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

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή και Προεκλαμψία - νεότερα δεδομένα

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ
ΒΙΟΛΟΓΟΣ

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

ΛΑΡΙΣΑ

2024

"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: Ευαγγελία Παπακωνσταντίνου

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής

Χριστίνα Μεσσήνη

Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Γεώργιος-Σπυρίδων Ανυφαντής

Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο ολοκλήρωσης των σπουδών μου και απόκτησης του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά την καθηγήτρια και επιβλέπουσα της διπλωματικής μου, κ. Μεσσήνη Χριστίνα, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση αυτής της εργασίας. Η ενασχόλησή της με την πρόοδο της εργασίας και η πολύτιμη γνώση που μου παρείχε συνέβαλαν στην πρόοδο και την εξέλιξή μου, καθώς και στη διεύρυνση των πνευματικών και γνωστικών μου οριζόντων.

Τέλος, είμαι βαθιά ευγνώμων στην οικογένειά μου Χρήστο, Βασιλική και Χαράλαμπο Παπακωνσταντίνου και στους ανθρώπους που είχα δίπλα μου για όλη τους την υποστήριξη, χωρίς την οποία η ολοκλήρωση της εργασίας μου θα ήταν αδύνατη.

Ευαγγελία Παπακωνσταντίνου

**«Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή και Προεκλαμψία - νεότερα
δεδομένα»**

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: **Χριστίνα Μεσσήνη**

Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σύμβουλος : **Γεώργιος-Σπυρίδων Ανυφαντής**

Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μέλος : **Αλέξανδρος Δαπόντε**

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να ερευνήσει τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και στην προεκλαμψία, σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα. Η προεκλαμψία αποτελεί μία απειλητική για τη ζωή ασθένεια της κύησης, η οποία εμφανίζει αιφνίδια υπέρταση σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία μετά την 20^η εβδομάδα κύησης. Το μητρικό σύνδρομο της ΠΕ οφείλεται σε έναν δυσλειτουργικό πλακούντα, ο οποίος απελευθερώνει παράγοντες στο μητρικό αίμα προκαλώντας φλεγμονή και εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της μητέρας. Παρά το γεγονός ότι οι βασικές μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελούν λύση για εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως σε προβλήματα υπογονιμότητας, η εμφάνιση της προεκλαμψίας μπορεί να επηρεάσει την έκβαση μίας κύησης. Σε πολλές μελέτες φάνηκε ότι η νόσος εμφανίζεται σε μικρότερα ποσοστά όταν το ζευγάρι θα συλλάβει με φυσικό τρόπο. Ωστόσο, η πρόσφατη βιβλιογραφία δείχνει ότι συνήθως τα ποσοστά εμφάνισης προεκλαμψίας αυξάνονται όταν το ζευγάρι υφίσταται IVF, ICSI, δωρεά γαμετών ή εμβρύων ή εμβρυομεταφορά είτε κατεψυγμένων είτε φρέσκων εμβρύων στο πλαίσιο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η μέθοδος που δείχνει να εμφανίζει τις μεγαλύτερες πιθανότητες για την εμφάνιση της νόσου μεταξύ των παραπάνω μεθόδων είναι η δωρεά ωαρίων. Ένα κομμάτι της εργασίας εστιάζει στις διαφορές μεταξύ της φρέσκιας και κατεψυγμένης εμβρυομεταφοράς (FET), καθώς και στις διαφορές ως προς την εμφάνιση της νόσου ανάλογα με το πρωτόκολλο της FET που χρησιμοποιείται. Τέλος, η απουσία του ωχρού σωματίου κατά τους προγραμματισμένους κύκλους εμβρυομεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων ίσως αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση προεκλαμψίας.

Λέξεις-κλειδιά: προεκλαμψία, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, IVF, δωρεά ωαρίων, εμβρυομεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων, ωχρο σωματίο

Summary

The aim of this paper is to investigate the relationship between assisted reproductive technologies and preeclampsia, according to the latest data. Preeclampsia is a life-threatening disease of pregnancy which presents with sudden hypertension combined with proteinuria after 20 weeks of gestation. The maternal syndrome of PE is due to a dysfunctional placenta, which releases factors into the maternal blood causing inflammation and extensive maternal endothelial dysfunction. Although basic assisted reproductive methods are a solution for millions of couples worldwide to infertility problems, the occurrence of pre-eclampsia can affect pregnancy outcomes. Many studies have shown that the disease occurs at lower rates when the couple conceive naturally. However, recent literature shows that usually the incidence of pre-eclampsia increases when the couple undergoes IVF, ICSI, gamete or embryo donation or embryo transfer of either frozen or fresh embryos as part of IVF. The method that appears to have the highest chance of developing the disease among the above methods is egg donation. A section of the paper focuses on the differences between fresh and frozen embryo transfer (FET), and the differences in disease incidence depending on the FET protocol used. Finally, the absence of the corpus luteum during scheduled frozen embryo transfer cycles may increase the risk of developing pre-eclampsia.

Key words: pre-eclampsia, assisted reproduction, IVF, egg donation, frozen embryo transfer, corpus luteum

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	10
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	10
1.1 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	10
1.2 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (ART).....	12
1.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ART	14
1.4 ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	15
1.4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	15
1.4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ	16
1.4.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	17
1.4.4 ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	17
1.4.5 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	19
1.4.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	20
1.4.7 ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	21
1.5 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	22
1.6 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ.....	22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	24
ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	24
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ.....	24
2.2. ΜΟΝΗΡΕΙΣ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ART ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ	26
2.3 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ IVF ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ.....	27
2.4 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ICSI ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ.....	30
2.5 ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ART ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	35
FROZEN VS FRESH EMBRYO TRANSFER.....	35
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ.....	35
3.2 FRESH VS FROZEN EMBRYO TRANSFER	37
3.3 FROZEN EMBRYO TRANSFER ΚΑΙ ΑΠΟΥΣΙΑ ΤΟΥ ΩΧΡΟΥ ΣΩΜΑΤΙΟΥ	41
3.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ FRESH ΚΑΙ FROZEN EMBRYO TRANSFER ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	49
ΔΩΡΕΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ.....	49

<i>4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ.....</i>	<i>49</i>
<i>4.2 ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΟΥ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ IVF ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....</i>	<i>51</i>
<i>4.3 ΔΙΠΛΗ ΔΩΡΕΑ ΓΑΜΕΤΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ.....</i>	<i>59</i>
<i>4.4 ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΔΙΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΔ.....</i>	<i>60</i>
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	67

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

1.1 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Στις μέρες μας, το θέμα της υπογονιμότητας απασχολεί ολοένα και περισσότερα ζευγάρια καθημερινά. Πολλά ζευγάρια έχοντας σκοπό να δημιουργήσουν οικογένεια, απογοητεύονται όταν οι προσπάθειες τους δεν αποδίδουν και δεν μπορούν να αποκτήσουν απογόνους. Η γονιμότητα δηλώνει την αναπαραγωγική ικανότητα με σκοπό τη διατήρηση και διαίωνιση του είδους. Αντίθετα, με τον όρο υπογονιμότητα εννοείται η αποτυχία επίτευξης κύησης ύστερα από ένα χρόνο τακτικής σεξουαλικής επαφής του ζευγαριού χωρίς προστασία (Carson & Kallen, 2021). Η υπογονιμότητα χωρίζεται σε πρωτοπαθή, δηλαδή ζευγάρια που προσπαθούν πρώτη φορά να τεκνοποιήσουν και δεν τα καταφέρνουν, και δευτεροπαθή, δηλαδή ζευγάρια που έχουν ήδη ένα παιδί και δεν μπορεί να μείνει ξανά έγκυος η γυναίκα ή ζευγάρια που έχουν βιώσει στο παρελθόν ξανά απώλεια εμβρύου.

Για τον εντοπισμό των αιτιών της υπογονιμότητας διερευνάται το πλήρες ιατρικό, αναπαραγωγικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενή σε συνδυασμό με τη φυσική εξέταση. Σχεδόν στο 85% των υπογόνιμων ζευγαριών η υπογονιμότητα αποδίδεται σε μια αναγνωρίσιμη αιτία. Οι πιο κοινές αιτίες υπογονιμότητας είναι οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας, οι παθολογικές παράμετροι σπέρματος και οι διαταραχές στη λειτουργία των σαλπίγγων. Το υπόλοιπο 15% των υπογόνιμων ζευγαριών παρουσιάζει περιπτώσεις ενδομητρίωσης ή κάποιο άλλο παράγοντα (Carson & Kallen, 2021). Οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας αντιστοιχούν περίπου στο 25% των διαγνώσεων υπογονιμότητας, ενώ το 70% των γυναικών με ανωοθυλακιορρηξία έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) (Carson & Kallen, 2021).

Η γονιμότητα επηρεάζεται από παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα, το κάπνισμα, η συχνότητα και διάρκεια

των σεξουαλικών επαφών, η ηλικία της γυναίκας, η χρήση φαρμάκων, η έντονη άσκηση και η εξαντλητική δίαιτα, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα ενός ατόμου. Για παράδειγμα, η καθημερινή σεξουαλική επαφή αυξάνει τις πιθανότητες σύλληψης, ενώ η επαφή κάθε 2-3 ημέρες φαίνεται να αυξάνει τις πιθανότητες για φυσική σύλληψη, καθώς η αποχή 2 ημερών σχετίζεται με φυσιολογική πυκνότητα του σπέρματος (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013). Επιπλέον, είναι σημαντικό οι προσπάθειες του ζευγαριού να συγχρονιστούν με την περίοδο ωοθυλακιορρηξίας της γυναίκας προκειμένου να αυξηθούν οι πιθανότητες σύλληψης και πιο συγκεκριμένα να συμβαίνουν από 5 έως 1 ημέρα πριν την ωοθυλακιορρηξία. Η ωοθυλακιορρηξία της γυναίκας μπορεί να προσδιοριστεί με αρκετούς τρόπους ώστε να προγραμματιστεί η ιδανική χρονική στιγμή της σεξουαλικής επαφής, όπως με το υπερηχογράφημα (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013). Το κάπνισμα αποτελεί επίσης έναν πολύ σοβαρό παράγοντα υπογονιμότητας καθώς επηρεάζει τόσο τον άνδρα όσο και τη γυναίκα, ενώ στη γυναίκα μπορεί να επιφέρει νωρίτερα έως και 1-4 έτη την εμμηνόπαυση. Στον άνδρα έχει βρεθεί ότι μειώνονται τα επίπεδα τεστοστερόνης και μπορεί να επηρεαστεί η μορφολογία των όρχεων. Παράλληλα, η αυξημένη και χρόνια κατανάλωση αλκοόλ ίσως σχετίζεται με χαμηλή ποιότητα σπέρματος για τους άνδρες, ενώ στις γυναίκες η κατανάλωση >2 ποτήρια την ημέρα φαίνεται να μειώνει τη γονιμότητα στο 60% (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013). Πολύ σημαντικός παράγοντας για να επιτευχθεί μία φυσιολογική σύλληψη είναι το βάρος, καθώς έχει βρεθεί ότι η παχυσαρκία συνδέεται με την καθυστέρηση στη φυσική σύλληψη και μάλιστα η καθυστέρηση είναι μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερος είναι και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI). Οι γυναίκες με αυξημένο BMI δεν απαντούν καλά στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφένη (αντιοιστρογόνο ουσία) και χρειάζονται επίσης μεγαλύτερες δόσεις ενέσεων γοναδοτροφινών για τη διέγερση των ωοθηκών στην IVF. Πολλές μελέτες έχουν επίσης αποδείξει ότι τα ποσοστά επιτυχίας της IVF μειώνονται, όσο υψηλότερο είναι το BMI (Γκουτζιούλης, 2020).

Η λύση στο πρόβλημα της δυσκολίας τεκνοποίησης για ένα ζευγάρι μπορεί να βρεθεί στις εφαρμογές και τις τεχνολογίες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Οι ART έχουν βρει μεγάλη απήχηση τις τελευταίες δεκαετίες και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της υπογονιμότητας (Doody, 2021). Η ιστορία των ART ξεκινάει το 1978 στο Νοσοκομείο Oldham General στην Αγγλία, όπου γεννήθηκε το

πρώτο νεογνό με εξωσωματική γονιμοποίηση - in vitro fertilization (IVF), η Louise Brown (Graham et al., 2023). Η μέθοδος IVF αναπτύχθηκε από τους βρετανούς επιστήμονες Robert Edwards και Patrick Steptoe. Οι δύο αυτοί επιστήμονες συνεργάστηκαν για πολλά χρόνια με σκοπό να αναπτύξουν μια τεχνική που θα επέτρεπε στα ζευγάρια με προβλήματα γονιμότητας να αποκτήσουν παιδιά. Εκ τότε, άνοιξε ο δρόμος να γεννηθούν εκατομμύρια παιδιά με παρόμοια μεθοδολογία. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1982, προέκυψε και το πρώτο παιδί στην Ελλάδα με IVF, ενώ το 1992 προέκυψε το πρώτο νεογνό παγκοσμίως με τη μεθοδολογία της ICSI (IntraCytoplasmatic Sperm Injection- ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος). Μέχρι το 2020 έχει υπολογιστεί ότι περίπου 8 εκατομμύρια παιδιά στον κόσμο έχουν γεννηθεί με τη βοήθεια των ART (Graham et al., 2023).

Η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι ο κλάδος της ιατρικής που δημιουργήθηκε έχοντας ως στόχο τη μελέτη και την εύρεση λύσεων σε προβλήματα υπογονιμότητας. Η ART περιλαμβάνει τη θεραπεία γονιμότητας, κατά την οποία ο χειρισμός των ωαρίων ή των εμβρύων συμβαίνει εκτός του σώματος της γυναίκας, δηλαδή στο χώρο του εργαστηρίου (in vitro), με σκοπό την προώθηση μίας επιτυχούς κύησης και τη δημιουργία υγιών απογόνων (Graham et al., 2023). Ανάλογα με το αίτιο (ανδρικός ή γυναικείος παράγοντας, συνδυασμός ή άλλος παράγοντας) κάθε ζευγάρι αντιμετωπίζεται ξεχωριστά και διαμορφώνεται από κοινού η στρατηγική αντιμετώπισης του προβλήματος. Κάποιες θεραπείες μπορεί να είναι λιγότερο παρεμβατικές, όπως η χορήγηση σκευασμάτων στη γυναίκα για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή περισσότερο παρεμβατικές, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση, κατά την οποία τα ωάρια ανακτώνται και γονιμοποιούνται στο περιβάλλον του εργαστηρίου.

1.2 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (ART)

Οι ART αναφέρονται σε διαδικασίες in vitro, δηλαδή που συμβαίνουν στο εργαστήριο, με προσεκτικά καθορισμένα διαδοχικά βήματα, τα οποία γενικά ονομάζονται κύκλος ART. Τα βήματα του κύκλου περιλαμβάνουν αρχικά την ωοθηκική διέγερση και την παρακολούθησή της, την ωοληψία, δηλαδή την αναρρόφηση ωαρίων από την ωοθήκη της γυναίκας, τη γονιμοποίηση των ωαρίων με σπερματοζωάρια στο εργαστήριο, την εκτίμηση της ποιότητας των εμβρύων και,

τέλος, την επιστροφή των εμβρύων στη γυναικεία αναπαραγωγική οδό (εμβρυομεταφορά). Τα έμβρυα που προκύπτουν από τη γονιμοποίηση μπορούν να καταψυχθούν και για μεταγενέστερη μεταφορά και εμφύτευση.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνει την κλασική IVF και την ICSI. Η IVF μπορεί να εξεταστεί ως στρατηγική θεραπείας πρώτης γραμμής σε γυναίκες ηλικίας 38 έως 40 ετών, ενώ η ενδείκνυται επίσης σε περιπτώσεις σοβαρής ανδρικής υπογονιμότητας ή περιπτώσεις αθεράπευτου αμφοτερόπλευρου σαλπιγγικού παράγοντα (Carson & Kallen, 2021). Οι ενδείξεις για ICSI αφορούν κυρίως τον ανδρικό παράγοντα, δηλαδή ανωμαλίες στο σπέρμα και διαταραχές στην εκσπερμάτιση, ενώ παράλληλα χρησιμοποιείται και όταν αποτυγχάνει η IVF. Η εμβρυομεταφορά γίνεται την 2^η ή 3^η μέρα μετά την ωοληψία ή την 5^η μέρα όταν το έμβρυο βρίσκεται στο στάδιο της βλαστοκύστης.

Μία ακόμη μέθοδος που ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας και συγκαταλέγεται στις ART είναι η ενδομήτριος σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination - IUI). Κατά την IUI, το σπέρμα ετοιμάζεται κατάλληλα και τοποθετείται απευθείας μέσα στη μήτρα της γυναίκας όταν το ωοθυλάκιο έχει μέγεθος μεγαλύτερο από 17-18 mm. Το επιθυμητό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι το σπερματοζώαριο και το ωάριο να ενωθούν στη σάλπιγγα, η οποία συνδέει τις ωοθήκες της γυναίκας με τη μήτρα της, και ιδανικά να επιτευχθεί η εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα και επακόλουθα η κύηση. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση μπορεί να συγχρονιστεί με τον εμμηνορυσιακό κύκλο μίας γυναίκας. Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια του κύκλου η μία από τις δύο ωοθήκες απελευθερώνει ένα ωάριο, ενώ παράλληλα αν χρειάζεται σε κάποια γυναίκα μπορούν να χρησιμοποιηθούν φάρμακα, τα οποία θα βοηθήσουν τις ωοθήκες να παράγουν ωάρια. Επίσης, πέρα από τα φάρμακα, μπορούν να γίνουν ειδικές ενέσεις στη γυναίκα προκειμένου να συγχρονιστεί ο κύκλος της και να προκύψει το ωάριο που χρειάζεται την ημέρα που χρειάζεται ώστε να γίνει η σπερματέγχυση.

