



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Βιβλιογραφική ανασκόπηση τρόπου τοκετού σε έγκυες μετά από
εξωσωματική γονιμοποίηση
Ράγια Αθανασία**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Γκαράς Αντώνιος Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Δαπόντε Αλέξανδρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας , Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Σωτηρίου Σωτήριος Γυναικολόγος – Μαιευτήρας

Literature review of mode of delivery in pregnant women after IVF

“Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας”.

Υπογραφή:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ – ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ.....	12
1.1 Διαδικασία.....	12
1.1.1 Διέγερση ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση	13
1.1.2 Αναρρόφηση ωοθυλακίων.....	14
1.1.3 Ταξινόμηση ωαρίων	14
1.1.4 Προετοιμασία σπέρματος και σπερματέγχυση – γονιμοποίηση ωαρίων	14
1.1.5 Καλλιέργεια εμβρύων	15
1.1.6 Εμβρυομεταφορά	16
1.2 Φάρμακα και παρενέργειες	17
1.3 Πιθανοί κίνδυνοι.....	17
1.3.1 Πολύδυμες κύσεις.....	17
1.3.2 Μητρικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με πολύδυμη κύηση	18
1.3.3 Αύξηση θρόμβωσης	18
1.3.4 Έκτοπη κύηση.....	18
1.3.5 Νευρολογικά προβλήματα σε παιδιά	19
1.4 Επιπλοκές.....	19
1.5 Προφυλάξεις μετά το πέρας της διαδικασίας.....	20
1.6 Ποσοστά επιτυχίας.....	21
1.7 Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία	22
1.8 Πρόσφατες εξελίξεις στην εξωσωματική γονιμοποίηση	23
1.8.1 Βελτίωση της ποιότητας των ωαρίων – Ο ρόλος των μιτοχονδρίων	23
1.8.2 Συμπλήρωμα συνενζύμου Q10	23
1.8.3 Ιατρικές εξελίξεις.....	25
1.8.4 Επιστημονικές εξελίξεις.....	25
1.8.5 Θεραπεία με γοναδοτροπίνες και λητροζόλη στην εξωσωματική γονιμοποίηση.....	26

1.8.6 Αναπαραγωγική γενετική	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΜΕΛΕΤΗ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΣΕ IVF ΚΥΗΣΕΙΣ	28
2.1 Μελέτη του Koudstaal και των συνεργατών του (2000) – Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF	28
2.2 Μελέτη του Perri και των συνεργατών του (2001) – Are Singleton Assisted Reproductive Technology Pregnancies at Risk of Prematurity?	29
2.3 Μελέτη του Ochsenkuhn και των συνεργατών του (2003) – Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF	30
2.4 Μελέτη του Shevell και των συνεργατών του (2005) – Assisted Reproductive Technology and Pregnancy Outcome	32
2.5 Μελέτη των Suzuki & Miyake (2007) – Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia	33
2.6 Μελέτη των Tomic & Tomic (2011) – Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over.....	34
2.7 Μελέτη του Stojnic και των συνεργατών του (2013) – Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization.....	35
2.8 Μελέτη του Fedder και των συνεργατών του (2013) – Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI.....	36
2.9 Μελέτη του Farhi και των συνεργατών του (2013) – Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction	37
2.10 Μελέτη του Raju και των συνεργατών του (2019) – Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia.....	37
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	39
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης (Abid et al., 2013).....	12
Εικόνα 2: Καλλιέργεια εμβρύων. (a) Μετάφαση II – Προωορρηκτικό ωοκύτταρο, (b) Έμβρυο σε στάδιο δύο προπυρήνων (18 ώρες μετά την σπερματέγχυση), (c) Έμβρυο σε στάδιο 8 κυττάρων, (d) Έμβρυο σε στάδιο 10 – 12 κυττάρων, (e-f) Βλαστοκύστες (Iketubosin, 2018)	15
Εικόνα 3: Καθετήρες για εμβρυομεταφορά (Iketubosin, 2018).....	16
Εικόνα 4: Κύκλος δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και βλάβης από οξειδωτικό στρες (Singh and Dewani, 2022).....	24
Εικόνα 5: Ενδείξεις για επιλεκτική καισαρική τομή (Tomic & Tomic, 2011).....	34

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Αποτελέσματα σε κήσεις μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης και κήσεις - ελέγχου (Koudstaal et al., 2000).....	29
Πίνακας 2: Τρόπος παράδοσης στην ομάδα - μελέτης και στην ομάδα – ελέγχου (Perti et al., 2001).....	30
Πίνακας 3: Τρόπος παράφοσης και μητρικές επιπλοκές βάσει μεθόδου σύλληψης σε δίδυμες κήσεις (Ochsenkuhn et al., 2003)	31
Πίνακας 4: Τρόπος τοκετού και μητρικές επιπλοκές βάσει μεθόδου σύλληψης σε μονήρεις κήσεις (Ochsenkuhn et al., 2003)	31
Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες εκβάσεις κήσης - Σύγκριση ομάδας – ανάλυσης με ομάδα – ελέγχου (Shevell et al., 2005)	32
Πίνακας 6: Μητρικά χαρακτηριστικά και μαιευτικά αποτελέσματα σε πρωτότοκες μονήρεις κήσεις που συνελήφθησαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση ή φυσική σύλληψη (Suzuki & Miyake, 2007).....	33
Πίνακας 7: Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κήσης, του τοκετού και μετά τον τοκετό (Tomic & Tomic, 2011)	35
Πίνακας 8: Ποσοστά καισαρικής τομής για παιδιά που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα A, B, C και D (Fedder et al., 2013)	36
Πίνακας 9: Τιμές και προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων για τον τρόπο παράδοσης βάσει του τρόπου σύλληψης (Farhi et al., 2013).....	37
Πίνακας 10: Κίνδυνος επιλεγμένων επιπλοκών και δυσμενών εκβάσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση έναντι κήσεων από φυσική σύλληψη (Raju et al., 2019).....	38

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ART	Assisted Reproductive Technologies
ATP	Adenosine Triphosphate
COH	Controlled Ovarian Hyperstimulation
CoQ10	Coenzyme Q10
CPD	Cephalopelvic Disproportion
FSH	Follicle Stimulation Hormone
GGM	Germline Genome Modification
GnRH	Gonadotropins – Releasing Hormone
HCGs	Human Chorionic Gonadotropins
hMG	human Menopausal Gonadotropin
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In – Vitro Fertilization
IVM	In Vitro Mature
LH	Luteinizing Hormone
MRT	Mitochondrial Replacement Therapy
NHS	National Health Service
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome
OXPHOS	Oxidative Phosphorylation
PGT	Preimplantation Genetic Testing
POI	Primary Ovarian Insufficiency

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ποσοστά καισαρικής τομής είναι υψηλότερα μεταξύ των κυήσεων που πραγματοποιούνται μέσω της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, και ειδικότερα μέσω της εξωσωματικής γονιμοποίησης, σε σύγκριση με τις φυσικές συλλήψεις, που συνεπάγεται με αύξηση της νεογνικής και μητρικής νοσηρότητας. Κύριος σκοπός της εργασίας ήταν η βιβλιογραφική ανασκόπηση του τρόπου τοκετού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και ResearchGate. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε σύγκριση με τις φυσικές συλλήψεις, οι κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης συσχετίστηκαν με αύξηση των πιθανοτήτων καισαρικής τομής (επείγουσας και εκλεκτικής καισαρικής τομής). Ως εκ τούτου, τα σχέδια φροντίδας πριν από την σύλληψη και την κύηση θα πρέπει να επικεντρώνονται στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων που μπορεί να υπάρχουν και οδηγούν σε επείγουσες καισαρικές τομές και στην εύρεση στρατηγικών για την κατανόηση και την μείωση του ποσοστού της εκλεκτικής καισαρικής τομής.

Λέξεις – κλειδιά: εκλεκτική καισαρική τομή, επείγουσα καισαρική τομή, εξωσωματική γονιμοποίηση, τρόπος παράδοσης, φυσική σύλληψη

ABSTRACT

Cesarean section rates are higher among pregnancies carried out through assisted reproductive technology, and in particular through IVF, compared to spontaneous conceptions, which implies an increase in neonatal and maternal morbidity. The main purpose of the work was the bibliographic review of the mode of delivery after IVF. The literature search was performed in PubMed, Google Scholar and ResearchGate databases. The results showed that compared to spontaneous conceptions, IVF pregnancies were associated with an increase in possible cesarean sections (emergency and elective cesarean section). Therefore, preconception and pregnancy care plans should focus on minimizing the risks that may exist and lead to emergency cesarean sections and seeking strategies to understand and reduce elective cesarean rates.

Key words: elective cesarean section, emergency cesarean section, IVF, method of delivery, spontaneous conception.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπογονιμότητα, η οποία ορίζεται ως η αποτυχία σύλληψης – ανεξαρτήτου αιτίας – μετά από 1 έτος ελεύθερης σεξουαλικής επαφής (χωρίς προφύλαξη) είναι μια μεγάλη πρόκληση, παγκοσμίως, που επηρεάζει περίπου το 10 – 15% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας. Αν και ο συνολικός επιπολασμός είναι σταθερός εδώ και μερικά χρόνια, παρατηρείται μια μετατόπιση στην αιτιολογία, η οποία οφείλεται κυρίως στην ηλικία του ασθενούς. Καθώς αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας, αυξάνεται επίσης ο κίνδυνος υπογονιμότητας. Παρά τον ορισμό της υπογονιμότητας, οι πιθανότητες επίτευξης κύησης ανά εμμηνορροϊκό κύκλο (γονιμότητα) είναι χαμηλότερες σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (Iketubosin, 2018).

Για να επιτευχθεί η κύηση, η ακεραιότητα της θηλυκής και της αρσενικής αναπαραγωγικής οδού πρέπει να είναι άθικτη, προωθώντας την απελευθέρωση ενός φυσιολογικού ωοκυττάρου, την παραγωγή επαρκών σπερματοζωαρίων, τη φυσιολογική μεταφορά των γαμετών στη σάλπιγγα όπου γίνεται η γονιμοποίηση και τέλος την μετέπειτα μεταφορά του εμβρύου από τη φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα για εμφύτευση και ανάπτυξη. Αρσενικοί και θηλυκοί παράγοντες συνεισφέρουν περίπου από 35% της υπογονιμότητας, ενώ μικτοί αρσενικοί και θηλυκοί παράγοντες συμβάλλουν στο 20% της υπογονιμότητας, και στο υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων, η αιτία είναι άγνωστη. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας είναι ο τρόπος ζωής, οι περιβαλλοντικοί και οι επαγγελματικοί παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν τοξικές επιδράσεις της χρήσης καπνού / μαριχουάνας ή άλλων ναρκωτικών, υπερβολική άσκηση, ανεπαρκής διατροφή που σχετίζεται με υπερβολική απώλεια ή απόκτηση σωματικού βάρους, και πολύ σημαντικό, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας (Iketubosin, 2018).

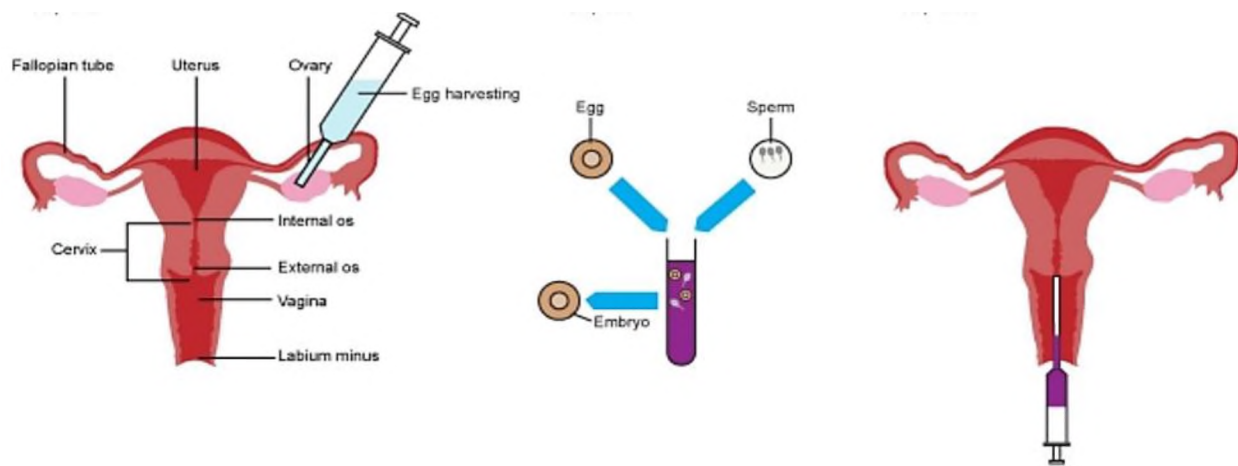
Έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές βελτιώσεις στη θεραπεία γονιμότητας, δίνοντας τη δυνατότητα σε πολλούς ασθενείς να συλλάβουν με ιατρική βοήθεια. Για παράδειγμα, γυναίκες με απόφραξη σαλπίγγων μπορεί να συλλάβουν με εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization, IVF). Άνδρες με σοβαρή олиγοσπερμία ή αποφρακτική αζωοσπερμία μπορεί να επωφεληθούν με τη χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης / ενδοκυτταροπλασματικής σπερματέγχυσης (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI) (Iketubosin, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ – ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

