ώστε να υπάρξει άμεση παρέμβαση τη σωστή

στιγμή που θα οδηγήσει στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Από την στιγμή που θα επιβεβαιωθεί υπερηχογραφικά η ύπαρξη ενδομήτριας κύησης, αρχίζει η τυπική παρακολούθηση του εμβρύου για την ανίχνευση τυχόν ανωμαλιών. Πιο συγκεκριμένα, ο έλεγχος αναφέρεται στο υπερηχογράφημα Α επιπέδου που γίνεται μεταξύ 11 – 13 εβδομάδων και 6 ημερών κατά το οποίο ελέγχονται τα εξής: αυχενική διαφάνεια, τα επίπεδα ελεύθερης β χοριακής γοναδοτροπίνης και πρωτεΐνης άλφα. Εάν τα αποτελέσματα δείξουν υψηλά ποσοστά εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών, τότε θα πρέπει να παρέχεται η δυνατότητα επεμβατικού ελέγχου μέσω της λήψης χοριακών λαχνών.

Όσον αφορά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο η παρακολούθηση του εμβρύου μετά από εξωσωματική δεν διαφέρει πολύ από την παρακολούθηση αυτών από αυτόματη σύλληψη. Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα υπερηχογραφήματα Β επιπέδου, μεταξύ 20 και 24 εβδομάδων όπου γίνεται λεπτομερής ανατομικός έλεγχος του εμβρύου, καθώς και το υπερηχογράφημα ανάπτυξης – Doppler που γίνεται μεταξύ 28 – 34 εβδομάδων.⁶⁶

4.3 Παρακολούθηση και ορμονική υποστήριξη της εγκύου

Ο καταμήνιος κύκλος κάθε γυναίκας αποτελείται από διάφορες φάσεις. Μετά την ωορρηξία αρχίζει η ωχρινική φάση η οποία διαρκεί μέχρι την επόμενη έμμηνου ρύση. Αυτό που απομένει από το ωορρηκτικό θυλάκιο στην ωοθήκη είναι ένα κίτρινο σωματίδιο που ονομάζεται ωχρο σωματίο. Το ωχρο σωματίο παράγει διάφορες ορμόνες συμπεριλαμβανομένης και της προγεστερόνης η οποία ενεργοποιεί την δημιουργία του ενδομητρίου έτσι ώστε να είναι υποδεκτικό σε ενδεχόμενη εμφύτευση. Σε θεραπείες υπογονιμότητας που γίνεται χρήση κλασσικής εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) ή μικρογονιμοποίηση (ICSI) η υπόφυση της γυναίκας απευαισθητοποιείται καθώς χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Το αποτέλεσμα μιας τέτοιας διέγερσης είναι πιο ώριμα ωάρια, τα οποία μπορούν να συλλεχθούν και να γονιμοποιηθούν in vitro. Σε περίπτωση όμως συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών μπορεί να προκληθεί ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, καθώς το ωχρο σωματίο δεν είναι ικανό να παράγει επαρκή ποσότητα προγεστερόνης.

Καθώς τα χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης μπορεί να μειώσουν τις πιθανότητες επιτυχούς εμφύτευσης, η ωχρινική φάση υποστηρίζεται φαρμακευτικά εξωγενώς μέσω από του στόματος χορήγησης, ενδοκολπική ή ενδομυϊκή χορήγηση.

Συγκεκριμένα χορηγείται ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, που ενεργοποιεί την παραγωγή προγεστερόνης ή GnRH (gonadotropin-releasing hormone) αγωνιστές. Οι αγωνιστές ενεργοποιούν την παραγωγή της ορμόνης GnRH, που με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για την θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), οι οποίες ενεργοποιούν την ωορρηξία και την δημιουργία του ωχρού σωματίου. Θεωρείται λοιπόν ότι ο ρόλος των GnRH αγωνιστών είναι η επαναφορά των επιπέδων της LH και η φυσική υποστήριξη της ωχρινικής φάσης.⁶⁷ Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η προετοιμασία του ενδομητρίου ώστε να γίνει υποδεκτικό για το έμβρυο, ξεκινάει κατά την παραγωγική φάση (από την έμμηνο ρύση μέχρι την ωορρηξία) και ολοκληρώνεται με την ωχρινική φάση (από την ωορρηξία μέχρι την έμμηνο ρύση). Αν και υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία ως προς τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης, οι περισσότεροι ιατροί ακολουθούν εμπειρικά την έναρξη χορήγησης προγεστερόνης αμέσως μετά την συλλογή των ωοθυλακίων και εφόσον επιτευχθεί κύηση η αγωγή συνεχίζεται μέχρι και την 10^η εβδομάδα κύησης, με πιθανότητα να συνεχιστεί έως και την 12^η. Αυτό συμβαίνει καθώς η προγεστερόνη αποτελεί ένα ασφαλές φάρμακο κατά την κύηση, με ελάχιστες παρενέργειες. Η παραπάνω πρακτική είναι διαδεδομένη καθώς τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα δείχνουν ότι έτσι μεγιστοποιούνται οι πιθανότητες επιτυχίας. Εν συνεχεία λοιπόν με το πέρας του πρώτου τρίμηνο η παρακολούθηση των κυήσεων από εξωσωματική δεν διαφέρει από τις αυτόματες κυήσεις. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου γίνεται κλινική και υπερηχογραφική αξιολόγηση του μήκους του τραχήλου γύρω στην 14^η εβδομάδα με σκοπό να αξιολογηθούν παράγοντες κινδύνου όπως εκ γενετής δυσπλασίες της μήτρας, προηγούμενες αποβολές δεύτερου τριμήνου και πολύδυμη κύηση. Συνιστάται η επιμελής φροντίδα των IVF περιστατικών από τον θεράποντα χωρίς να χαρακτηρίζονται εύκολα με τον όρο «πολύτιμη κύηση». Ταυτόχρονα, λαμβάνοντας υπ όψιν τις επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν, είναι απόλυτα απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τους, με κύριο γνώμονα πάντα την υγεία της μητέρας και του εμβρύου.⁶⁶

4.4 Περιγεννητικές Επιπλοκές

Όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα η ηλικία της γυναίκας που ενδιαφέρεται να ενταχθεί σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης με σκοπό την τεκνοποίηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου όσο αυξάνεται. Υπάρχει μεγάλος αριθμός

συγκριτικών μελετών που επαληθεύουν τα παραπάνω.⁶⁸ Παρατηρείται επίσης ότι στις σύγχρονες κοινωνίες, ο μέσος όρος ηλικίας της μητέρας για την πρώτη εγκυμοσύνη αυξάνεται συνεχώς κυρίως για κοινωνικούς λόγους. Σαν αποτέλεσμα η ηλικία των ζευγαριών που αναζητούν την εξωσωματική γονιμοποίηση ως μόνη λύση τεκνοποίησης αυξάνεται επίσης. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι όλο και συχνότερα ότι οι γυναίκες αποκτούν το πρώτο τους παιδί σε ηλικία 35 ετών και άνω. Παρόλο που τα ποσοστά επιτυχίας μιας εξωσωματικής δείχνουν ηλικιακή πτώση παρόμοια με αυτήν μιας αυτόματης σύλληψης, υπάρχει η τάση να πιστεύεται ότι με την χρήση των μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να αντιστραφούν.⁶⁹ Παράλληλα, ζευγάρια μεγαλύτερης ηλικίας που απευθύνονται σε θεραπείες εξωσωματικής γίνονται συχνά αποδέκτες δανεικών ωαρίων. Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος να εμφανιστεί υπέρταση κύησης σε ποσοστό 16-40% των περιπτώσεων, ιδιαίτερα εφόσον πρόκειται για πρωτοτόκες.⁷⁰ Σε ηλικίες άνω των 30 είναι ξεκάθαρα μεγαλύτερο το ποσοστό επιτυχίας όταν έχει γίνει χρήση ωαρίων δότριας, αλλά ταυτόχρονα το ποσοστό τείνει να μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία της δέκτριας. Πρόσφατα στοιχεία μας δείχνουν ότι οι παραλήπτες δανεικών ωαρίων έχουν σταθερά αποτελέσματα εγκυμοσύνης πριν την ηλικία των 45, ενώ μετά την ηλικία αυτή υπάρχει μικρή μεν αλλά σταθερή και στατιστικά σημαντική πτώση.⁷¹

4.5 Πολύδυμες Κυήσεις

Μια διαδικασία που εμπεριέχεται στην εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών η οποία οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού των πολύδυμων κυήσεων σε σχέση με τις αυτόματες συλλήψεις. Αυτό συμβαίνει διότι μεταφέρονται περισσότερα από ένα έμβρυο στην ενδομήτρια κοιλότητα. Αυτά τα ποσοστά μπορούν να περιοριστούν υιοθετώντας την τακτική της εκλεκτικής μεταφοράς ενός εμβρύου (elective Single Embryotransfer – eSET) περιορίζοντας έτσι τις αρνητικές επιπτώσεις των πολύδυμων κυήσεων, εν τούτοις σε κάποιες χώρες τα ποσοστά πολύδυμων κυήσεων παραμένουν υψηλά. Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία που δημοσιεύτηκαν από το HFEA (Uk Human Fertilization and Embryology Authority) 19.8% των γεννήσεων από IVF στην Αγγλία το 2011 αφορούσαν σε πολύδυμες κυήσεις.⁷² Αντίθετα στη Σουηδία το αντίστοιχο ποσοστό κατά την ίδια περίοδο ήταν 4.9% καθώς προτιμάται ιδιαίτερα η τακτική του eSET.⁷³ Στοιχεία που αφορούν την ίδια χρονική περίοδο του 2011 δείχνουν ότι το ποσοστό

19,2% πολύδυμων κυήσεων κυριαρχεί σε όλη την Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική⁷³, ενώ στον Καναδά αυξάνεται στο 20,5%.⁷⁴ Ο λόγος που υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον ως προς τα ποσοστά των πολύδυμων κυήσεων είναι ότι μπορεί να επιφέρουν αρκετές επιπτώσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Στην μητέρα οι επιπτώσεις αυτές μπορεί να συμπεριλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση της κύησης, προεκλαμψία, πολυυδράμνιο, διαβήτη κύησης, δυσαναλογία θέσης του εμβρύου που απαιτεί καισαρική τομή, μεταγεννητική αιμορραγία και επιλόχεια κατάθλιψη. Όσο για τα μωρά που προέρχονται από πολύδυμες κυήσεις διατρέχουν στατιστικά αυξημένο κίνδυνο για πρόωμο θάνατο, χαμηλό βάρος γέννησης και προωρότητα, καθώς επίσης διανοητικά και σωματικά προβλήματα που οφείλονται σε αυτήν.⁷⁵ Συγκεκριμένα οι πολύδυμες κυήσεις σχετίζονται με εξαπλάσια αύξηση του κινδύνου προωρότητας, η οποία είναι η πρωταρχική αιτία για εμβρυική θνησιμότητα και μακροπρόθεσμα προβλήματα όπως εγκεφαλική παράλυση, μαθησιακές δυσκολίες και χρόνια πνευμονοπάθεια.⁷⁶