Ως πρόσθετο μέρος των ART υπάρχουν περιστασιακές ενδείξεις για μεταφορά είτε «φρέσκου» είτε «κατεψυγμένου» εμβρύου (fresh & frozen embryo transfer-ET) (Graham et al., 2023). Η συγκεκριμένη διαδικασία ακολουθείται στο πλαίσιο της IVF και συγκεκριμένα μετά τη γονιμοποίηση στο εργαστήριο. Η ET φρέσκων εμβρύων αναφέρεται σε έμβρυα του ίδιου εμμηνορυσιακού κύκλου, ενώ η ET κατεψυγμένων-κρυοσυντηρημένων εμβρύων αφορά έμβρυα από προηγούμενο εμμηνορυσιακό κύκλο που έχουν κρυοσυντηρηθεί και αποψύχονται.

Μία ακόμη διαδικασία που περιλαμβάνουν οι ART είναι η δωρεά ωαρίων και γενικότερα, γεννητικού υλικού. Η δωρεά ωαρίων (OD) ως μέθοδος ART επιτρέπει σε γυναίκες με μειωμένο απόθεμα ωοθηκών να επιτύχουν εγκυμοσύνη (Chih et al., 2021). Αν κάποια μέθοδος, λοιπόν, αποτύχει μπορεί ένα ζευγάρι να καταφύγει σε δωρεά γεννητικού υλικού, το οποίο μπορεί να είναι ωάρια εάν το πρόβλημα υπάρχει στη γυναίκα, σπέρμα εάν το πρόβλημα υπάρχει στον άνδρα ή έμβρυα εάν το πρόβλημα αφορά και στους δύο γονείς ή αν πρόκειται για άγαμο άτομο. Συνεπώς, στις διαδικασίες των ART συγκαταλέγονται η δωρεά γαμετών και η δωρεά εμβρύου. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου εξαρτάται από την κάθε περίπτωση που εξετάζεται. Ορισμένες φορές πραγματοποιείται συνδυασμός τεχνικών ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.

1.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ART

Λόγω της αυξημένης πιθανότητας πολύδυμων κυήσεων στις κυήσεις που προκύπτουν με ART, εμφανίζονται δυσμενείς εκβάσεις τόσο μαιευτικά όσο και περιγεννητικά. Η πιο κοινή επιπλοκή των ART, λοιπόν, είναι η παρουσία πολύδυμης κύησης, η οποία είναι δυνατόν να προληφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί μέσω της μείωσης του αριθμού των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα της γυναίκας κατά την εμβρυομεταφορά (Graham et al., 2023). Μάλιστα, πλέον υπάρχει νομοθεσία σύμφωνα με την οποία εάν μια γυναίκα πρόκειται να υποβληθεί σε μεταφορά γονιμοποιημένων ωαρίων θα πρέπει να παράσχει τη συναίνεσή της για τον προτεινόμενο αριθμό εμβρύων που θα μεταφερθούν, έχοντας λάβει πρώτα γνώση των κινδύνων για πολύδυμες κυήσεις. Συνεπώς, ο αριθμός γονιμοποιημένων ωαρίων που επιτρέπεται να μεταφερθούν στη μήτρα της γυναίκας είναι συγκεκριμένος. Πιο αναλυτικά, σε γυναίκες κάτω των 35 ετών μεταφέρονται 1 ή 2 γονιμοποιημένα ωάρια, σε γυναίκες ηλικίας από 35-40 ετών επιτρέπεται η μεταφορά 2 γονιμοποιημένων ωαρίων αν πρόκειται για τον α' ή β' κύκλο προσπαθειών ή 3 γονιμοποιημένων ωαρίων αν πρόκειται για το γ' κύκλο, ενώ σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών μεταφέρονται μέχρι 4 γονιμοποιημένα ωάρια. Η μείωση των πολλαπλών κυήσεων κυρίως εξαιτίας της μεταφοράς πλέον ενός μόνο εμβρύου σε γυναίκες κάτω των 35 ετών, έχει μειώσει σημαντικά και τα περιγεννητικά ρίσκα για τα παιδιά από ART (Berntsen et al., 2018). Στις επιπλοκές των ART συγκαταλέγονται, επίσης, το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian

Hyperstimulation Syndrome - OHSS) και, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα περιγεννητικά αποτελέσματα, τα οποία ποικίλλουν.

Με τις σχολαστικά διεξαχθείσες μελέτες βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων που έχουν ολοκληρωθεί μέχρι στιγμής, συνολικά, και μετά από έλεγχο για πολλαπλές κυήσεις και πρόωρο τοκετό, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι ART είναι διαδικασίες ασφαλείς που προσφέρουν ελπίδα σε πολλούς γονείς που επιθυμούν να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί (Graham et al., 2023).

Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ART είναι πιθανό να σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση, μία από τις οποίες είναι και η προεκλαμψία.

1.4 ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

1.4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Οι πιο πολλές κυήσεις σε υγιείς γυναίκες στις μέρες μας, προχωρούν και ολοκληρώνονται χωρίς πολλά προβλήματα, χάρη στην πρόοδο της διαθέσιμης τεχνολογίας, ιατρικής γνώσης και της στενής παρακολούθησης από τους Μαιευτήρες-Γυναικολόγους. Ωστόσο, ακόμα και στις σημερινές βέλτιστες συνθήκες, είναι δυνατόν να εμφανιστούν παθολογίες και επιπλοκές της κύησης, με μία από τις πιο επίφοβες και συχνές να είναι η προεκλαμψία. Η προεκλαμψία ορίζεται ως νεοεμφανιζόμενη υπέρταση που αναπτύσσεται μετά τις 20 εβδομάδες κύησης και συνοδεύεται από πρωτεϊνουρία (λευκωματουρία) ή ένδειξη δυσλειτουργίας τελικών οργάνων, όπως είναι το ήπαρ, οι νεφροί και οι πνεύμονες. Με τον όρο πρωτεϊνουρία ορίζεται η ύπαρξη 300mg ή περισσότερης ποσότητας πρωτεϊνών σε μία συλλογή ούρων 24 ωρών (Wilkerson et al., 2019). Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης για ασθενείς με προεκλαμψία είναι >140mm Hg για τη συστολική και >90 mm Hg για τη διαστολική πίεση (Magee & von Dadelszen, 2018). Γενικά, οι υπερτασικές διαταραχές εγκυμοσύνης επηρεάζουν αρνητικά το 5% έως 8% των κυήσεων και μπορεί να προκαλέσουν σημαντική μητρική και νεογνική νοσηρότητα ή ακόμη και θνησιμότητα (Kattah & Garovic, 2013). Πριν το 2013, η παρουσία πρωτεϊνουρίας ήταν απαραίτητο στοιχείο ώστε να διαγνωστεί η προεκλαμψία, αλλά αργότερα παρατηρήθηκε ότι ορισμένες ασθενείς βρίσκονται σε προχωρημένο επίπεδο της νόσου πριν ανιχνευτεί η πρωτεΐνη στα ούρα (Wilkerson et al., 2019). Είναι σημαντικό

η προεκλαμψία να μην συγχέεται με την υπέρταση στην κύηση, η οποία εμφανίζεται πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης και δεν συνοδεύεται με πρωτεϊνουρία. Στην προεκλαμψία είναι χαρακτηριστικό, επίσης, ότι δεν παρατηρείται η φυσιολογική πρώιμη μείωση της αρτηριακής πίεσης λόγω της κατακράτησης νερού και νατρίου. Η προεκλαμψία μπορεί να ταξινομηθεί ως ήπια και σοβαρή. Ιδιαίτερα στις περιπτώσεις της σοβαρής προεκλαμψίας, ο κίνδυνος υψηλής μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας καθώς και περιγεννητικού θανάτου έχουν ως αποτέλεσμα κάθε χρόνο παγκοσμίως να πεθαίνουν περίπου 70.000 μητέρες και 500.000 βρέφη (Keukens et al., 2021). Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), το 2017 σημειώθηκαν περίπου 300.000 μητρικοί θάνατοι παγκοσμίως, εκ των οποίων πάνω από το 60% ήταν στην Αφρική. Η Νιγηρία (67.000), η Ινδία (35.000), η Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό (16.000), η Αιθιοπία (14.000) και η Τανζανία (11.000) ήταν οι πέντε χώρες με τον υψηλότερο αριθμό μητρικών θανάτων το 2017 (Adeyeye et al., 2023). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η σοβαρή μορφή προεκλαμψίας είναι πιθανό να ακολουθηθεί από την εκλαμψία, η οποία εκδηλώνεται με σπασμούς των μυών των χεριών και του προσώπου και δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια. Το θεικό μαγνήσιο θεωρείται ως πιθανή λύση παγκοσμίως από τους μαιευτήρες για την εμπόδιση εμφάνισης της εκλαμψίας (Bokslag et al., 2016). Η προεκλαμψία μπορεί να περιπλέκεται με την ανάπτυξη συνδρόμου HELLP, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή προσβολή του ήπατος και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα.

1.4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Κάποιοι παράγοντες που καθιστούν μία γυναίκα ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας αποτελούν το ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση ή σε συγγενή πρώτου βαθμού, η χρόνια υπέρταση, οι πολύδυμες κυήσεις, η αφρο-αμερικανική φυλή, οι γυναίκες ηλικίας >35 ετών, η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος >30kg/m²), ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης ή προ της κύησης, η ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων (χρόνια νεφροπάθεια, χρόνια υπέρταση, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, θρομβοφιλία κ.α.), η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η γενετική ευαισθησία (από τη μητέρα ή τον πατέρα) (Rana et al., 2019). Επίσης, η προεκλαμψία εμφανίζεται κυρίως σε πρωτοτόκες γυναίκες. Η γονιδιακή αιτιολογία παραμένει ακόμη ασαφής, καθώς δεν έχει προσδιοριστεί κάποιο γονίδιο που να οφείλεται για την νόσο, αλλά έχει περιγραφεί

ότι κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή ή τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο και ότι οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και γονίδια.

1.4.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η διάγνωση της προεκλαμψίας γίνεται με μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και τεστ ούρων της εγκύου. Αν, δηλαδή, σε μία εξέταση ρουτίνας βρεθεί είτε αυξημένη συστολική είτε αυξημένη διαστολική πίεση ($>140/90\text{mmHg}$) τότε τίθεται υποψία για προεκλαμψία. Σε περίπτωση που η αρτηριακή πίεση είναι $>160/110\text{mmHg}$ πρόκειται για σοβαρή μορφή προεκλαμψίας. Στη συνέχεια, πρέπει να γίνει και δεύτερη μέτρηση της πίεσης μετά από ένα διάστημα 4-6 ωρών σε ηρεμία και εξέταση των ούρων, στην οποία αν ανιχνευτεί πρωτεΐνη επιβεβαιώνεται η διάγνωση. Πέρα από την αρτηριακή πίεση, γίνεται μέτρηση της πρωτεϊνουρίας, δηλαδή αν είναι $\geq 300\text{mg}$ σε 24ωρο δείγμα ούρων ή ο λόγος πρωτεΐνη/κρεατινίνη είναι $\geq 30\text{mg}/\text{mmol}$ ή ο λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη είναι $\geq 8\text{mg}/\text{mmol}$ ή το stick ούρων είναι θετικό (1+ ή περισσότερο) σε τυχαίο δείγμα ούρων, τότε αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο της προεκλαμψίας. Σε περίπτωση απουσίας πρωτεϊνουρίας, στη διάγνωση περιλαμβάνεται η υπέρταση μαζί με πρωτοεμφανιζόμενη θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<100 \times 10^9/\text{L}$) ή νεφρική ανεπάρκεια (συγκέντρωση κρεατινίνης ορού $>97 \mu\text{mol}/\text{L}$ ή διπλασιασμός της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού απουσία άλλης νεφρικής νόσου) ή διαταραχή ηπατικής λειτουργίας (διπλασιασμός των φυσιολογικών τιμών των ηπατικών τρανσαμινασών) ή πνευμονικό οίδημα ή έντονη κεφαλαλγία μη ανταποκρινόμενη σε φαρμακευτική αγωγή ή συνοδές οπτικές και εγκεφαλικές διαταραχές (Chaiworapongsa et al., 2014). Η έγκαιρη διάγνωση και στενή παρακολούθηση της γυναίκας μέχρι να έρθει η ώρα για τον τοκετό είναι το κλειδί για την επιτυχία των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων.

1.4.4 ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Τα αίτια που προκαλούν την προεκλαμψία δεν είναι απόλυτα γνωστά. Συχνά, στην αιτιολογία της προεκλαμψίας προτείνεται η εμπλοκή ανοσολογικών μηχανισμών. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη υπάρχει μια κατάσταση ανοχής σε ξένα αντιγόνα, αλλά στην περίπτωση της προεκλαμψίας, αυτή η ανοσολογική ανοχή είναι πιθανό να παρεμποδιστεί λόγω αλλογενούς αναντιστοιχίας (Blázquez et al., 2016). Αν και τα

ακριβή αίτια που προκαλούν την προεκλαμψία δεν είναι ακόμη γνωστά, είναι γενικά αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι κεντρικό ρόλο στην παθογένεση αυτής της νόσου έχει ο πλακούντας, οπότε πρόκειται για μία πάθηση του πλακούντα. Ωστόσο, κάποιες πιθανές αιτίες μπορεί να είναι η ανώμαλη εμφύτευση του πλακούντα εξαιτίας ανοσολογικών αιτιών με αποτέλεσμα να μην αγγειώνεται σωστά ή το μεγάλο μέγεθος του πλακούντα και συνεπώς η κακή πλακουντοποίηση. Επίσης, πιθανόν να ευθύνεται και η φτωχή διατροφή της εγκύου.

Κάποιες άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, αν και δεν είναι απόλυτα κατανοητή, πιθανότατα είναι ένας πολυπαραγοντικός συνδυασμός τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων, σε συνδυασμό με το μη φυσιολογικό πλακούντα (Ma'ayeh & Costantine, 2020). Κάποια στοιχεία υποστηρίζουν την ιδέα ότι ο «άρρωστος» πλακούντας προκαλεί την απελευθέρωση διαλυτών τοξικών παραγόντων στην κυκλοφορία της μητέρας που οδηγούν σε φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, καθώς και συστηματική νόσο της μητέρας (Rana et al., 2019). Επιπλέον, λόγω της νόσου, είναι πιθανό να περιοριστεί η ροή του αίματος μέσω του πλακούντα και να αυξηθεί η ταχύτητα ροής του αίματος χτυπώντας και τραυματίζοντας τα αγγεία του πλακούντα. Ως αποτέλεσμα, το έμβρυο λαμβάνει λιγότερο αίμα, άρα και λιγότερο οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες, ενώ παράλληλα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία της μητέρας θραύσματα των αγγείων τα οποία δεν βοηθούν στην ανταλλαγή οξυγόνου. Η μειωμένη παροχή οξυγόνου (υποξία) οδηγεί σε οξειδωτικό στρες.

Η προεκλαμψία είναι μία πάθηση η οποία αν και ξεκινάει από τον πλακούντα, έχει ως τελικό όργανο στόχο το αγγειακό ενδοθήλιο της συστηματικής κυκλοφορίας της μητέρας. Για την εμφάνιση των σημαντικότερων κλινικών συμπτωμάτων της νόσου, λοιπόν, φαίνεται να είναι υπεύθυνη η καταστροφή του ενδοθηλίου. Τέτοια κλινικά συμπτώματα είναι για παράδειγμα η υπέρταση, η βλάβη στους νεφρούς, η πρωτεϊνουρία, το οίδημα και οι σοβαρότερες επιπλοκές που συναντιούνται στην εκλαμψία, όπως ηπατοπάθεια και εγκεφαλοπάθεια. Για τη δημιουργία του ενδοθηλίου και τη σωστή λειτουργία του αγγειακού του δικτύου είναι βασική η παρουσία αγγειογενετικών παραγόντων, όπως είναι οι VEGF και ο PlGF. Ο PlGF (Placental Growth Factor - πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας) είναι μέλος της οικογένειας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) και εκφράζεται κυρίως στον πλακούντα. Ο VEGF είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της αγγειογένεσης και της αγγειακής διαπερατότητας στα έμβρυα αλλά

και στους ενήλικες. Παράγεται από αρκετούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων, των μακροφάγων, των αιμοπεταλίων, των κερατινοκυττάρων και των νεφρικών μεσογαγγλιακών κυττάρων. Οι δραστηριότητες του VEGF δεν περιορίζονται στο αγγειακό σύστημα, αλλά παίζει ρόλο σε φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως ο σχηματισμός των οστών, η αιμοποίηση, η επούλωση των τραυμάτων και η ανάπτυξη (Duffy et al., 2013).

Η προεκλαμψία φαίνεται να προκαλείται από συγκεκριμένους αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει ισορροπία μεταξύ των αγγειογενετικών παραγόντων και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων, οι οποίοι είναι αναστολείς τους. Διαταραχή της αγγειογένεσης υπέρ των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθήλιου και των κυττάρων του.

Οι αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες του πλακούντα που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη νόσο είναι η διαλυτή κινάση τυροσίνης 1 που μοιάζει με Fms (sFlt1) και η διαλυτή ενδογλίνη (sEng). Στις έγκυες γυναίκες, ο sFlt1 λειτουργεί ως υποδοχέας που δεσμεύει και αναστέλλει τους VEGF και PlGF στην κυκλοφορία. Τα μόρια αυτά στην προσπάθειά τους να βελτιώσουν την αιμάτωση του πλακούντα φαίνεται ότι προκαλούν συστολή των αγγείων της μητέρας και υπέρταση. Συνεπώς, κατά τη διαδικασία της νόσου αναστέλλονται ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας PlGF και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας VEGF λόγω της υποξίας του πλακούντα (Ma'ayeh & Costantine, 2020). Η αναστολή των παραγόντων αυτών είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα του συνδυασμού ισχαιμίας του πλακούντα και των αντι-αγγειογενετικών ανασταλτικών επιδράσεων του sFlt1 και του sEng. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω προκύπτει η κακή πλακουντοποίηση και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στα αγγεία της μητρικής κυκλοφορίας με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης.