1.1 Διαδικασία

Η διαδικασία για θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνει την ανάκτηση προωορρηκτικών ωοκυττάρων από την ωθήκη, επακόλουθη γονιμοποίηση με σπέρμα στο εργαστήριο και εμβρυομεταφορά στην ενδομήτρια κοιλότητα. Τα βήματα που απαιτούνται κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι τα ακόλουθα (Εικόνα 1) (Iketubosin, 2018):

1. Διέγερση ωοθηκών – Ωορρηξία
2. Αναρρόφηση ωοθυλακίων / συλλογή ωαρίων
3. Ταξινόμηση ωαρίων
4. Προετοιμασία σπέρματος
5. Σπερματέγχυση – Γονιμοποίηση ωαρίων
6. Καλλιέργεια εμβρύων
7. Εμβρυομεταφορά



Εικόνα 1: Διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης (Abid et al., 2013)

1.1.1 Διέγερση ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση

Η επιτυχία μιας θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς και την ποιότητα των εμβρύων που μεταφέρονται στην ενδομήτρια κοιλότητα, μεταξύ άλλων παραγόντων (Murdock, 1988; Romeu et al., 1987). Ο αριθμός των εμβρύων που λαμβάνονται σε κάθε κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης εξαρτάται από τον αριθμό των ανακτημένων ωοκυττάρων μετά την πρόκληση ωορρηξίας. Η διέγερση των ωοθηκών πραγματοποιείται κυρίως με χρήση γοναδοτροπινών (ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη [human Menopausal Gonadotropin, hMG] όπως η Menogon Humog, καθαρή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη [Follicle – Stimulating Hormone, FSH] και ανασυνδυασμένη FSH / ωχρινοτρόπος ορμόνη [Luteinizing Hormone, LH] όπως η Menopur και η Gonal – F). Οι δόσεις των γοναδοτροπινών ποικίλλουν από 150 έως 450 IU / ημέρα, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, τη δεξαμενή των ωοθηκών και το προηγούμενο ιστορικό. Η χρήση γοναδοτροπινών στη διέγερση των ωοθηκών έχει οδηγήσει σε συνολική βελτίωση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αυτό οφείλεται στην αύξηση του αριθμού, της ποιότητας και του συγχρονισμού των ανακτηθέντων ωοκυττάρων ανά κύκλο που οδηγεί σε βελτίωση των ποσοστών, αύξηση του αριθμού των εμβρύων και των επακόλουθων ποσοστών κύησης (Garcia et al., 1990).

Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς ξεκινούν τη θεραπεία τη 2^η ή 3^η ημέρα του κύκλου της εμμήνου ρύσεως. Η απόκριση παρακολουθείται χρησιμοποιώντας διακολπικό υπερηχογράφημα. Μόλις τέσσερα τουλάχιστον ωοθυλάκια φτάσουν τα 17 – 18 mm σε διάμετρο, οι γοναδοτροπίνες διακόπτονται και χορηγούνται 10.000 IU ανθρώπινων χοριακών γοναδοτροπινών (Human Chorionic Gonadotropins, HCGs). Η ανάκτηση ωαρίων πραγματοποιείται περίπου 34 – 36 ώρες αργότερα. Τα δύο πιο κοινά πρωτόκολλα που είναι διαθέσιμα για τη διέγερση των ωοθηκών είναι ο αγωνιστής της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (Gonadotropin – Releasing Hormone, GnRH) και ο ανταγωνιστής GnRH. Παραδείγματα των πιο χρησιμοποιούμενων αγωνιστών GnRH είναι η buserelin, η luprodox και η zoladex, και ανταγωνιστή η cetrotide (Iketubosin, 2018; Marci et al., 2001).

1.1.2 Αναρρόφηση ωοθυλακίων

Η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πραγματοποιείται 34 – 36 ώρες μετά την ωορρηξία και πραγματοποιείται συνήθως με καθοδήγηση διακολπικού υπερηχογραφήματος. Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση ραχιαίας λιθοτομής και του χορηγείται καταστολή. Το τοίχωμα του κόλπου καθαρίζεται με φυσιολογικό ορό και ένας καθετήρας εισάγεται εντός του κόλπου για τον εντοπισμό των ωοθηκών και των ωοθυλακίων. Έπειτα μία βελόνα ανάκτησης ωαρίων εισέρχεται στις ωοθήκες, και αναρροφά το ωοθυλακικό υγρό. Το υγρό μεταφέρεται σε εργαστήριο εξωσωματικής γονιμοποίησης για να επιβεβαιωθεί η παρουσία ωαρίων. Οι κύριοι κίνδυνοι αυτής της διαδικασίας είναι η μόλυνση και η βλάβη των πυελικών αγγείων και οργάνων. Αυτοί οι κίνδυνοι, ωστόσο, εξαλείφονται όταν η διαδικασία εκτελείται προσεκτικά και από εκπαιδευμένο προσωπικό (Howe et al., 1988).

1.1.3 Ταξινόμηση ωαρίων

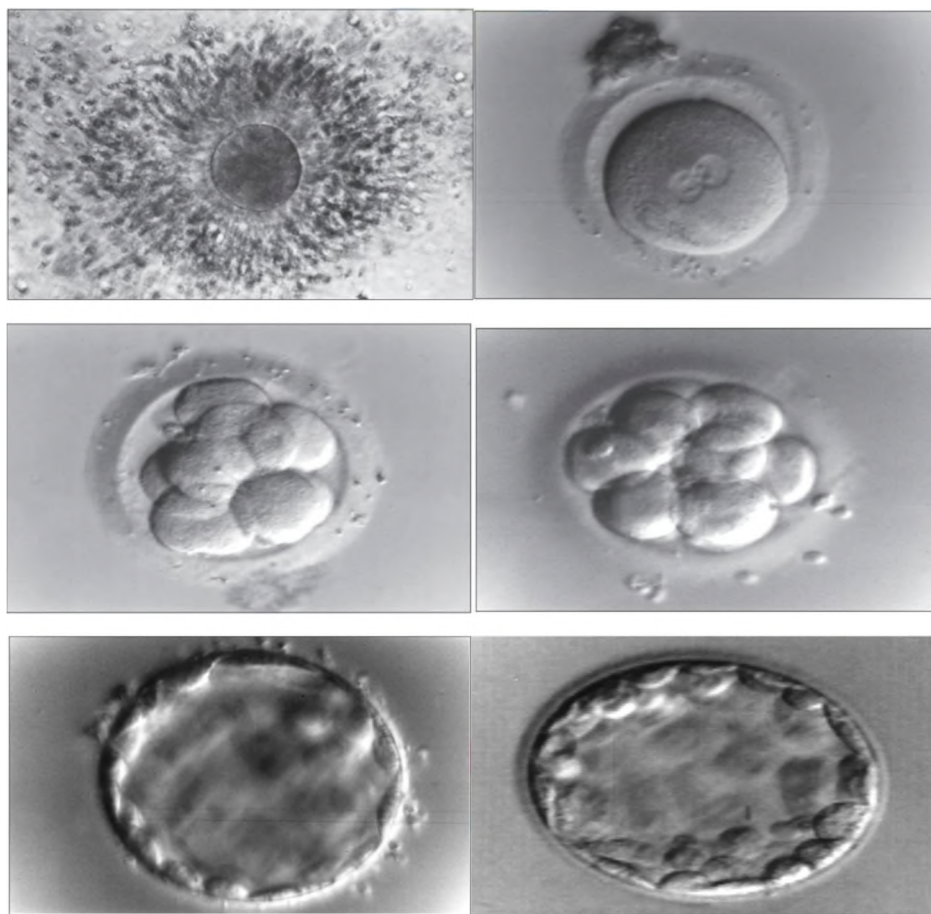
Η ποιότητα των ωοκυττάρων που συλλέγονται είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία της θεραπείας της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Elder and Avery, 1992). Το ωοθυλακικό υγρό εξετάζεται σε μικροσκόπιο και τα ωοκύτταρα βαθμολογούνται ανάλογα με την εμφάνισή τους. Η παρουσία πολικού σωματίου (στάδιο μετάφασης II) ή / και βλαστικού κυστιδίου (στάδιο πρόφασης) είναι ένας καθοριστικός παράγοντας του χρόνου προεπάσης πριν από τη σπερματέγχυση (Iketubosin, 2018).

1.1.4 Προετοιμασία σπέρματος και σπερματέγχυση – γονιμοποίηση ωαρίων

Το δείγμα σπέρματος συλλέγεται αμέσως πριν από την συλλογή ωαρίων, συνήθως μετά από 3 – 5 ημέρες σεξουαλικής αποχής. Το δείγμα στη συνέχεια υποβάλλεται σε επεξεργασία για να διατηρηθεί μόνο το κινητό και μορφολογικά φυσιολογικό κλάσμα του σπέρματος. Αυτό πραγματοποιείται με φυγοκέντρηση ή με απλή έκπλυση. Το σπέρμα επωάζεται για 60 λεπτά σε ατμόσφαιρα 5% διοξειδίου του άνθρακα στον αέρα. Τέλος, το υπερκείμενο που περιέχει το κινητικό κλάσμα του σπέρματος αφαιρείται και εκτελείται σπερματέγχυση – γονιμοποίηση ωαρίων ή ICSI (Iketubosin, 2018).

1.1.5 Καλλιέργεια εμβρύων

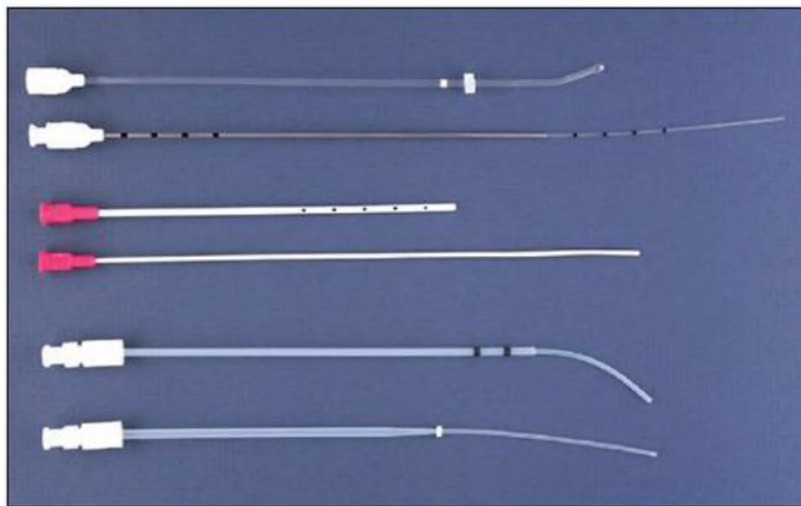
Τα γονιμοποιημένα ωάρια επωάζονται σε ατμόσφαιρα 5% διοξειδίου του άνθρακα στον αέρα με 98% υγρασία. Ιδανικά, η γονιμοποίηση συμβαίνει περίπου 18 ώρες μετά τη σπερματέγχυση, και αυτό αποδεικνύεται από την παρουσία δύο προπυρήνων και της εξώθησης του δεύτερου πολικού σωματίου. Τα γονιμοποιημένα ωάρια (έμβρυα) μεταφέρονται σε μέσα ανάπτυξης στον επωαστήρα και στη συνέχεια παρακολουθούνται για διαιρέσεις. Το στάδιο 4 – 8 κυττάρων παρατηρείται περίπου 36 – 48 ώρες μετά τη σπερματέγχυση και στη συνέχεια 10 – 16 κύτταρα μετά από 48 – 72 ώρες. Το στάδιο της βλαστοκύστης παρατηρείται μετά από 96 – 120 ώρες. Τα έμβρυα ταξινομούνται ανάλογα με την συμμετρία, την παρουσία θραυσμάτων, την καθαρότητα και τον αριθμό των βλαστομερών (Εικόνα 2) (Elder and Avery, 1992).



Εικόνα 2: Καλλιέργεια εμβρύων. (a) Μετάφαση II – Προωορρηκτικό ωοκύτταρο, (b) Έμβρυο σε στάδιο δύο προπυρήνων (18 ώρες μετά την σπερματέγχυση), (c) Έμβρυο σε στάδιο 8 κυττάρων, (d) Έμβρυο σε στάδιο 10 – 12 κυττάρων, (e-f) Βλαστοκύστες (Iketubosin, 2018)

1.1.6 Εμβρυομεταφορά

Η μεταφορά εμβρύων διαμέσου του τραχήλου της μήτρας με τη βοήθεια διακοιλιακού υπερηχογραφήματος είναι η πιο κοινή μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διαδικασία της εμβρυομεταφοράς. Η διαδικασία συνήθως εκτελείται την 3^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου ή όταν το έμβρυο φτάσει στο στάδιο της βλαστοκύστης την 5^η ημέρα (Schoolcraft et al., 1999; Shapiro et al., 2000). Έχουν σχεδιαστεί αρκετοί καθετήρες για εμβρυομεταφορά, και η επιλογή του καθετήρα είναι θέμα της προτίμησης του ιατρού καθώς δεν επηρεάζει το ποσοστό κύησης (Εικόνα 3). Τα έμβρυα φορτώνονται με 15 – 20 μ L μέσου καλλιέργειας, ο καθετήρας προωθείται στην κοιλότητα της μήτρας και εγχέονται στη μέση κοιλότητα, περίπου 1 – 2 cm από τον πυθμένα. Ας σημειωθεί ότι, η εκλεκτική μεταφορά βλαστοκύστης μειώνει τα ποσοστά πολλαπλών κυήσεων (Csokmay et al., 2011).