4.6 Διαταραχές Υπέρτασης

Μελέτες και πρωτόκολλα ελέγχου των κυήσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση και ICSI δείχνουν ότι οι εν λόγω γυναίκες παρουσιάζουν διαταραχές της αρτηριακής πίεσης όπως υπέρταση της κύησης, προεκλαμψία και εκλαμψία. Αρχικά μια μετά-ανάλυση 15 σχετικών ερευνών που αφορούσε 12,923 IVF και ICSI εγκυμοσύνες, σύγκρινε τις μονήρης κυήσεις από IVF και ICSI με τις αυτόματες συλλήψεις και βρέθηκε ότι η πρώτη ομάδα διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο της τάξεως του 1,49 για εμφάνιση διαταραχών υπέρτασης.⁷⁷ Μια ακόλουθη μελέτη που αφορά στο διάστημα 2006-2014 έδειξε ότι το αντίστοιχο ποσοστό ήταν αυξημένο κατά 1,99. Ωστόσο δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά εμφάνισης περιστατικών υπέρτασης μεταξύ των δίδυμων κυήσεων προερχόμενων από IVF/ ICSI συγκριτικά με τις δίδυμες κυήσεις από αυτόματη σύλληψη.⁷⁸ Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα, ο συσχετισμός των διαταραχών της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι δύσκολο να οριστεί δεδομένου ότι η πλειοψηφία των γυναικών που εντάσσονται σε προγράμματα IVF είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και μπορεί να έχουν άλλα συγγενή νοσήματα, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που συνήθως προκαλεί σημαντικές μεταβολικές διαταραχές αυξάνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Πρόσφατες μελέτες προσπαθούν να

δώσουν εξήγηση για την αιτία που η εξωσωματική γονιμοποίηση με κατεψυγμένα έμβρυα ή με δανεικά ωάρια αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Αυτό συμβαίνει διότι οι παραπάνω διαδικασίες καταλήγουν σε εγκυμοσύνη χωρίς την ύπαρξη ωχρού σωματίου καθώς γίνονται σε τεχνητό κύκλο. Συγκεκριμένα επειδή το ωχρο σωματίο εκκρίνει αγγείο-δραστικές ορμόνες, η απουσία του δεν επιτρέπει σε αυτές ορμόνες να συντονίσουν τις κυκλοφορικές ρυθμίσεις στην μητέρα κατά την κύηση. Πρόσφατα μελέτες διερεύνησαν την πιθανότητα του εάν οι κυήσεις προερχόμενες από εξωσωματική γονιμοποίηση χωρίς ύπαρξη ωχρού σωματίου δημιουργούν ανωμαλία στη ρύθμιση του κυκλοφορικού συστήματος της μητέρας και εάν αυξάνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Θεωρώντας ως δεδομένο ότι η προσαρμογή της αρτηριακής πίεσης είναι μια βασική σωματική διεργασία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αξιολογήθηκαν ως ιδιαίτερα η ταχύτητα παλμικού κύματος στην μηριαία και την καρωτιδική αρτηρία καθώς και ο χρόνος διέλευσης. Σε μια παράλληλη ομαδική προοπτική μελέτη, ήπιες αλλαγές στα παραπάνω με απουσία ωχρού σωματίου έδειξαν αξιοσημείωτα αποτελέσματα στο διάστημα μεταξύ 10 και 12 εβδομάδες κύησης. Επίσης η απουσία του ωχρού σωματίου αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση προεκλαμψίας ή για προεκλαμψία με σοβαρή κλινική εικόνα σε σύγκριση με τις περιπτώσεις που υπήρχε τουλάχιστον ένα ωχρο σωματίο. Όσον αφορά στις εμβρυομεταφορές με κατεψυγμένα ωάρια χωρίς ωχρο σωματίο χαρακτηρίστηκαν από ψηλά ποσοστά προεκλαμψίας με ποσοστό 12,8% έναντι 3,9%, ενώ οι σοβαρότερες περιπτώσεις προεκλαμψίας συγκέντρωσαν ποσοστά 9,6% έναντι 0,8 % συγκρινόμενα με τους φυσικούς τροποποιημένους κύκλους εμβρυομεταφοράς με κατεψυγμένο έμβρυο και με τη παρουσία ενός ωχρού σωματίου. Από κοινού στα πρωτόκολλα εξωσωματικής γονιμοποίησης, η απουσία του ωχρού σωματίου διαταράσσει το κυκλοφορικό σύστημα της μητέρας στα πρώτα στάδια της κύησης και αυξάνει την εμφάνιση περιστατικών προεκλαμψίας. Παρότι αυτό αναφέρεται συχνά, παραμένει άγνωστο εάν η ελαχιστοποίηση των γνωστών παραγόντων κινδύνου πριν τη σύλληψη θα μπορούσε να βοηθήσει στον περιορισμό εμφάνισης προεκλαμψίας. Η παχυσαρκία και η προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες για την εμφάνιση προεκλαμψίας. Σαν αποτέλεσμα χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, φυλλικό οξύ, στατίνες και μετοφορμίνη θεωρούνται δυνητικά θεραπείες προφύλαξης που μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας.⁷⁹

4.7 Διαβήτη κήσης

Ως διαβήτη κήσης ορίζεται ο διαβήτης που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και εμφανίζεται κατά το δεύτερο τρίμηνο όπου και γίνεται η δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη ή αλλιώς καμπύλη σακχάρου με λήψη 75gr. γλυκόζης. Η ύπαρξη παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2 κάνει την εμφάνιση του διαβήτη κήσης πιο συχνή. Αν εφαρμοστούν τα διεθνώς αποδεκτά πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια, η εμφάνιση του διαβήτη κήσης αυξάνεται σημαντικά.

Η μητρική υπεργλυκαιμία που προέρχεται είτε από προηγούμενη κατάσταση διαβήτη είτε από διαβήτη κήσης οδηγεί σε εμβρυική υπεργλυκαιμία καθώς η γλυκόζη διαπερνά εύκολα τον πλακούντα. Το πάγκρεας του εμβρύου αντιδρά σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης με το να παράγει και να εκκρίνει περισσότερη ινσουλίνη. Το αυξημένο αυτό ποσοστό ινσουλίνης οδηγεί στην πλειοψηφία των εμβρυικών προβλημάτων γνωστά ως διαβητική εμβρυοπάθεια που εμφανίζεται εάν η μητέρα είναι διαβητική.⁸⁰ Ένα από τα κύρια προβλήματα είναι η μακροσωμία του εμβρύου, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με την δραστηριότητα της εμβρυικής ινσουλίνης που συμβάλει στην ανάπτυξη του εμβρύου. Η υπερβολική ανάπτυξη είναι δυσανάλογη και έχει ως αποτέλεσμα μεγάλες ποσότητες συγκέντρωσης υποδόριου λίπους και φαρδύς ώμους. Αυτά προδιαθέτουν το έμβryo για δυστοκία των ώμων κατά τον φυσιολογικό τοκετό. Τα έμβρυα των οποίων οι μητέρες πάσχουν από διαβήτη κήσης και τα οποία γεννιούνται πρόωρα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίζουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας όπως και άλλα προβλήματα πρωιμότητας. Επίσης τα νεογνά με υψηλά επίπεδα ινσουλίνης είναι επιρρεπή σε εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά την πρώιμη νεογνική ζωή, καθώς αποκόπτονται από την πηγή γλυκόζης της μητέρας αλλά ταυτόχρονα ακόμη διατηρούν υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό τους. Τα νεογνά αυτά αντιμετωπίζουν και άλλα προβλήματα όπως υπασβεστιαμία, υπερλιπιδαιμία και πληθώρα. Τέτοιου είδους προβλήματα συχνά απαιτούν την παρακολούθηση των νεογνών στις μονάδες εντατικής φροντίδας νεογνών. Τα παιδιά που προέρχονται από μητέρες με διαβήτη κήσης έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη και παχυσαρκία στη μετέπειτα ζωή τους.⁸¹⁻⁸³ Επιπλέον, παράλληλα με τις επιπτώσεις του διαβήτη κήσης στο έμβryo – νεογνό μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές και στη μητέρα. Η προεκλαμψία και η καισαρική τομή παρουσιάζονται άμφω σε αυξημένο ποσοστό σε μη διαγνωσμένο και

θεραπευμένο διαβήτη κύησης και η διάγνωση – θεραπεία του είναι κλειδιά για την πρόληψη του. Όσον αφορά στην καισαρική τομή, ενώ ο διαβήτης κύησης δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη, οι επιπλοκές του οδηγούν προς τα εκεί. Για παράδειγμα η προεκλαμψία μπορεί να χρειαστεί πρόωρη γέννηση κάνοντας πρόκληση τοκετού πριν να είναι «ώριμος» ο τράχηλος. Επίσης όταν το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου είναι στο επίπεδο των 4,500 κιλών το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας συνιστά την επιλογή της εκλεκτικής καισαρικής τομής προς αποφυγή δυστοκίας των ώμων κατά τον φυσιολογικό τοκετό.⁸⁴ Σε γενικές γραμμές ο διαβήτης κύησης μπορεί να θεωρηθεί τεστ δοκιμασίας για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον. Μελέτες- σταθμοί εξακρίβωσαν ότι περίπου 50% των γυναικών που εμφάνισαν διαβήτη κύησης αργότερα παρουσίασαν διαβήτη τύπου 2, μέσα σε διάστημα 20 ετών από τον τοκετό. Άλλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος διαβήτη με τα ποσοστά του να ποικίλουν ανάλογα με τα ποσοστά εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 στο γενικό πληθυσμό.⁸⁵⁻⁸⁷

Ο διαβήτης κύησης έχει επίσης μελετηθεί σαν ένα επακόλουθο των κήσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση, διότι προδιαθέτει τον οργανισμό προς υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση υπέρτασης της κύησης, μακροσωμία, παρεμβατικό τοκετό και καισαρική τομή. Σε μια συγχρονική μελέτη για τον διαβήτη κύησης με 215 αυτόματες κήσεις και 145 μονήρεις κήσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση (95 από IVF/ICSI και 50 από IUI) και εξαιρώντας συμμετέχοντες με παρεμφερείς καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, με ηλικία της μητέρας >40 ετών, με ιστορικό διαβήτη σε συγγενή 1^{ου} βαθμού, με διάγνωση διαβήτη προγεννητικά και ατομικό ιστορικό διαβήτη και τέλος προηγούμενο τοκετό μακροσωμικού εμβρύου, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα περιστατικά διαβήτη κύησης στα περιστατικά IVF και ICSI ήταν 43% αυξημένα σε σχέση με τις αυτόματες κήσεις.⁸⁸ Σε μια άλλη αναδρομική έρευνα που δεν περιείχε τις παραπάνω εξαιρέσεις, βρέθηκε επίσης ότι ο διαβήτης κύησης εμφανίστηκε συχνότερα κατά 2,3% σε IVF/ICSI κήσεις σε σχέση με τις αυτόματες μονήρεις κήσεις.⁸⁹ Τέλος σε μια μετά-ανάλυση που μελέτησε έξι έρευνες στατιστικών ομάδων με 13,399 IVF/ICSI περιπτώσεις, η αύξηση της εμφάνισης διαβήτη κύησης ανέβηκε κατά 1,48%.⁹⁰ Τα στοιχεία αυτά όλα συγκλίνουν σε μια αυξημένη εμφάνιση περιστατικών διαβήτη κύησης των κήσεων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε μονήρεις κήσεις. Ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στο ότι οι γυναίκες τείνουν να είναι μεγαλύτερες σε ηλικία όταν προσφεύγουν σε θεραπείες υπογονιμότητας. Άλλες

έρευνες προτείνουν ότι η ίδια η διάγνωση της υπογονιμότητας αυξάνει αυτόματα τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Εντούτοις θα πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και ελέγχοντας τους παρεμφερείς παράγοντες, ο συσχετισμός μεταξύ υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαβήτη κύησης παραμένει. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ίδιες οι διαδικασίες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούν να συμβάλλουν σε αλλοιώσεις σε μοριακό επίπεδο που προωθούν την εμφάνιση διαβήτη κύησης.⁹¹