1.4.5 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Ίσως η πιο υποσχόμενη από τις μεθόδους διαλογής είναι κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου να χρησιμοποιηθούν συνδυασμένοι βιοδείκτες -όπως οι sFLT1, sEng και PlGF- με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση της προεκλαμψίας. Με οποιαδήποτε, λοιπόν, υποψία για προεκλαμψία γίνεται μέτρηση του PlGF στη γυναίκα μεταξύ της 20^{ης} και 34⁺⁶ εβδομάδας κύησης. Όταν η μητέρα πάσχει από τη νόσο, στην κυκλοφορία της ανιχνεύεται άφθονος ο παράγοντας

sFLT1 και μειωμένος ο PlGF (Rana et al., 2019). Η χαμηλή συγκέντρωση του PlGF φαίνεται να αντανakλά δυσλειτουργία του πλακούντα. Η σημαντική αλλαγή στις τιμές των δεικτών γίνεται περίπου 5 εβδομάδες πριν την εκδήλωση της προεκλαμψίας. Μεταβολές στα επίπεδα του PlGF και του sFLT1 έχουν ανιχνευθεί ακόμη και 6-10 εβδομάδες πριν από την έναρξη της κλινικής προεκλαμψίας (Phipps et al., 2019). Για ακόμη πιο αξιόπιστα αποτελέσματα γίνεται μέτρηση του κλάσματος sFLT1/PlGF. Ενδεικτικά, σε μια μελέτη με περισσότερες από 600 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε αρχική αξιολόγηση προεκλαμψίας, ο λόγος sFlt1/PlGF ≥ 85 συσχετίστηκε με τη διάγνωση της νόσου και προέβλεψε δυσμενή έκβαση της κύησης και τοκετό εντός 2 εβδομάδων μεταξύ των γυναικών που παρουσίαζαν κύηση <34 εβδομάδων (Rana et al., 2019). Ο λόγος των βιοδεικτών παρουσίαζε καλύτερες επιδόσεις από όλες τις άλλες διαθέσιμες μέχρι στιγμής δοκιμασίες για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Είναι αξιοσημείωτο, ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν προεκλαμψία στην κύηση αλλά έχουν φυσιολογικό αγγειογενετικό προφίλ, έχουν λιγότερο δυσμενείς εκβάσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αγγειογενετική μορφή της προεκλαμψίας είναι κλινικά πιο σημαντική (Rana et al., 2019).

1.4.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΕΚΚΑΜΨΙΑΣ

Πέρα από τις μητρικές επιπλοκές της νόσου επηρεάζεται και το νεογνό όταν η μητέρα πάσχει από προεκλαμψία στην κύηση. Συγκεκριμένα, δίχως την πρόληψη και σωστή αντιμετώπιση της προεκλαμψίας είναι πιθανό το νεογνό να γεννηθεί πρόωρα και να υπολείπεται της ανάπτυξης. Τα παιδιά που γεννιούνται μετά από μια κύηση επιπληγμένη με προεκλαμψία έχουν περίπου 5% λιγότερο βάρος σε σχέση με παιδιά που προκύπτουν από μία εγκυμοσύνη χωρίς επιπλοκές (Bokslag et al., 2016). Επιπλέον, το νεογνό έχει αυξημένη πιθανότητα να γεννηθεί πρόωρα, κάτι το οποίο αποτελεί την κύρια αιτία παγκοσμίως για νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα, μπορεί να συμβεί αποκόλληση του πλακούντα η οποία ίσως να απειλήσει τη ζωή του εμβρύου και της εγκύου και να υπάρχει ως πιθανότητα η νοσηλεία του νεογνού σε θάλαμο. Επιπλέον, μπορεί να προκύψει εγκεφαλική αιμορραγία της εγκύου λόγω σοβαρής αύξησης της αρτηριακής πίεσης ($>180\text{mmHg}$), καθώς και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Είναι γεγονός ότι η προεκλαμψία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο και μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική και ενδοθηλιακή βλάβη (Kattah, 2020).

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι γυναίκες με προεκλαμψία εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν καρδιαγγειακές παθήσεις αργότερα στη ζωή τους. Πιο συγκεκριμένα, τόσο σε σύντομο χρονικό διάστημα περίπου 2 ετών μετά τον τοκετό, όσο και αρκετά αργότερα, δηλαδή 5-10 χρόνια μετά, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για αυτές τις γυναίκες να εμφανίσουν αυξημένη υπέρταση, ισχαιμικές καρδιοπάθειες, φλεβική θρομβοεμβολή, διαβήτη τύπου 2, κίνδυνο εγκεφαλικού αλλά και κάποιο μεταβολικό σύνδρομο (Bokslag et al., 2016). Είναι γνωστό πλέον ότι οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και άνοια αργότερα στη ζωή τους, συμπεριλαμβανομένου του οξέος θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς τα προειδοποιητικά συμπτώματα του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των δυνητικά θανατηφόρων επιπλοκών τους είναι αναγκαία η αυξημένη εστίαση στις παρεμβατικές μελέτες κατά τη διάρκεια της επιλόχειας, ασυμπτωματικής φάσης (Rana et al., 2019).

Οι γυναίκες που επιβιώνουν από προεκλαμψία εμφανίζουν μειωμένο προσδόκιμο ζωής, με αυξημένους κινδύνους εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη, ενώ τα νεογνά από προεκλαμψική κύηση παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, περιγεννητικό θάνατο, νευροαναπτυξιακή αναπηρία καθώς και καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα αργότερα στη ζωή τους (Dimitriadis et al., 2023).

1.4.7 ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Σε γυναίκες με προεκλαμψία συστήνεται από το γυναικολόγο κάποια μορφή πρόληψης, καθώς χωρίς αυτή μπορεί να προκύψουν σοβαρές, έως και θανατηφόρες, επιπλοκές για τη μητέρα αλλά και για το έμβρυο. Για την αποφυγή των συμπτωμάτων της προεκλαμψίας και την πρόληψη σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, ο γυναικολόγος προτείνει στη γυναίκα την έναρξη χορήγησης χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-150mg) μεταξύ της 12^{ης} και της 28^{ης} εβδομάδας, ιδανικά πριν τις 16 εβδομάδες και μέχρι το τέλος της κύησης (Ives et al., 2020). Η προτεινόμενη δόση είναι συνήθως 81 mg (Ma'ayeh & Costantine, 2020). Κάποιοι ερευνητές έχουν αναφέρει βέλτιστα αποτελέσματα μόνο στην περίπτωση όπου η χορήγηση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης ξεκινήσει πριν τις 16 εβδομάδες κύησης. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της χαμηλής δόσης ασπιρίνης για την πρόληψη της

προεκλαμψίας θα συμβούν είτε η χορήγηση γίνει πριν τις 16 εβδομάδες κύησης είτε μετά. Τα πρωτόκολλα των μελετών για τις κύησεις ποικίλλουν και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες, με ορισμένα πρωτόκολλα να διακόπτουν τη χορήγηση της ασπιρίνης πριν τις 36 εβδομάδες κύησης και άλλα να συνεχίζουν τη χορήγηση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης μέχρι και τον τοκετό (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Ωστόσο, κάποια πλήρως αποτελεσματική και ασφαλής μορφή πρόληψης για την προεκλαμψία δεν είναι ακόμη γνωστή. Τελικά, φαίνεται πως η θεραπεία για τις υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης είναι ο τοκετός και η έξοδος του πλακούντα. Ωστόσο, τα αντι-υπερτασικά φάρμακα είναι συχνά απαραίτητα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη μητέρα προκειμένου να προληφθούν οι μητρικές και νεογνικές επιπλοκές που σχετίζονται με την προωρότητα, επιτρέποντας, έτσι, την ομαλή συνέχιση και εξέλιξη της κύησης (Kattah & Garovic, 2013). Επίσης, από τον γυναικολόγο προτείνεται συνήθως ξεκούραση, αν χρειαστεί νοσηλεία, καθώς και αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς που υπάρχει φόβος για εξέλιξη της νόσου σε εκλαμψία.

1.5 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την εκπλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας μελετήθηκαν εργασίες μετανάλυσης, ανασκοπήσεις, αναδρομικές και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που έχουν αναρτηθεί ηλεκτρονικά στα αγγλικά στις βάσεις δεδομένων: PubMed, Mendeley και Research Gate. Η βιβλιογραφία που επιλέχθηκε αφορά τα νεότερα δεδομένα από τα έτη 2012 έως και 2023. Για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση η αναζήτηση έγινε χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά: “pre-eclampsia”, “assisted reproductive technology”, “IVF”, “ICSI”, “oocyte donation”, “fresh embryo transfer”, “frozen embryo transfer”, “preeclampsia AND corpus luteum”.

1.6 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ

Στην εργασία αυτή αναλύονται τα νεότερα δεδομένα που έχουν προκύψει για τη σχέση που υπάρχει μεταξύ των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της εμφάνισης προεκλαμψίας στην κύηση, ανάλογα και με την μέθοδο που θα έχει χρησιμοποιηθεί σε κάθε περίπτωση υπογονιμότητας. Στο Γενικό Μέρος-Κεφάλαιο 1

παρουσιάζονται οι ορισμοί και τα βασικά στοιχεία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της προεκλαμψίας. Στο Ειδικό Μέρος της εργασίας αναλύονται κάποιες βασικές μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και η σχέση τους με την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Στο Κεφάλαιο 2, θα αναλυθούν μελέτες για τις διαδικασίες των IVF, ICS και την σχέση της κάθε τεχνικής με την εμφάνιση της νόσου. Στο Κεφάλαιο 3, γίνεται αναφορά στις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των μεθόδων της frozen και fresh embryo transfer και τη σχέση αυτών με την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Παράλληλα, αναφέρονται και μελέτες που αναλύουν τη σχέση προεκλαμψίας - πρωτοκόλλων της frozen embryo transfer και τη σχέση της εμφάνισης προεκλαμψίας με την απουσία ή την παρουσία του ωχρού σωματίου. Τέλος, στο Κεφάλαιο 4, γίνεται αναφορά σε μελέτες που σχετίζονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας σε κυήσεις που έχουν προκύψει ύστερα από δωρεά γεννητικού υλικού, είτε ωαρίων είτε σπερματοζωαρίων είτε εμβρύου, με περισσότερη έμφαση στις περιπτώσεις δωρεάς ωαρίων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Η πρόοδος των ART και οι αλλαγές στα πρωτόκολλα έχουν αναδιαμορφώσει το τοπίο των πρακτικών γονιμότητας τα τελευταία χρόνια. Οι πιο συνηθισμένες τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η IVF, η ICSI και η IUI. Η κλασική IVF εφαρμόζεται κυρίως σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν πρόβλημα στις σάλπιγγες, όταν το σπέρμα του συζύγου είναι στα φυσιολογικά επίπεδα, όπου διενεργείται ο κύκλος ART. Η IUI εφαρμόζεται κυρίως σε γυναίκες <45 ετών, όπου στο ζευγάρι υπάρχει πρόβλημα ολιγοσπερμίας στον άνδρα. Η μέθοδος της ICSI ενδείκνυται κυρίως για περιπτώσεις αποτυχίας της IVF ή όταν το πρόβλημα εμφανίζεται στον ανδρικό παράγοντα. Πιο συγκεκριμένα, η μικρογονιμοποίηση συστήνεται σε ζευγάρια με σοβαρή ολιγοσπερμία ($<5 \cdot 10^6$ σπερματοζωάρια ανά ml), με σοβαρή ασθενοσπερμία, με αζωοσπερμία ή αποφρακτική αζωοσπερμία, με διαταραχές στην εκσπερμάτιση, με ορχική ανεπάρκεια, με αυξημένη παρουσία ανώμαλων και ακίνητων μορφών σπερματοζωαρίων. Επίσης, ενδείκνυται για ζευγάρια που σε προηγούμενο κύκλο IVF δεν συνέβη γονιμοποίηση ή το ποσοστό γονιμοποίησης ήταν πολύ χαμηλό, καθώς και για περιπτώσεις όπου στην ωοληψία λαμβάνεται μικρός αριθμός ωαρίων. Στις μη φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων περιλαμβάνονται ανωμαλίες στην κεφαλή, στην ουρά, στον αυχένα και στο κυτταρόπλασμα. Επίσης, στις περιπτώσεις αζωοσπερμίας, δηλαδή όταν ο άνδρας κατά την εκσπερμάτιση παράγει σπερματικό υγρό το οποίο δεν περιέχει σπερματοζωάρια, προκειμένου να αποκτηθούν τα σπερματοζωάρια γίνεται παρακέντηση ή βιοψία από την επιδιδυμίδα (PESA, MESA) ή από τους όρχεις (TESA, TESE).

Η διαφορά μεταξύ του κύκλου της IVF και της ICSI είναι ότι στη δεύτερη, μετά την ωοληψία, συλλέγεται και επεξεργάζεται κατάλληλα το σπέρμα και γίνεται έκχυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο ώστε να επιτευχθεί η γονιμοποίηση. Συνεπώς, κατά την

IVF δεν συμβαίνει έγχυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο και για τη γονιμοποίηση κινείται το σπερματοζωάριο μόνο του προς το ωάριο.

Μία από τις επιπλοκές των ART, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι το OHSS, λόγω της χορήγησης γοναδοτροφινών. Οι γοναδοτροφίνες αποτελούν ορμόνες που χρησιμοποιούνται ευρέως στα προγράμματα θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε ενέσιμη μορφή και περιέχουν θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) μόνο ή και σε συνδυασμό με ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH). Κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορυσιακού κύκλου της γυναίκας, τόσο η FSH όσο και η LH παράγονται από την υπόφυση του εγκεφάλου για να διεγείρουν τις ωοθήκες προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της στρατολόγησης και της επιλογής του κυρίαρχου ωοθυλακίου και της ωοθυλακιορρηξίας. Όταν η FSH (μόνη ή σε συνδυασμό με την LH) χορηγηθεί εξωγενώς και σε ενέσιμη μορφή σε μία γυναίκα, τότε αυτή δρα απευθείας στις ωοθήκες με αποτέλεσμα την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση, δηλαδή την ανάπτυξη και επομένως την αύξηση σε μέγεθος περισσότερων του ενός ωοθυλακίων. Το OHSS σχετίζεται με την IVF/ICSI καθώς αποτελεί μία συχνή επιπλοκή που επηρεάζεται από παράγοντες, όπως είναι η διέγερση των ωοθηκών που συμβαίνει στα αρχικά στάδια των κύκλων των IVF και ICSI, καθώς και τα επίπεδα ορμονών και φαρμάκων που χορηγούνται στη γυναίκα για την παραγωγή ωαρίων. Έχει βρεθεί σε γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών τους ότι περίπου στο 4% αυτών εμφανίζεται μέτρια μορφή OHSS ενώ στο 0,5% εμφανίζεται σοβαρή μορφή OHSS (Barbieri, 2013). Γενικά, ήπιες μορφές της OHSS εμφανίζονται περίπου στο 30% των κύκλων ART. Για να αναπτύξει μία γυναίκα OHSS φαίνεται ότι κάποιοι παράγοντες πριν από τη θεραπεία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου, όπως είναι η ύπαρξη προηγούμενου ιστορικού OHSS, η ηλικία της γυναίκας να είναι μικρότερη των 30 ετών, το χαμηλό βάρος και η διάγνωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου διέγερσης των ωοθηκών, οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για OHSS και μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των γυναικών που θα αναπτύξουν OHSS περιλαμβάνουν, αρχικά, την αυξημένη κυκλοφορούσα οιστραδιόλη (>3.500 pg/mL), την ταχεία αύξηση της οιστραδιόλης, την απεικόνιση μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων (π.χ. >20 ωοθυλάκια), και τη χρήση hCG (ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη) για τη διέγερση της ωχρινοποίησης (Barbieri, 2013). Επίσης, οι γυναίκες με πολύδυμες κυήσεις, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσας hCG, είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν OHSS. Το σύνδρομο πυροδοτείται από την hCG και

οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην υπερβολική έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο VEGF, από τις ωοθήκες. Η hCG είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη του πλακούντα, καθώς και για τη διαδικασία της αγγειογένεσης, και μπορεί να επηρεάσει την αναλογία της sFLT1 και του PlGF στον ορό της μητέρας (Barjaktarovic et al., 2019). Η στρατηγική για την πρόληψη του OHSS περιλαμβάνει την αντικατάσταση της hCG με GnRH αγωνιστή για την ενεργοποίηση της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων («triggering»). Στη συνέχεια, η εμβρυομεταφορά αναβάλλεται και καταψύχονται όλα τα ωάρια/έμβρυα αντί να μεταφερθούν απευθείας στη μήτρα της γυναίκας, ώστε να παρακολουθηθούν περαιτέρω και να προετοιμαστεί πιο κατάλληλα το ενδομήτριο περιβάλλον πριν να γίνει η μεταφορά. Η επαγωγή της ωχρινόλυσης του αναπτυσσόμενου ωχρού σωματίου, και κατά συνέπεια η πρόληψη του OHSS, οφείλεται στην πολύ σύντομη διάρκεια του κύματος της LH απουσία εξωγενούς hCG στην ωχρινική φάση (Lainas et al., 2019). Στη στρατηγική, λοιπόν, που χρησιμοποιείται για την αποφυγή του OHSS πριν από τη διαδικασία της IVF περιλαμβάνεται η κρυοσυντήρηση των ωαρίων/εμβρύων και, συνεπώς, τα έμβρυα μπορούν να αποψυχθούν και να χρησιμοποιηθούν μελλοντικά για μία φυσιολογική κύηση.