Εικόνα 3: Καθετήρες για εμβρυομεταφορά (Iketubosin, 2018)

1.2 Φάρμακα και παρενέργειες

Στις διαδικασίες εξωσωματικής γονιμοποίησης χρησιμοποιούνται φάρμακα για την προετοιμασία του σώματος της γυναίκας ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα απελευθέρωσης περισσότερων υγιών ωαρίων από τις ωοθήκες. Εντούτοις, αυτά τα φάρμακα ενέχουν σοβαρές ανεπιθύμητες επιδράσεις, τόσο στο παιδί όσο και στη μητέρα. Αυτές οι ανεπιθύμητες επιδράσεις περιλαμβάνουν (Abid et al., 2013):

- Αυξημένο ποσοστό πολύδυμων γεννήσεων
- Αυξημένη συχνότητα αποβολών
- Ναυτία, έμετος
- Πονοκέφαλος ή θολή όραση
- Κατάθλιψη και εναλλαγές της διάθεσης
- Κύστεις ωοθηκών και πυελική δυσφορία από υπερδιέγερση των ωοθηκών

Σε γενικές γραμμές, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η κιτρική κλομιφαίνη (Clomiphene citrate), τα διεγερτικά ωοθηκών (Follicle Stimulating), η βρωμοκρυπτίνη (Bromocriptine), η καβεργολίνη (Cabergoline) και η εκλυτική ορμόνη των (Gonadotropins – Releasing Hormone, GnRH), μεταξύ άλλων (Abid et al., 2013).

1.3 Πιθανοί κίνδυνοι

Οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνουν:

1.3.1 Πολύδυμες κυήσεις

Οι πολύδυμες κυήσεις είναι ο μεγαλύτερος κίνδυνος που εμφανίζεται στην εξωσωματική γονιμοποίηση, ο οποίος εγκυμονεί σημαντικούς κινδύνους τόσο για τη μητέρα όσο και για τα βρέφη, σε σύγκριση με τις μονήρεις κυήσεις. Λόγω των πολλαπλών κυήσεων, οι ιατρικές επιπλοκές είναι αυξημένες και περιλαμβάνουν αυξημένη αρτηριακή πίεση (προεκλαμψία) και αιμορραγία πριν από την έναρξη του τοκετού. Υπάρχει επίσης κίνδυνος καθυστέρησης της

ανάπτυξης των βρεφών και μεγαλύτερος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε περιπτώσεις δίδυμων κυήσεων (Chambers et al., 2009).

1.3.2 Μητρικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με πολύδυμη κύηση

Οι μητρικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με πολύδυμη κύηση περιλαμβάνουν (IVF Blood Clot Alert, 2013):

- Αποβολή
- Αιμορραγία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αναιμία
- Πολυϋδράμνιο (υπερβολική ποσότητα αμνιακού υγρού που περιβάλλει το έμβρυο)
- Παρατεταμένη νοσηλεία με αποτέλεσμα υψηλότερο κόστος ιατρικής περίθαλψης

1.3.3 Αύξηση θρόμβωσης

Η πνευμονική εμβολή είναι η κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας. Η μελέτη, που δημοσιεύτηκε στο bmj.com, σύλλεξε δεδομένα από 23.500 γυναίκες που πραγματοποίησαν εξωσωματική γονιμοποίηση και 117.000 γυναίκες με φυσική κύηση και διαπίστωσε ότι (Abid et al., 2013):

- 4,2% σε κάθε 1.000 γυναίκες που πραγματοποίησαν εξωσωματική γονιμοποίηση υπέφεραν από θρόμβους αίματος
- Η πνευμονική εμβολή εμφανίστηκε σε 8 / 10.000 γυναίκες που πραγματοποίησαν εξωσωματική γονιμοποίηση σε σύγκριση με τις 6 / 10.000 γυναίκες που έμειναν έγκυες με φυσικό τρόπο

1.3.4 Έκτοπη κύηση

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (In – Vitro Fertilization, IVF) και η ενδομήτρια σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination, IUI) ενέχουν αυξημένο κίνδυνο έκτοπης κύησης. Η έκτοπη κύηση

συμβαίνει όταν το έμβρυο εμφυτεύεται σε σημείο έξω από τη μήτρα της γυναίκας. Η ανάπτυξη του εμβρύου έξω από τη μήτρα της γυναίκας είναι μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Σύμφωνα με τα Στοιχεία της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας, 95% των αποτελεσμάτων έκτοπης κύησης είναι η παραμονή του εμβρύου στην σάλπιγγα – παρόλο που μπορεί να συμβεί έκτοπη κύηση και στον τράχηλο της μήτρας, την ωοθήκη και την κοιλιακή κοιλότητα. Η έκτοπη κύηση μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη οργάνων και να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία. Το έμβρυο δεν μπορεί να επιβιώσει σε περιβάλλον έκτοπης εγκυμοσύνης και επομένως η αντιμετώπιση πάντα έγκειται στην αφαίρεσή του (Abid et al., 2013). Η έκτοπη κύηση εμφανίζεται σε περίπου 0.7% των περιπτώσεων και σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίζεται με ετεροτοπική κύηση (Iketubosin, 2018).

1.3.5 Νευρολογικά προβλήματα σε παιδιά

Το χαμηλό βάρος γέννησης, ο πρόωρος τοκετός και τα ελάσσονα προβλήματα κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με θεραπείες γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο στο περιοδικό “Archives of Disease in Childhood”, οι ερευνητές ανέφεραν ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τις νευρολογικές διαφορές που τεκμηριώνονται μεταξύ των παιδιών που γεννήθηκαν μέσω θεραπειών γονιμότητας (Abid et al., 2013).

1.4 Επιπλοκές

Η κύρια επιπλοκή της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι ο κίνδυνος πολλαπλών γεννήσεων που σχετίζεται άμεσα με την πρακτική μεταφορά πολλαπλών εμβρύων. Μερικές φορές, οι πολλαπλές γεννήσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης, μαιευτικές επιπλοκές, προωρότητα και νεογνική νοσηρότητα με πιθανότητα μακροπρόθεσμης βλάβης (Olivennes et al., 2001). Επιπλέον, ορισμένες φορές, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης χρόνιας νόσου, όπως η ηπατίτιδα Β, σε γυναίκες ασθενείς και τους αναμενόμενους απογόνους τους από σπέρμα κατά τη διάρκεια της επώασής τους. Η “The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine” συμβουλεύει ότι η έκπλυση του σπέρματος δεν είναι απαραίτητη

στην εξωσωματική γονιμοποίηση για την πρόληψη της μετάδοσης, εκτός εάν η γυναίκα – σύντροφος δεν είναι αποτελεσματικά εμβολιασμένη (Kirti and Saurabh, 2014).

Ο κίνδυνος διέγερσης των ωοθηκών παρατηρείται ως σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS), ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιείται ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης του ωαρίου. Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διογκωμένων, επώδυνων ωοθηκών στο 30% των ασθενών (Lutgens et al., 2009). Πρόσθετα, κατά την ανάκτηση του ωαρίου (διακολπική αναρρόφηση με υπερήχους), υπάρχει μικρή πιθανότητα αιμορραγίας, μόλυνσης και βλάβης ιδιαίτερα στο έντερο και την ουροδόχο κύστη καθώς και δυσκολία στην αναπνοή, λοίμωξη στο θώρακα, αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα ή νευρική βλάβη (Siristatidis et al., 2012). Η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του μαστού, των ωοθηκών ή του ενδομητρίου (Sergentanis et al., 2013). Αντίθετα, μπορεί να συμβεί έκτοπη κύηση εάν τα γονιμοποιημένα ωάρια αναπτύσσονται έξω από τη μήτρα, συνήθως στις σάλπιγγες, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα άμεσης καταστροφής του εμβρύου (Kirti and Saurabh, 2014).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών στις γυναίκες, ενώ δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τους άνδρες (Volgsten et al., 2010). Τέλος, το 2008, μία ανάλυση των δεδομένων της Εθνικής Μελέτης Γεννητικών Ανωμαλιών (National Birth Defects Study) στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής σημείωσε ορισμένες γενετικές ανωμαλίες που ήταν σημαντικά πιο συχνές σε βρέφη που συνελήφθησαν μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης, όπως καρδιακές ανωμαλίες, χειλοσχιστία, ατρησία οισοφάγου και πρωκτική ατρησία, των οποίων ο μηχανισμός αιτιότητας είναι ακόμη ασαφής (Reefhuis et al., 2009).

1.5 Προφυλάξεις μετά το πέρας της διαδικασίας

Οι γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις προς αποφυγή των επιπλοκών και την αύξηση των πιθανοτήτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αυτές περιλαμβάνουν (Abid et al., 2013):

- Αποφυγή έντονης δραστηριότητας
- Αποφυγής έντονης προπόνησης και ασκήσεων
- Διακοπή καπνίσματος
- Αποφυγή κατανάλωσης καφεΐνης
- Αποφυγή σεξουαλικής επαφής
- Αποφυγή ανύψωσης βαριών αντικειμένων
- Αποφυγή εκτέλεσης αερόβιων δραστηριοτήτων
- Αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ ή αλκοολούχων προϊόντων και αναψυκτικών
- Αποφυγή ηλιοθεραπείας και κολύμβησης
- Αποφυγή εκτέλεσης έντονων οικιακών εργασιών

1.6 Ποσοστά επιτυχίας

Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 5 εκατομμύρια παιδιά έχουν συλληφθεί, παγκοσμίως, μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης από το 1978 (Dyer et al., 2016; Kushnir et al., 2017). Ο απώτερος στόχος μίας θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι η επίτευξη γέννησης ζώντος εμβρύου· ωστόσο, το κλινικό ποσοστό κύησης είναι ο καλύτερος δείκτης για την αξιολόγηση της θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης. Παγκοσμίως, το μέσο κλινικό ποσοστό κύησης ανά εμβρυομεταφορά κυμαίνεται από 30% έως 45% (Gunby et al., 2011), αν και τα ποσοστά κύησης και γέννησης ζώντος εμβρύου ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας (Iketubosin, 2018). Σύμφωνα με στοιχεία της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας (National Health Service, NHS), το 2010, το ποσοστό των θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης που κατέληξαν σε ζώντα τοκετό (ποσοστό επιτυχίας) ήταν 32,2 % για γυναίκες κάτω των 35 ετών, 27,7 % για γυναίκες 35 – 37 ετών, 20,8 % για γυναίκες 38 – 39 ετών, 13,6 % για γυναίκες 40 – 42 ετών, 5 % για γυναίκες 43 – 44 ετών και 1,9 % για γυναίκες άνω των 44 ετών (American Pregnancy Association, 2010). Πρόσθετα, σε μία μελέτη, τα συνολικά ποσοστά κύησης και ζώντων γεννήσεων για όλες τις θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ήταν 35% και 28.6%, αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, ο ρυθμός κύησης κατά ηλικία ασθενούς ήταν περίπου 44,7%, 37,7%, 27,6%, 17,7% και 9,2% για γυναίκες κάτω των 35 ετών, 35 – 37 ετών, 38 – 40 ετών, 41 – 42 ετών και 43 – 44 ετών, αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη, το ποσοστό διδύμων ήταν 28.8%, ενώ η επίπτωση των αποβολών, της θνησιγένειας, των

συγγενών δυσπλασιών και των χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού (Iketubosin, 2018).

1.7 Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία

Οι κύριοι πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και τα επιτυχή ποσοστά κύησης και ζώντων γεννήσεων περιλαμβάνουν την ηλικία της μητέρας, τη διάρκεια της υπογονιμότητας, το ορμονικό επίπεδο διέγερσης των ωοθυλακίων και τον αριθμό ωαρίων, που από κοινού αντανακλούν τη λειτουργία των ωοθηκών (Abid et al., 2013; Iketubosin, 2018; Van Loendersloot et al., 2010).