4.8 Πρόωρος Τοκετός (<37 εβδομάδες κύησης)

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως πρόωρος τοκετός ορίζεται η γέννηση ενός ζωντανού μωρού πριν την ολοκλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας κύησης.⁹² Επιπλέον ο πρόωρος χωρίζεται σε τέσσερις υποκατηγορίες : εξαιρετικά πρόωρος (<28 εβδομάδων ,με >90% να καταλήγουν) , πολύ πρόωρο (28-31 εβδομάδων) , μετρίως πρόωρο (32-33 εβδομάδων) και όψιμα πρόωρα (34-36 εβδομάδων). Περαιτέρω ενδιαφέροντα στοιχεία δείχνουν ότι περίπου 15 εκατομμύρια μωρά (>1 στα 10) γεννιούνται πρόωρα, με τα ποσοστά να έχουν ανοδική τάση. Τα πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το ποσοστό πρόωρων κυήσεων σε 184 χώρες κυμαίνεται από 5-18%. Οι επιπλοκές του πρόωρου τοκετού αποτελούν την κυρίαρχη αιτία θανάτου για τα παιδιά κάτω των 5 ετών. Συγκεκριμένα στοιχεία δείχνουν ότι το 2015, καταγράφηκαν περίπου 1 εκατομμύριο θάνατοι(1). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ¾ αυτών των θανάτων θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί εάν είχαν εφαρμοστεί σύγχρονες οικονομικά αποδοτικές παρεμβάσεις. Επίσης πολλά μωρά που επιβιώνουν έχουν να αντιμετωπίσουν μια ζωή που χαρακτηρίζεται από αναπηρία, συμπεριλαμβανομένων και μαθησιακών δυσκολιών καθώς και προβλημάτων ακοής και όρασης. Συγκλονιστικές είναι οι διαφορές στα ποσοστά επιβίωσης ανά τον κόσμο. Σε χώρες με χαμηλό οικονομικό εισόδημα, το 50% των μωρών που γεννιούνται στις 32 εβδομάδες ή νωρίτερα , καταλήγουν λόγω έλλειψης αποτελεσματικής φροντίδας όπως ζεστασιά και θηλασμός και έλλειψης βασικής φροντίδας για λοιμώξεις και αναπνευστικές δυσκολίες. Αντίθετα στις χώρες με υψηλό εισόδημα, σχεδόν όλα αυτά τα μωρά επιβιώνουν. Τέλος στις χώρες μεσαίου εισοδήματος η αδυναμία χρήσης των τελευταίων τεχνολογιών προκαλεί ένα αυξημένο βαθμό εμφάνισης αναπηριών στα πρόωρα μωρά που επιβιώνουν κατά τη νεογνική περίοδο.

Έρευνες δείχνουν οι περισσότεροι πρόωροι τοκετοί ξεκινούν αυτόματα. Κάποιοι όμως οφείλονται σε πρόωμη πρόκληση τοκετού ή σε καισαρική τομή, για ιατρικούς ή μη λόγους. Οι συχνότερες αιτίες πρόωρου τοκετού αφορούν σε πολύδυμες κυήσεις, λοιμώξεις και χρόνια προβλήματα της μητέρας όπως διαβήτη και υπέρταση. Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να υπάρχει και γενετική επιρροή. Μια εκτενής έρευνα και κατανόηση των αιτιών και του μηχανισμού του πρόωρου τοκετού σίγουρα θα συμβάλλουν στην εύρεση περισσότερων λύσεων έτσι ώστε να μειωθούν οι πρόωροι τοκετοί. Ο ΠΟΥ έχει εκδώσει διάφορες οδηγίες για να αυξήσει τις πιθανότητες επιβίωσης των πρόωρων νεογνών και την καλύτερη τους πρόγνωση. Συγκεκριμένες οδηγίες προς τη μητέρα συμπεριλαμβάνουν τη χρήση ενέσιμης κορτιζόνης πριν τη γέννηση, τη χορήγηση αντιβιοτικών μετά από τη ρήξη των υμένων πριν την επίσημη έναρξη τοκετού και τη χορήγηση μαγνησίου για να περιοριστούν μελλοντικές νευρολογικές βλάβες στο παιδί. Όσον αφορά στις συμβουλές για το νεογνό, δίνονται οδηγίες για τη διατήρηση της σωστής θερμοκρασίας, σωστής διατροφής, επαφή δέρμα με δέρμα, ασφαλή χρήση οξυγόνου και άλλες θεραπείες για να βοηθήσουν τα μωρά με την αναπνοή τους.⁹³

Στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού στα έμβρυα που συλλαμβάνονται μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μια προοπτική μελέτη με στατιστικές συγκρίνοντας μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα σε 1260 γυναίκες που ακολούθησαν θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε 1899 υπογόνιμες γυναίκες και 2480 γυναίκες χωρίς προβλήματα υπογονιμότητας εξακρίβωσε ότι οι πιθανότητες για πρόωρο τοκετό στις κυήσεις μετά από IVF ήταν 2,19 (95% CI 1.59 – 3.02).⁹⁴ Επίσης μια μελέτη με βάση δεδομένων στην Αυστραλία έδειξε ότι οι μονήρεις IVF / ICSI κυήσεις είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες για πρόωρο τοκετό. Συγκεκριμένα οι πιθανότητες ανέρχονταν από 2,02 - 2,20% για IVF κυήσεις, ενώ για ICSI κυήσεις οι πιθανότητες κυμαίνονταν από 1,08- 1,63%, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να εμφανίζονται και στις δύο περιπτώσεις στους φρέσκους κύκλους εμβρυομεταφοράς.⁹⁵ Δεν υπήρξε διαφορά στα ποσοστά πρόωρου τοκετού μεταξύ των δίδυμων κυήσεων με σύλληψη μέσω IVF/ICSI και των αυτόματων δίδυμων κυήσεων. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι μια δίδυμη κύηση έχει ούτως ή άλλως αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Κάποιοι από τους παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό, όπως για παράδειγμα η μεγάλη ηλικία της γυναίκας και διάφορες συμπεριφορές όπως το κάπνισμα, μπορεί να ευθύνονται για ένα ποσοστό των κινδύνων που εμφανίζονται σε υπογόνιμα άτομα.⁹⁶ Επίσης η εμβρυομεταφορά με

κατεψυγμένα/ αποψυγμένα έμβρυα μπορεί να μειώσει το κίνδυνο προωρότητας, επειδή προσομοιάζει τα ορμονικά επίπεδα σε μια μη υποβοηθούμενη κύηση και αποφεύγονται οι πιθανές επιπτώσεις της αυξημένης οιστραδιόλης και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα στην πλακουντογένεση. Αναμφισβήτητα χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε να μελετηθούν ασθενείς όχι μόνο σε σχέση με την ηλικία αλλά και σε συνάρτηση με το μαιευτικό / γυναικολογικό ιστορικό τους καθώς και με άλλα συγγενή νοσήματα, έτσι ώστε να αποφευχθούν τυχόν παρερμηνείες κατά την ανάλυση των στοιχείων.⁹¹

4.9 Χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού

Το βάρος γέννησης ενός νεογνού αξιολογείται κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών ζωής του, πριν να σημειωθεί κάποια σημαντική μεταβολή στο βάρος του και σαν χαμηλό βάρος γέννησης ορίζεται η τιμή <2500 γραμμαρίων σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Το χαμηλό βάρος γέννησης χωρίζεται επιπλέον στις ακόλουθες κατηγορίες : πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500gr) και εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1000gr). Η κατάσταση αυτή προκύπτει σαν αποτέλεσμα ενός πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) ή/και υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου. Ο ορισμός του χαμηλού βάρους γέννησης ισχύει ανεξάρτητα από τις εβδομάδες που θα εξελιχθεί ο τοκετός.⁹⁷ Σύμφωνα με στοιχεία που δημοσιεύθηκαν το 2017 υπολογίζεται ότι 15-20% από όλες τις γεννήσεις που ισοδυναμεί με 20,000,000 νεογέννητα ετησίως , είναι βρέφη χαμηλού βάρους γέννησης σε παγκόσμια κλίμακα. Οι χώρες χαμηλού – μετρίου εισοδήματος φαίνεται να συγκεντρώνουν το 95% αυτών γεννήσεων, αλλά να σημειωθεί ότι σε αυτές τις χώρες πάνω από το 50% των νεογνών δεν ζυγίζονται και τα αποτελέσματα υπολογίζονται βάσει στατιστικών μοντέλων.⁹⁸ Τέλος τα ποσοστά αυτά παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον διότι τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης έχουν 20% μεγαλύτερο κίνδυνο να καταλήξουν απ' ότι τα νεογνά με βάρος >2500gr.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Επιπλέον το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με προβλήματα όπως μακροπρόθεσμα νευρολογικά προβλήματα, βραδεία εξέλιξη της γλώσσας, χαμηλές ακαδημαϊκές επιδόσεις, διαβήτη και χρόνια νοσήματα που εμπεριέχουν καρδιαγγειακές παθήσεις. Παράλληλα σημειώνεται μεγαλύτερος κίνδυνος που οφείλεται σε ανωριμότητα πολλών συστημάτων του οργανισμού, για ενδοκρανιακή

αιμορραγία , σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, σήψη, τύφλωση και γαστρεντερικές ανωμαλίες.¹⁰¹

Η εξωσωματική γονιμοποίηση συχνά σχετίζεται με ανωμαλίες στο βάρος γέννησης του νεογνού, ιδίως αν πρόκειται για χαμηλό βάρος αυτού. Σε μια μετά – ανάλυση 19 ερευνών που εξέτασαν 19,352 κήσεις, εξακριβώθηκε ότι ο αυξημένος κίνδυνος για χαμηλό βάρος στα μωρά που προέρχονταν από εξωσωματική γονιμοποίηση με IVF/ICSI ήταν σε ποσοστό 1,65 (95% CI 1.56-1.75) σε σχέση με τα μωρά των αυτόματων κήσεων .Ο συσχετισμός μεταξύ των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του χαμηλού βάρους γέννησης μπορεί οφείλεται στη φυσιολογία του ορμονικού περιβάλλοντος του κύκλου εξωσωματικής που είναι αρκετά μεγαλύτερα επίπεδα από το φυσιολογικό.¹⁰² Μια άλλη μελέτη που σύγκρινε τις τιμές βάρους γέννησης σε μονήρεις κήσεις σε φρέσκο κύκλο και τις μονήρεις κήσεις με εμβρυομεταφορά κατεψυγμένων/αποψυγμένων εμβρύων , κατέληξε ότι οι πρώτες είχαν πιθανότητες για χαμηλό βάρος γέννησης από τις δεύτερες κατά 1,35 (95% CI 1.20 – 1.51).Παρόμοια αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν από μια προδρομική μελέτη στατιστικών ομάδων που αξιολόγησε 95.991 κήσεις σε φρέσκο κύκλο και 16,521 κήσεις σε κύκλο με κατεψυγμένα / αποψυγμένα έμβρυα, εμφανίστηκε χαμηλότερος αριθμός περιστατικών χαμηλού βάρους γέννησης μετά από εμβρυομεταφορά με κατεψυγμένα έμβρυα, σε σχέση με τους φρέσκους κύκλους με πιθανότητα 0,73 (95% CI 0.66– 0.80). Επίσης στην ίδια μελέτη εμφανίστηκε υψηλότερος αριθμός υψηλού βάρους γέννησης μετά από εμβρυομεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων με πιθανότητες 1,64 (1.53-1.76).¹⁰³