2.2. ΜΟΝΗΡΕΙΣ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ART ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ

Σύμφωνα με την μελέτη των Chic et al. το 2021, μέχρι το 2010, 48.500.000 ζευγάρια φαίνεται να επηρεάστηκαν από την υπογονιμότητα. Η προεκλαμψία (ΠΕ) σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών που σχετίζονται με τη μικροαγγειοπάθεια, την αγγειοσύσπαση και τη δυσλειτουργία, ενώ οι γυναίκες με ιστορικό ΠΕ εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακή θνησιμότητα ακόμη και μετά την εγκυμοσύνη. Αν και στις περισσότερες μεταanalύσεις έχει επισημανθεί ότι οι ART σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΠΕ, δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο υποκείμενος μηχανισμός. Σκοπός της ανασκόπησης και μετανάλυσης τους ήταν να δουν κατά πόσο οι εγκυμοσύνες με IVF/ICSI σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για ΠΕ σε σχέση με την αυτόματη σύλληψη και να κατανοήσουν αν οι πιθανότητες αυτές διαφέρουν με βάση τον τύπο της ART. Συνολικά, ύστερα από την ανασκόπηση 91 μελετών που

κάλυπταν τα απαραίτητα κριτήρια επιλογής, εξετάστηκαν συνολικά 405.920 περιπτώσεις κύησης με IVF/ICSI και 8.122.210 κύσεις με φυσική σύλληψη, σε πληθυσμούς διάφορων χωρών. Από τις 91 μελέτες, οι 51 μελέτες εξέτασαν τα περιστατικά ΠΕ ή υπερτασικού συνδρόμου σε μονήρεις κύσεις με IVF/ICSI σε σύγκριση με την φυσική σύλληψη (NC), ενώ 41 μελέτες εξέτασαν τα αποτελέσματα των πολύδυμων κύσεων ειδικότερα. Σχετικά με τις μονήρεις κύσεις ύστερα από IVF/ICSI, οι 28 από τις 51 μελέτες αφορούσαν την εμφάνιση ΠΕ και περιλάμβαναν 118.787 κύσεις από IVF/ICSI και 4.500.000 κύσεις με φυσική σύλληψη. Όσον αφορά τις μονήρεις κύσεις οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έδειξαν τελικά ότι η ομάδα IVF/ICSI είχε σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες για εμφάνιση ΠΕ σε σχέση με τις κύσεις από φυσική σύλληψη. Στην περίπτωση της πολλαπλής κύησης που πρόκυπτε από IVF/ICSI, από τις 41 μελέτες, οι 17 αξιολόγησαν την ΠΕ ως αποτέλεσμα ενδιαφέροντος. Από αυτές τις μελέτες προέκυψε ότι οι πιθανότητες για ΠΕ σε πολλαπλές κύσεις ήταν και πάλι υψηλότερες στις κύσεις που προέκυψαν από IVF/ICSI σε σχέση με τις πολλαπλές κύσεις από φυσική σύλληψη. Συνεπώς, οι εγκυμοσύνες που προέκυψαν από IVF/ICSI, σε σύγκριση με την αυτόματη σύλληψη, είχαν υψηλότερες πιθανότητες ΠΕ ανεξάρτητα από το εάν ήταν μονήρεις ή πολλαπλές κύσεις. Ωστόσο, οι ερευνητές επισήμαναν ότι η σχέση μεταξύ ΠΕ και μονήρων κύσεων από ICSI παραμένει ασαφής λόγω της ανεπαρκούς βιβλιογραφίας που μελετά αυτή την ομάδα περιπτώσεων.

2.3 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ IVF ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Γενικά, οι γυναίκες που ξεκινούν τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και ως επί το πλείστον πρόκειται για την πρώτη τους εγκυμοσύνη. Οι δύο αυτοί παράγοντες σε συνδυασμό αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΕ, ενώ η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης. Για γυναίκες οι οποίες είναι μεγαλύτερες από 34 ετών, το ρίσκο για εμφάνιση ΠΕ κατά την εγκυμοσύνη αυξάνεται κατά 30% κάθε χρόνο (Reismullerova et al., 2015). Είναι χαρακτηριστικό πως οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για υπέρταση κύησης. Επιπλέον, η παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, τα οποία αποτελούν

μέρος του συνδρόμου αυξάνουν τις πιθανότητες για εμφάνιση υπερτασικής διαταραχής. Ορισμένες μελέτες ασχολήθηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ στην κύηση γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF.

Οι Reismullerova et al. σε μία μελέτη του 2015 που δημοσίευσαν, είχαν ως δείγμα 16.400 ασθενείς συνολικά, εκ των οποίων μερικές συνέλαβαν με φυσικό τρόπο και μερικές μετά από IVF. Οι γυναίκες που συνέλαβαν φυσικά ήταν συνολικά 15.874, ενώ οι γυναίκες που πέτυχαν κύηση μετά από IVF ήταν 526. Από το σύνολο των ασθενών, οι 393 εμφάνισαν ΠΕ. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν γυναίκες στις οποίες κατά την IVF έγινε εμβρυομεταφορά είτε φρέσκων είτε κατεψυγμένων εμβρύων και είχαν ως αποτέλεσμα μονήρεις κυήσεις. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IUI ή ορμονική πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ακολουθούμενη από κύηση. Οι 38 από τις 526 εμφάνισαν ΠΕ στον πληθυσμό της IVF, ενώ από τις 15.874 γυναίκες που συνέλαβαν με φυσικό τρόπο εμφάνισαν ΠΕ οι 355. Συνεπώς, η ΠΕ εμφανίστηκε περίπου στο 2,2% στο δείγμα των ασθενών μετά από φυσική σύλληψη και στο δείγμα των ασθενών μετά από IVF περίπου στο 7,2% των περιπτώσεων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Περιπτώσεις εμφάνισης προεκλαμψίας σε ασθενείς ύστερα από φυσική σύλληψη και ύστερα από IVF (Reismullerova et al., 2015) .

	ΟΧΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΕ	ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΕ
ΦΥΣΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ (n=15.874 ασθενείς)	15.519 (97,8%)	355 (2,2%)
IVF (n=526 ασθενείς)	488 (92,8%)	38 (7,2%)

Άρα, από τα παραπάνω δεδομένα φαίνεται ότι η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ σε γυναίκες που συνέλαβαν μετά από IVF είναι περίπου 3,5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τις γυναίκες που πέτυχαν φυσική σύλληψη. Παράλληλα, οι ερευνητές επισήμαναν τη σχέση του BMI μίας γυναίκας με την εμφάνιση ΠΕ, καθώς αποτελεί ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΠΕ. Οι κατηγορίες του BMI έχουν ως εξής: η κατηγορία BMI 0 είναι λιποβαρής (κάτω από 19), η κατηγορία BMI 1 είναι φυσιολογική (υγιές βάρος) (19-23,9), η κατηγορία BMI 2 είναι μέτρια υπέρβαρη (24-28,9), η κατηγορία BMI 3 είναι παχύσαρκη κατηγορία I (29-33,9), η

κατηγορία BMI 4 είναι παχύσαρκη κατηγορία II (34-38,9) και η κατηγορία BMI 5 είναι σοβαρά παχύσαρκη κατηγορία III (πάνω από 39). Σύμφωνα με τα δεδομένα των ερευνητών φαίνεται να αυξάνεται αισθητά ο επιπολασμός της ΠΕ με την αύξηση του BMI στις περιπτώσεις της IVF και συγκεκριμένα για την κατηγορία BMI 5 ο επιπολασμός της ΠΕ φτάνει σε ποσοστό 66%. Ωστόσο, αυτός ο επιπολασμός φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες που προκύπτουν από την υπογονιμότητα των ασθενών.

Οι Herman et al. στη μελέτη που δημοσίευσαν το 2021 επιχείρησαν να αξιολογήσουν εάν οι κύσεις που προκύπτουν από IVF σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ και αν ο αριθμός των γεννηθέντων παιδιών από μία γυναίκα επηρεάζει αυτή την πιθανότητα. Μελετήθηκε, λοιπόν, μια αναδρομική ομάδα γεννήσεων μεταξύ Νοεμβρίου 2008 και Ιανουαρίου 2020 σε ένα ιατρικό κέντρο. Η μελέτη συμπεριέλαβε γυναίκες με μονήρεις κύσεις μόνο με IVF (χωρίς φυσική σύλληψη) με τουλάχιστον δύο τοκετούς και συνέκρινε τα περιστατικά εμφάνισης ΠΕ μεταξύ του πρώτου, του δεύτερου και του τρίτου τοκετού. Συγκρίθηκαν συνολικά 307 πρώτοι τοκετοί, 307 δεύτεροι τοκετοί και 49 τρίτοι τοκετοί από τις ίδιες γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία τάση μείωσης του ποσοστού ΠΕ με την αύξηση του αριθμού των παιδιών που είχε γεννήσει η κάθε γυναίκα. Επομένως, φάνηκε ότι παρόλο που η ΠΕ ήταν γενικά πιο συχνή στις IVF από ό,τι στις φυσικές κύσεις, η μείωση των ποσοστών της με την αύξηση των γεννηθέντων παιδιών σε μία γυναίκα μοιάζει με εκείνη στις φυσικές κύσεις.

Η hCG αποτελεί μία ειδική ορμόνη για την κύηση που παράγεται από τροφοβλαστικά κύτταρα. Η παρουσία της μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό της μητέρας το νωρίτερο 7 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση και για αυτό το λόγο αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για την επιβεβαίωση μίας πρώιμης εγκυμοσύνης. Μετά από IVF και ενδομήτρια εμβρυομεταφορά είναι σύνηθες η επιτυχία της εμφύτευσης να ελέγχεται με την μέτρηση της συγκεκριμένης ορμόνης σε πολύ πρώιμο στάδιο, δηλαδή 10-14 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Κλινικά, έχει παρατηρηθεί ότι η πρωτομετρηθείσα hCG του ορού σε επιτυχείς κύσεις έχει ένα πολύ μεγάλο εύρος τιμών, μεταξύ λιγότερο από 50 IU/l έως και πάνω από 2000 IU/l (Aulitzky et al., 2023).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι Aulitzky et al. στην αναδρομική μελέτη κοόρτης που δημοσίευσαν το 2023 παρουσίασαν την πρώτη γνωστή αναφορά που συνδέει την υψηλή πρωτομετρηθείσα hCG μετά από single embryo transfer (SET-μεταφορά ενός μόνο εμβρύου) στο πλαίσιο της IVF με την εμφάνιση ΠΕ, ως δυσμενή έκβαση της

κύησης. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα συνολικά από 280 περιπτώσεις γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε SET είτε με fresh ET (96 γυναίκες, δηλαδή το 34,3%) είτε με FET (184 γυναίκες, δηλαδή το 65,7%) για τα έτη 2014 έως 2019. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 32.91 ± 3.84 έτη και το μέσο BMI ήταν 24.36 ± 4.97 kg/m². Τα 2/3 των ασθενών περίπου γεννούσαν το πρώτο τους παιδί. Επίσης, μόνο 3 ασθενείς (1,1%) είχαν προ υπάρχουσα υπέρταση. Η μέση τιμή της hCG που μετρήθηκε την 11^η ημέρα μετά την εμβρυομεταφορά ήταν 368 ± 230 IU/l, με ευρύ φάσμα τιμών από 18 έως 2036 IU/l. Σύμφωνα με την τιμή της πρώτης μέτρησης της hCG, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε μία ομάδα (n=56) όπου η τιμή της ορμόνης ήταν υψηλή, και αντιστοιχούσε σε μέσο όρο hCG 712 ± 233 IU/l και σε μία δεύτερη ομάδα ασθενών (n=224) με φυσιολογική περιοχή hCG που η μέση τιμή ήταν 282 ± 126 IU/l. Οι γυναίκες στην υψηλή ομάδα hCG εμφάνισαν μια αισθητά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ και συγκεκριμένα 8 από τις 56 (14,3%) έναντι 8 από τις 224 (3,6%) στην ομάδα hCG κανονικού εύρους. Από τις 16 γυναίκες με ΠΕ, οι τέσσερις είχαν πρόωμη έναρξη ΠΕ, δηλαδή εκδήλωση της νόσου που απαιτούσε πρόωρο τοκετό πριν από τις 34 εβδομάδες, ενώ οι υπόλοιπες 12 είχαν όψιμη εκδήλωση της νόσου. Και οι τέσσερις περιπτώσεις ΠΕ πρόωμης εμφάνισης ήταν σε στην ομάδα hCG φυσιολογικής κλίμακας. Από τα παραπάνω αποτελέσματα, οι ερευνητές συμπέραναν ότι η υψηλή συγκέντρωση hCG μετά από SET στο πλαίσιο της IVF, θα μπορούσε να είναι ένας πρόωμος δείκτης για μεταγενέστερη ανάπτυξη ΠΕ στην κύηση.

2.4 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ICSI ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Αρχικά, η μέθοδος της ICSI χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία σοβαρών μορφών ανδρικής υπογονιμότητας. Σήμερα, ωστόσο, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της ήπιας ανδρικής υπογονιμότητας, της μικτής υπογονιμότητας καθώς και των αποτυχιών γονιμοποίησης με IVF. Τόσο η τελευταία έκθεση της ESHRE όσο και της Διεθνούς Επιτροπής Παρακολούθησης των Τεχνολογιών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ICMART) αποκαλύπτουν μια αυξανόμενη παγκόσμια χρήση της ICSI, με το ένα τρίτο των κύκλων ART να χρησιμοποιούν την IVF και τα δύο τρίτα να χρησιμοποιούν ICSI (Berntsen et al., 2018). Λόγω της επεμβατικότητας που περιλαμβάνει η μέθοδος της ICSI, της αυθαίρετης επιλογής ενός σπερματοζωαρίου, αλλά και των γενετικών και επιγενετικών γονικών παραγόντων, έχει δημιουργηθεί

ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα για την υγεία των παιδιών που προκύπτουν με τη μέθοδο της ICSI. Η τεχνική γονιμοποίησης που χρησιμοποιείται επηρεάζει τις επιγενετικές αλλοιώσεις, με την ICSI να παρουσιάζει περισσότερες επιγενετικές αλλοιώσεις από την IVF, ενώ τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η ICSI μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νοητικής αναπηρίας του νεογνού σε σύγκριση με την IVF (Graham et al., 2022). Η χρήση της ICSI για ενδείξεις όπου δεν ευθύνεται ο ανδρικός παράγοντας αυξήθηκε από 15,4% το 1996 σε 66,9% το 2012 (Kenigsberg & Bentov, 2021). Ωστόσο, οι μελέτες που ασχολήθηκαν με την ΠΕ ως επιπλοκή της διαδικασίας της ICSI είναι πολύ περιορισμένες και δεν έχει γίνει επαρκής έρευνα και μελέτες ως προς αυτή τη σχέση. Επομένως, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη.

Οι Ulkumen et al., 2014 στη μελέτη τους επιχείρησαν να αξιολογήσουν τη σχέση που αναπτύσσεται μεταξύ της ΠΕ στην κύηση και της αιτιολογίας της υπογονιμότητας σε κύσεις με ICSI. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η μητρική έκθεση στα πατρικά σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια μία χρονικής περιόδου προστατεύει τη μητέρα από την ανάπτυξη ΠΕ στην κύηση. Συνεπώς, σε περίπτωση που ο άνδρας πάσχει από αζωοσπερμία και, επομένως, δεν υπάρχουν σπερματοζωάρια στο σπερματικό του υγρό, η σύντροφός του δεν θα μπορέσει να αναπτύξει κάποια προστασία έναντι της ΠΕ. Για τη μελέτη τους, λοιπόν, επέλεξαν άνδρες οι οποίοι πάσχουν από αζωοσπερμία ή олиγοσπερμία, ώστε οι γυναίκες-σύντροφοι να μην έχουν αναπτύξει ανοσία για την ΠΕ μέσω της έκθεσής τους στο σπέρμα του άνδρα. Για την αναδρομική τους μελέτη, εξετάστηκαν δεδομένα ενός κέντρου εξωσωματικής γονιμοποίησης, στο οποίο εισήχθησαν 508 υπογόνιμα ζευγάρια από τον Ιανουάριο του 2001 έως το Μάρτιο του 2008, που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες διαδικασίες ICSI και είχαν θετικά αποτελέσματα κύησης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών, οι ασθενείς με δευτερογενή υπογονιμότητα ή με χρόνια υπέρταση, διαβήτη τύπου 1 και νεφρική νόσο. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη χωρίστηκαν ανάλογα με το αίτιο της υπογονιμότητας. Η Ομάδα 1 αποτελούνταν από 301 υπογόνιμα ζευγάρια με αιτιολογία ανδρικού παράγοντα και η Ομάδα 2 από 207 υπογόνιμα ζευγάρια στα οποία η υπογονιμότητα οφείλεται στο γυναικείο παράγοντα (πρόβλημα στη μήτρα, στις σάλπιγγες ή στην ωοθυλακιορρηξία) και σε ανεξήγητη υπογονιμότητα. Στη συνέχεια, οι ασθενείς από την Ομάδα 1 χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες με βάση την τεχνική λήψης του σπέρματος από τον άνδρα. Στην Ομάδα 1^α ανήκαν 56 περιπτώσεις

στις οποίες η τεχνική λήψης σπέρματος ήταν η TESE (λήψη σπέρματος από τους όρχεις). Στην Ομάδα 1^β ανήκουν 245 ασθενείς όπου η λήψη σπερματοζωαρίων έγινε με συμβατικές μεθόδους. Στην Ομάδα 1 μόνο οι 172 ασθενείς από τις 301 ξεπεράσαν τις 24 εβδομάδες κύησης ενώ στην Ομάδα 2 μόνο οι 101 από τις 207 ασθενείς. Τα αποτελέσματα για την εμφάνιση ΠΕ στις κυήσεις των δύο ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Σύγκριση περιπτώσεων προεκλαμψίας σε εγκύους όπου ευθύνεται ο ανδρικός ή ο γυναικείος παράγοντας υπογονιμότητας μετά από διαδικασία ICSI (Ulkumen et al., 2014).

Ομάδα	Αίτιο Υπογονιμότητας	Αριθμός εγκύων με >24 εβδομάδες κύησης	Περιπτώσεις Προεκλαμψίας
Ομάδα 1	Ανδρικός παράγοντας	172	24 (13,9%)
Ομάδα 2	Γυναικείος παράγοντας ή Ανεξήγητη Υπογονιμότητα	101	10 (9,9%)

Ο παραπάνω πίνακας παρουσιάζει τα κύρια ευρήματα της μελέτης, αναδεικνύοντας τον κίνδυνο ΠΕ σε εγκύους που υποβάλλονται σε διαδικασία ICSI λόγω ανδρικού ή γυναικείου παράγοντα υπογονιμότητας. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ΠΕ σε περιπτώσεις όπου η υπογονιμότητα οφείλεται στον ανδρικό παράγοντα. Επίσης, οι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα για τις ομάδες 1^α και 1^β. Συμπερασματικά, οι κυήσεις όπου ο σύντροφος είναι αζωοσπερμικός ή ολιγοσπερμικός παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΠΕ στην κύηση.