- **Ηλικία:** Οι νεότερες γυναίκες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Η βέλτιστη ηλικία της γυναίκας παρατηρήθηκε μεταξύ 23 και 39 ετών τη στιγμή της θεραπείας
- **Προγενέστερη κύηση:** Γυναίκες με προγενέστερη κύηση με τον ίδιο σύντροφο ενέχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Παράγοντες όπως ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών ή διαφορετικού συντρόφου μπορεί να μειώσουν τις πιθανότητες επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- **Τύπος προβλημάτων γονιμότητας:** Η δυσλειτουργία των ωοθηκών, όπως τα υψηλά επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης (Follicle Stimulation Hormone, FSH) που υποδηλώνουν χαμηλό απόθεμα ωοθηκών, μπορεί να μειώσουν τις πιθανότητες επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τα ποσοστά κύησης και επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνουν την ανάγκη λήψης μεγάλων ποσοτήτων φαρμάκων διέγερσης της ωορρηξίας. Όταν και οι δύο σύντροφοι παρουσιάζουν υπογονιμότητα υπάρχουν ακόμη μικρότερες πιθανότητες επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση

1.8 Πρόσφατες εξελίξεις στην εξωσωματική γονιμοποίηση

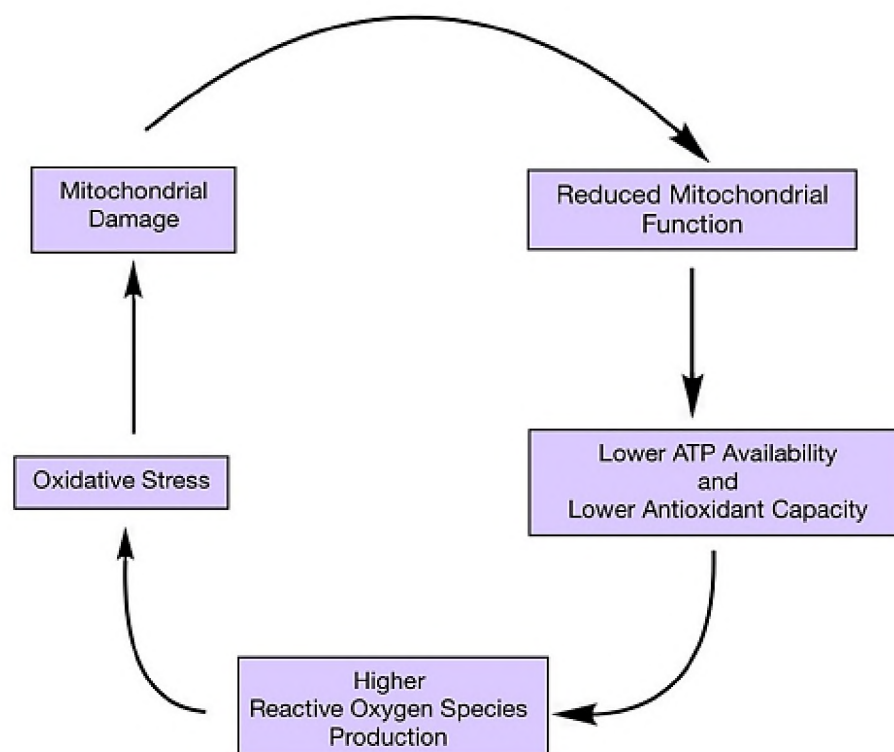
1.8.1 Βελτίωση της ποιότητας των ωαρίων – Ο ρόλος των μιτοχονδρίων

Η αναπαραγωγική ικανότητα μιας γυναίκας μειώνεται δραματικά την τέταρτη δεκαετία της ζωής της, γεγονός που συνδέεται άμεσα με τη – σχετιζόμενη με τη γήρανση – μείωση της ποιότητας και της ποσότητας των ωαρίων (Ben – Meir et al., 2015). Μετά την ηλικία των 32 ετών, η γονιμότητα μειώνεται σταδιακά και μετά την ηλικία των 38 ετών, μειώνεται ταχέως (O' Connor, Holman and Wood, 1998). Δεδομένου ότι η συχνότητα των ζώντων γεννήσεων μετά από δωρεά ωαρίων σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας είναι ανάλογη με την ηλικία του δότη, η ποιότητα των ωαρίων αντιπροσωπεύει πιθανότατα βασικό παράγοντα που προκαλεί ηλικιακά σχετιζόμενη μείωση της γονιμότητας. Αν και η μεγαλύτερη βλάβη στο DNA προκαλείται από έναν λιγότερο ενεργό μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA (πιθανός παράγοντας στην απώλεια ωαρίων), οι οδοί που οδηγούν σε αύξηση της απώλειας ωοθυλακίων στις «ηλικιωμένες» ωοθήκες είναι ακόμη άγνωστες (Titus et al., 2013). Η ανευπλοειδία των χρωμοσωμάτων αυξάνεται σε συχνότητα όταν η ποιότητα των ωαρίων μειώνεται, κυρίως ως αποτέλεσμα μειωτικών λαθών κατά την ωρίμανση των ωαρίων. Το ωάριο πρέπει να υποστεί πυρηνικές, κυτταροπλασματικές και επιγενετικές τροποποιήσεις για να αναπτυχθεί. Όλες αυτές οι τροποποιήσεις χρειάζονται ενέργεια, την οποία τα μιτοχόνδρια παρέχουν με οξειδωτική φωσφορυλίωση (Oxidative Phosphorylation, OXPHOS) (Dumollard et al., 2007). Τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν αναπόσπαστο ρόλο στη διατήρηση της ποιότητας των ωαρίων, η δυσλειτουργία των οποίων απεικονίζεται στην Εικόνα 4 (Rodriguez – Varela and Labarta, 2021).

1.8.2 Συμπλήρωμα συνενζύμου Q10

Η τριφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Triphosphate, ATP) παράγεται μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, η οποία περιλαμβάνει πέντε σύμπλοκα που εντοπίζονται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη (Ben – Meir et al., 2015). Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της ουβικινόνης, επίσης γνωστής ως συνένζυμο Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10), μαζί με την ικανότητά της στον έλεγχο της κυτταρικής οξειδοαναγωγής και της επίδρασής της σε διάφορες οδούς σηματοδότησης, την καθιστούν κρίσιμο στοιχείο σε αυτή τη διαδικασία (Crane, 2001; Quinzii et al., 2010). Στον άνθρωπο, μετά την ηλικία των 30 ετών, η πλειονότητα των ιστών

παρουσιάζει χαμηλότερες συγκεντρώσεις CoQ10 (Miles et al., 2004; Morre, Guo and Morre, 2003). Λόγω της συσχέτισής του με τη μείωση της γονιμότητας και την αύξηση των ανευπλοειδιών, η απώλεια του CoQ10 μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης. Σε ένα μοντέλο ηλικιωμένου ζώου, ο Ben – Meir και οι συνεργάτες του (2015) έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρώματος CoQ10 απέτρεψε την απώλεια του αποθεματικού των ωοθηκών, ενίσχυσε τη μιτοχονδριακή λειτουργία και σημείωσε αξιοσημείωτη μείωση της ανευπλοειδίας των ωαρίων. Ως εκ τούτου, είναι λογικό να υποτεθεί ότι η χορήγηση συμπληρώματος CoQ10 θα ήταν ευεργετική για τις ηλικιωμένες γυναίκες με τρόπο παρόμοιο με τον τρόπο που έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση CoQ10 βελτιώνει την αναπαραγωγική ικανότητα σε ηλικιωμένα ζώα (Ben – Meir et al., 2015). Τα μόνα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι οι παρενέργειες του CoQ10, οι οποίες είναι πολύ σπάνιες και περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση και ζάλη. Η χορήγηση συμπληρώματος CoQ10 μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο in vivo όσο και in vitro (Rodriguez – Varela and Labarta, 2021).



Εικόνα 4: Κύκλος δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και βλάβης από οξειδωτικό στρες (Singh and Dewani, 2022)

1.8.3 Ιατρικές εξελίξεις

Για να ενισχυθεί η παραγωγή ωοκυττάρων που είναι διαθέσιμα για εξωσωματική γονιμοποίηση, χρησιμοποιείται η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH), η οποία περιλαμβάνει πολυάριθμες ενέσεις γοναδοτροπίνης, επισκέψεις σε κλινική γονιμότητας και διακολλικές υπερηχογραφικές εξετάσεις. Ως αποτέλεσμα, απαιτείται πολύς χρόνος και προσπάθεια για την εκτέλεσή της. Η αξιοποίηση των μεταφερόμενων εγκαταστάσεων και ίσως η ενδοκολπική τηλεπαρακολούθηση θα μπορούσαν να απλοποιήσουν την παρακολούθηση των ωοθυλακίων και του ενδομητρίου υπό το φως των πρόσφατων βελτιώσεων σε φορητά, λιγότερο δαπανηρά συστήματα υπερήχων (Gerris et al., 2014). Η COH είναι γνωστό ότι έχει πολλά μειονεκτήματα όπως συναισθηματικό στρες, υψηλό οικονομικό κόστος και ανάπτυξη συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, το οποίο εκδηλώνεται ως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, μετεωρισμός, ευαισθησία στην περιοχή των ωοθηκών, διάρροια και δύσπνοια. Η αξιολόγηση των ασθενών για ψυχολογικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι μια παρέμβαση που μπορεί να βοηθήσει στην μείωση της επιβάρυνσης της θεραπείας, πρόσθετα με στρατηγικές συμβουλευτικής και αντιμετώπισης όπως η ηλεκτρονική θεραπεία (e – therapy) (Swain et al., 2013; Weng, 2019). Σύμφωνα με μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που διεξήχθη από τον van Dongen και τους συνεργάτες του (2016) οι παρεμβάσεις που βασίζονται στο Διαδίκτυο έχουν μεγάλες δυνατότητες ανακούφισης της ψυχολογικής δυσφορίας, ιδιαίτερα όταν η φροντίδα είναι εξατομικευμένη στα ατομικά προφίλ κινδύνου των ασθενών (van Dongen et al., 2016).

1.8.4 Επιστημονικές εξελίξεις

Η κατανόηση των μηχανισμών που ελέγχουν τη ωοθυλακιογένεση βελτιώνεται συνεχώς ως αποτέλεσμα της έρευνας διατήρησης της γονιμότητας (Yang, Zhu and Jin, 2020). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ωοκυττάρων και των σωματικών κυττάρων, καθώς και οι ζωτικής σημασίας ορμόνες και οι αυξητικοί παράγοντες, έχουν αποκαλυφθεί με in vitro καλλιέργειες. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές καλλιέργειας κατέστησαν δυνατή την ενεργοποίηση, ανάπτυξη και in vitro ωρίμανση (In Vitro Mature, IVM) του ιστού των ωοθηκών για την παραγωγή ωοκυττάρων μετάφασης II (McLaughlin et al., 2018). Τα πλεονεκτήματα της IVM

περιλαμβάνουν μειωμένο κίνδυνο OHSS και πολυκυστικών ωοθηκών, χαμηλότερο κόστος φαρμακευτικής αγωγής, μειωμένο στρες και χαμηλότερο φόρτο παρακολούθησης. Πρόσθετα, η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού και η εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν βελτιώσει τις πιθανότητες διατήρηση της γονιμότητας σε προεφηβικά κορίτσια και έφηβες γυναίκες που είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν πρωτογενή ωοθηκική ανεπάρκεια (Primary Ovarian Insufficiency, POI) από γοναδοτοξική χημειοθεραπεία για καρκίνο ή άλλες σοβαρές νόσους (Singh and Dewani, 2022).