4.10 Αποβολές πρώτου τριμήνου

Ως αποβολή ορίζεται η απώλεια του εμβρύου σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή από την εμφύτευση μέχρι την γέννηση. Συναντώνται στο 1/3 των κήσεων και πιο συχνά εμφανίζονται πριν το έμβρυο να είναι βιώσιμο κατά το πρώτο και τις αρχές του δεύτερου τριμήνου. Είναι συχνά εμφανιζόμενο φαινόμενο και μπορεί να δημιουργήσει ψυχολογική αναστάτωση έως και ψυχολογικό τραύμα στο ζευγάρι. Παρά τις έρευνες που έχουν γίνει ανά τα χρόνια , η παθοφυσιολογία μιας αποβολής παραμένει αδιευκρίνιστη και δεν υπάρχει ακριβής περιγραφή των συμπτωμάτων που μπορούν να οδηγήσουν σε αυτήν. Τα συμπτώματα αξιολογούνται κυρίως σε κλινικές μελέτες και συμπεριλαμβάνουν ναυτία, εμετούς και κολπική αιμορραγία. Τα δύο

πρώτα θεωρείται ότι αποτρέπουν την αποβολή, ενώ η αιμορραγία θεωρείται αρκετά επικίνδυνη. Η αιμορραγία μπορεί να είναι αιτία ή επίπτωση της αποβολής. Οι γυναίκες που βιώνουν είτε ατελή είτε τέλεια αποβολή σύμφωνα με τον κλινικό ορισμό πρέπει οπωσδήποτε να εμφανίσουν κολπική αιμορραγία. Παρόλα αυτά σε πολλές περιπτώσεις δεν βιώνουν αιμορραγία πριν να αντιληφθούν ότι υπάρχει αποβολή. Οι Johns et al.¹⁰⁴ προτείνουν ότι η αιμορραγία σε αρχόμενο στάδιο της κύησης προκαλεί αυξημένη οξυγονοποίηση του εμβρυικού περιβάλλοντος, το οποίο επηρεάζει την εξέλιξη του εμβρύου και του πλακούντα και καταλήγει σε αποβολή. Το υποχοριονικό αιμάτωμα το οποίο αφορά σε αιμορραγία ανάμεσα στο χορίο και στο φθαρτό και εντοπίζεται υπερηχογραφικά¹⁰⁵ θεωρείται ότι είναι η οδός μέσω της οποίας το πλούσιο σε οξυγόνο αίμα της μητέρας διεισδύει πρόωρα και διαχέεται στις χοριακές λάχνες¹⁰⁴. Χρόνιες φλεγμονώδεις διαδικασίες που σχετίζονται με το υποχοριονικό αιμάτωμα μπορεί να οδηγήσουν σε συσπάσεις του μυομητρίου και να ωθήσουν προς τα έξω τον εμβρυικό σάκο. Υπάρχουν δύο υποθέσεις που ορίζουν την ναυτία και τον εμετό σε σχέση με την αποβολή σαν δείκτη υγιούς εγκυμοσύνης : η πρώτη ονομάζεται ‘maternal–embryo protection hypothesis’ , δηλαδή προστασία για την μητέρα και το έμβρυο¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ και η δεύτερη ονομάζεται ‘growth-generating hypothesis’ , δηλαδή αναπτυξιακός παράγοντας του εμβρύου.¹⁰⁹ Σύμφωνα με την πρώτη η ναυτία και ο εμετός λειτουργούν για να μειώσουν την κατανάλωση δυνητικά επιβλαβών τροφών (φυτά με φυτοτοξίνες ή κρέατα μολυσμένα με παράσιτα ή παθογόνους μικροοργανισμούς) κατά την περίοδο της οργανογένεσης για να εμποδίσουν εκ γενετής δυσμορφίες ή αποβολές. Όσον αφορά την δεύτερη υπόθεση, θα πρέπει να ληφθεί υπ όψιν ότι οι εγκυμονούσες αναφέρουν απέχθεια για το κρέας, το αλκοόλ και την καφεΐνη στις αρχές της εγκυμοσύνης , ενώ αντίθετα ιδιαίτερη προτίμηση δείχνουν ιδιαίτερη προτίμηση για τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες.¹¹⁰ Άρα η ναυτία και ο εμετός λειτουργούν προστατευτικά διότι ο περιορισμός της πρόσληψης θερμίδων στο πρώτο τρίμηνο ενεργοποιεί την ανάπτυξη του πλακούντα που είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να συντηρηθεί μια υγιής εγκυμοσύνη μέχρι και τη γέννηση.¹⁰⁹ Μια εναλλακτική υπόθεση υποδηλώνει ότι η ναυτία και ο εμετός μπορεί να είναι συνέπεια σε μια ήδη καλά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη.¹¹¹⁻¹¹² Η διαδικασία λειτουργεί ως εξής : υψηλότερα επίπεδα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης τα οποία σχετίζονται με την ομαλά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη, σχετίζονται επίσης με ναυτία και εμετό.¹¹³⁻¹¹⁵ Επιπλέον η ναυτία και ο εμετός στην εγκυμοσύνη μπορεί να αντιπροσωπεύσουν υψηλότερα επίπεδα προγεστερόνης¹¹⁶ – τα

οποία είναι απαραίτητα για την διατήρηση του κήματος ‘ ακόμη μπορεί να λειτουργήσουν ακόμη και σαν ένδειξη για την διάρκεια της κύησης το οποίο είναι κάτι που σχετίζεται με την βιωσιμότητα της εγκυμοσύνης. Συγκεκριμένα η ναυτία και ο εμετός κορυφώνονται στα τέλη του πρώτου τριμήνου όταν οι περισσότερες αποβολές έχουν ήδη εμφανιστεί.

Όσον αφορά τα ζευγάρια που σχεδιάζουν τα προχωρήσουν σε διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής υπάρχουν διάφορα ενδιαφέροντα στοιχεία που υποδεικνύουν τους κινδύνους αποβολής. Αρχικά υπάρχουν μελέτες πάνω στα ποσοστά αποβολών στις εγκυμοσύνες μετά από ICSI και επίσης συγκριτικά στοιχεία μεταξύ κύσεων IVF και αυτόματων. Σε γενικές γραμμές οι περισσότερες μελέτες δε δείχνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά αποβολών των αρχόμενων κύσεων. Υπάρχουν όμως στοιχεία σε μια συγκριτική μελέτη, που πιστοποιούν ότι το ποσοστό αποβολών σε αρχόμενες κύσεις είναι σημαντικά χαμηλότερο μετά από ICSI (11%) απ’ ότι μετά από IVF (24%).¹¹⁷ Γενικά οι μελέτες δείχνουν ότι τα μωρά που προέρχονται από ICSI έχουν ένα αυξημένο ποσοστό εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Αυτές οι ανωμαλίες φαίνεται ότι σχετίζονται με το κίνδυνο για που υποβόσκει στους γονείς, παρά στην ίδια τη διαδικασία του ICSI. Παρόλο που τα ζευγάρια που εντάσσονται σε πρόγραμμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν μεγαλύτερο ποσοστό αποβολών απ’ ότι τα γόνιμα ζευγάρια, οι διαφορές στα ποσοστά αποβολών δεν είναι ξεκάθαρα αντιληπτές και μπορεί να πηγάζουν από προδιαθεσικούς παράγοντες που εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με υπογονιμότητα.¹¹⁸ Επιπλέον οι εγκυμοσύνες που προέρχονται και από IVF και από ICSI και καταλήγουν σε αποβολή στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν είχαν σημαντικές διαφορές στα περιστατικά των εμβρυικών ανωμαλιών.¹¹⁹ Στις περισσότερες μελέτες, η διαδικασία ICSI έχει εφαρμοστεί σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, πράγμα το οποίο σταδιακά μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο στο έμβryo. Πιο συγκεκριμένα , ο μελέτες για τον ανδρικό παράγοντα εξετάστηκαν χωρίζοντας τους συμμετέχοντες σε δυο ομάδες , όπου στην πρώτη χρησιμοποιήθηκε σπέρμα μετά από εκσπερμάτιση και στην δεύτερη σπέρμα που ανακτήθηκε χειρουργικά (βιοψία όρχεως). Η επίπτωση της προέλευσης του σπέρματος και η ποιότητα του στα ποσοστά αποβολών αξιολογήθηκε για τις εγκυμοσύνες μετά από ICSI. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά αποβολών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ICSI λόγω ανδρικού παράγοντα και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IVF λόγω μη ανδρικού παράγοντα, άρα η προέλευση του σπέρματος φαίνεται να

μην επηρεάζει μια αποβολή. Τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν ότι τα ποσοστά επιβίωσης μονήρης κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο δεν διαφέρουν όταν πρόκειται για ICSI σε μη ανδρικό παράγοντα. Αυτό που παρατηρήθηκε, όπως και σε προηγούμενες μελέτες, ήταν ότι το αυξημένο ποσοστό αποβολής φάνηκε να σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία της γυναίκας.¹²⁰ Αποτελέσματα από μελέτες και έρευνες που έγιναν στο πανεπιστήμιο του Aberdeen δείχνουν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συνολικά ένα ποσοστό 25,7% των γυναικών είχαν μια αποβολή μετά από τον πρώτο ολοκληρωμένο κύκλο εξωσωματικής, ανεξάρτητα από το αν είχαν στο παρελθόν μια γέννηση υγιούς παιδιού. Πιο λεπτομερώς, φάνηκε ότι η πιθανότητα για απόκτηση ενός μωρού μετά από δύο κύκλους IVF ήταν 40,9 % σε γυναίκες που είχαν αποβολή κατά τον πρώτο κύκλο εξωσωματικής, ενώ στις γυναίκες που δεν είχαν μείνει έγκυες το ποσοστό ήταν 30,1%. Επίσης οι γυναίκες που είχαν μια εγκυμοσύνη μετά τον πρώτο κύκλο IVF είχαν 49% πιθανότητα να έχουν και μια δεύτερη επιτυχημένη προσπάθεια IVF.¹²²

4.11 Θρομβοφιλία και κύηση

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια φυσιολογική προθρομβωτική κατάσταση. Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι μια από τις βασικές αιτίες για άμεσο θάνατο της μητέρας. Επίσης πολλά αντίζοα αποτελέσματα κύησης, όπως περιορισμός στην ανάπτυξη του εμβρύου, απώλεια του εμβρύου, προεκλαμψία και αποκόλληση του πλακούντα που συνολικά επηρεάζουν έως 15% των κύησης, δείχνουν μικρό και μακρό θρομβωτικές παθογενείς διαδικασίες. Τόσο η σωματική καταπόνηση όσο και η ψυχολογική πίεση που έρχεται σαν αποτέλεσμα των παραπάνω καταστάσεων, καθιστά απαραίτητη τη διαμόρφωση αποτελεσματικών και στοχευμένων προληπτικών παρεμβάσεων. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ξεκάθαρος συσχετισμός μεταξύ της θρομβοφιλίας και των αρνητικών αποτελεσμάτων μια κύησης και παρά τα περιορισμένα στοιχεία για το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής, υπάρχει διαδεδομένη χρήση της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης στα πλαίσια προφύλαξης.¹²³ Ένα φυσιολογικό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η προσαρμογή του οργανισμού στην υπερπηκτικότητα που αντικατοπτρίζεται με μεταβολές στα ποσοστά πήκτικότητας και στις ινωδολυτικές οδούς. Τα ενδογενή αντιπηκτικά όπως η ενεργοποιημένη πρωτεϊνη C και η συνεργαζόμενη πρωτεϊνη S που εξαρτάται από την βιταμίνη K μειώνονται κατά την εγκυμοσύνη¹²⁴⁻¹²⁶ όπως και η

ινωδόλυση' που επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα αμέσως μετά τον τοκετό.¹²⁷ Καθώς προχωράει η εγκυμοσύνη, διάφοροι παράγοντες, όπως οι παράγοντες VII, VIII, IX, το ινωδογόνο και το D dimer μεταξύ άλλων αυξάνονται και προσδιορίζουν τις γενικές αλλαγές του οργανισμού στην πήκτικότητα και στην ινωδόλυση. Ο πλακούντας έχει από μόνος του προπηκτικά χαρακτηριστικά, με υψηλά επίπεδα παράγοντα ιστού που μεταφράζεται σε θρομβοβλάστες.¹²⁸ Παρόλα αυτά υπάρχουν ανασταλτικοί μηχανισμοί, όπως ο υποδοχέας ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C, η θρομβομοντουλίνη, η ανεξίνη V και ο αναστολέας της οδού του παράγοντα ιστών, ο οποίος αυξάνεται από την 10^η εβδομάδα της κύησης και μετά.