2.5 ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ART ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Μία πιο γενικευμένη ανάλυση για τη σχέση των ART και της ΠΕ στην κύηση γίνεται στη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των Almasi-Hashiani et al. το 2019.

Αρχικά, οι ερευνητές αναφέρουν ότι από τις σοβαρές και δυσμενείς επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν σε μία κύηση μετά από τη χρήση ART, η υπέρταση της κύησης και η ΠΕ επηρεάζουν το 6-8% όλων των κυήσεων. Σε αντίθεση, λοιπόν, με τη φυσική σύλληψη επισημαίνουν ότι οι ART αυξάνουν τον κίνδυνο για ΠΕ. Ωστόσο, αυτό που παραμένει ακόμη ασαφές είναι το εάν είτε η ίδια η ART (IVF, ICSI, IUI, OD ή δωρεά εμβρύων (ED)) είτε οι παράγοντες μητρικού κινδύνου που σχετίζονται με την ART, όπως είναι δηλαδή η προχωρημένη μητρική ηλικία, το αυξημένο BMI, η αλλαγή συντρόφου, το μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ των γεννήσεων, η μείωση του καπνίσματος και η χρόνια υπέρταση, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΠΕ. Στη μετανάλυσή τους, λοιπόν, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 48 μελέτες οι οποίες τηρούσαν τα κριτήρια που είχε θέσει η ομάδα και αφορούσαν τα έτη 1999 έως 2017. Από τις 48 μελέτες, οι 11 διεξήχθησαν στις Η.Π.Α., οι 11 στην Ασία και οι 26 στην Ευρώπη. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 156.246 περιπτώσεις ART, εκ των οποίων οι 14.560 ήταν περιπτώσεις ΠΕ, και 6.558.249 περιπτώσεις φυσικής σύλληψης, εκ των οποίων οι 202.064 ήταν περιπτώσεις ΠΕ (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Οι περιπτώσεις ΠΕ που εμφανίστηκαν σε κυήσεις που προέκυψαν μετά από μία μέθοδο ART και σε κυήσεις που προέκυψαν χωρίς εφαρμογή κάποιας ART, δηλαδή με φυσική σύλληψη (Almasi-Hashiani et al., 2019).

	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΠΕ	ΟΧΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΕ	ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ART	14.560 (9,3%)	141.686	156.246
ΧΩΡΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ART (ΦΥΣΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ)	202.064 (3,08%)	6.356.185	6.558.249

Αυτή η μετανάλυση, συνεπώς, αποκάλυψε ότι η ART συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο ΠΕ σε σχέση με την ομάδα που δεν έγινε χρήση κάποιας ART. Παρόμοια με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη αυτή, οι περισσότερες μελέτες έχουν παρουσιάσει τη χρήση της ART ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για

αποκόλληση πλακούντα, χαμηλό ή και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης στα νεογνά, υπέρταση κύησης, κίνδυνο καισαρικής τομής και ΠΕ. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών για τη δυσμενή επίδραση της ART στην έκβαση της κύησης. Κάτι ακόμη που παρατήρησαν οι ερευνητές ήταν ότι το μέγεθος της επίδρασης της ART ήταν υψηλότερο στις μελέτες της Ασίας και των Ηνωμένων Πολιτειών σε σχέση με της Ευρώπης. Τέλος, οι Almasi-Hashiani et al. υπογραμμίζουν ότι η εφαρμογή της ART έχει αυξηθεί σε πολλές χώρες παγκοσμίως ως ένας τρόπος αντιμετώπισης των προβλημάτων υπογονιμότητας και ο επιπολασμός της χρήσης της ART διαφέρει μεταξύ των χωρών. Ετησίως, έχει υπολογιστεί ότι περισσότερο από το 1,5% όλων των γεννήσεων στις Η.Π.Α. είναι αποτέλεσμα της ART, ενώ ο επιπολασμός της ΠΕ είναι περίπου 10% και 15% στην Αφρική και την Κίνα, αντίστοιχα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

FROZEN VS FRESH EMBRYO TRANSFER

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Η μέθοδος της κρυοσυντήρησης κατέχει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική ιατρική. Γενικά, η μέθοδος της κρυοσυντήρησης αναπτύχθηκε με σκοπό τα περίσσεια έμβρυα που προκύπταν από τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής να καταψυχθούν. Επιτρέπει πλέον να αποθηκευτούν πλεονάζοντα και κατάλληλης ποιότητας ωάρια, σπερματοζώαρια ή έμβρυα, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν αργότερα, ύστερα από απόψυξη, σε έναν επόμενο κύκλο εξωσωματικής. Η απόψυξη είναι αντίστροφη διαδικασία της κρυοσυντήρησης. Με τον τρόπο αυτό, μία γυναίκα δεν χρειάζεται να υποβάλλεται σε ωοθηκική διέγερση κάθε φορά που προσπαθεί να επιτύχει κύηση με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά μπορεί κατευθείαν να χρησιμοποιήσει τα κρυοσυντηρημένα ωάρια της. Το ίδιο ισχύει και για τα κατάλληλης ποιότητας έμβρυα ενός ζευγαριού τα οποία μπορούν να κρυοσυντηρηθούν και να χρησιμοποιηθούν μεταγενέστερα για την επίτευξη της επόμενης κύησης στο ζευγάρι.

Δύο κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για κρυοσυντήρηση είναι η αργή κατάψυξη (slow freezing) και η υαλοποίηση (vitrification). Η μέθοδος της υαλοποίησης, η οποία διαδέχθηκε την αργή κατάψυξη, χρησιμοποιείται και εξελίσσεται με αυξανόμενους ρυθμούς. Ο πρώτος τοκετός μετά από υαλοποίηση ωαρίων αναφέρθηκε το 1999, αλλά για αρκετά χρόνια η μέθοδος που χρησιμοποιούσαν οι περισσότερες χώρες εξακολουθούσε να είναι η αργή κατάψυξη (Levi-Setti et al., 2016). Τα πρωτόκολλα κρυοσυντήρησης ωαρίων υφίστανται συνεχώς βελτιώσεις από τα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κυρίως στη μέθοδο της αργής κατάψυξης. Ωστόσο, παρά την αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής, τα ωάρια υφίστανται τραυματισμούς κατά την ψύξη, όπως για παράδειγμα τραυματισμό της μειωτικής ατράκτου και αλλαγές στη μορφολογία τους, ενώ με την μέθοδο της υαλοποίησης αυτοί οι τραυματισμοί αποφεύγονται. Η υαλοποίηση αποτελεί μία τεχνική κατάψυξης και αποθήκευσης κυτταρικού υλικού σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (συνήθως -196°C) και αφορά τη μετατροπή μίας ουσίας σε

μία φυσική κατάσταση με υαλώδη μορφή. Επίσης, με την υαλοποίηση εξασφαλίζεται η ελαχιστοποίηση της δημιουργίας κρυστάλλων στο κυτταρικό κυτταρόπλασμα και η κυτταρική δραστηριότητα και αναπνοή των κυττάρων των εμβρύων αναστέλλεται έως ότου αποψυχθούν. Πιο αναλυτικά, η μέθοδος αυτή βασίζεται σε δύο κεντρικούς άξονες. Αρχικά, στην υψηλή ταχύτητα πτώσης και ανόδου της θερμοκρασίας, καθώς και στο γεγονός ότι τα έμβρυα και οι γαμέτες τοποθετούνται σε αυξημένες συγκεντρώσεις από κατάλληλα κρυοπροστατευτικά μόρια, τα οποία προκαλούν αφυδάτωση, η οποία συμβαίνει πριν από την υαλοποίηση. Το κρυοπροστατευτικό εισέρχεται στη συνέχεια στα κύτταρα ωσμωτικά και αντικαθιστά το νερό που υπάρχει. Επομένως, το υγρό ενδοκυτταρικό περιβάλλον στερεοποιείται χωρίς να σχηματίζει κρυστάλλους και αποκτά σύσταση παρόμοια με αυτή του υάλου. Τα ωάρια και τα έμβρυα που πρόκειται να υαλοποιηθούν τοποθετούνται σε ειδικές παγιέτες, οι οποίες σφραγίζονται ερμητικά και στη συνέχεια, εκ βυθίζονται σε υγρό άζωτο για αποθήκευση. Με αυτό τον τρόπο, δεν υπάρχει κίνδυνος για επιμόλυνση των δειγμάτων. Είναι γεγονός, ότι η κρυοσυντήρηση των ωαρίων με την επαναστατική μέθοδο της υαλοποίησης έχει αυξήσει εντυπωσιακά τα ποσοστά ζώντων και ποιοτικών ωαρίων μετά την απόψυξη. Χαρακτηριστικό αποτελεί, ότι χάρη στην υαλοποίηση, τα ποσοστά επιβίωσης μετά από κρυοσυντήρηση με υαλοποίηση αγγίζουν το 90% στα ωάρια και το 95-98% στα έμβρυα.

Η διαδικασία της κρυοσυντήρησης είναι παρόμοια με αυτή της IVF. Η γυναίκα υποβάλλεται σε ωοθηκική διέγερση με τη ορμονική αγωγή με στόχο την παραγωγή πολλών ωαρίων. Η τελική ωρίμανση και ωοληψία πραγματοποιείται την κατάλληλη στιγμή και η αναρρόφηση των ωοθυλακίων γίνεται διακολπικά υπό αναισθησία και διαρκεί λίγα λεπτά. Αφού συλλεχθούν τα ωάρια ψύχονται και αποθηκεύονται σε τράπεζα κρυοσυντήρησης. Μόλις η γυναίκα επιθυμεί εγκυμοσύνη, τα ωάρια αποψύχονται και στη συνέχεια γονιμοποιούνται με σπερματοζωάρια. Τα έμβρυα που αναπτύσσονται μεταφέρονται στη μήτρα της γυναίκας προς εμφύτευση.

Στην Ελλάδα, οι πρόσφατες αλλαγές στο νομοσχέδιο για την Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή προβλέπουν αύξηση στο ηλικιακό όριο των γυναικών έως το 54^ο έτος και δυνατότητα κρυοσυντήρησης γεννητικού υλικού, ζυγωτών ή γονιμοποιημένων ωαρίων για κοινωνικούς λόγους. Επιπλέον, το ανώτερο όριο διάρκειας κρυοσυντήρησης καταργήθηκε και έχει αναγνωριστεί το δικαίωμα κατάθεσης μη γονιμοποιημένου γεννητικού υλικού για κρυοσυντήρηση, δίχως τη συναίνεση του ή της συζύγου ή του ατόμου που έχει συναφθεί σύμφωνο συμβίωσης.

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής η κρυοσυντήρηση επιτρέπει να καθυστερήσει η εμβρυομεταφορά ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο OHSS και να προετοιμαστεί κατάλληλα το ενδομήτριο της γυναίκας. Η ικανότητα κρυοσυντήρησης των εμβρύων και των γαμετών με τρόπο που ουσιαστικά διατηρεί την αρχική τους βιωσιμότητα έχει αλλάξει θεμελιωδώς τον τρόπο με τον οποίο εκτελείται η θεραπεία της IVF (Nagy et al., 2020). Η κρυοσυντήρηση ωαρίων, σπέρματος ή εμβρύων δίνει τη δυνατότητα στις γυναίκες και άνδρες να διατηρήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα όταν διατρέχουν κίνδυνο υπογονιμότητας για λόγους υγείας, καθώς και για κοινωνικούς ή επαγγελματικούς λόγους. Για παράδειγμα, η κρυοσυντήρηση εφαρμόζεται πριν από χημειο-ακτινοθεραπείες όπου μπορεί να απειληθεί η γονιμότητά τους ή όταν μία γυναίκα δεν έχει βρει ακόμη σύντροφο και θέλει να διατηρήσει τα ωάρια της προκειμένου μελλοντικά να δημιουργήσει τη δική της οικογένεια.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Levi-Setti et al. που δημοσίευσαν το 2016, φαίνεται ότι η μέθοδος της υαλοποίησης είναι σημαντικά καλύτερη από την αργή κατάψυξη για την κρυοσυντήρηση των ωαρίων. Παρά το γεγονός ότι η αργή κατάψυξη χρησιμοποιείται ακόμη, πλέον η υαλοποίηση προτιμάται από τα περισσότερα κέντρα παγκοσμίως για την κρυοσυντήρηση.

Η μέθοδος της κρυοσυντήρησης εμβρύων έχει οδηγήσει στην αύξηση της εμβρυομεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων (FET) στο πλαίσιο της διαδικασίας της IVF, η οποία δίνει νέες δυνατότητες στο πεδίο της θεραπείας της υπογονιμότητας και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του OHSS (Roque et al., 2018). Τα ποσοστά επιβίωσης είναι θετικά στις κινήσεις μετά από απόψυξη και εμβρυομεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων. Η κρυοσυντήρηση εμβρύου έχει μειώσει τον αριθμό των «φρέσκων» εμβρυομεταφορών και αύξησε στο μέγιστο την αποτελεσματικότητα του κύκλου της IVF (Konc et al., 2014).

3.2 FRESH VS FROZEN EMBRYO TRANSFER

Για την εμβρυομεταφορά, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, δίνεται η δυνατότητα σε ένα κύκλο IVF τόσο για την απευθείας μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα όσο και για την κρυοσυντήρηση του εμβρύου και τη μεταφορά του μεταγενέστερα.

Με τον όρο "fresh embryo transfer" (fresh ET) εννοείται η διαδικασία στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και συγκεκριμένα στην IVF, κατά την οποία ένα ή περισσότερα υγιή έμβρυα επιλέγονται για να μεταφερθούν πίσω στο ενδομήτριο της γυναίκας με σκοπό την επίτευξη της κύησης αμέσως μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου στο εργαστήριο. Η έννοια του "fresh" σε αυτή την περίπτωση σημαίνει ότι ο επιλεγμένος εμβρυϊκός ιστός μεταφέρεται στη μήτρα της γυναίκας σχεδόν άμεσα μετά τη δημιουργία του στο εργαστήριο. Συνεπώς, δεν υπάρχει περίοδος κατάψυξης ή αποθήκευσης του εμβρύου με κρυοσυντήρηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα πριν από τη μεταφορά. Οι γιατροί και τα ζευγάρια μπορούν να επιλέξουν την fresh ET για διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένης της επίλυσης προβλημάτων που σχετίζονται με την επιβίωση των εμβρύων και την επιτυχία της μεταφοράς.

Η "frozen embryo transfer" (FET) αποτελεί μια διαδικασία στο πλαίσιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κατά την οποία τα υγιή έμβρυα δεν μεταφέρονται αμέσως στη μήτρα της γυναίκας, αλλά καταψύχονται σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες για μελλοντική χρήση. Σε αυτή την περίπτωση η ET, συνήθως, συμβαίνει σε μια μεταγενέστερη ημερομηνία, αφού τα έμβρυα έχουν καταψυχθεί και αποθηκευτεί για κάποιο καιρό.

Η επιλογή μεταξύ "fresh" και "frozen" ET εξαρτάται από την κλινική κατάσταση της γυναίκας, τους ιατρικούς παράγοντες και τις προτιμήσεις του ζευγαριού. Η διαδικασία της FET παρέχει ορισμένα πλεονεκτήματα, όπως η δυνατότητα να γίνει εκτεταμένη προετοιμασία του ενδομητρίου της γυναίκας για τη μεταφορά του εμβρύου, η εξισορρόπηση της χορήγησης φαρμάκων και η προσαρμογή του χρονοδιαγράμματος σύμφωνα με τις ανάγκες του ζευγαριού. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η κατάψυξη επιτρέπει τη διατήρηση του γενετικού υλικού για μεγάλα χρονικά διαστήματα, επιτρέποντας σε άτομα να διατηρήσουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν παιδιά ακόμα και ύστερα από πολλά χρόνια από την αποθήκευση του υλικού τους.

Την τελευταία δεκαετία σημειώθηκε αυξημένος αριθμός κύκλων εμβρυομεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων, οι οποίοι οδηγούσαν σε επιτυχημένες κύσεις και τοκετούς ζωντανών νεογνών. Σύμφωνα με τα παγκόσμια δεδομένα, από το 2006 μέχρι το 2012 ο αριθμός των FET αυξήθηκε κατά 82,5% (Pereira et al., 2019). Αρκετοί είναι οι παράγοντες που οδήγησαν στην αύξηση των κύκλων FET και συγκεκριμένα σε αυτούς συγκαταλέγονται οι καλύτερες τεχνικές υαλοποίησης των εμβρύων, η βελτίωση των μέσων καλλιέργειας και η αύξηση των προεμφυτευτικών κύκλων

γενετικού ελέγχου για ανίχνευση ανευπλοειδιών και μεταλλάξεις γονιδίων στο έμβρυο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι FET συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο για OHSS και γεννήσεις νεογνών μικρού μεγέθους για την ηλικία κύησης (SGA) (Kenigsberg & Bentov, 2021). Η πρόοδος που σημειώθηκε στα πρωτόκολλα της υαλοποίησης έχουν πλέον επιτρέψει την εκλεκτική κατάψυξη όλων των εμβρύων, οδηγώντας στην ανάπτυξη της τεχνικής της μεταφοράς κατεψυγμένου εμβρύου. Μεταξύ του 2009 και του 2014, καθώς υιοθετήθηκε η υαλοποίηση, ο αριθμός των κλινικών που κατέψυξαν έμβρυα με τη μέθοδο της αργής κατάψυξης μειώθηκε κατά δύο τρίτα και ο αριθμός των κύκλων στους οποίους τα έμβρυα καταψύχθηκαν αργά μειώθηκε κατά 90% (Kenigsberg & Bentov, 2021).