1.8.5 Θεραπεία με γοναδοτροπίνες και λετροζόλη στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η διέγερση με γοναδοτροπίνες και η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή με λετροζόλη που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να είναι ευεργετική, ειδικά για γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας (Goldrat et al., 2015; Mai et al., 2017; Pereira et al., 2016; Quinn et al., 2017). Η λετροζόλη και η διέγερση των ωοθηκών χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού για μείωση των επιπέδων οιστρογόνων στο αίμα. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν λετροζόλη και γοναδοτροπίνες κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης από αυτές που θα αναμενόταν, καθώς επίσης και περισσότερα ώριμα ωάρια διαθέσιμα για κρυοσυντήρηση, σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου χωρίς καρκίνο του μαστού που έλαβαν συμβατική COH (Pereira et al., 2016). Η ταυτόχρονη θεραπεία με γοναδοτροπίνες και λετροζόλη έχει συσχετιστεί με θετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των δόσεων γοναδοτροπινών, της ελαχιστοποίησης του κόστους της θεραπείας της εξωσωματικής γονιμοποίησης και της αύξησης του αριθμού των (ώριμων) ωαρίων, διατηρώντας παράλληλα το ίδιο ποσοστό κύησης με τη συμβατική διέγερση. Από την άλλη πλευρά, η διέγερση με γοναδοτροπίνες μπορεί να οδηγήσει σε OHSS, υποοιστρογοναιμία, καθώς και πιο χρονοβόρα και πολύπλοκα πρωτόκολλα διέγερσης. Το 2005, διερευνήθηκε ο αντίκτυπος της λετροζόλης στα επίπεδα τεστοστερόνης εντός των ωοθηκών και η επιτυχία των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σύμφωνα με τον Garcia – Velasco και τους συνεργάτες του, η χρήση λετροζόλης (2,5 mg) κατά τις πρώτες πέντε ημέρες διέγερσης με

γοναδοτροπίνες αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της ανδροστενεδιόνης και της τεστοστερόνης στο ωοθυλακικό υγρό και βελτίωσε την επιτυχία των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

1.8.6 Αναπαραγωγική γενετική

Η εξωσωματική γονιμοποίηση και η αναπαραγωγική γενετική θεωρούνται από καιρό τα όρια του τομέα. Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (Preimplantation Genetic Testing, PGT) των εμβρύων για την εύρεση χρωμοσωμικών ανωμαλιών έχει γίνει πιο δημοφιλής ως αποτέλεσμα της επόμενης – γενιάς αλληλούχισης (next – generation sequencing). Η χρήση του PGT για μονογονιδιακές διαταραχές έχει επεκταθεί με τη δημοτικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου υπογόνιμων ζευγαριών – φορέων, και επιδεικνύει πολλά πλεονεκτήματα όπως βελτιωμένη επιλογή εμβρύου, αποτροπή μεταφοράς μη – εμφυτεύσιμων εμβρύων, λιγότερο χρονοβόρες διαδικασίες, μειωμένο κόστος, και, τέλος, έχει θετικό αντίκτυπο στην ψυχολογική ευημερία. Ωστόσο, η επεμβατική της φύση αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματά του. Οι μελλοντικές θεραπείες για σοβαρές μονογονιδιακές διαταραχές μπορεί να χρησιμοποιούν τροποποίηση γονιδιώματος βλαστικής γραμμής (Germline Genome Modification, GGM), χάρη στις εξελίξεις στις μεθόδους μικροχειρισμού και στα εργαλεία επεξεργασίας γονιδίων CRISPR – Cas9 (Jinek et al., 2012). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, επί του παρόντος, διεξάγουν κλινικές δοκιμές θεραπείας μιτοχονδριακής υποκατάστασης (Mitochondrial Replacement Therapy, MRT), μια πιο προηγμένη θεραπεία, σε σύγκριση με την GGM, για κληρονομικά προβλήματα mtDNA (Kang et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΜΕΛΕΤΗ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΣΕ IVF ΚΥΗΣΕΙΣ

Η υπογονιμότητα, η οποία ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προφύλαξη, επηρεάζει το 12 – 15% των ζευγαριών. Μεταξύ 1 και 5% των παιδιών στις βιομηχανικές χώρες γεννιούνται ακολουθώντας τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies, ART) (Velez et al., 2019). Οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένης της εξωσωματικής γονιμοποίησης, έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά καισαρικής τομής σε σύγκριση με γυναίκες που κυοφορούν με φυσικό τρόπο (Pandey et al., 2012). Το συνολικό ποσοστό των καισαρικών τομών συνεχίζει να αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς. Το ιδανικό ποσοστό καισαρικής τομής, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, είναι 10 – 15%, αναφέροντας ότι υψηλότερα ποσοστά δε σχετίζονται με μειώσεις στη μητρική και νεογνική θνησιμότητα (Betran et al., 2016). Σε παγκόσμιο επίπεδο, το ποσοστό των καισαρικών τομών αυξήθηκε από 12.1% το 2000 σε 21.1% το 2015 (Boerma et al., 2018). Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει τον τρόπο παράδοσης και έχουν αξιολογήσει τον κίνδυνο καισαρικής τομής σε IVF / ICSI, σε σύγκριση με φυσικές συλλήψεις, ορισμένες εκ των οποίων θα περιγραφούν παρακάτω.

2.1 Μελέτη του Koudstaal και των συνεργατών του (2000) – Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF

Στη μελέτη του Koudstaal και των συνεργατών του (2000), τα δεδομένα από 307 κύσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση και 307 κύσεις – ελέγχου, έδειξαν ότι το ποσοστό εκλεκτικής καισαρικής τομής ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, ενώ το ποσοστό προκληθέντος τοκετού ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες (11.7 έναντι 9.8%). Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ της ομάδας εξωσωματικής γονιμοποίησης και ομάδας – ελέγχου στο ποσοστό φυσιολογικών κολπικών τοκετών και επείγουσας καισαρικής τομής. Οι επεμβατικοί κολπικοί τοκετοί ήταν πιο συχνοί στην ομάδα – ελέγχου, ενώ το 16% όλων των κύσεων με εξωσωματική γονιμοποίηση έληξαν με καισαρική τομή (έναντι το 13% στην ομάδα – ελέγχου) (Πίνακας 1) (Koudstaal et al., 2000).

Πίνακας 1: Αποτελέσματα σε κήσεις μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης και κήσεις - ελέγχου (Koudstaal et al., 2000)

	IVF group (n = 307)	Control group (n = 307)	P value
Mean gestational age at birth:			
All pregnancies (days $\pm$ SD)	272 $\pm$ 24	277 $\pm$ 19	0.005 ^a
Pregnancies with spontaneous onset of labour only (days $\pm$ SD)	275 $\pm$ 19	278 $\pm$ 16	0.05 ^a
Preterm deliveries:			
All pregnancies (%)	15	5.9	<0.001 ^b
Pregnancies with spontaneous onset of labour only (%)	10.6	5.8	NS ^b
Mode of delivery:			
Normal vaginal delivery (%)	67.4	63.2	NS ^b
Instrumental vaginal delivery (%)	16	23.8	0.02 ^b
Elective Caesarean section (%)	8.8	4.2	0.03 ^b
Emergency Caesarean section (%)	7.8	8.8	NS ^b
Infant birth weight:			
Birth weight <2500 g (%)	13.8	6.9	0.005 ^b
Birth weight <10th percentile (%)	16.2	7.9	<0.001 ^b

2.2 Μελέτη του Perri και των συνεργατών του (2001) – Are Singleton Assisted Reproductive Technology Pregnancies at Risk of Prematurity?

Στη μελέτη του Perri και των συνεργατών του (2001), κύριος σκοπός ήταν να προσδιοριστεί ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κήσεις που προέρχονται από την τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Για το σκοπό αυτό αξιολογήθηκαν 95 μονήρεις κήσεις ART και 190 φυσικές κήσεις, όσον αφορά τα ποσοστά πρόωρου τοκετού, τις επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης και τα ποσοστά καισαρικής τομής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποσοστά καισαρικής τομής ήταν 42.1% (n = 40, 13 εκλεκτικές και 27 επείγουσες) και 20.5% (n = 39, 12 εκλεκτικές και 27 επείγουσες) στην ομάδα εξωσωματικής ART και στην ομάδα – ελέγχου, αντίστοιχα, με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 2). Οι ενδείξεις για καισαρική τομή περιλάμβαναν ισχιακή προβολή του εμβρύου, ύποπτη κεφαλοπυελική δυσαναλογία (Cephalopelvic Disproportion, CPD), μείωση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, προγενέστερη καισαρική τομή, προεκλαμπτική τοξιναιμία, μακροσωμία με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, προδρομικός πλακούντας ή αποκόλληση πλακούντα και αίτημα ασθενούς. Συγκρίνοντας

τους δείκτες για τις διάφορες ενδείξεις μεταξύ των δύο ομάδων, οι μοναδικές σημαντικές διαφορές που διαπιστώθηκαν αφορούσαν τα ποσοστά αποκόλλησης του πλακούντα (1% [2 / 190] έναντι 5.5% [5 / 90], $p < 0.04$) και την μείωση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού (3.15% [6 / 190] έναντι 13.33% [12 / 90], $P < 0.03$) στην ομάδα – ελέγχου και την ομάδα ART, αντίστοιχα (Perri et al., 2001).

Πίνακας 2: Τρόπος παράδοσης στην ομάδα - μελέτης και στην ομάδα - ελέγχου (Perri et al., 2001)

Delivery route	ART pregnancies (<i>n</i> = 95)	Spontaneous pregnancies (<i>n</i> = 190)	<i>P</i> value (χ^2)
Spontaneous vaginal	53 (55.8%)	139 (73.2%)	<0.01
Instrumental	2 (2.1%)	12 (6.3%)	0.12
Cesarean election			
Elective	13 (13.7%)	12 (6.3%)	0.04
Emergency	27 (28.4%)	27 (14.2%)	<0.01

2.3 Μελέτη του Ochsenkuhn και των συνεργατών του (2003) – Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF

Στη μελέτη του Ochsenkuhn και των συνεργατών του (2003) κύριος σκοπός ήταν η σύγκριση των μαιευτικών και νεογνικών χαρακτηριστικών μονήρων και δίδυμων κυήσεων μετά από GIFT και IVF με αυτά των φυσικών συλλήψεων. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 322 μονήρεις και 78 δίδυμες κυήσεις μετά από GIFT ή IVF, οι οποίες αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ τους, καθώς και με μία ομάδα – ελέγχου που συνέλαβε φυσικά. Στις δίδυμες κυήσεις, το ποσοστό καισαρικών τομών ήταν υψηλότερο, και αντίστροφα ο φυσικός κολπικός τοκετός ήταν λιγότερος συχνός, μετά από GIFT / IVF (69% έναντι 55%, $p = 0.07$), ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην συχνότητα επεμβατικών κολπικών τοκετών (Πίνακας 3). Αντίθετα όσον αφορά τις μονήρεις κυήσεις δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό καισαρικής τομής ή επεμβατικού κολπικού τοκετού μεταξύ της ομάδας ART και της ομάδας – ελέγχου (Πίνακας 4). Το υψηλότερο ποσοστό πρόωρων γεννήσεων των δίδυμων κυήσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση

φαίνεται να είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά το ποσοστό καισαρικής τομής. Επίσης, το άγχος των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και των ιατρών όσον αφορά την διαφύλαξη της κύησης και του τοκετού θεωρείται ότι αυξάνει το ποσοστό των καισαρικών τομών (Ochsenkuhn et al., 2003).

Πίνακας 3: Τρόπος παράφοσης και μητρικές επιπλοκές βάσει μεθόδου σύλληψης σε δίδυμες κυήσεις (Ochsenkuhn et al., 2003)

	GIFT (n=13)	IVF (n=65)	Spontaneous (n=78)	p (OR; 95% CI)
Spontaneous vaginal delivery	1 (8%)	16 (25%)	27 (35%)	0.07
Vacuum or forceps extraction	3 (23%)	4 (6%)	8 (10%)	NS
Cesarean delivery	9 (69%)	45 (69%)	43 (55%)	0.07
Antenatal bleeding	1 (8%)	4 (6%)	0 (0%)	0.06
Gestational diabetes mellitus	2 (15%)	2 (3%)	3 (4%)	NS
Pregnancy-induced hypertension	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	NS
Smoking	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	NS
Preterm labor	6 (46%)	32 (49%)	28 (36%)	NS
Amnion infection syndrome	0 (0%)	4 (6%)	7 (9%)	NS

$p > 0.05$. Differences between the GIFT and IVF groups were not statistically significant

Πίνακας 4: Τρόπος τοκετού και μητρικές επιπλοκές βάσει μεθόδου σύλληψης σε μονήρεις κυήσεις (Ochsenkuhn et al., 2003)

	GIFT (n=159)	IVF (n=163)	Spontaneous (n=322)	p (OR; 95% CI)
Spontaneous vaginal delivery	98 (62%)	89 (55%)	195 (61%)	NS
Vacuum or forceps extraction	25 (15%)	23 (14%)	53 (16%)	NS
Cesarean delivery	36 (23%)	50 (31%)	73 (23%)	NS
Antenatal bleeding	6 (4%)	7 (4%)	3 (1%)	0.03 (4.4; 1.2–20)*
Gestational diabetes mellitus	1 (0.6%)	3 (2%)	14 (4%)	0.03 (0.3; 0.1–0.9)*
Smoking	2 (1%)	2 (1%)	7 (2%)	NS
Pregnancy-induced hypertension	8 (5%)	4 (2%)	3 (1%)	0.02 (4.1; 1.1–18)*
Preterm labor	36 (23%)	27 (17%)	51 (16%)	NS
Amnion infection syndrome	6 (4%)	6 (4%)	19 (6%)	NS

GIFT/IVF vs. controls: $p > 0.05$. Differences between the GIFT and IVF groups were not statistically significant

* Statistical significance was reached when GIFT/IVF vs. spontaneous conception was compared

2.4 Μελέτη του Shevell και των συνεργατών του (2005) – Assisted Reproductive Technology and Pregnancy Outcome

Η μελέτη του Shevell και των συνεργατών του (2005) είχε ως στόχο να προσδιορίσει εάν η χρήση ART σχετίζεται με αύξηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, των εμβρυϊκών δυσπλασιών ή των δυσμενών εκβάσεων της κύησης. Στη μελέτη, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (χρήση ART, χρήση πρόκλησης ωορρηξίας με ή χωρίς ενδομήτρια σπερματέγχυση και χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς που χρησιμοποίησαν εξωσωματική γονιμοποίηση ενείχαν 2.3 φορές περισσότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε καισαρική τομή (95%CI 1.8 – 2.9) σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (Πίνακας 5). Η υπογόνιμες γυναίκες έχουν αναφερθεί ότι είναι πιο αγχώδεις σχετικά με την έκβαση της κύησής του σε σύγκριση με τις γυναίκες που κυοφορούν φυσικά. Επομένως, αυτή η φαινομενική αύξηση των ποσοστών τοκετού με καισαρική τομή μπορεί να αντικατοπτρίζει την επιλογή της ασθενούς και του ιατρού, παρά μία εγγενή βιολογική ανωμαλία (Shevell et al., 2005).