Υπάρχει επίσης κληρονομικές θρομβοφιλίες με πιο κοινό τον παράγοντα V Leiden και τον παράγοντα II, που επηρεάζουν το 3-11% του γενικού πληθυσμού. Σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό (<1%) οι κληρονομικές θρομβοφιλίες συμπεριλαμβάνουν έλλειψη σε πρωτεΐνη C και S και σε αντιθρομβίνη όπως επίσης και διαταραχές της ινωδογένεσης και υπερομοκυστεϊναιμία. Στοιχεία που έχουν συλλεχθεί από ομαδικές στατιστικές μελέτες δείχνουν ότι οι κληρονομικές θρομβοφιλίες συσχετίζονται όχι μόνο με φλεβική θρομβοεμβολή αλλά επίσης και με ανεπιθύμητα αποτελέσματα κύησης που συμπεριλαμβάνουν καθ' έξιν αποβολές και αγγειακά προβλήματα στη διάρκεια της κύησης.¹²⁹ Οι αρχικές αναφορές δείχνουν ότι 65% των γυναικών με προεκλαμψία, θνησιγένεια, αποκόλληση πλακούντα και περιορισμένη ανάπτυξη πλακούντα έπασχαν από κάποια μορφή θρομβοφιλίας.¹³⁰ Πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν μείωση του ποσοστού, αλλά επίσης υποδεικνύουν ότι οι κληρονομικές θρομβοφιλίες σχετίζονται με προβλήματα γονιμότητας και αποτυχία εμφύτευσης αν και δεν υπάρχει αποδεδειγμένη αιτιατή σχέση μέχρι στιγμής.¹³⁰ Οι μελέτες επίσης καταλήγουν ότι οι επίκτητες μορφές θρομβοφιλίας που συσχετίζονται με πρόωμη απώλεια κύησης είναι η ομοζυγωτική και ετεροζυγωτική στον παράγοντα Leiden (FVL) και η προθρομβίνη G20210A. Μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί συσχέτιση της πρόωμης απώλειας κύησης με άλλες μορφές θρομβοφιλίας. Όσο για τις αποβολές του πρώτου τριμήνου οι παραπάνω παράγοντες έχει φανεί ότι έχουν μικρότερη σχέση και ο ρόλος τους δεν θεωρείται πρωταρχικός αλλά συμπληρωματικός. Αντίθετα, στο δεύτερο τρίμηνο, εμφανίζεται μεγαλύτερη σχέση ανάμεσα στον παράγοντα Leiden και στην απώλεια του κηήματος.¹³² Σε συγκεντρωτικά αποτελέσματα μέχρι το 2014, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με την προθρομβίνη G20210A σε ετερόζυγη κατάσταση. Όσο για το τρίτο τρίμηνο οι μελέτες είναι περιορισμένες αλλά δείχνουν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της

έλλειψης σε πρωτεΐνη S και της απώλειας κύησης , χωρίς να συμβαίνει το ίδιο για την έλλειψη της πρωτεΐνης C. Δεν υπάρχουν ακόμη επιβεβαιωμένα αποτελέσματα για την προεκλαμψία ,ενώ για την αποκόλληση του πλακούντα θεωρούνται υπεύθυνες δύο κληρονομικές μορφές θρομβοφιλίας με σημαντική στατιστική διαφορά και αυτές είναι οι ετεροζυγωτικές FVL και προθρομβίνη G20210A. Επίσης το θέμα της περιορισμένης ανάπτυξης του εμβρύου έχει μελετηθεί μόνο σε 5 ομαδικές μελέτες χωρίς να υπάρχει σημαντικός συσχετισμός. Τέλος η φλεβική θρομβοεμβολή θεωρείται σαν μια από τις πρωταρχικές αιτίες μητρικής θνησιμότητας και για αυτό το λόγο χρήζουν μεγάλης προφύλαξης οι γυναίκες που πάσχουν κατά τη διάρκεια της κύησης. Σύμφωνα με συστηματικές μελέτες, υπάρχει μια σχετική αύξηση στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεβολής σε όλες τις κληρονομούμενες θρομβοφιλίες εκτός από την ομοζυγωτία στο γονίδιο MTHFR C677T. Ίσως αυτή η αύξηση αποτελεί μια υποθετική εξήγηση για τη συστηματική αγωγή με συμπληρώματα φολικού οξέος στην κύηση, διότι μειώνουν τα επίπεδα ομοκυστεϊνης και επομένως και κατ' επέκταση τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεβολής.¹²⁹

5. Περιγεννητικά αποτελέσματα για τη μητέρα και το νεογνό

Εξετάζοντας την βιβλιογραφία από το 2014 έως και το 2019, σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των κυήσεων που προέκυψαν μετά από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε αυτό το κεφάλαιο θα εξεταστεί ο συσχετισμός διάφορων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές.¹³³ Σε παγκόσμιο επίπεδο οι γεννήσεις παιδιών μετά από ART ξεπερνούν τα 7 εκατομμύρια αυτή τη στιγμή με σταθερή ανοδική πορεία. Συγκεκριμένα στην Ευρώπη αποτελούν συνολικά το 2-6% των γεννήσεων. Ενώ στο παρελθόν με σκοπό την αύξηση του ποσοστών επίτευξης κυήσεων πραγματοποιούνταν εμβρυομεταφορές με δύο ή και περισσότερα έμβρυα, η σύγχρονη τάση δηλώνει την προτίμηση για εμβρυομεταφορά ενός και μόνο εμβρύου προς αποφυγή πολύδυμων κυήσεων. Κατά συνέπεια καθώς μειώνονται τα ποσοστά πολύδυμων κυήσεων μετά από ART, παράλληλα μειώνονται οι ενδεχόμενες περιγεννητικές επιπλοκές και βελτιώνεται συνολικά η υγεία των παιδιών που προέρχονται από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Όσον αφορά στις μονήρεις κυήσεις μετά από ART, είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχουν αρνητικά περιγεννητικά αποτελέσματα σε σχέση με τις αυτόματες κυήσεις αν και οι κίνδυνοι είναι περιορισμένοι. Πιο συγκεκριμένα η εμβρυομεταφορά με φρέσκα έμβρυα σχετίζεται με προβλήματα όπως χαμηλό βάρος γέννησης, προώροτητα και μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα. Αντίθετα η εμβρυομεταφορά με κατεψυγμένα έμβρυα οι κίνδυνοι εστιάζονται σε μεγάλα για την ηλικία κύησης έμβρυα και πρεοεκλαμψία. Προχωρώντας με τη μέθοδο ICSI υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών και μεταφορά του χαμηλής ποιότητας σπέρματος στα αγόρια που θα γεννηθούν. Επιπλέον η δωρεά ωαρίου σχετίζεται με μικρά μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα και προεκλαμψία. Περνώντας στους μακροπρόθεσμους κινδύνους υγείας θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα βιβλιογραφικά στοιχεία αυτή τη στιγμή είναι περιορισμένα αλλά υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μεταβαλλόμενης αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακής λειτουργίας στα παιδιά μετά από ART. Υπάρχουν καθυστερημένα στοιχεία για την εμφάνιση κακοηθειών ενώ όσον αφορά την νευροαναπτυξιακή υγεία τα στοιχεία είναι διφορούμενα αλλά τείνει να υπάρξει μεγαλύτερος συσχετισμός των μεθόδων ART με τα συμβάντα εγκεφαλικής παράλυσης. Ακόμη ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται

στα εργαστήρια των μονάδων IVF ανά τον κόσμο, καθώς από τα διάφορα καλλιεργητικά μέσα που χρησιμοποιούνται για τα έμβρυα προκύπτουν ποικίλα βάρη γέννησης και μοντέλα ανάπτυξης ενώ παράλληλα η καλλιέργεια του εμβρύου ως το στάδιο της βλαστοκύστης συσχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό. Τέλος λοιπόν τα παιδιά που προκύπτουν μετά από ART έχουν μεταβαλλόμενα επιγενετικά προφίλ. Σημειώνεται επίσης ότι η διερεύνηση αυτών των μεταβολών θεωρείται ότι θα συμβάλλει στο να κατανοηθούν οι αρνητικές πορείες των παιδιών που προέρχονται από ART.¹³⁴ Στη συνέχεια αυτού του κεφαλαίου θα παρατεθούν συνοπτικές αναλύσεις των ανωτέρων παραγόντων.

Η πιο πρόσφατη μετά-ανάλυση 52 μελετών επί πληθυσμού δημοσιεύτηκε το 2017 και περιελάμβανε 180,000 IVF/ICSI μονήρεις κήσεις. Σε συνδυασμό με μικρότερες μελέτες τα αποτελέσματα είναι σταθερά και δείχνουν ότι οι γεννήσεις μονήρων κήσεων μετά από IVF/ICSI έχουν περισσότερα αμφιλεγόμενα περιγεννητικά αποτελέσματα σε σχέση με τις αυτόματες μονήρεις κήσεις. Οι συγκριτικές αυτές μελέτες επικεντρώνονται στο πρόωρο τοκετό, στο χαμηλό βάρος γέννησης, στα μικρά για την ηλικία κήσης νεογνά και στη περιγεννητική θνησιμότητα.¹³⁵ Σε γενικές γραμμές οι κήσεις μέσω ART επιφέρουν αυξημένους κινδύνους για τη μητέρα (υπέρταση, διαταραχές πλακούντα, διαβήτη κήσης), για τον τρόπο περάτωσης του τοκετού (καισαρική τομή και φαρμακευτική πρόκληση τοκετού) και τέλος για το έμβρυο (πρόωρη αποκόλληση εμβρυικών υμένων που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο προωρότητας).¹³⁶⁻¹³⁷

Όσον αφορά στη σύγκριση μεταξύ των μεθόδων IVF και ICSI, από τότε που πρωτοεμφανίστηκε η μέθοδος ICSI υπάρχει μια συνεχής αντιπαράθεση αναφορικά με τη χρήση και την ασφάλεια της μεθόδου.¹⁴⁰ Αρχικά το ICSI χρησιμοποιούνταν σαν θεραπεία όταν υπήρχε έντονη ανδρική υπογονιμότητα, ωστόσο η σύγχρονη χρήση του επεκτείνεται σε θεραπείες ήπιας ανδρικής υπογονιμότητας, μικτή υπογονιμότητα, ανεξήγητη υπογονιμότητα και σε αποτυχημένες γονιμοποιήσεις in vitro. Σύμφωνα με τις τελευταίες δημοσιεύσεις της ESHRE και του ICMART (International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies) δηλώνουν σε παγκόσμιο επίπεδο την αυξανόμενη χρήση του ICSI στα 2/3 των φρέσκων κύκλων ART με το υπόλοιπο 1/3 να προτιμάει την κλασική διαδικασία IVF.¹⁴¹⁻¹⁴² Λόγω της παρεμβατικότητας της μεθόδου ICSI, της τυχαίας επιλογής του σπερματοζωαρίου καθώς επίσης και των γενετικών και επιγενετικών παραγόντων των γονέων, υπάρχει μια ανησυχία σχετικά με την περαιτέρω υγεία των παιδιών που θα γεννηθούν μετά από ICSI. Οι

περισσότερες μεγάλες μελέτες που συγκρίνουν το ICSI και το IVF έχουν παρουσιάσει αποτελέσματα με παρόμοιο ή χαμηλότερο κίνδυνο στις μονήρεις κυήσεις μετά από ICSI όσον αφορά στην περιγεννητική και νεογνική θνησιμότητα, στον πρόωρο τοκετό και στο χαμηλό βάρος γέννησης.¹³⁴ Μια κριτική εκτίμηση που αφορά στο λόγο των καλύτερων αποτελεσμάτων γεννήσεων μετά από ICSI θα ήτα ενδεχομένως ότι το ICSI αποτελεί κυρίως μέθοδο επιλογής σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας αφήνοντας έτσι το περιθώριο να υποθέσει κανείς ότι η γενική υγεία της γυναίκας είναι σε καλό στάδιο.