Η μέθοδος της FET είναι γνωστή και ως «freeze-all» (Roque et al., 2019). Στα περισσότερα κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει παρατηρηθεί η προτίμηση της FET έναντι της εμβρυομεταφοράς φρέσκων εμβρύων. Αυτό συνέβη, καθώς, γενικά φαίνεται πως στην περίπτωση της FET παρέχεται ένα καλύτερο περιβάλλον εμφύτευσης για το έμβρυο. Συγκεκριμένα, διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της επίδρασης της διέγερσης των ωοθηκών στο πρώιμο περιβάλλον της μήτρας περί εμφυτεύσεως του εμβρύου.

Αρχικά, οι Pereira et al. στη μελέτη που δημοσίευσαν το 2019, ανέλυσαν τους πιθανούς λόγους για τους οποίους αναπτύχθηκε ραγδαία η FET την τελευταία δεκαετία έναντι της fresh ET. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι κύκλοι FET αυξήθηκαν κατά 82,5% από το 2006 έως το 2012 ενώ η fresh ET μόνο κατά 3,1%. Με βάση τα δεδομένα από τη Διεθνή Επιτροπή Παρακολούθησης Τεχνολογιών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies-ICMART) από το 2008 έως το 2010 παγκοσμίως οι κύκλοι FET αυξήθηκαν κατά 27,6% και πιο πρόσφατα η ICMART ανέφερε ότι από το 2010 έως το 2011 αυξήθηκαν κατά 13,8%. Αρκετοί είναι οι παράγοντες που έχουν συμβάλει στην αύξηση των κύκλων FET, συμπεριλαμβανομένων των καλύτερων τεχνικών υαλοποίησης, της βελτίωσης των καλλιεργητικών μέσων, της υιοθέτησης εκλεκτικών στρατηγικών “freeze all” και της αύξησης των κύκλων προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου (PGT). Η “freeze all” στρατηγική αναφέρεται στην κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων που προκύπτουν από ένα κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης και στη μεταφορά τους μετά από απόψυξη σε επόμενο κύκλο στην ενδομητρική κοιλότητα. Στη μελέτη αναφέρεται ότι τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της FET έναντι της fresh ET έχουν διαδοθεί με την ιδέα ότι η FET παρέχει στο έμβρυο ένα καλύτερο

περιβάλλον εμφύτευσης. Συγκεκριμένα, το ορμονικό περιβάλλον που προκύπτει από τη διέγερση των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της IVF θεωρείται ότι δημιουργεί ασυνέχεια του ενδομητρίου, με αποτέλεσμα την κακή εμφύτευση του εμβρύου και συνακόλουθα να επηρεάζεται η ανάπτυξη του εμβρύου. Επίσης, οι ερευνητές επισημαίνουν ότι υπάρχουν μελέτες που έχουν αποδείξει ότι οι επιζήμιες επιδράσεις των αυξημένων επιπέδων οιστραδιόλης (E2) στην IVF μπορούν να επηρεάσουν την πλακουντοποίηση και την επακόλουθη ανάπτυξη του εμβρύου, και επομένως το υπερ-οιστρογονικό περιβάλλον που δημιουργείτε κατά την IVF με fresh ET μπορεί να βλάψει την πρώιμη εμφύτευση, τον πλακούντα, καθώς και την ανάπτυξη του εμβρύου. Κάτι ακόμη που επισημαίνουν στη μελέτη τους οι ερευνητές είναι δύο έρευνες οι οποίες ασχολήθηκαν με της επιζήμιες επιδράσεις της ωοθηκικής διέγερσης στη δεκτικότητα του ενδομητρίου. Στην πρώτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσιολογική ανταπόκριση (8 έως 15 ωοθυλάκια) και τυχαιοποιήθηκαν σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε φρέσκια μεταφορά βλαστοκύστης 5^{ης} ή 6^{ης} ημέρας και σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μεταφορά κατεψυγμένης βλαστοκύστης 5^{ης} ή 6^{ης} ημέρας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μεταφορά κατεψυγμένης βλαστοκύστης είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφύτευσης (70,8% έναντι 38,9%) και κλινικής κύησης (84% έναντι 54,7%) σε σύγκριση με τις γυναίκες που έγινε μεταφορά φρέσκιας βλαστοκύστης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ποσοστά εμφύτευσης και κλινικής κύησης σε γυναίκες με φυσιολογική ανταπόκριση στην ωοθηκική διέγερση που υποβλήθηκαν σε μεταφορά κατεψυγμένης και φρέσκιας βλαστοκύστης 5^{ης} ή 6^{ης} ημέρας (Pereira et al., 2019).

	Κατεψυγμένη βλαστοκύστη (n=50)	Φρέσκια βλαστοκύστη (n=53)
Ποσοστό εμφύτευσης βλαστοκύστης	70,8%	38,9%
Ποσοστά κλινικής κύησης	84%	54,7%

Σε μία δεύτερη μελέτη που παρουσίασαν από τους ίδιους ερευνητές συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με υψηλή ανταπόκριση (αριθμός ωοθυλακίων>15) στην

ωοθηκική διέγερση οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε FET και σε fresh ET. Όπως συνέβη και στην πρώτη μελέτη, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε FET είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφύτευσης (66,7% έναντι 57,3%) σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε fresh ET, καθώς και υψηλότερα ποσοστά κλινικής κύησης (79,6% έναντι 65,4%) (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Ποσοστά εμφύτευσης και κλινικής κύησης σε γυναίκες με υψηλή ανταπόκριση στην ωοθηκική διέγερση που υποβλήθηκαν σε FET και σε fresh ET (Pereira et al., 2019).

	Frozen ET (n=60)	Fresh ET(n=62)
Ποσοστό εμφύτευσης	66,7%	57,3%
Ποσοστά κλινικής κύησης	79,6%	65,4%

Τέλος, η μελέτη των Pereira et al., επισημαίνει ότι σύμφωνα με τυχαιοποιημένες-ελεγχόμενες δοκιμές από μία έρευνα βρέθηκε ότι εμφανίστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ στην ομάδα FET.

3.3 FROZEN EMBRYO TRANSFER ΚΑΙ ΑΠΟΥΣΙΑ ΤΟΥ ΩΧΡΟΥ ΣΩΜΑΤΙΟΥ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, η χρήση της FET έχει αυξηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια και μάλιστα στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2004 όπου οι κύκλοι FET ήταν σε ποσοστό 7,9%, φτάσανε σε ποσοστό 40,7% το 2013 (Pereira et al., 2021). Γενικά, ένα πολύ σημαντικό κομμάτι για την επιτυχία μίας κύησης μετά από την εμβρυομεταφορά, σε ένα κύκλο εξωσωματικής είτε με φρέσκα είτε με κατεψυγμένα έμβρυα, είναι η σωστή εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα της μητέρας. Η επιτυχία της εμφύτευσης ενός εμβρύου εξαρτάται τόσο από εμβρυολογικούς όσο και από ενδομητρικούς παράγοντες, καθώς τα έμβρυα μπορούν να εμφυτευθούν μόνο σε ένα δεκτικό ενδομήτριο. Σε ένα κύκλο FET, τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι τα κρυοσυντηρημένα έμβρυα πρέπει να μεταφέρονται στη μήτρα κάποια συγκεκριμένη περίοδο, στο λεγόμενο «παράθυρο εμφύτευσης», προκειμένου να επιτευχθεί η κύηση. Σε κάθε γυναίκα και σε κάθε κύκλο, το «παράθυρο εμφύτευσης»

του εμβρύου είναι διαφορετικό. Ένας σημαντικός παράγοντας, λοιπόν, για την επιτυχία της FET είναι η κατάλληλη προετοιμασία του ενδομητρίου της γυναίκας που πρόκειται να κυοφορήσει.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Lawrenz et al. που πραγματοποιήθηκε το 2020, ο προσδιορισμός της «βέλτιστης» προσέγγισης για την προετοιμασία του ενδομητρίου για έναν κύκλο FET γίνεται ολοένα και πιο σημαντικός λόγω της παγκόσμιας αυξανόμενης τάσης για κρυοσυντήρηση εμβρύων και των αυξανόμενων ενδείξεων για πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προετοιμασίας του ενδομήτριου και των επιπλοκών και της έκβασης της κύησης. Συνεπώς, το κατάλληλο ενδομήτριο που θα φιλοξενήσει το έμβρυο δεν πρέπει να μπορεί απλά και μόνο να πετύχει μία κύηση, αλλά πρέπει να επικεντρωθεί και στους πιθανούς κινδύνους και συνέπειες που μπορεί να προκαλέσει στην υγεία της μητέρας κατά τη διάρκεια της κυοφορίας. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα διατυπώνουν την υπόθεση ότι η πιο εύκολη και πιο απλή προσέγγιση για την προετοιμασία του ενδομητρίου είναι η καταστολή του ενδογενούς κύκλου μέσω της χορήγησης εξωγενών ορμονών. Ωστόσο, ο παραπάνω χειρισμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης εξαιτίας της απουσίας του ωχρού σωματίου (Corpus Luteum - CL) και της ρελαξίνης. Η ρελαξίνη αποτελεί μία από τις αγγειοδιασταλτικές αναπαραγωγικές ορμόνες της κύησης, η οποία απελευθερώνεται αποκλειστικά από το CL κατά την κύηση. Η δράση της ρελαξίνης εκδηλώνεται στο τέλος της κύησης όπου χαλαρώνει την ηβική σύμφυση και το μυομήτριο συμμετέχοντας στη διαστολή του τραχήλου κατά τον τοκετό. Ως συνέπεια της απουσίας του CL, η προσαρμογή του μητρικού κυκλοφορικού συστήματος κατά τα αρχικά στάδια της κύησης μπορεί να επηρεαστεί και να προκαλέσει επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, μία από τις οποίες είναι και η ΠΕ.

Η συλλογή του ωαρίου ώστε να πραγματοποιηθεί στη συνέχεια η εμβρυομεταφορά μπορεί να γίνει είτε ύστερα από την παροχή ειδικών φαρμάκων και ορμονών στη γυναίκα προκειμένου να προκληθεί ωοθυλακιωρρηξία και να συλλεχθεί το ωάριο, είτε χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων. Ορισμένες γυναίκες προτιμούν να μη συμβεί η διέγερση των ωοθηκών τους με φάρμακα προκειμένου να συλλεχθεί το ωάριο τους. Όταν δεν χορηγείται κάποια φαρμακευτική θεραπεία, ο γυναικολόγος παρακολουθεί με σειρά υπερηχογραφήμάτων την ανάπτυξη ενός ωοθυλακίου στη γυναίκα και την πορεία των ορμονών του οργανισμού της καθώς πλησιάζει η ημέρα της ωοθυλακιωρρηξίας. Από αυτή τη διαδικασία, συλλέγεται το ωάριο και το έμβρυο που

θα προκύψει ύστερα από γονιμοποίηση στο εργαστήριο μπορεί να μεταφερθεί απευθείας στο ενδομήτριο της γυναίκας. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει συλλογή ωαρίων από πολλούς κύκλους τα οποία θα καταψύχονται και μελλοντικά να μεταφερθούν στο ενδομήτριο πολλά έμβρυα μαζί σε μία μόνο εμβρυομεταφορά. Ωστόσο, πολλές φορές συναντάται υψηλό ποσοστό πρόωρης και άκαιρης ωοθυλακιορρηξίας με αποτέλεσμα την αποτυχία λήψης ωαρίου και για την αποφυγή αυτού του φαινομένου εφαρμόζεται ο τροποποιημένος φυσικός κύκλος εξωσωματικής, ένα από τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για την FET. Η διαδικασία της εμβρυομεταφοράς σε φυσικό κύκλο χωρίς την παροχή ορμονών και φαρμάκων, συστήνεται σε γυναίκες οι οποίες δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενες ορμονικές θεραπείες ή που δεν επιθυμούν να εκτεθούν σε ορμονικά φάρμακα γενικά για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.

Τα πιο συνηθισμένα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για FET σε γυναίκες είναι ο φυσικός κύκλος, ο τροποποιημένος φυσικός κύκλος, ο διεγερμένος κύκλος και ο προγραμματισμένος κύκλος. Με τον φυσικό κύκλο, ένα κυρίαρχο ωοθυλάκιο ωριμάζει και παράγει οιστραδιόλη οδηγώντας στην ανάπτυξη και την πάχυνση του βλεννογόνου της μήτρας, δηλαδή το ενδομήτριο. Η ωοθυλακιορρηξία συμβαίνει με φυσικό τρόπο και δημιουργείται το ωχρό σωματίο. Στον τροποποιημένο φυσικό κύκλο, ο οποίος μοιάζει κατά πολύ με το φυσικό κύκλο, υπάρχει η διαφορά ότι η ωοθυλακιορρηξία ενεργοποιείται με έγχυση hCG αντί για την αυθόρμητη αύξηση της LH (κύμα LH) στη διάρκεια ενός φυσικού ωορρηκτικού κύκλου με στόχο τη συλλογή ενός ωαρίου. Σε έναν διεγερμένο κύκλο, η ωοθυλακιορρηξία προκαλείται είτε με τη χορήγηση χαμηλής δόσης γοναδοτροπινών (FSH και LH), με στόχο την ανάπτυξη λιγότερων ωοθυλακίων, άρα και ωχρών σωματίων, και τη συλλογή μικρού αριθμού ωαρίων. Σε έναν προγραμματισμένο κύκλο, χορηγούνται εξωγενώς οιστραδιόλη και προγεστερόνη, οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη του ενδομητρίου. Η ωοθήκη σε αυτή την περίπτωση καταστέλλεται, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ανάπτυξη κυρίαρχου ωοθυλακίου, να μη συμβαίνει ωοθυλακιορρηξία και να μην υπάρχει ωχρό σωματίο. Σε αυτή την περίπτωση, ο χρόνος για τη μεταφορά του εμβρύου στο ενδομήτριο βασίζεται στον αριθμό των ημερών που έχουν παρέλθει μετά την έναρξη χορήγησης της εξωγενούς προγεστερόνης. Στην κλινική πρακτική, ο προγραμματισμένος κύκλος είναι ο πιο δημοφιλής καθώς δεν είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση της εγκύου και η ET μπορεί να προγραμματιστεί σε μια ημέρα που να είναι βολική τόσο για τον ασθενή όσο και για το ιατρείο. Παρά το

γεγονός ότι η FET χρησιμοποιείται ευρέως, το βέλτιστο πρωτόκολλο σχετικά με το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων και την έκβαση της κύησης δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Στην μελέτη των Pereira et al. το 2021, αξιολογήθηκε η βιβλιογραφία σχετικά με τα εκκριτικά προϊόντα του ωχρού σωματίου, τα οποία φαίνεται να είναι απαραίτητα για μία υγιή κύηση και θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση της ΠΕ στο πλαίσιο της FET. Κατά την FET προγραμματισμένου κύκλου η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη, επειδή απουσιάζει το ωχρό σωματίο, χορηγούνται εξωγενώς στη γυναίκα. Αυτή η διαδικασία έχει πρόσφατα συνδεθεί με τα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ στην κύηση, μεταξύ των υπόλοιπων επιπλοκών. Σε μία πρόσφατη μελέτη βρέθηκε, μάλιστα, ότι στην προγραμματισμένη FET η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τη FET φυσικού κύκλου, όπου τα υαλοποιημένα έμβρυα μεταφέρονται σε μη διεγερμένο κύκλο ωοθυλακιορρηξίας της γυναίκας, παρουσία του ωχρού σωματίου. Επειδή το ωχρό σωματίο αποτελεί την κύρια πηγή στεροειδών ορμονών, αγγειοδραστικών και αγγειογενετικών ρυθμιστικών ουσιών που διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της κύησης, οι ερευνητές εξετάζουν τη σημασία και άλλων εκκριτικών προϊόντων του ωχρού σωματίου πέρα από την προγεστερόνη και την οιστραδιόλη, τα οποία μπορεί να είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική αγγειογένεση και την πλακουντοποίηση στην κύηση. Η προγεστερόνη που παράγεται από το ωχρό σωματίο είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη και πάχυνση την επένδυσης της μήτρας, δηλαδή του ενδομητρίου και για να το μετατρέψει σε δεκτικό περιβάλλον προκειμένου να διευκολυνθεί η εμφύτευση του εμβρύου. Εάν προκύψει γονιμοποίηση, η προγεστερόνη συμβάλλει στην ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων του ενδομητρίου περαιτέρω και συνεχίζει τη θρέψη του γονιμοποιημένου ωαρίου, ώστε να εξελιχθεί ομαλά η κύηση. Πέρα από την προγεστερόνη, το CL εκκρίνει μεταβολίτες στεροειδών ορμονών, οιστραδιόλη (E2), μεταβολίτες οιστρογόνων, αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), προσταγλανδίνες και ρελαξίνη. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η FET πραγματοποιείται συνήθως στο πλαίσιο ενός προγραμματισμένου κύκλου στον οποίο καταστέλλεται η ωοθυλακιορρηξία, με αποτέλεσμα την απουσία ωχρού σωματίου και την κατάλληλη προετοιμασία του ενδομητρίου μέσω της χορήγησης εξωγενών στεροειδών ορμονών. Αντίθετα, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε fresh ET έχουν συχνά πολλαπλά ωχρά σωματίδια. Σύμφωνα με τους ερευνητές, πρόσφατες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες

κοόρτης έδειξαν ότι οι προγραμματισμένοι κύκλοι FET συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά ΠΕ και σοβαρές ΠΕ σε σύγκριση με διεγερμένους ή φυσικούς κύκλους FET, δηλαδή παρούσας του ωχρού σωματίου. Μία άλλη αναδρομική μελέτη που παρουσιάζεται από την Pereira και τους συνεργάτες της, αναφέρει 9.726 περιστατικά μονήρων κυήσεων μετά από FET με αυτόλογα ωάρια όπου το ποσοστό εμφάνισης ΠΕ είναι 8,2% σε προγραμματισμένους κύκλους, ενώ στους φυσικούς κύκλους είναι ίσο με 4,4%. Άρα, η απουσία του ωχρού σωματίου θα μπορούσε να είναι τουλάχιστον μερικώς υπεύθυνη για την εμφάνιση ΠΕ στην κύηση. Συνεπώς, από την μελέτη αυτή φαίνεται ότι η καλύτερη κατανόηση των ρόλων που διαδραματίζουν τα εκκριτικά προϊόντα του ωχρού σωματίου σε μία πρώιμη κύηση, θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόοδο, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ART όταν πρόκειται για προγραμματισμένους κύκλους FET, όπου απουσιάζει το ωχρό σωματίο.