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης - Σύγκριση ομάδας – ανάλυσης με ομάδα – ελέγχου (Shevell et al., 2005)

Outcome	Ovulation Induction Compared With No ART [Adjusted OR (95%CI)]	P	IVF Compared With No ART [OR (95% CI)]	P
Spontaneous fetal loss (< 24 wk)	1.6 (0.6–4.4)	.37	0.8 (0.1–5.6)	.80
Fetal loss or demise (> 24 wk)	2.1 (1.3–3.6)	.005	0.9 (0.3–2.4)	.78
Fetal growth restriction	1.5 (0.8–2.8)	.23	0.57 (0.1–2.2)	.39
Low birthweight	1.3 (1.0–1.8)	.09	0.9 (0.5–1.5)	.64
Gestational hypertension	0.8 (0.5–1.2)	.31	1.6 (1.0–2.5)	.036
Preeclampsia	1.1 (0.6–1.8)	.85	2.7 (1.7–4.4)	< .001
Preterm labor	1.1 (0.8–1.5)	.56	1.5 (1.0–2.2)	.07
PPROM	1.0 (0.5–1.8)	.93	1.1 (0.5–2.2)	.84
Placental abruption	2.4 (1.3–4.2)	.003	2.4 (1.1–5.2)	.03
Placenta previa	0.9 (0.3–2.3)	.75	6.0 (3.4–10.7)	< .001
Gestational diabetes	1.5 (1.1–2.2)	.01	0.5 (0.2–1.0)	.06
Cesarean delivery	1.1 (0.9–1.3)	.26	2.3 (1.8–2.9)	< .001
Aneuploidy	0.7 (0.2–2.1)	.48	0.4 (0.1–2.7)	.32
Congenital anomalies	1.1 (0.6–1.8)	.78	0.9 (0.4–2.0)	.78

2.5 Μελέτη των Suzuki & Miyake (2007) – Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia

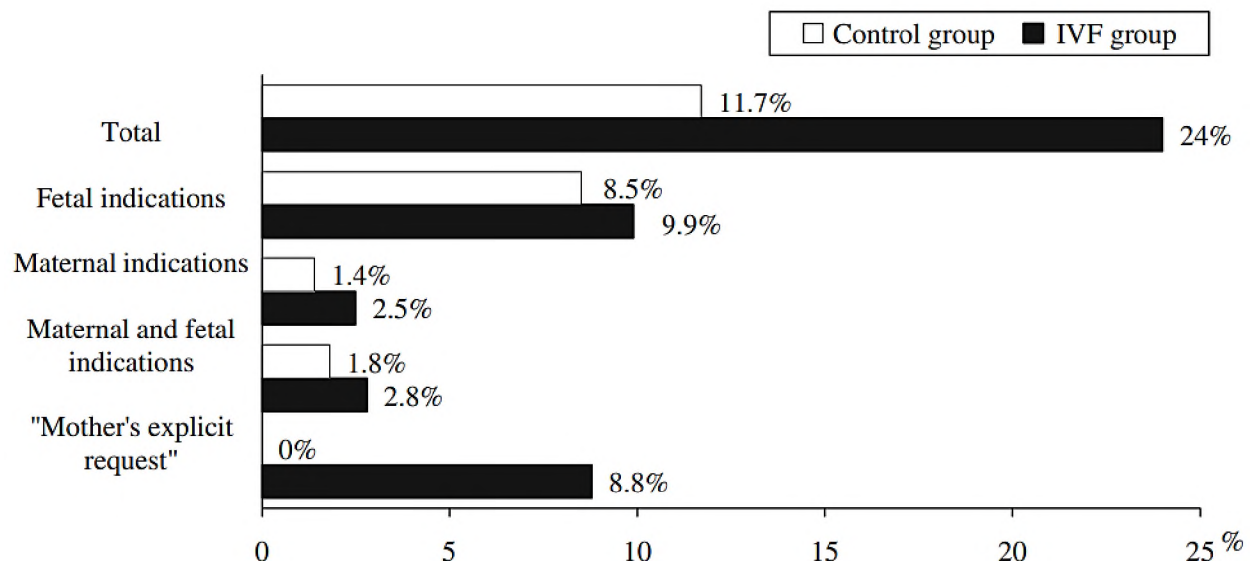
Η μελέτη των Suzuki & Miyake (2007) είχε ως στόχο να εξετάσει τα μαιευτικά αποτελέσματα μονήρων κυήσεων που συνελήφθησαν με εξωσωματική γονιμοποίηση ($n = 89$) σε σύγκριση με αυτές που έχουν συλληφθεί φυσικά ($n = 849$). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό εκλεκτικής καισαρικής τομής σε κυήσεις που συνελήφθησαν με εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό στην ομάδα – ελέγχου ($P = 0.014$) (Πίνακας 6). Πρόσθετα, το ποσοστό της επεμβατικής παράδοσης, όπως ο επεμβατικός κολπικός τοκετός και η καισαρική τομή, σε ηλικιωμένες έγκυες γυναίκες ήταν σημαντικά υψηλότερο, σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 20 – 29 ετών, ανεξαρτήτου τρόπου σύλληψης (εξωσωματική γονιμοποίηση ή φυσική σύλληψη). Η αιτία αυτού του αποτελέσματος δεν είναι σαφής, αν και η συμβουλευτική του ιατρού μπορεί να αποτελεί έναν παράγοντα (Suzuki & Miyake, 2007).

Πίνακας 6: Μητρικά χαρακτηριστικά και μαιευτικά αποτελέσματα σε πρωτότοκες μονήρεις κυήσεις που συνελήφθησαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση ή φυσική σύλληψη (Suzuki & Miyake, 2007)

	Spontaneous	<i>In vitro</i> fertilization	<i>P</i>
<i>N</i>	849	89	
Multigravida	292 (34)	34 (38)	0.47
Maternal age (years)			
35–39	726 (86)	70 (79)	0.086
40–44	120 (14)	18 (20)	0.12
45–49	3 (0.4)	1 (1.1)	0.29
Obstetric complications			
Pregnancy-induced hypertension	44 (5.2)	3 (3.4)	0.46
Gestational diabetes	4 (0.47)	1 (1.1)	0.42
Placenta previa	10 (1.2)	1 (1.1)	0.96
Placental abruption	10 (1.2)	3 (3.4)	0.09
Placental abruption ≥ Stage III†	3 (0.35)	1 (1.1)	0.33
Gestational age at delivery (weeks)			
≤32	21 (2.4)	3 (3.4)	0.61
≤36	69 (8.1)	4 (4.5)	0.22
≥41	151 (18)	21 (24)	0.18
Delivery mode			
Instrumental vaginal delivery	124 (15)	18 (20)	0.16
Elective Cesarean delivery	96 (11)	18 (20)	0.014
Emergency Cesarean delivery	120 (14)	11 (12)	0.65

2.6 Μελέτη των Tomic & Tomic (2011) – Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over

Η μελέτη των Tomic & Tomic (2011) συνέκρινε τα αποτελέσματα τοκετού και τα νεογνικά αποτελέσματα από 283 μονήρεις κύσεις με εξωσωματική γονιμοποίησης και 283 κύσεις που συνελήφθησαν φυσικά σε πρωτότοκες γυναίκες ηλικίας 35 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό τοκετού με καισαρική τομή ήταν μεγαλύτερο σε κύσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση (39.9% έναντι 25.1%, $p < 0.001$) (Πίνακας 7). Ωστόσο, ήταν αβέβαιο εάν το αυξημένο ποσοστό των τοκετών με καισαρική τομή οφείλονταν σε πραγματική αύξηση των επιπλοκών που προδιάθεταν εγχειρητικό τοκετό ή ήταν συστατικό ιατρογενούς παρέμβασης. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, οι ερευνητές συνέκριναν διάφορες ενδείξεις για τοκετούς εκλεκτικής καισαρικής τομής μεταξύ της ομάδας – μελέτης και της ομάδας – ελέγχου (Εικόνα 5). Η ένδειξη που είχε την πιο εξέχουσα συμβολή στο αυξημένο ποσοστό εκλεκτικής καισαρικής τομής στην ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν το «ρητό αίτημα της μητέρας», καθώς όλες οι άλλες ενδείξεις παρουσιάστηκαν σε ίσες αναλογίες και στις δύο ομάδες (Tomic & Tomic, 2011).



Εικόνα 5: Ενδείξεις για επιλεκτική καισαρική τομή (Tomic & Tomic, 2011)

Πίνακας 7: Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και μετά τον τοκετό (Tomic & Tomic, 2011)

	IVF group (n = 283)	Control group (n = 283)	<i>P</i>	Power
Length of hospitalization (days)	11.8 ± 1.1	7.4 ± 1.2	0.532	0.665
Meconium-stained amniotic fluid	27 (9.5%)	30 (10.6%)	0.785	0.625
Malpresentation	25 (8.8%)	23 (8.1%)	0.321	0.617
Pregnancy-induced hypertension	11 (3.9%)	9 (3.2%)	0.532	0.644
Gestational diabetes	18 (6.4%)	14 (4.9%)	0.512	0.635
Placenta previa	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0.511	0.635
Preeclampsia	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0.510	0.635
PPROM	37 (13.1%)	28 (9.9%)	0.569	0.662
PROM	28 (9.9%)	31 (10.9%)	0.654	0.629
Operative vaginal delivery (vacuum)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0.763	0.518
Cesarean section	113 (39.9%)	71 (25.1%)	0.001	0.847
Elective	68 (24.0%)	33 (11.7%)	0.001	0.756
Urgent	45 (15.9%)	38 (13.4%)	0.654	0.690
Injury of soft tissue during labor	19 (6.7%)	17 (6.0%)	0.541	0.592
Cervix	6 (2.1%)	5 (1.8%)	0.563	0.531
Vagina	11 (3.9%)	9 (3.2%)	0.452	0.556
Labies	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0.432	0.511
Maternal blood transfusion	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0.743	0.516

2.7 Μελέτη του Stojnic και των συνεργατών του (2013) – Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization

Η μελέτη του Stojnic και των συνεργατών του (2013), είχε ως στόχο τον προσδιορισμό εάν οι μονήρεις κυήσεις με IVF / ICSI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές της μητέρα και του εμβρύου σε σχέση με τις φυσικές μονήρεις συλλήψεις. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της έκβασης της κύησης μεταξύ 634 μονήρων κυήσεων μετά από IVF / ICSI και 634 μονήρων κυήσεων μετά από φυσική σύλληψη (ομάδα – ελέγχου). Όσον αφορά τον τρόπο παράδοσης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κυρίαρχος τρόπος τοκετού μετά από κύηση με εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν η καισαρική τομή (80.75% έναντι 31.38% σε περιπτώσεις φυσικής σύλληψης, $t = 17.71$, $p < 0.001$), ενώ η κοιλιακή οδός ήταν η επιλογή για κυήσεις φυσικής προέλευσης 68.6% έναντι 19% ($p < 0.01$) (Stojnic et al., 2013).

2.8 Μελέτη του Fedder και των συνεργατών του (2013) – Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI

Η μελέτη του Fedder και των συνεργατών του (2013) είχε ως στόχο τη μελέτη της νεογνικής έκβασης και των συγγενών δυσπλασιών σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από ICSI. Η ομάδα μελέτης αποτελούνταν από 466 παιδιά που γεννήθηκαν μετά από TPT, ενώ οι ομάδες – ελέγχου αποτελούνταν από 8967 (ICSI), 17592 (IVF) και 63853 (NC). Σημειώθηκε ότι, πραγματοποιήθηκαν περισσότερες καισαρικές τομές μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (27.3% για μονήρεις γεννήσεις) και ICSI (25.1% για μονήρεις γεννήσεις) με εκσπερμάτιση σπέρματος σε σύγκριση με την ομάδα TPT (16.4% για μονήρεις γεννήσεις). Το ποσοστό των καισαρικών τομών στην ομάδα A (ICSI με επιδιδυμικό ή ορχικό σπέρμα) ήταν παρόμοιο με αυτό της ομάδας D (συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση), αλλά σημαντικά χαμηλότερο από τα ποσοστά που βρέθηκαν στην ομάδα B (ICSI με εκσπερμάτιση σπέρματος) και στην ομάδα C (NC) (Πίνακας 8) (Fedder et al., 2013).