5.1 Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα υγείας για το νεογνό

Ο τομέας αυτός αναφέρεται κυρίως στην ψυχοκινητική και γλωσσική εξέλιξη, στην συμπεριφορά και στην κοινωνική λειτουργικότητα. Γενικά σε τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις βρέθηκαν παρεμφερή αποτελέσματα στους τομείς που προαναφέρθηκαν μεταξύ παιδιών που προέρχονται από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και αυτόματες συλλήψεις.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Όσον αφορά την γνωστική ανάπτυξη πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι λόγω μεθοδολογικών περιορισμών είναι δύσκολο να καταλήξουμε σε αξιόπιστα συμπεράσματα.¹⁴⁶ Παρόλα αυτά υπάρχουν έγκυρα στοιχεία που δείχνουν ότι ορισμένες θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούν να επηρεάσουν την γνωστική ανάπτυξη των παιδιών.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Γενικά θεωρείται ότι η ανάπτυξη του εγκεφάλου μπορεί να επηρεαστεί από τις ορμόνες στο περιβάλλον του εμβρύου. Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχει ενδιαφέρον σχετικά με τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα των παιδιών μετά από IVF αλλά σε αυτό το στάδιο έρευνας τα αποτελέσματα είναι πάντα διαφορούμενα.¹⁵⁰ Η βασικότερη νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με το IVF σε μια μελέτη μεγάλου ποσοστού του πληθυσμού παιδιών είναι η εγκεφαλική παράλυση. Θεωρείται βέβαια ότι το υψηλό ποσοστό σε δίδυμες κυήσεις, το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα στον εν λόγω πληθυσμό, δυνητικά θα μπορούσε να εξηγήσει το υψηλό ποσοστό εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης.¹⁵¹ Επιπλέον σε άλλες μελέτες υπάρχει σαφής συσχετισμός του IVF και του ICSI με την εγκεφαλική παράλυση έχοντας κάνει τις απαραίτητες προσαρμογές για την προωρότητα και τις πολύδυμες κυήσεις. Είναι γενικά αποδεκτό ότι χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να καταλήξουμε στο αν υπάρχει σαφής συσχετισμός, το ποσοστό του και η σπουδαιότητα του.¹⁵²

Πολλές έρευνες έχουν εστιάσει τη προσοχή τους στο συσχετισμό των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον αυτισμό. Οι αναφορές από το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) δείχνουν ότι ο αριθμός των περιστατικών αυτισμού και των συγγενών διαταραχών αυτισμού (ASD- autism spectrum disorders) έχει αυξηθεί κατά 123% από το 2002 έως το 2010.¹⁵³ Παρόλα αυτά, ενώ από μόνο του το IVF δεν σχετίζεται με τον αυτισμό σε αρκετές μελέτες, υπάρχει συσχετισμός με το ICSI.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Η άποψη αυτή συμφωνεί και με τα αποτελέσματα μιας μεγάλης αναδρομικής μελέτης του πληθυσμού, η οποία κατέληξε μετά από μια πενταετή παρακολούθηση στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχετισμός μεταξύ περιστατικών αυτισμού με τις μονήρεις και τις πολύδυμες κηήσεις σε μεγαλύτερο ποσοστό στα παιδιά προερχόμενα από ICSI σε σχέση με τα παιδιά μετά από IVF, αόότου έγιναν οι απαραίτητες προσαρμογές για τον παράγοντα ανδρικής υπογονομότηας.¹⁵⁶ Αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση αυτισμού και διανοητικής καθυστέρησης φάνηκε επίσης σε μια προοπτική μελέτη επί του πληθυσμού, όταν έγινε χρήση του ICSI λόγω ανδρικού παράγοντα, ανεξάρτητα από το αν το σπέρμα προερχόταν από εκσπερμάτιση ή χειρουργική διαδικασία.¹⁵⁸ Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι η ηλικία του πατέρα και μόνο συσχετίζεται με νευροψυχιατρικές ανωμαλίες που συμπεριλαμβάνουν και τον αυτισμό.¹⁵⁹ Τέλος, μια πρόσφατη μετά-ανάλυση κατέληξε ότι οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συσχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για ASD όταν έγινε σύγκριση του γενικού πληθυσμού από ART και των αυτόματων συλλήψεων. Στην υποκατηγορία των μονήρων κηήσεων μετά από ART δεν φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ASD.¹⁶⁰

Σχετικά με την καρδιαγγειακή λειτουργία, τα παιδιά μετά από ART έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννηθούν με χαμηλό βάρος γέννησης και κατ' επέκταση μεγαλύτερο κίνδυνο για μεταβολικά σύνδρομα στην μετέπειτα ζωή τους.⁹¹ Γενικά όμως ανεξάρτητα από το χαμηλό βάρος γέννησης υπάρχουν αποδείξεις ότι ένα ποσοστό των παιδιών μετά από ART διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιομεταβολικές ανωμαλίες, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, υψηλότερη αρτηριακή πίεση και μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους σε σχέση με τα παιδιά μετά από αυτόματη σύλληψη.¹⁶¹ Σε γενικές γραμμές περιορισμένα είναι τα στοιχεία που υποδηλώνουν μια δυνητική αύξηση στην αρτηριακή πίεση και στα βεβαρημένα μεταβολικά προφίλ όπως και στην ελλιπή καρδιαγγειακή λειτουργία σε παιδιά που προέρχονται από ART.¹³⁴

Όσον αφορά την ανάπτυξη του νεογνού από τη γέννηση του μέχρι τα 8-18 έτη σε 233 ART γεννήσεις σε σύγκριση με αυτόματες συλλήψεις, παρατηρήθηκε μια πολύ γρήγορη ανάπτυξη στη πρώτη ομάδα. Αυτό δημιουργεί ανησυχία εφόσον η γρήγορη ανάπτυξη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ασθένειας και ιδιαίτερα καρδιαγγειακής πάθησης.¹⁶²⁻¹⁶³ Επιπλέον μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη στις Η.Π.Α. και συνέκρινε 969 μονήρεις κυήσεις μετά από ART με 2471 αυτόματες μονήρεις κυήσεις, διαπίστωσε παρόμοια ανάπτυξη και εξέλιξη μέχρι το 3^ο έτος της ηλικίας.¹⁶⁴ Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί και σε Ευρωπαϊκές μελέτες επί του πληθυσμού.

Σε σχέση με αναπνευστικές και αλλεργικές διαταραχές είναι γνωστό ότι και η πρωορότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος.¹⁶⁵ Σύμφωνα με μια Σουηδική μελέτη αρχείου με 2,628,728 παιδιά γεννημένα από το 1982-2007 εκ των οποίων τα 31,918 προέρχονταν από ART έδειξε ένας αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης άσθματος με αύξηση του απόλυτου ποσοστού από 4,4 σε 5,6 %.¹⁶⁶ Όσον αφορά τη μελέτη Millennium Cohort Study, μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο και περιείχε 18,818 μονήρεις κυήσεις που ξεκίνησαν σε ηλικία 9 μηνών με παρακολούθηση έως και το 5^ο έτος της ηλικίας, διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: τα παιδιά που προέρχονταν από υπογόνιμους γονείς σε σχέση με τις αυτόματες συλλήψεις είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν άσθμα, συριγμό και να λαμβάνουν αντί-ασθματική θεραπεία στο 5^ο έτος της ηλικίας.¹⁶⁷ Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν μόνο 104 παιδιά που προέρχονταν από ART, γεγονός το οποίο καθιστά απαραίτητες περαιτέρω έρευνες για να τεκμηριωθεί σαφής συσχετισμός.¹³⁴

Όσον αφορά στις κακοήθειες στις μελέτες επί πληθυσμού που έχουν ήδη ολοκληρωθεί δεν υπάρχουν εμφανή αποτελέσματα που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για συνολική εμφάνιση καρκίνου σε παιδιά που έχουν προέλθει από ART. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι στις μελέτες για συγκεκριμένες κακοήθειες είναι πολύ μικρό το δείγμα. Σχετικά με την αναπαραγωγική υγεία τα στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί ήδη υποδηλώνουν κάποια πτώση στις στα σπερμοδιαγράμματα στα αγόρια που έχουν γεννηθεί μετά από μέθοδο ICSI. Αντίθετα στα κορίτσια δεν έχουν αναγνωρισθεί ως τώρα αρνητικά αποτελέσματα.¹³⁴

Περνώντας στις γενετικές ανωμαλίες ένα μεγαλύτερο ποσοστό έχει αναφερθεί σε παιδιά προερχόμενα από ART σε σύγκριση με αυτά από αυτόματη σύλληψη. Οι

φρέσκοι κύκλοι IVF έδειξαν μικρότερο ρίσκο απ' ότι οι φρέσκοι κύκλοι ICSI σε κάποιες έρευνες, ενώ άλλες δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ των δυο κύκλων.¹⁶¹ Όσο για τα ποσοστά γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά μετά από FET , ήταν παρόμοια με αυτά των παιδιών που προήλθαν από άλλες μεθόδους ART.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι ο επιπολασμός γενετικών ανωμαλιών στις μονήρεις και δίδυμες κυήσεις μετά από απόψυξη εμβρύων ήταν παρόμοιος ή ελάχιστα μικρότερος από φρέσκο κύκλο ET.¹⁷¹ Τέλος τα στοιχεία που υπάρχουν όσον αφορά την εμφάνιση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, παρατηρήθηκε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των *de novo*, μη κληρονομούμενων χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε παιδιά που προέρχονται από ICSI (1,6%) σε σχέση με το ποσοστό του γενικού πληθυσμού(0,5%).¹⁷²