Σε μία μελέτη των Singh et al. το 2020, αναλύθηκε η πιθανή σημασία που μπορεί να έχει το ωχρό σωματίο στην πρόληψη μαιευτικών επιπλοκών που προκύπτουν από τη FET. Στις πιο πρόσφατες μελέτες έχει συμπεριληφθεί και το πρωτόκολλο FET που χρησιμοποιείται καθώς και λεπτομέρειες σχετικά με αυτό. Μία προοπτική μελέτη κοόρτης παρατήρησης ήταν η πρώτη που συνέκρινε τη χρήση του τροποποιημένου φυσικού κύκλου με τον προγραμματισμένο κύκλο ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ. Τα μαιευτικά αποτελέσματα για μονήρεις γεννήσεις ζώντων νεογνών με αυτόλογα ωάρια συγκρίθηκαν ως προς τον αριθμό των ωχρών σωματίων μεταξύ των ομάδων που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι προγραμματισμένοι κύκλοι FET με απουσία CL είχαν ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά ΠΕ (12,8%), ενώ οι φυσικοί κύκλοι εμφάνισαν ποσοστό 3,9%. Επίσης, οι προγραμματισμένοι κύκλοι συσχετίστηκαν με ΠΕ με σοβαρά χαρακτηριστικά εμφανίζοντας ποσοστό 9,6% έναντι 0,8% που εμφάνισαν οι τροποποιημένοι κύκλοι φυσικής FET (παρουσία 1 CL). Συνεπώς, η απουσία του CL αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα για ΠΕ και ΠΕ με σοβαρά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις ομάδες γυναικών που εφαρμόστηκε ο προγραμματισμένος και η τροποποιημένος φυσικός κύκλος FET. Οι ερευνητές, λοιπόν, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απουσία του CL στους προγραμματισμένους κύκλους FET είναι σημαντικός παράγοντας για το υψηλό ρίσκο εμφάνισης ΠΕ στην κύηση και υπογραμμίζουν τη σημασία του πρωτοκόλλου που χρησιμοποιείται σε κάθε περίπτωση καθώς και της σωστής ενημέρωσης της γυναίκας που πρόκειται να υποβληθεί σε ένα κύκλο FET.

3.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ FRESH KAI FROZEN EMBRYO TRANSFER KAI Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Ένα βασικό μειονέκτημα που αποδίδεται στην εμβρυομεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων ήταν οι συνεχόμενες αναφορές για υψηλά ποσοστά ΠΕ σε γεννήσεις που προκύπταν από FET σε σύγκριση με εμβρυομεταφορές που έγιναν στον ίδιο κύκλο με τη διέγερση των ωοθηκών και τη λήψη ωαρίων, δηλαδή τη fresh ET (Kenigsberg & Benton, 2021). Σε δοκιμές παρατήρησης, τα προγραμματισμένα πρωτόκολλα FET φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης προβλημάτων στην πλακουντοποίηση και στη λειτουργία μετέπειτα του πλακούντα. Μαζί με τους κατάλληλους προ υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, αυτός ο πρόσθετος κίνδυνος μπορεί να ενισχύσει τις υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης αργότερα στην κύηση (Bortoletto et al., 2022). Αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με την πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ μετά από FET και μετά από fresh ET, προκειμένου να βρουν αν η μία μέθοδος είναι πιο ασφαλής από την άλλη για την εμφάνιση της νόσου. Επίσης, κάποιοι ερευνητές μελέτησαν τη σχέση της IVF μετά από FET ή fresh ET σε σχέση με τη φυσική σύλληψη ως προς την πιθανότητα για εμφάνιση της μητρικής νόσου.

Στην ανασκόπηση και μετανάλυση των Maheshwari et al. το 2018 η άποψη ότι η FET είναι πιο ασφαλής για τη μητέρα αλλά και για το μωρό σε σχέση με την εμβρυομεταφορά φρέσκων εμβρύων αμφισβητείται. Συγκεκριμένα, οι αρχικές μελέτες παρατήρησης και μια συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2013 έδειξαν ότι τα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα είναι καλύτερα σε απογόνους που συλλαμβάνονται μετά από frozen και όχι fresh ET, καθώς είχαν μειωμένους κινδύνους για πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης και εμφάνισης ΠΕ. Ωστόσο, οι πιο πρόσφατες πρωτογενείς μελέτες αρχίζουν να αμφισβητούν ορισμένα από αυτά τα ευρήματα. Η ανάλυση τους έγινε σύμφωνα με 26 μελέτες οι οποίες συνέκριναν νεογνά μονήρης σύλληψης που προέκυψαν από κατεψυγμένα έμβρυα με αυτά που συλλήφθηκαν μετά από φρέσκια ET. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα νεογνά που προέκυψαν από κατεψυγμένα έμβρυα είχαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης και να είναι μικρά για την ηλικία κύησης. Αντιθέτως, μάλιστα, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος να εμφανιστούν υπερτασικές διαταραχές κατά την κύηση, το νεογνό να είναι μεγάλο για την ηλικία κύησης και με υψηλό βάρος γέννησης.

Η συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των Roque et al. το 2019 αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της FET σε σύγκριση με τη fresh ET σε διάφορες υποομάδες ασθενών που υποβάλλονται σε κύκλους IVF/ICSI. Μεταξύ των επιπλοκών που μελετήθηκαν και προέκυψαν στις κύσεις των ασθενών ήταν και η ΠΕ. Συγκεκριμένα, σε 3 μελέτες οι οποίες συμπεριέλαβαν συνολικά 4.447 ασθενείς, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για ΠΕ ήταν υψηλότερος στις κύσεις που προέκυψαν με FET σε σχέση με τις κύσεις από fresh ET (RR = 1.79, 95% CI: 1.03–3.09, I² = 13%, P = 0.04, μέτρια ποιότητα αποδείξεων).

Στη μελέτη ανασκόπησης που πραγματοποίησαν οι Chic et al. το 2021 ανέλυσαν μεταξύ άλλων τα αποτελέσματα από κάποιες μελέτες για να συσχετίσουν την fresh ET ή την FET με την εμφάνιση ΠΕ, η οποία είναι και το αντικείμενο ενδιαφέροντος, σε σχέση με τη φυσική σύλληψη. Οι 8 μελέτες που ασχολήθηκαν με την fresh ET έδειξαν ότι οι πιθανότητες για εμφάνιση ΠΕ κατά την κύηση είναι αυξημένες μετά από fresh ET σε σχέση με τη φυσική σύλληψη. Σχετικά με την FET ανέλυσαν 5 μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι και πάλι η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ μετά από FET είναι αυξημένη σε σχέση με την φυσική σύλληψη. Παράλληλα, οι ερευνητές επισήμαναν ότι οι FET σχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης καθώς και υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ σε σχέση με τις fresh ET, παρά το γεγονός ότι και οι δύο μέθοδοι βρέθηκαν ότι αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου.

Σε μία άλλη μετανάλυση των Kenigsberg & Benton το 2021, οι οποίοι αναφέρθηκαν σε διάφορες μελέτες παρατήρησαν, φάνηκε ότι υπήρχε ασυμφωνία γύρω από την πιο ασφαλή μέθοδο ART και συγκεκριμένα για τον τύπο της ET, δηλαδή FET ή fresh ET, ως προς την εμφάνιση ΠΕ. Σκοπός της μελέτης τους ήταν να αξιολογηθεί η επίπτωση της ΠΕ στην επαρχία του Οντάριο του Καναδά τη χρονική περίοδο 2013-2017 με τη χρήση του καναδικού μητρώου ART (CARTR) και του μητρώου γεννήσεων του Οντάριο. Οι ερευνητές επιδίωξαν να προσδιορίσουν το ποσοστό της ΠΕ σε μονήρεις κύσεις σε FET, IVF-ET και φυσικές συλλήψεις (NC) καθώς και να συγκρίνουν τα δεδομένα αυτά με τις προηγούμενες δημοσιεύσεις πραγματοποιώντας μετανάλυση των δεδομένων. Από τα δεδομένα τους προέκυψαν τα αποτελέσματα που φαίνονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Η συχνότητα της ΠΕ σε μονήρεις κύσεις που προκλήθηκαν με μεταφορά φρέσκου εμβρύου (IVF-ET), μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων (FET) ή

φυσική σύλληψη (NC) στο Οντάριο κατά τα έτη 2013 έως 2017. Τα ποσοστά της ΠΕ υπολογίζονται ως προς όλες τις γεννήσεις που πραγματοποιήθηκαν το κάθε έτος στο Οντάριο για κάθε μέθοδο ξεχωριστά (Kenigsberg & Bentov, 2021).

<i>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΕ</i>	IVF-ET	FET	NC
2013	58 (6,9%)	45 (6,6%)	5.122 (4,1%)
2014	48 (5,7%)	58 (6,6%)	5.385 (4,2%)
2015	40 (6,2%)	67 (6,7%)	5.805 (4,5%)
2016	48 (5,6%)	126 (8,2%)	5.732 (4,4%)
2017	49 (6,4%)	138 (7%)	5.616 (4,4%)
ΣΥΝΟΛΟ	243 (6,1%)	434 (7,2%)	27.660 (4,3%)

Από τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ στην κύηση είναι μικρότερη σε μία φυσική σύλληψη σε σχέση με την IVF-ET και FET, αλλά ανάμεσα σε αυτές τις δύο μεθόδους υπάρχει λίγο μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανιστεί η νόσος όταν πραγματοποιηθεί η FET. Στη μετανάλυση τους, ορισμένες μελέτες έδειχναν ότι δεν υπήρχε διαφορά σημαντική στα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ μετά από FET και IVF-ET. Κάποιες μελέτες που παρουσίασαν έδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ μετά από IVF-ET σε σχέση με FET που είχαν αποτέλεσμα μονήρεις κυήσεις. Αντίθετα, μια μελέτη στην Ιαπωνία που παρατήρησε γεννήσεις κατά τα έτη 2008-2010, έδειξε ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ ήταν μεγαλύτερη στις μονήρεις γεννήσεις μετά από FET. Σε μία μελέτη σειράς στη Σουηδία, συγκρίθηκαν τα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ με αυτά μετά από φυσιολογική σύλληψη και οι ερευνητές συμπέραναν ότι δεν υπήρχαν ιδιαίτερες διαφορές στα ποσοστά ΠΕ μεταξύ FET και IVF-ET, αλλά σίγουρα τα ποσοστά ΠΕ ήταν μεγαλύτερα μετά από ART σε σχέση με τις γεννήσεις ύστερα από φυσιολογική σύλληψη. Συνεπώς, στη συγκεκριμένη μελέτη κοόρτης και μετανάλυσης δεν υπάρχει κάποια σαφής μελέτη που με σιγουριά να υποστηρίζει το ένα από τα δύο σενάρια και να δείχνει ότι η μία μέθοδος είναι ασφαλέστερη από την άλλη για την πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΔΩΡΕΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Ανάμεσα στις μεθόδους ART που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως συγκαταλέγεται η δωρεά γεννητικού υλικού. Τα βασικά στοιχεία της δωρεάς γεννητικού υλικού περιλαμβάνουν τη δωρεά ωαρίων, τη δωρεά σπέρματος και τη δωρεά εμβρύων. Η δωρεά γεννητικού υλικού αναφέρεται στην παροχή ωαρίων, σπέρματος ή εμβρύων από άλλα άτομα για να χρησιμοποιηθούν από ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα στη φυσιολογική αναπαραγωγική διαδικασία.

Αρχικά, η δωρεά ωαρίων (OD-oocyte donation ή Egg Donation) απευθύνεται σε γυναίκες που έχουν πολύ φτωχό ή ανύπαρκτο ωοθηκικό απόθεμα και δυσκολεύονται να παράγουν ωάρια ή έχει πρόβλημα το γενετικό τους υλικό. Το 1984 γεννήθηκε το πρώτο νεογνό που συλλήφθηκε μετά από δωρεά ωαρίων (Keukens et al., 2022).

Η δωρεά σπέρματος (Sperm Donation) προσφέρεται ως λύση όταν ο άνδρας δεν μπορεί να παράγει υγιή σπερματοζωάρια ή έχει κληρονομήσει γενετικά προβλήματα που επηρεάζουν τη γονιμότητα του. Φυσικά, σε αυτή τη διαδικασία ο δότης υποβάλλεται σε ιατρικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της υγείας του και για να εξασφαλιστεί η απουσία επικίνδυνων γενετικών παραγόντων στο σπέρμα.

Τέλος, ως λύση στο πρόβλημα υπογονιμότητας υπάρχει η δωρεά εμβρύων (Embryo Donation), καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις, ζευγάρια που έχουν ήδη υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση και έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους προγραμματισμό, μπορεί να δωρίσουν τα πλεονάζοντα κρυοσυντηρημένα έμβρυα τους, αντί να τα καταστρέψουν, σε άλλα ζευγάρια που χρειάζονται βοήθεια για να πραγματοποιήσουν την επιθυμητή κύηση. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει, αρχικά, τη δημιουργία των εμβρύων, όπου τα ζευγάρια υποβάλλονται στις θεραπείες αναπαραγωγής (όπως η IVF), τη δημιουργία περισσότερων εμβρύων από όσα χρειάζονται και αφού δημιουργηθεί το πλεόνασμα εμβρύων το ζευγάρι αποφασίζει για τη δωρεά τους σε άτομα ή ζευγάρια που δυσκολεύονται να τεκνοποιήσουν. Η δωρεά εμβρύου, όπως και η δωρεά ωαρίου, απαιτεί ιατρικές αλλά και νομικές διαδικασίες από τον δότη αλλά και τον λήπτη. Η δωρεά γεννητικού υλικού επιτρέπει

σε άτομα και ζευγάρια να ξεπεράσουν προβλήματα ανεπαρκούς αναπαραγωγικής λειτουργίας και να επιτύχουν επιθυμητές κυήσεις.

Με το πέρασμα του χρόνου, οι ενδείξεις κατά κύριο λόγο για OD έχουν επεκταθεί και η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά. Αρχικά, ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προχωρημένης ηλικίας και σε γυναίκες με χαμηλή ανταπόκριση των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της IVF, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στις υψηλές δόσεις διεγερτικών φαρμάκων. Επίσης, αυτή η μέθοδος ART μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις αποτυχημένης θεραπείας για ανεξήγητη υπογονιμότητα, σε γυναίκες που έχουν υποστεί ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ή έχουν αφαιρέσει χειρουργικά τις ωοθήκες τους, καθώς ακόμη και για μη ιατρικούς λόγους, όπως είναι η κοινή λεσβιακή μητρότητα (Keukens et al., 2022). Επιπλέον, μία γυναίκα μπορεί να διαθέτει ικανοποιητικό αριθμό ωαρίων αλλά να πάσχει από κάποια κληρονομική γονιδιακή ανωμαλία ή να έχει ιστορικό επανειλημμένων αποτυχιών λόγω κακής ποιότητας εμβρύων ή να διαθέτει εξαντλημένο ωοθηκικό απόθεμα λόγω πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (κλιμακτήριος-εμμηνόπαυση). Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, με την OD κατέστη δυνατό να ξεπεραστεί το βιολογικό εμπόδιο της εξάντλησης της δεξαμενής των ωοθυλακίων μίας γυναίκας και η γενική μείωση της γονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία (Berntsen et al., 2020).

Η θεραπεία με OD μπορεί να ξεπεράσει τη μείωση της γονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία της γυναίκας, καθώς η νομοθεσία και οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν οι δότριες να είναι ιδανικά μεταξύ 23 και 30 ετών και όχι άνω των 35 ετών. Οι δωρεά ωαρίων από γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας αποφεύγονται καθώς υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για γεννητικές ανωμαλίες στο νεογνό, όπως είναι το σύνδρομο Down, καθώς και για αποβολές. Επίσης, με τη χρήση των ωαρίων από γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να επηρεαστούν τα ποσοστά κύησης. Οι νεότερες δότριες ωαρίων επιφέρουν μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχούς κύησης στις λήπτριες και σε γενικές γραμμές, οι γυναίκες που δωρίζουν τα ωάρια τους είναι νέες σε ηλικία. Επιπλέον, η μεταφορά δύο εμβρύων εξακολουθεί να αποτελεί συνήθη πρακτική, ωστόσο, στην IVF και την OD, τα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών μετά από μεταφορά ενός εμβρύου είναι συγκρίσιμα με εκείνα που επιτυγχάνονται από τη μεταφορά δύο εμβρύων (Keukens et al., 2022). Ως εκ τούτου, πλέον αναφέρονται ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών έως και 50% ανά μεταφορά (Berntsen et al., 2020). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι δότριες ωαρίων ελέγχονται διεξοδικά σύμφωνα με τις συμβουλές από κλινικές του Ηνωμένου Βασιλείου και επομένως, γίνεται

καρυότυπος, ιολογικός και ψυχομετρικός έλεγχος, όπως επίσης και λεπτομερής λήψη του οικογενειακού ιστορικού της δότριας (Shah et al., 2019).

Σχετικά με τη συχνότητα χρήσης της συγκεκριμένης μεθόδου, στην Ευρώπη τα στοιχεία έχουν αυξηθεί κατά περισσότερο από 100% σε μια πενταετία από 21.604 κύκλους OD που ξεκίνησαν το 2009 σε 56.516 το 2014, αντιπροσωπεύοντας το 7,3% όλων των κύκλων ART εκείνο το έτος (Berntsen et al., 2020). Χαρακτηριστικό είναι ότι στις ΗΠΑ, περίπου το 56% των θεραπειών OD οδηγούν σε ζωντανή γέννηση νεογνού, έναντι 37% που προκύπτουν στις θεραπείες IVF (Keukens et al., 2022). Σχετικά με την OD, υπάρχει μία αυστηρή πολιτική εμβρυομεταφοράς ενός μόνο εμβρύου, καθώς το ίδιο ισχύει και στις περισσότερες θεραπείες IVF με αυτόλογα ωάρια, έχοντας ως στόχο τη μείωση των περιγεννητικών και μητρικών επιπλοκών που σχετίζονται με τις πολλαπλές κύσεις.