Πίνακας 8: Ποσοστά καισαρικής τομής για παιδιά που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα A, B, C και D (Fedder et al., 2013)

	Group A	Group B	Group C	Group D	P values ^a		
					A versus B	A versus C	A versus D
Singletons							
LBW (<2500 g)	5.9 (3.5–9.2)	5.9 (5.3–6.5)	7.4 (6.9–7.9)	3.5 (3.3–3.7)	1.00	0.42	0.04
VLBW (<1500 g)	0.0 (0.0–1.3)	1.3 (1.0–1.6)	1.9 (1.7–2.2)	0.7 (0.7–0.8)	0.05	0.007	0.28
PTB (<37 weeks)	5.2 (2.9–8.4)	7.1 (6.4–7.8)	9.1 (8.6–9.6)	4.6 (4.4–4.9)	0.24	0.02	0.67
VPTB (<32 weeks)	0.0 (0.0–1.3)	1.6 (1.3–1.9)	2.1 (1.9–2.4)	0.8 (0.7–0.9)	0.02	0.005	0.18
Caesarean section	16.4 (11.7–22.0)	25.1 (23.7–26.4)	27.3 (26.3–28.4)	17.5 (17.0–18.0)	0.003	<0.001	0.72
Stillbirths	0.0 (0.0–1.3)	0.6 (0.4–0.8)	0.7 (0.6–0.9)	0.4 (0.3–0.5)	0.40	0.28	0.64
Perinatal death	0.0 (0.0–1.3)	0.8 (0.6–1.1)	1.3 (1.1–1.5)	0.6 (0.6–0.7)	0.17	0.06	0.27
Neonatal death	0.3 (0.0–1.9)	0.3 (0.2–0.5)	0.7 (0.5–0.8)	0.3 (0.2–0.3)	0.58	1.00	0.56
Twin children							
LBW (<2500 g)	43.5 (31.3–56.2)	43.7 (40.8–46.6)	45.1 (43.1–47.1)	42.6 (41.7–43.6)	1.00	1.00	1.00
VLBW (<1500 g)	1.2 (0.0–7.4)	6.9 (5.5–8.5)	8.2 (7.2–9.4)	7.1 (6.6–7.6)	0.08	0.02	0.06
PTB (<37 weeks)	48.9 (38.0–59.8)	44.7 (42.2–47.2)	40.2 (38.6–42.0)	37.8 (37.0–38.6)	0.44	0.10	0.03
VPTB (<32 weeks)	4.5 (1.0–10.6)	8.1 (6.8–9.6)	8.4 (7.5–9.4)	7.1 (6.7–7.6)	0.31	0.25	0.41
Caesarean section	49.6 (37.6–62.4)	59.0 (56.0–62.0)	58.3 (56.1–60.4)	53.1 (52.1–54.1)	0.16	0.21	0.72
Stillbirths	0.0 (0.0–4.9)	1.2 (0.7–1.9)	1.2 (0.9–1.7)	1.9 (1.6–2.1)	0.80	0.85	0.24
Perinatal death	0.0 (0.0–4.9)	2.4 (1.6–3.3)	2.8 (2.2–3.4)	3.3 (3.0–3.6)	0.22	0.15	0.04
Neonatal death	0.0 (0.0–4.9)	1.3 (0.8–2.2)	1.9 (1.4–2.5)	1.7 (1.5–2.0)	1.00	0.81	0.85

2.9 Μελέτη του Farhi και των συνεργατών του (2013) – Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction

Η μελέτη του Farhi και των συνεργατών του (2013) αξιολόγησε τον κίνδυνο μητρικών επιπλοκών σε γυναίκες και νεογνικών αποτελεσμάτων σε παιδιά που συλλήφθηκαν μετά από θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με την φυσική σύλληψη. Η προοπτική κοόρτη περιλάμβανε 1161 γυναίκες με μονήρεις κυήσεις, εκ των οποίων οι 561 συνέλαβαν μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (223 μετά από IVF και 338 μετά από ICSI) και 600 γυναίκες που συνέλαβαν φυσικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό των τοκετών με καισαρική τομή ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (26.1% έναντι 21.3%, $P = 0.04$) (Πίνακας 9). Ο αναφερόμενος λόγος για τον τοκετό με καισαρική τομή ήταν το αίτημα της μητέρας χωρίς ιατρική ένδειξη σε 7.4% και 3.1% στην ομάδα ART και την ομάδα – φυσικής σύλληψης, αντίστοιχα.

Πίνακας 9: Τιμές και προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων για τον τρόπο παράδοσης βάσει του τρόπου σύλληψης (Farhi et al., 2013)

	n/N (%)	Adjusted odds ratio	P-value
Caesarean delivery			
Spontaneous conception	125/587 (21.3)	Ref.	
All assisted reproduction	133/509 (26.1)	1.03 (0.75–1.41)	NS
IVF	66/202 (32.7)	1.31 (0.88–1.96)	NS
ICSI	67/307 (21.8)	0.88 (0.62–1.26)	NS

2.10 Μελέτη του Raju και των συνεργατών του (2019) – Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia

Η μελέτη του Raju και των συνεργατών του (2019) είχε ως στόχο να συνοψίσει τις διαφορές στην έκβαση μεταξύ κυήσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και μετά από φυσική σύλληψη στην Εσθονία. Για το σκοπό αυτό συλλέχθηκαν δεδομένα από 1.778 κυήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση και 33.555 από φυσικές συλλήψεις. Από τα δεδομέναδείχθηκε ότι οι μητέρες με εξωσωματική γονιμοποίηση διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο καισαρικής τομής (RR

1.28, 95%CI 1.20 – 1.37), και ιδιαίτερα προγραμματισμένης καισαρικής τομής (RR 1.992, 95%CI 1.67 – 2.21) (Πίνακας 10). Παρόλο που ο κίνδυνος καισαρικών τομών (αύξηση 28%) ήταν χαμηλότερος από αυτόν που αναφέρθηκε σε άλλες μελέτες (56 – 58%), ο κίνδυνος προγραμματισμένης καισαρικής τομής στην ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν σχεδόν διπλάσιος από τον κίνδυνο που παρατηρήθηκε στην ομάδα φυσικής σύλληψης. Ο σημαντικά αυξημένος κίνδυνος προδρομικού πλακούντα, μίας σημαντικής ένδειξης για προγραμματισμένη καισαρική τομή, και σε στενή σχέση με τις κύσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση, πιθανότατα συνέβαλε στον αυξημένο κίνδυνο προγραμματισμένης καισαρικής τομής στην ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, η σπάνια εμφάνιση του προδρομικού πλακούντα δε θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για μία τέτοια αύξηση. Επομένως, το υψηλό ποσοστό των προγραμματισμένων καισαρικών τομών μπορεί να εξηγηθεί από άλλες επιπλοκές της κύησης και μπορεί ακόμη και να σχετίζεται με το άγχος σχετικά με τον τρόπο τοκετού (Raju et al., 2019).

Πίνακας 10: Κίνδυνος επιλεγμένων επιπλοκών και δυσμενών εκβάσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση έναντι κύσεων από φυσική σύλληψη (Raju et al., 2019)

Complication/ outcome	IVF	SC	Crude RR (95% CI)	RR (95% CI) adjusted for:		
				Maternal age	+ Study period	+ Ethnicity, education, marital status
<i>Pregnancy-related complications^b</i>	650	8206	1.49 (1.40–1.59)	1.28 (1.19–1.36)	1.28 (1.20–1.37)	1.28 (1.19–1.36)
Pre-eclampsia	78	1007	1.46 (1.17–1.83)	1.24 (0.97–1.57)	1.25 (0.98–1.59)	1.25 (0.98–1.59)
Placental complications ^c	49	299	3.09 (2.30–4.17)	2.71 (1.96–3.76)	2.74 (1.98–3.79)	2.74 (1.97–3.79)
Placenta previa	22	51	8.14 (4.95–13.39)	7.51 (4.27–13.23)	7.57 (4.29–13.35)	7.15 (4.04–12.66)
Placental abruption	32	250	2.42 (1.68–3.48)	2.08 (1.40–3.07)	2.10 (1.42–3.10)	2.12 (1.43–3.14)
Cesarean section ^d	620	7715	1.52 (1.42–1.62)	1.28 (1.20–1.37)	1.29 (1.20–1.38)	1.28 (1.20–1.37)
Planned	217	1698	2.41 (2.11–2.75)	1.89 (1.64–2.17)	1.92 (1.67–2.21)	1.92 (1.67–2.21)
Emergency	403	6017	1.26 (1.16–1.38)	1.09 (1.00–1.20)	1.10 (1.00–1.20)	1.09 (0.99–1.19)
<i>Adverse pregnancy outcomes^e</i>	400	5720	1.32 (1.21–1.44)	1.18 (1.07–1.29)	1.18 (1.07–1.29)	1.17 (1.07–1.29)
Preterm birth (< 37 weeks)	153	1668	1.73 (1.48–2.01)	1.49 (1.26–1.76)	1.49 (1.26–1.76)	1.51 (1.28–1.78)
Spontaneous preterm birth	48	616	1.47 (1.10–1.96)	1.30 (0.95–1.77)	1.30 (0.95–1.77)	1.32 (0.97–1.80)
Iatrogenic preterm birth	105	1052	1.88 (1.55–2.29)	1.60 (1.31–1.96)	1.61 (1.31–1.97)	1.62 (1.32–1.98)
Very preterm birth (< 32 weeks)	30	300	2.10 (1.44–3.05)	1.47 (0.99–2.18)	1.48 (0.99–2.20)	1.49 (1.00–2.23)
Low birthweight (< 2500 g)	109	1146	1.80 (1.48–2.17)	1.46 (1.19–1.78) ^f	1.46 (1.20–1.78) ^f	1.47 (1.20–1.80) ^f
Very low birthweight (< 1500 g)	22	241	1.90 (1.23–2.93)	1.32 (0.84–2.06) ^f	1.31 (0.84–2.05) ^f	1.31 (0.84–2.06) ^f
Small for gestational age	46	613	1.42 (1.05–1.90)	1.23 (0.91–1.67)	1.23 (0.91–1.67)	1.23 (0.91–1.66)
Apgar score at 5 min < 7	30	401	1.41 (0.98–2.04)	1.20 (0.81–1.77)	1.22 (0.82–1.80)	1.20 (0.81–1.77)
Congenital anomalies	40	506	1.49 (1.09–2.05)	1.50 (1.08–2.09)	1.52 (1.09–2.12)	1.51 (1.08–2.11)
Admission to a NICU	300	4369	1.30 (1.16–1.44)	1.14 (1.02–1.27)	1.13 (1.02–1.27)	1.13 (1.01–1.26)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι παραπάνω μελέτες επιδεικνύουν ότι οι κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω IVF / ICSI συνδέονται με υψηλότερες πιθανότητες καισαρικής τομής σε σύγκριση με τις φυσικές συλλήψεις. Οι πιθανότητες βρέθηκαν επίσης να είναι μεγαλύτερες για εκλεκτικές καισαρικές τομές σε σύγκριση με τις φυσικές συλλήψεις, από ότι οι επείγουσες καισαρικές τομές. Αυτή η τάση είναι επίσης εμφανής και κατά την εμβρυομεταφορά, σε σύγκριση με την φυσική σύλληψη.

Η διακύμανση των ποσοστών των καισαρικών τομών που παρατηρείται μεταξύ των μελετών πιθανών οφείλεται στο γεγονός ότι οι μελέτες που περιγράφηκαν ήταν από διαφορετικές χώρες εισοδήματος. Τα ποσοστά καισαρικής τομής διαφέρουν μεταξύ των χωρών, με χώρες υψηλού – εισοδήματος να παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά καισαρικής τομής τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (Vogel et al., 2015). Επίσης, ο τύπος του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (δημόσιο, ιδιωτικό) σχετίζεται με τα ποσοστά καισαρικής τομής, με τα ιδιωτικά συστήματα υγείας να αναφέρονται ως ο πιο σημαντικός διαρθρωτικός παράγοντας στην αύξηση του τοκετού με καισαρική τομή (Bhatia et al., 2020; Sk, 2020). Αυτοί οι ίδιοι παράγοντες συνδέονται με την πρόσβαση στην ART, με τεκμηριωμένες διαφορές να παρατηρούνται μεταξύ των χωρών και μεταξύ των ιδιωτικών και δημόσιων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης (Chambers et al., 2009).