Συμπεράσματα

Σκοπός της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που έγινε στην παρούσα εργασία είναι η παράθεση των τελευταίων εξελίξεων και στατιστικών στοιχείων που αφορούν γενικά τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και την πορεία της κύησης για τη μητέρα και το έμβρυο που επετεύχθη μέσω κάποιας από τις μεθόδους αυτές. Ως προς την προσέγγιση του υπογονιμού ζευγαριού, υπάρχει μια αλλαγή στην γενική άποψη ότι ο γυναικείος παράγοντας ευθύνεται κατά κύριο λόγο για την εμφάνιση υπογονιμότητας. Επίσημα στοιχεία στις μέρες μας επιβεβαιώνουν ότι ο ανδρικός παράγοντας διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο. Έτσι προκύπτει η ανάγκη διερεύνησης και των δύο συντρόφων από τον θεράποντα ιατρό, με σκοπό να επιλεγεί η καλύτερη δυνατή προσέγγιση. Ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο λόγος υπογονιμότητας παραμένει ανεξήγητος. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι διερεύνησης οι οποίες παρατίθενται λεπτομερώς στο κείμενο με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εντάσσονται αρχικά η απλούστερη και λιγότερο επεμβατική μέθοδος της ενδομήτριας σπερματέγχυσης με ή χωρίς φαρμακευτική διέγερση των ωοθηκών, αλλά και επίσης οι πιο κλασικές μορφές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως είναι η διέγερση των ωοθηκών με σκοπό την λήψη ωαρίων και την γονιμοποίηση τους *in vitro*. Κατά την επιλογή του πρωτοκόλλου φαρμακευτικής διέγερσης ωοθηκών και προς αποφυγή της πιο κοινής επιπλοκής του, που είναι το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, ο θεράπων ιατρός λαμβάνοντας υπ' όψιν το ιστορικό της ασθενούς οφείλει να προσαρμόζει το πρωτόκολλο ανάλογα. Όσον αφορά τις μεθόδους γονιμοποίησης, τα τελευταία χρόνια υπάρχει προτίμηση της μεθόδου ICSI, η οποία ενώ ξεκίνησε σαν θεραπεία για τις περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, κερδίζει έδαφος λόγω του υψηλότερου ποσοστού επιτυχών γονιμοποιήσεων έναντι της μεθόδου IVF. Αυτό το στάδιο ακολουθείται από διαδικασία εμβρυομεταφοράς είτε στον ίδιο κύκλο (φρέσκος κύκλος) είτε σε επόμενο κύκλο (κατεψυγμένα/ αποψυγμένα έμβρυα). Σκόπιμο κρίνεται να αναφερθεί η ειδοποιός διαφορά μεταξύ μιας κύησης που θα προκύψει μετά από ART και μιας αυτόματης σύλληψης. Αυτή δεν είναι άλλη από τον

αυξημένο κίνδυνο πολύδυμης κύησης μετά από τη πρώτη προαναφερόμενη μέθοδο σύλληψης.

Πετυχαίνοντας τον πρώτο στόχο του ταξιδιού αυτού, δηλαδή την ύπαρξη ενδομήτριας κύησης, έρχεται στο προσκήνιο ο τρόπος παρακολούθησης της. Αυτό που διαφοροποιεί την κύηση προερχόμενη από ART από μια αυτόματη κύηση είναι σε πρώτη φάση η ανάγκη για ορμονική υποστήριξη κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι δύο μεγαλύτεροι παράγοντες κινδύνου που είναι η ύπαρξη πολύδυμης κύησης αλλά και η αυξημένη ηλικία της γυναίκας οδηγούν στον χαρακτηρισμό της κύησης ως υψηλού κινδύνου. Η ανάλυση της παρούσας εργασίας υποδηλώνει ότι η ανωτέρω κατάσταση τείνει να οδηγήσει σε περισσότερες επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo, οι οποίες με τη σειρά τους διαμορφώνουν και την αντίστοιχη διαχείριση της κύησης και του τρόπου περάτωσης του τοκετού. Ως προς τον τοκετό, είναι σαφές ότι οι ιατρογενείς ενδείξεις για καισαρική τομή δεν μπορούν να αμφισβητηθούν. Αν όλα βαίνουν ομαλά ωστόσο κατά την εγκυμοσύνη υπάρχει η θέση ότι η κύηση θα παρακολουθηθεί και θα αντιμετωπισθεί ως φυσιολογικά εξελισσόμενη και με αυξημένες πιθανότητες για κολπικό τοκετό. Ωστόσο δεν πρέπει να παραληφθεί το ενδεχόμενο της εκλεκτικής καισαρικής τομής, βασιζόμενο στην επιθυμία της μητέρας.

Ένα τελευταίο θέμα που η παρούσα εργασία αναφέρει είναι τα περιγεννητικά και νεογνικά αποτελέσματα, τα οποία οδηγούν σε πρώιμα συμπεράσματα ότι υπάρχει συσχετισμός με τις κυήσεις προερχόμενες από ART, χωρίς αυτό να αποτελεί αδιαμφισβήτητο στοιχείο. Είναι σαφές ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό. Τέλος μέσω της εργασίας διαπιστώνεται ότι υπάρχει κενό στη βιβλιογραφία ως προς το αν για τα αρνητικά περιγεννητικά και νεογνικά αποτελέσματα ευθύνονται οι ίδιες οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή η διάγνωση της υπογονιμότητας από μόνη της σε συνδυασμό με τη γενικότερη υγεία του ζευγαριού.

Βιβλιογραφία

1. <https://ivf-worldwide.com/ivf-history.html>
2. Chang MC, Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature*, 1959 8:184 (suul 7) 466
3. Edwards RG, Donahue RP, Baramki TA, Jones HW Jr. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1966; 15;96:192-200
4. dDe Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K, Talbot J, Wood C. Transfer of a human zygote. *Lancet*, 1973 29;2:728-9
5. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*, 1976; 24:1:880-2
6. Lopata A, Johnston IW, Hoult IJ, Speirs AI. Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. *Fertil Steril*. 1980 ;33:117-20
7. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 1978 ; 12;2:366
8. Pez JP, Cohen J et al. 1979 Recherche d'une concordance entre l'échographie et l'observation par coelioscopie des follicules stimulés par les inducteurs de l'ovulation. 178 soiree gyneco-obstetricale de St Maurice le 9.10.79. Milupa. Bagnolet
9. Lopata et al. 1980 *Fertil Steril* 33,117
10. Wood C, Leeton J, Talbot JM, Trounson AO. Technique for collecting mature human oocytes for in vitro fertilization. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(7):756-60
11. Rounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981 8;212:681-2
12. Trounson A and Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;305,707 – 709
13. Γ. Μ. Ιατράκης. Βιβλίο Γυναικολογίας, Εκδόσεις Δεσμός , Αθήνα 2006
14. Mélodie Vander Borght,Christine Wyns;Clinical Biochemistry ; Fertility and infertility: Definition and epidemiology; Volume 62, December 2018, Pages 2-10; ©

2018 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

15. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I.D., Simpson, J.L., and van der Poel, S. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Hum. Reprod. 2017; 32: 1786–1801

16. Darné FJ. Female subfertility. In : Oxford Hand book of Obstetrics and Gynaecology. Oxford. Oxford University Press 2004.

17. Βασίλειος Α. Τζιγγούνης. Υπογονιμότητα, πάντα υπάρχει λύση. 1η έκδ.-Αθήνα: Εκδόσεις Κανκάς, 2013.

18. Oats J, Abraham S (eds). Infertility. In: Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.

19. Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology-any detrimental impact or unnecessary overuse? J Assist Reprod Genet. 2016 Oct;33(10):1305-1310.

20. <http://obgyn.ucla.edu/endometriosis>

21. Symonds EM, Symonds IM (eds). Infertility and disorders of sexual function. In: Essential Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh, Churchill Livingstone 2004.

22. Sharma A (2017) Male Infertility; Evidences, Risk Factors, Causes, Diagnosis and Management in Human

23. WHO 2010. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed Switzerland.

24. Sherins RJ (1995) How is male infertility defined? In: Handbook of Andrology, Robaire B, Pryor JL and Trasler JM (eds.) Lawrence: American Society of Andrology. Allen Press, USA. pp. 48-51

25. Sexton WJ, Jarow JP (1997) Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. Urology 49: 508-513.

26. Tournaye, H., et al. Fertility preservation in men with cancer. Lancet, 2014. 384: 1295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283570>

27. A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), Z. Kopa, C. Krausz, S. Minhas, H. Tournaye. EAU Guidelines on Male Infertility 2016 ISBN 978-90-79754-98-4 <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2016-2.pdf>

28. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society Buckett, William et al. *Reproductive BioMedicine Online* ; RBMO vol. 00 Issue 0 2019
29. Reindollar, R.H., Regan, M.M., Neumann, P.J., Levine, B.S., Thornton, K.L., Alper, M.M., Goldman, M.B. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 888–899
30. Jain S. Intrauterine insemination: current place in infertility management. *Eur Med J.* 2018;3:58–66
31. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med.* 2017 May 16;2(3):238-246
32. Castelbaum AJ. *In Vitro Fertilization.* In: Bader TJ (ed). *Ob/Gyn Secrets.* Philadelphia, Elsevier Mosby 2005.
33. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;305:707–709.
34. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2017;32:1957–1973
35. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24:2158–2172
36. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;98:368–377. e361-369.
37. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87–104
38. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and metaanalysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:51

39. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative metaanalysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018;24:35–58.
40. Speyer B, O'Neill H, Saab W, Seshadri S, Cawood S, Heath C, Gaunt M, Serhal P. In assisted reproduction by IVF or ICSI, the rate at which embryos develop to the blastocyst stage is influenced by the fertilization method used: a split IVF/ICSI study. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Apr;36(4):647-654
41. Palermo GD, Schlegel PN, Colombero LT, Zaninovic N, Moy F, Rosenwaks Z. 1996c. Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with immature spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates. *Human Reproduction* 11 1023–1029
42. Palermo GD, Colombero LT, Schattman GL, Davis OK, Rosenwaks Z. 1996b. Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 276 1893–1897.
43. Palermo GD, Neri QV, Rosenwaks Z. 2015b. To ICSI or Not to ICSI. *Seminars in Reproductive Medicine* 33 92–102. (10.1055/s-0035-1546825)
44. Wallach EE, Palermo GD, Cohen J, Rosenwaks Z. 1996. Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool to overcome fertilization failure. *Fertility and Sterility* 65 899–908
45. Johnson MH. 1989. The effect on fertilization of exposure of mouse oocytes to dimethyl sulfoxide: an optimal protocol. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer* 6 7
46. Schalkoff ME, Oskowitz SP, Powers RD. 1989. Ultrastructural observations of human and mouse oocytes treated with cryopreservatives. *Biology of Reproduction* 40 14
47. Vincent C, Pickering SJ, Johnson MH. 1990. The hardening effect of dimethylsulphoxide on the mouse zona pellucida requires the presence of an oocyte and is associated with a reduction in the number of cortical granules present. *Journal of Reproduction and Fertility* 89 6
48. Van Blerkom J, Davis PW. 1994. Cytogenetic, cellular, and developmental consequences of cryopreservation of immature and mature mouse and human oocytes. *Microscopy Research and Technique* 27 28

49. Palermo GD, Cheung S, Cozzubbo T, Neri QV, Rosenwaks Z. 2015a. The ideal spermatozoon for ART. In Biennial Review of Infertility. Ed DTCarrell. Switzerland: Springer International;
50. Palermo GD, Neri QV, Rosenwaks Z. 2015b. To ICSI or Not to ICSI. *Seminars in Reproductive Medicine* 33 92–102.
51. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction*. 2017 Dec;154(6):F93-F110
52. Soto-Lafontaine M, Dondorp W, Provoost V, de Wert G. Dealing with treatment and transfer requests: how PGD-professionals discuss ethical challenges arising in everyday practice. *Med Health Care Philos*. 2018 Sep;21(3):375-386
53. Collins SC. Preimplantation genetic diagnosis: Technical advances and expanding applications. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2013;25(3):201–206
54. Geraedts JP, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clinical Genetics*. 2009;76(4):315–325
55. Bredenoord A. Genetic Dilemmas and the Right to an Open Future. *Am J Hum Genet*. 2010 Feb 12;86(2):108. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.004. PMID: PMC2820191
56. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984 Jan 12-18;307(5947):174-5
57. Woodriff, Molly & Sauer, Mark & Klitzman, Robert. (2014). Advocating for longitudinal follow-up of the health and welfare of egg donors. *Fertility and sterility*. 102. 10.1016/j.fertnstert.2014.05.037.
58. ESHRE fact sheets 3. Egg donation, January 2017
59. American Society for Reproductive Medicine. Egg Donation. Revised 2016
60. Utian WH, Sheean L, Goldfarb JM, Kiwi R. Successful pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer from an infertile woman to a surrogate. *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1351-2.
61. Chargot P, Flanigan B: First baby born by surrogate via test tube. *Detroit Free Press* (April 17, 1986), p 1A
62. Φωτιάδη, Ι. (2014). Ελληνική «βιομηχανία» με παρένθετες μητέρες, *Καθημερινή*, Πρώτη δημοσίευση: 13/04/2014, Διαθέσιμο σε: <http://www.kathimerini.gr/762582/article/epikairothta/ellada/ellhnikh-viomhxania-me-paren8etes-mhteres>