Αυτά τα αποτελέσματα είναι συνεπή με ευρήματα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετά – αναλύσεων που εξέτασαν τα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα μεταξύ πληθυσμών IVF / ICSI και πληθυσμών φυσικών συλλήψεων (Helmerhorst et al., 2005; Jackson et al., 2004; Pandey et al., 2012). Ο Pandey και οι συνεργάτες του (2012) ανέφεραν ότι ο σχετικός κίνδυνος καισαρικής τομής ήταν 1.56 (95%CI 1.51 – 1.60) σε συλλήψεις IVF / ICSI σε σύγκριση με φυσικές συλλήψεις. Επίσης, ανέφεραν στατιστικά αυξημένο κίνδυνο καισαρικής τομής σε μονήρεις κυήσεις με εμβρυομεταφορά σε σύγκριση με μονήρεις κυήσεις από φυσική σύλληψη με αναλογία σχετικού κινδύνου 1.76 (95%CI 1.65 – 1.87) (Pandey et al., 2012). Ομοίως, ο Helmerhorst και οι συνεργάτες του (2004) ανέφεραν ότι τα ποσοστά καισαρικής τομής ήταν σημαντικά υψηλότερα μετά από ART σε σύγκριση με φυσική σύλληψη, με αναλογία σχετικού κινδύνου 1.54 (95%CI 1.44 – 1.66) σε μονήρεις γεννήσεις (Helmerhorst et al., 2004). Τα ευρήματα από αυτές τις δύο συστηματικές ανασκοπήσεις υποστηρίζουν τα αποτελέσματα των

μελετών που περιγράφηκαν παραπάνω, που έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καισαρική τομή σε πληθυσμούς IVF / ICSI με μονήρεις κυήσεις σε σύγκριση με ομάδες φυσικής σύλληψης. Πρόσθετα, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με μία μετά – ανάλυση που διεξήγαγε ο Jackson και οι συνεργάτες του (2004), οι οποίοι ανέφεραν 2.13 φορές αυξημένο κίνδυνο τοκετού με καισαρική τομή στον πληθυσμό IVF / ICSI (OR = 2.13, 95%CI 1.72 – 2.63). Ειδικότερα, οι ερευνητές ανέφεραν 1.92 αυξημένο κίνδυνο εκλεκτικής καισαρικής τομής (OR 1.92, 95%CI 1.49 – 2.48) και 1.47 αυξημένο κίνδυνο επείγουσας καισαρικής τομής (OR = 1.47, 95%CI 1.09 – 1.98) μεταξύ του πληθυσμού IVF / ICSI σε σύγκριση με την ομάδα φυσικής σύλληψης (Jackson et al., 2004). Τέλος, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τον Lodge – Tulloch και τους συνεργάτες του (2021) και περιλάμβανε 34 έρευνες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, έδειξε ότι σε σύγκριση με τις φυσικές συλλήψεις, οι κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν με IVF / ICSI συσχετίστηκαν με 1.90 φορές αύξηση των πιθανοτήτων καισαρικής τομής (95%CI 1.76 – 2.06). Πρόσθετα, κατά τη διαστρωμάτωση βάσει ένδειξης, οι κυήσεις IVF / ICSI συσχετίστηκαν με 1.91 αύξηση των πιθανοτήτων εκλεκτικής καισαρικής τομής (95%CI 1.37 – 2.67) και 1.38 φορές αύξηση των πιθανοτήτων για επείγουσα καισαρική τομή (95%CI 1.09 – 1.75) (Lodge – Tulloch et al., 2021).

Η κύηση μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης επιτυγχάνεται μετά από μία παρατεταμένη και δύσκολη περίοδο υπογονιμότητας και εξαντλητικής θεραπείας, και ως εκ τούτου, είναι λογικό να υποτεθεί ότι οι κλινικές αποφάσεις μπορεί να επηρεαστούν από το άγχος και το στρες που βιώνουν οι γυναίκες – ασθενείς και οι οικογένειές τους. Το υψηλό ποσοστό καισαρικών τομών που ανιχνεύονται στις περισσότερες μελέτες μπορεί, εν μέρει, να αντικατοπτρίζει αυτές τις συνθήκες. Αυτό γίνεται αντιληπτό καθώς η αύξηση παρατηρείται κυρίως στον επιπολασμό της εκλεκτικής καισαρικής τομής, ενώ τα ποσοστά επειγουσών καισαρικών τομών παραμένουν σχεδόν πανομοιότυπα. Περαιτέρω ανάλυση των μελετών αποκάλυψε ότι η περισσότερο εξέχουσα συμβολή στο αυξημένο ποσοστό εκλεκτικών καισαρικών τομών ήταν το «ρητό αίτημα της μητέρας», λόγω της υπερβολικής ανησυχίας για την έκβαση της κύησης και το άγχος προς τον κοιλιακό τοκετό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πιθανότητα καισαρικής τομής είναι υψηλότερη σε γυναίκες που συλλαμβάνουν χρησιμοποιώντας εξωσωματική γονιμοποίηση σε σύγκριση με τις φυσικές συλλήψεις. Καθώς η πρόσβαση στην εξωσωματική γονιμοποίηση αυξάνεται, παγκοσμίως, υπάρχει ανάγκη να προσδιοριστεί γιατί οι καισαρικές τομές είναι πιο συχνές μετά από κύσεις που πραγματοποιήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση παρά με φυσικές συλλήψεις, και πώς μπορούν αυτά τα ποσοστά να μειωθούν. Ενώ το ποσοστό της καισαρικής τομής είναι ένα σημαντικό μέτρο ποιότητας της υγείας, η ικανοποίηση και η επιλογή της μητέρας, καθώς και τοπικοί πόροι και κατευθυντήριες οδηγίες αντιπροσωπεύουν άλλες εκτιμήσεις κατά την επιλογή του τρόπου παράδοσης. Ως εκ τούτου θα πρέπει να διεξαχθούν μελλοντικές ποσοτικές και ποιοτικές μελέτες που να απευθύνονται τόσο στις πεποιθήσεις και τις προτιμήσεις των ασθενών όσο και των παρόχων για την παροχή περαιτέρω πληροφοριών. Σχέδια φροντίδας πριν από την σύλληψη και κατά τη διάρκεια της κύησης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να επικεντρώνονται στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων που μπορεί να οδηγήσουν σε επείγουσες καισαρικές τομές. Επιπλέον, απαιτούνται αποτελεσματικές παρεμβάσεις συμβουλευτικής και εκπαίδευσης σε διαφορετικά επίπεδα (οργανωτικό, πάροχοι και ασθενείς) για την μείωση των εκλεκτικών καισαρικών τομών στις κύσεις που πραγματοποιούνται μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abid M, Rupali, Islam G, et al. (2013). In vitro fertilization. *J Biol Sci Opin* 2013; 1(4): 398-402
- American Pregnancy Association: Infertility: In Vitro Fertilization; 2010
- Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, et al. (2015). Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell*. 2015;14:887-95
- Betran A, Torloni M, Zhang J, et al. (2016). WHO statement on caesarean section rates. *BJOG*. 2016;123(5):667–70
- Bhatia M, Banerjee K, Dixit P, Dwivedi LK (2020). Assessment of variation in cesarean delivery rates between public and private health facilities in India from 2005 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2015022
- Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. (2018). Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*. 2018;392(10155):1341–8
- Chambers GM, Dieng M, Sullivan EA, Wang YA (2009). Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Australian Institute of Health and Welfare and the University of New South Wales; 2009
- Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, et al. (2009). The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2281 –94
- Crane FL (2001). Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:591-8
- Csokmay JM, Hill MJ, Chason RJ, et al. (2011). Experience with a patient-friendly, mandatory, single-blastocyst transfer policy: The power of one. *Fertil Steril* 2011;96:580-4.
- Dumollard R, Ward Z, Carroll J, Duchen MR (2007). Regulation of redox metabolism in the mouse oocyte and embryo. *Development*. 2007;134:455-65
- Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, et al. (2016). International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588-609.

- Elder KT and Avery SM (1992). Routine gamete handling: Oocyte collection and embryo culture. In: Brinsden PR, editor. Textbook of In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. London, United Kingdom: Parthenon; 1992
- Farhi A, Reichman B, Boyko V, et al. (2013). Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(5):454–61
- Fedder J, Loft A, Parner ET, et al. (2013). Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Hum Reprod*. 2013; 28(1):230–40
- Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA (1990). Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-5
- Gerris J, Delvigne A, Dhont N, et al. (2014). Self-operated endovaginal telemonitoring versus traditional monitoring of ovarian stimulation in assisted reproduction: an RCT. *Hum Reprod*. 2014;29:1941-8
- Goldrat O, Gervy C, Englert Y, et al. (2015). Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod*. 2015;30:2184-9
- Gunby J, Bissonnette F, Librach C, et al. (2011). Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART register. *Fertil Steril* 2011;95:542-70
- Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC (2004). Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328(7434):261
- Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L Jr, Blasco L, Tureck R (1988). Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril* 1988;49:726-8.
- Iketubosin F (2018). In vitro fertilization embryo transfer processes and pathway: A review from practice perspective. *Trop J Obstet Gynaecol* 2018;35:227-32.
- IVF blood clot alert (2013). Women pregnant as a result of fertility treatment have higher embolism risk. *Daily Mail*; 2013.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004). Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551–63

- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337:816-21
- Kang E, Wu J, Gutierrez NM, et al. (2016). Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature*. 2016;540:270-5.
- Kirti R and Saurabh P (2014). A brief review on in – vitro fertilization (IVF): an advanced and miraculous gateway for infertility treatments. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014;3(4):647-658
- Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, et al. (2000). Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*. 2000;15(8): 1819–25
- Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, et al. (2017). Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:6.
- Lutgens SPM, Nelissen ECM, Van Loo IHM, et al. (2009). To do or not to do: IVF and ICSI in chronic hepatitis B virus carriers. *Human Reproduction*, 2009; 24 (11): 2676–2678.
- Mai Q, Hu X, Yang G, et al. (2017). Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:e1-42
- Marci R, Senn A, Dessole S, et al. (2001). A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil Steril* 2001;75:1131-5.
- McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WH, et al. (2018). Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod*. 2018, 24:135-42.
- Miles MV, Horn PS, Tang PH, et al. (2004). Age-related changes in plasma coenzyme Q10 concentrations and redox state in apparently healthy children and adults. *Clin Chim Acta*. 2004, 347:139-44. 1
- Morré DM, Guo F, Morré DJ (2003). An aging-related cell surface NADH oxidase (arNOX) generates superoxide and is inhibited by coenzyme Q. *Mol Cell Biochem*. 2003;254:101-9
- Murdock AI (1988). How many embryos should be transferred? *Hum Reprod* 1988;13:2666-9.

- Ochsenkuhn R, Strowitzki T, Gurtner M, et al. (2003). Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(4): 256–61.
- O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW (1998). Declining fecundity and ovarian ageing in natural fertility populations . *Maturitas.* 1998, 30:127-36.
- Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M, et al. (2001). Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. *Human Reproduction*, 2001; 16 (8): 1588–91
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485– 503
- Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, et al. (2016). Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:823-6.
- Perri T, Chen R, Yoeli R, et al. (2001). Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(5):245–9.
- Quinn MM, Cakmak H, Letourneau JM, et al. (2017). Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. *Hum Reprod.* 2017;32:568-74
- Quinzii CM, López LC, Gilkerson RW, et al. (2010). Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ10 deficiency. *FASEB J.* 2010;24:3733-43.
- Rahu K, Allvee K, Karro H, Rahu M (2019). Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia: a register-based study of complications and adverse outcomes in relation to the maternal socio-demographic background. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):51.
- Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. (2009). Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Human Reproduction*, February 2009; 24 (2): 360–6
- Rodríguez-Varela C and Labarta E (2021). Does coenzyme Q10 supplementation improve human oocyte quality?. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9541

- Romeu A, Muasher SJ, Acosta AA, et al. (1987). Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: The norfolk experience. *Fertil Steril* 1987;47:130-6.
- Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, et al. (1999). Blastocyst culture and transfer: Analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril* 1999;72:604-9.
- Sergentanis TN, Diamantaras A, Perlepe C, et al. (2013). IVF and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 2013; 20 (1): 106–123
- Shapiro BS, Harris DC, Richter KS (2000). Predictive value of 72-hour blastomere cell number on blastocyst development and success of subsequent transfer based on the degree of blastocyst development. *Fertil Steril* 2000;73:582-6
- Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. (2005). Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1039–45
- Singh K and Dewani D (2022). Recent Advancements in In Vitro Fertilisation. *Cureus* 2022;14(10):e30116
- Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. (2012). Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: Impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and metaanalysis. *Human Reproduction*, 2012; 19 (2): 105–123
- Sk R (2020). Does delivery in private hospitals contribute largely to caesarean section births? A path analysis using generalised structural equation modelling. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239649
- Stojnic J, Radunovic N, Jeremic K, et al. (2013). Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(2):277–83
- Suzuki S and Miyake H (2007). Obstetric outcomes of elderly primiparous singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization compared with those conceived spontaneously. *Reprod Med Biol.* 2007;6(4):219 –22
- Swain JE, Lai D, Takayama S, Smith GD (2013). Thinking big by thinking small: application of microfluidic technology to improve ART. *Lab Chip.* 2013;13:1213-24.
- Titus S, Li F, Stobezki R, et al. (2013). Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2013;5:172ra21

- Tomic V and Tomic J (2011). Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(6):1411–6
- van Dongen AJ, Nelen WL, IntHout J, et al. (2016). e-Therapy to reduce emotional distress in women undergoing assisted reproductive technology (ART): a feasibility randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2016;31:1046-57.
- Van Loendersloot LL, Van Wely M, Limpens J, et al. (2010). Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2010; 16 (6): 577–589
- Velez MP, Hamel C, Hutton B, et al. (2019). Care plans for women pregnant using assisted reproductive technologies: a systematic review. *Reprod Health*. 2019;16(1):9
- Vogel JP, Betran AP, Vindevoghel N, et al. (2015). Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*. 2015;3(5):e260 –70
- Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, et al. (2010). Risk factors for psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertility and Sterility*, March 2010; 93 (4): 1088–1096
- Weng L (2019). IVF-on-a-chip: recent advances in microfluidics technology for in vitro fertilization . *SLAS Technol*. 2019, 24:373-85
- Yang Q, Zhu L, Jin L (2020). Human follicle in vitro culture including activation, growth, and maturation: a review of research progress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:548.