63. Nuria Pellicer, Daniela Galliano, Antonio Pellicer. Chapter 22 - Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *The Ovary (Third Edition)* 2019, Pages 345-362
64. Cabar FR. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous singleton pregnancy. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016 May 24;14(2):231-4.
65. Serour G, Rhodes C, Sattar MA, Aboulghar MA, Mansour R. Complications of assisted reproductive techniques. A review. *Assist Reprod* 1999; 9:4:214-232
66. Dhiraj G, Gajendra T. Monitoring of an IVF Pregnancy. *FOGSI Matter* Page 35-37
67. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 7;2015(7):CD009154.
68. Pokulniewicz M, Issat T, Jakimiuk A. In vitro fertilization and age. When old is too old? *Prz Menopauzalny*. 2015 Mar;14(1):71-3
69. <http://www.rcog.org.uk/what-we-do/campaigning-and-opinions/statement/rcog-statement-later-maternal-age>.
70. In Vitro Fertilisation: Perinatal Risks and Early Childhood Outcomes. 5.1 Maternal Age; <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/060612SAC8.pdf>.
71. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, et al. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014;101:1331–1336
72. Human Fertilisation & Embryology Authority. Fertility treatment in 2012: trends and figures. London: HFEA; 2012
73. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, Castilla JA, et al.; The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016;31:233–48.
74. Gunby J; IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2011 results from the Canadian ART Register. Montreal, QC: CFAS, 2011
75. El-Toukhy, T, Bhattacharya, S, Akande, VA on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Multiple Pregnancies Following Assisted Conception. Scientific Impact Paper No. 22. *BJOG* 2018

76. Chambers GM, Ledger W. The economic implications of multiple pregnancy following ART. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:254–61.
77. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012;18(5):485–503.
78. 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.
79. Frauke von Versen-Höynck, Amelia M. Schaub, Yueh-Yun Chi, Kuei-Hsun Chiu, Jing Liu, Melissa Lingis, R. Stan Williams, Alice Rhoton-Vlasak, Wilmer W. Nichols, Raquel R. Fleischmann, Wendy Zhang, Virginia D. Winn, Mark S. Segal, Kirk P. Conrad, Valerie L. Baker. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. Hypertension. 2019;73:640–649
80. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SGGalan HL, Battaglia FC. The biology of abnormal fetal growth and development. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, eds. *Diabetes in women*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 159–67
81. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):126–30. Abstract/FREE Full
82. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:525–6.
83. Dabalkea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S169–74.
84. ACOG. Fetal macrosomia. 2000. ACOG practice bulletin no. 22. Available from: http://www.acog.org/Resources_And_Publications. William H. Barth, Jr. provided assistance. Reaffirmed 2013.
85. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:525–6.
86. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1139–44
87. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early

- puerperium in women with recent gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:751–6.
88. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipour A, Ahmadi J, Chehrazi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;176:149–152.
89. 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.
90. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012;18(5):485–503.
91. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 2017 Oct;41(6):345-353.
92. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 2296–2335
93. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. November 2015. ISBN: 978 92 4 150898 8
94. Qin J, Sheng X, Wu D, et al. Adverse Obstetric Outcomes Associated With In Vitro Fertilization in Singleton Pregnancies. *Reproductive Sciences*. 2016;0
95. 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):e80398
96. Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Human Reproduction*. 2003;18(11):2478–2484.
97. Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, 2nd ed. World Health Organization; 2004.
98. Organisation UNCSFaWH. Low Birthweight. Country, regional and global estimates. UNICEF, New York: United Nations Children's Fund and World Health Organization; 2004

99. Kramer M.S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987;65(5):663–737
100. Badshah S., Mason L., McKelvie K., Payne R., Lisboa P.J. Risk factors for low birthweight in the public-hospitals at Peshawar, NWFP-Pakistan. *BMC Pub Health.* 2008;8:197
101. You D., Hug L., Ejdemyr S., Idele P., Hogan D., Mathers C. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet.* 2015;386(10010):2275–2286.
102. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2012;18(5):485–503
103. 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. *Fertility and Sterility.* 2016;106(7):1703–1708
104. Johns J, Jauniaux E, Burton G. Factors affecting the early embryonic environment. *Rev Gynaecol Perinat Pract.* 2006;6(3-4): 199-210
105. Dickey R, Olar T, Curole D, Taylor S, Matulich E. Relationship of first-trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to subchorionic fluid, clinical bleeding, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 pt 1):415-420.
106. Hook EB. Dietary cravings and aversions during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(8):1355-1362.
107. Profet M. Pregnancy sickness as adaptation: a deterrent to maternal ingestion of teratogens. In: Barkow JH, Cosmides L, Tooby J, eds. *The Adapted Mind.* Oxford, UK: Oxford University Press; 1995: 327-366.
108. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5): s190-s197
109. Huxley RR. Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):779-782.
110. Coad J, Al-Rasasi B, Morgan J. Nutrient insult in early pregnancy. *Proc Nutr Soc.* 2002;61(01):51-59.
111. Forbes S. Pregnancy sickness and embryo quality. *Trends Ecol Evol.* 2002;17(3):115-120.

112. Stein Z, Susser M. Miscarriage, caffeine, and the epiphenomena of pregnancy: the causal model. *Epidemiology*. 1991;2(3):163-167.
113. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56(12):775-782.
114. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;86(suppl 5):s184-s189.
115. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1992;75(5):1333-1337.
116. Cardwell MS. Pregnancy sickness: a biopsychological perspective. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(10):645-652.
117. Orvieto R, Ben-Rafael Z, Ashkenazi J, Yoeli R, Messing B, Perri T, et al. Outcome of pregnancies derived from assisted reproductive technologies: IVF versus ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2000;17(7):385-7
118. Ezra Y, Schenker JG. Abortion rate in assisted reproduction true increase? *Early Pregnancy* 1995;1(3):171-5.
119. Ezra Y, Schenker JG. Abortion rate in assisted reproduction true increase? *Early Pregnancy* 1995;1(3):171-5.
120. Alka Gahlot, ML Swarankar, Ravikant Soni. Incidence of First Trimester Miscarriage among Women Undergoing ICSI According to Origin of Sperm for Male Factor and Non-male Factor *Indian Journal of Clinical Practice*, Vol. 25, No. 5, October 2014
122. Hope for couples suffering IVF miscarriage (2017, September 20) retrieved 18 July 2019 from <https://medicalxpress.com/news/2017-09-couples-ivf-miscarriage.html>
123. Ormisher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2016 Jul;12(4):433-41.
124. Cumming AM, Tait RC, Fildes S, et al. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol* 1995; 90: 725–727.
125. Clark P, Brennand J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166–1170.
126. Faught W, Garner P, Jones G, et al. Changes in protein C and S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 147–150.

127. Greer IA, Aharon A, Brenner B, et al. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J* 2014; 5(4): e0034.
128. Aharon A, Brenner B, Katz T, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental haemostasis. *J Thromb Haemost* 2004; 92: 776–786.
129. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132(2): 171–196. • Comprehensive systematic review of thrombophilia in pregnancy.
130. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 240: 9–13.
131. Nelson SM and Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6): 623–645.
132. Rey E, Khan SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361): 901–908
133. Pregnancy Outcomes After Assisted Human Reproduction Okun, NanetteSierra, SonyDouglas Wilson, R.Audibert, FrancoisBrock, Jo-AnnCampagnolo, CarlaCarroll, JuneCartier, LolaChitayat, DavidGagnon, AlainJohnson, Jo-AnnLanglois, SylvieMurphy-Kaulbeck, LynnKim MacDonald, W.Okun, NanettePastuck, MelanieTan, Lih YeenPoplak, ValdaRobson, Helen et al. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* , Volume 36, Issue 1, 64 – 83; January 2014
134. Sine Berntsen, Viveca Söderström-Anttila, Ulla-Britt Wennerholm, Hannele Laivuori, Anne Loft, Nan B Oldereid, Liv Bente Romundstad, Christina Bergh, Anja Pinborg, The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’, *Human Reproduction Update*, Volume 25, Issue 2, March-April 2019, Pages 137–158
135. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and metaanalysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:285–301.

136. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503
139. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, Wennerholm UB, Gissler M, Skjaerven R, Romundstad LB. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015;30:1724–1731.
140. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17–18
141. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588–1609.
142. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2017;32:1957–1973.
143. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008;14:219–231
144. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013b;100:844–853
145. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II—Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* 2013b;19:244–250
146. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC, Barnhart KT, Davies MJ. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod* 2017;32:1489–1507.

147. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a populationbased study. *Lancet* 2002;359:461–465.
148. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S, and Leiden Artificial Reproductive Techniques Follow-up P. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril* 2008;90:289–296
149. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *J Am Med Assoc* 2013; 310:75–84
150. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 2017 Oct;41(6):345-353.
151. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *The Lancet*. 2002; 359(9305):461–465.
152. Zhu JL, Hvidtjørn D, Basso O, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Human Reproduction*. 2010; 25(12):3142–3145. [PubMed: 21045245]
153. 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. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC: 2002)*. 2016; 65(3):1–23
154. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case–control study in Finland. *Human Reproduction*. 2013; 28(3):812–818
155. Knoester M, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5–8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting

- stress and child (health-related) quality of life. *Human Reproduction*. 2007; 22(12):3098–3107. [PubMed: 17905745]
156. 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. *Human Reproduction*. 2015; 30(2):454–465. [PubMed: 25518976]
157. 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. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2011; 65(6):497–502. [PubMed: 20584728]
158. Sandin S, Nygren K, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013; 310(1):75–84. [PubMed: 23821091]
159. Jenkins TG, Aston KI, Pflueger C, Cairns BR, Carrell DT. Age-Associated Sperm DNA Methylation Alterations: Possible Implications in Offspring Disease Susceptibility. *PLOS Genetics*. 2014; 10(7):e1004458. [PubMed: 25010591]
160. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:46207
161. Pontesilli M, Painter RC, Grooten IJ, et al. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30(3):258–267. [PubMed: 25592973]
162. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412–417
163. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Prein J, Smit JJ, Vermeiden JP, Spreuwenberg M, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009;24:2788–2795.

164. Yeung EH, Sundaram R, Bell EM, Druschel C, Kus C, Xie Y, Buck Louis GM. Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age. *Hum Reprod* 2016;31:1621–1628.
165. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, Jaakkola MS. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:823–830
166. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation. *Arch Dis Child* 2013;98:92–96.
167. Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod* 2013;28:471–479
168. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24:2158–2172.
169. Pelkonen S, Hartikainen AL, Ritvanen A, Koivunen R, Martikainen H, Gissler M, Tiitinen A. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995–2006. *Hum Reprod* 2014;29:1552–1557
170. 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;106:1703–1708.
171. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Verheyen G, Van Landuyt L. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod* 2016b;31:1610–1620
172. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17:2600–2614.