Αν και η OD αποτελεί μία από τις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με υψηλό ποσοστό επιτυχίας που κυμαίνεται από 40-60%, έχει σημειωθεί αφύσικα υψηλός αριθμός αλλογενών αναντιστοιχιών. Επειδή πρόκειται για μία διαδικασία όπου το έμβρυο είναι ανοσολογικά διαφορετικό από τη μητέρα και φέρει αποκλειστικά ξένα αντιγόνα, οι επιστήμονες υποθέτουν ότι θα υπάρχουν περισσότερες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης που προέκυψε από δωρεά ωαρίων. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ σε κύσεις με δωρεά ωαρίων (OD-P) που αναφέρεται σε ορισμένες περιπτώσεις (Blázquez et al., 2016). Παρά το γεγονός ότι έχει υπερτονιστεί η σημασία της μητρικής ηλικίας στην έκβαση της κύησης, οι περισσότερες γυναίκες που προσφεύγουν στην IVF και την OD είναι μεγαλύτερης ηλικίας. Συνεπώς, στον πληθυσμό αυτό δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί με σιγουριά εάν τα αποτελέσματα που προκύπτουν στην κύηση, όπως τα υπερτασικά σύνδρομα, ο πρόωρος τοκετός και ο περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης, οφείλονται στη μητρική ηλικία, στο ωάριο της δότριας ή στο συνδυασμό αυτών των παραγόντων (Shah et al., 2019).

4.2 ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΟΥ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ IVF ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Ομολογουμένως, η OD γίνεται συνήθης πρακτική για ασθενείς που αντιμετωπίζουν αναπαραγωγικές διαταραχές, μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία ή προχωρημένη ηλικία

της μητέρας, λόγω του σχετικά υψηλού ποσοστού επιτυχίας και των αυξημένων ποσοστών ζωντανών νεογνών σε σύγκριση με τις αυτόλογες κύσεις IVF. Ωστόσο, η πιο κοινή επιπλοκή που έχει βρεθεί στις περιπτώσεις OD είναι η εμφάνιση κάποιου υπερτασικού συνδρόμου, όπως η ΠΕ. Για τις περιπτώσεις υπερτασικών συνδρόμων και ΠΕ κατά την κύηση έχουν αναφερθεί ποσοστά που κυμαίνονται από 16 έως 40% των γυναικών μετά από OD, με την ΠΕ να επηρεάζει συγκεκριμένα το 3-5% όλων των κύσεων (Shah et al., 2019). Παρακάτω γίνεται αναφορά σε ορισμένες μεταanalύσεις και μελέτες κοόρτης όπου φαίνεται καθαρά ότι οι κύσεις που προκύπτουν με OD εμφανίζουν αρκετά υψηλότερα ποσοστά ΠΕ κατά την κύηση σε σχέση με τις κύσεις που προκύπτουν από φυσική σύλληψη ή από IVF με αυτόλογα ωάρια, ενώ φαίνεται τα ποσοστά αυτά να μην επηρεάζονται τόσο πολύ από τη μητρική ηλικία (εφόσον η γυναίκα είναι <40 ετών) ή το είδος της κύησης, δηλαδή εάν είναι μονότοκη ή πολύτοκη.

Αρχικά, οι Keukens et al. το 2022 στη μετανάλυση τους παρουσίασαν τα αποτελέσματα από 27 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες, οι οποίες περιλάμβαναν συνολικά 7.089 κύσεις που προέκυψαν με OD, 1.139.540 εγκυμοσύνες NC (φυσικής σύλληψης) ή non-IVF (δηλαδή κύσεις που προέκυψαν με ιατρική βοήθεια, αλλά όχι με IVF ή ICSI, για παράδειγμα με πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας, με IUI με ή χωρίς ωοθηκική διέγερση), και 72.742 κύσεις IVF. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν ότι οι κύσεις που προκύπτουν με OD σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΠΕ και σοβαρής μορφής ΠΕ, σε σύγκριση με κύσεις NC ή non-IVF και IVF. Με τον όρο σοβαρή ΠΕ εννοείται η βαριά μορφή ΠΕ όπου η συστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 160mmHg και η πρωτεϊνουρία είναι υψηλή, δηλαδή μεγαλύτερη από 5mg/24 ώρες ενώ, παράλληλα, η γυναίκα εμφανίζει και ολιγουρία. Η μετανάλυση αφορούσε περιστατικά ασθενών από τον Ιανουάριο 1980 έως και τον Ιούλιο 2020. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στο δείγμα 2.173 περιπτώσεων με OD και 1.139.540 NC ή non-IVF, η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ μετά από NC ή non-IVF ήταν περίπου 2,9%, ενώ μετά από OD ήταν σε ποσοστό ανάμεσα στο 11,5% και 15,4%. Για την εμφάνιση της σοβαρής μορφής ΠΕ φάνηκε ότι μετά από NC ή non-IVF η πιθανότητα ήταν 0,5%, ενώ μετά από OD το ρίσκο για εμφάνιση της σοβαρής μορφής της νόσου έφτανε μεταξύ 2,3% και 5,6%. Σε ένα σύνολο 4.916 κύσεων με OD και 72.742 κύσεων που προέκυψαν με IVF, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ ήταν αυξημένη για τις κύσεις που προέκυψαν με OD, καθώς το ρίσκο για εμφάνισης της νόσου μετά από

IVF ήταν περίπου 5,9%, ενώ μετά από OD ήταν μεταξύ 13,5-18%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την περίπτωση εμφάνισης σοβαρής μορφής ΠΕ στην κύηση ήταν και πάλι αυξημένα, με 3,3% πιθανότητα εμφάνισης μετά από IVF και μεταξύ 6,8-12,2% πιθανότητα εμφάνισης σε κύσεις μετά από OD. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε σταθερά σε διάφορους τύπους κυήσεων (μονότοκες ή πολύτοκες) και μητρικές ηλικιακές ομάδες και ήταν απίθανο να αποδοθεί αποκλειστικά σε παράγοντες που δεν σχετίζονται με τη συγκεκριμένη θεραπεία υπογονιμότητας. Ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της αναφερόμενης ΠΕ σε μονήρεις κύσεις μετά από OD ήταν 10,7%, μετά από IVF ήταν 4,1% και μετά από NC ήταν 2,0%. Αντίστοιχα, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της ΠΕ σε πολλαπλές κύσεις ήταν 27,8% μετά από OD, 9,7% μετά από IVF και 7,5% μετά από NC. Για τη σοβαρή μορφή της ΠΕ ο συγκεντρωτικός επιπολασμός ήταν 4% σε μονήρεις κύσεις μετά από OD και 8,5% σε πολλαπλές κύσεις. Για τις κύσεις μετά από NC, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της σοβαρής ΠΕ ήταν 0,5% τόσο στις μονήρεις κύσεις όσο και στις πολύδυμες κύσεις. Τέλος, μετά από IVF, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της σοβαρής ΠΕ ήταν 1% σε μονήρεις κύσεις και 4,7% στις πολύδυμες κύσεις. Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο επιπολασμός της ΠΕ ήταν σημαντικά υψηλότερος στις εγκυμοσύνες με OD, τονίζοντας τη σημασία της παρακολούθησης και της διαχείρισης αυτού του κινδύνου στην κλινική πράξη καθώς και τη μεταφορά ενός μόνο εμβρύου για την αποφυγή εμφάνισης πολλαπλών κυήσεων, στις οποίες φάνηκε ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση ΠΕ στην κύηση ήταν μεγαλύτερος. Συνεπώς, τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ στην κύηση ύστερα από OD είναι μεγαλύτερη κατά 4-5 φορές σε σχέση με την φυσική σύλληψη και 2-3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την κλασική IVF με αυτόλογα ωάρια.

Παρόμοια αποτελέσματα με την παραπάνω μελέτη βρήκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση τους, οι Masoudian et al. το 2015, όπου παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα από συγκριτικές μελέτες προκειμένου να προσδιορίσουν εάν οι κύσεις που επιτεύχθηκαν με OD σε σύγκριση με τις κύσεις που επιτεύχθηκαν με άλλες μεθόδους ART ή με φυσική σύλληψη, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ΠΕ στην κύηση. Οι μετανάλυση στηρίχθηκε σε μελέτες των οποίων τα δεδομένα ήταν από το 1992 έως και το 2013 και οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες, στη Φινλανδία, στο Βέλγιο, στην Ιταλία, στην Ολλανδία, στην Ισπανία, στη Γαλλία, στη Δανία, στο Ισραήλ και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Πιο συγκεκριμένα, αναλύθηκαν 15 μελέτες που

περιείχαν δεδομένα για κυήσεις μετά από OD και μετά από IVF/ICSI, οι οποίες ανέφεραν την ΠΕ ως αποτέλεσμα κατά την κύηση. Ύστερα από τη συγκέντρωση των δεδομένων από τις μελέτες, οι ερευνητές βρήκαν ότι η OD παρουσιάζει αρκετά υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΠΕ κατά την κύηση σε σχέση με τις άλλες μεθόδους ART που αναλύθηκαν. Επίσης, σε 5 μελέτες όπου η OD συγκρίθηκε με τη φυσική σύλληψη, τα αποτελέσματα έδειξαν ξανά ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση ΠΕ ήταν υψηλότερος στους ασθενείς μετά από OD. Σε μία ανάλυση υποομάδων εξετάστηκαν οι μονήρεις και οι πολλαπλές κυήσεις μετά από OD συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους ART. Βρέθηκε ότι τόσο για τις μονήρεις όσο και για τις πολλαπλές κυήσεις, η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ ήταν μεγαλύτερη μετά από OD. Συνεπώς, σε κάθε περίπτωση από αυτές που αναλύθηκαν, η πιθανότητα για εμφάνιση ΠΕ στην κύηση είναι μεγαλύτερη μετά από OD.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Berntsen et al. το 2020, όπου αξιολογήθηκαν αξιοσημείωτα ενημερωμένα στοιχεία αποκάλυψαν ότι σε σύγκριση τόσο με την εξωσωματική γονιμοποίηση με αυτόλογα ωάρια (IVF-P), όσο και με τις εγκυμοσύνες που προκύπτουν με φυσική σύλληψη, στις κυήσεις που προκύπτουν με OD υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και της ΠΕ καθώς και αυξημένος κίνδυνος χαμηλού βάρους γέννησης του νεογνού και πρόωρου τοκετού. Επίσης, όπως και αρκετές άλλες μελέτες, υποστηρίζουν ότι η χαμηλή δόση ασπιρίνης, περίπου 150mg/day (ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)) πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης έχει καθιερωθεί ως αποτελεσματική μέθοδος για την καθυστέρηση ή την πρόληψη της έναρξης της ΠΕ και της σοβαρής ΠΕ. Ως προς τους λόγους που οδηγούν στην εμφάνιση της ΠΕ επισημαίνουν ότι ο κίνδυνος είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερος στις λήπτριες ωαρίων σε σχέση με τις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με εξωσωματική γονιμοποίηση αυτόλογων ωαρίων, πιθανόν εξαιτίας των ανοσολογικών διεργασιών που οδηγούν σε ΠΕ, λόγω του γενετικά ξένου ωαρίου. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι σε προγραμματισμένους κύκλους FET, οι οποίοι χρησιμοποιούνται συχνά σε θεραπείες OD, η απουσία ωχρού σωματίου και η επακόλουθη έλλειψη της ορμόνης ρελαξίνης μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση της ΠΕ κατά τη διάρκεια της κύησης.

Στην ανασκόπηση και μετανάλυση τους, οι Blázquez et al. το 2016, είχαν ως στόχο να βρουν εάν υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ σε κυήσεις μετά από OD ή σε κυήσεις όπου οι γυναίκες συνέλαβαν μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης με αυτόλογα ωάρια. Οι ερευνητές τονίζουν στην μελέτη τους τη σημασία της

κατανόησης των βιοχημικών και ανοσολογικών αιτιών της ΠΕ προκειμένου να αναπτυχθούν προληπτικές στρατηγικές αντιμετώπισής της. Για παράδειγμα, θα πρέπει η δότρια ωαρίων να επιλέγεται με βάση την ανοσολογική αντιστοιχία της με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA της λήπτριας. Στη μετανάλυση συμπεριλήφθηκαν 11 μελέτες με συνολικά 26.302 περιπτώσεις που αφορούσαν τη χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο 1994 έως τον Απρίλιο 2015. Συνολικά, ο επιπολασμός της ΠΕ στις κύσεις με OD ήταν 17,2 % (εύρος 9-29 %), ενώ στις κύσεις IVF με αυτόλογα ωάρια ήταν 5,7 % (εύρος 0-13 %). Δέκα από τις 11 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετανάλυση ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΠΕ σε κύσεις που επιτεύχθηκαν μετά από OD σε σύγκριση με κύσεις που επιτεύχθηκαν με αυτόλογα ωάρια της ασθενούς. Υπήρξε μόνο μία μελέτη στην οποία η OD δεν είχε αυξημένο κίνδυνο για ΠΕ, και αυτό μπορεί να οφείλεται στον μικρό αριθμό συμμετεχόντων. Επομένως, η συγκεκριμένη μετανάλυση αναφέρει ότι υπάρχει ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ της OD και της ΠΕ. Αυτό έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς οι θεραπείες γονιμότητας με δωρεά ωαρίων αυξάνονται όλο και περισσότερο παγκοσμίως. Επισημαίνουν, επίσης, ότι μόνο στις ΗΠΑ οι κύκλοι όπου μεταφέρονται έμβρυα που προέρχονται από OD αντιστοιχούν στο 15,4% των κύκλων που γίνονται στη χώρα και ο κύριος λόγος που συμβαίνει αυτό είναι εξαιτίας της ολοένα και μεγαλύτερης ηλικίας που αποφασίζουν οι γυναίκες να τεκνοποιήσουν.

Μία ακόμη μετανάλυση συνέκρινε τα ποσοστά υπερτασικών συνδρόμων σε κύσεις γυναικών με OD και των γυναικών μετά από IVF με αυτόλογα ωάρια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με OD είχαν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες (περίπου 4 φορές πιο πιθανό) και ρίσκο να εμφανίσουν ΠΕ κατά τη διάρκεια της κύησης. Μάλιστα μία επιπλέον έρευνα έδειξε ότι το ίδιο ισχύει και στις δίδυμες κύσεις γυναικών οι οποίες ήταν άνω των 40 ετών (Shah et al., 2019). Σύμφωνα με τους Shah et al. (2019) τα ίδια αποτελέσματα επιβεβαίωσε και μία μελέτη στη Σουηδία η οποία συνέκρινε κύσεις μετά από OD και μετά από IVF με αυτόλογα ωάρια και επισημαίνει ότι οι πιθανότητες για εμφάνιση ΠΕ είναι αυξημένες σε σχέση με τις αυτόματες συλλήψεις και συγκεκριμένα 2,5 μεγαλύτερες για τις κύσεις με OD. Επίσης, σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές, στην περίπτωση δίδυμης κύησης υπάρχει στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα για ΠΕ (3,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα) σε κύσεις με OD όταν συγκριθούν με κύσεις αυτόλογων ωαρίων. Προκαλεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι κάποιες μελέτες έχουν δείξει πως τα ποσοστά υπερτασικών συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένης της ΠΕ, είναι υψηλότερα

σε γυναίκες που έχουν δεχθεί δωρεά ωαρίου από κάποια άγνωστη δότρια σε σχέση με τις περιπτώσεις όπου η δότρια είναι η αδερφή τους (Shah et al., 2019).

Παρομοίως, η μελέτη των Rodriguez-Wallberg et al. το 2019 είχε ως σκοπό να διερευνήσει εάν οι κυήσεις που προκύπτουν από OD μέσα σε έναν πληθυσμό από νεαρές (<40 ετών) και υγιείς γυναίκες, παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης περιγεννητικών και μητρικών επιπλοκών σε σχέση με γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε θεραπεία IVF με αυτόλογα ωάρια. Μελέτησαν περιστατικά τις χρονολογίες 2007-2014 στα οποία ίσχυε η αυστηρή πολιτική της εμβρυομεταφοράς ενός μόνο εμβρύου. Για τη μελέτη συλλέχθηκαν δημογραφικές μεταβλητές των γυναικών, όπως η ηλικία της γυναίκας, οι καπνιστικές συνήθειες, το BMI και η ηλικία του συντρόφου, καθώς και δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία που ακολούθησαν τα οποία υποδεικνύουν εάν εφαρμόστηκε IVF ή ICSI, εάν χρησιμοποιήθηκαν OD ή αυτόλογα ωάρια, η ημερομηνία που έγινε η εμβρυομεταφορά και εάν το έμβρυο που χρησιμοποιήθηκε προήλθε από «φρέσκο» ή «κατεψυγμένο» κύκλο. Η διάρκεια της κύησης υπολογίστηκε με τη χρήση της ημερομηνίας εμβρυομεταφοράς και της ημερομηνίας του τοκετού. Τα αποτελέσματα έδειξαν από τις 259 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI μετά από OD οι 37 εμφάνισαν ΠΕ, δηλαδή το 14,4% και οι 15 εμφάνισαν σοβαρή μορφή ΠΕ, δηλαδή το 5,8%. Επιπλέον, από τις 515 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI με αυτόλογα ωάρια, οι 21 εμφάνισαν ΠΕ, δηλαδή το 4,1% και οι 5 εμφάνισαν σοβαρή μορφή ΠΕ, δηλαδή το 1% (Πίνακας 7). Επομένως, οι πιθανότητες για εμφάνιση ΠΕ αλλά και σοβαρής ΠΕ είναι εμφανώς αυξημένες στην περίπτωση της δωρεάς ωαρίων σε σχέση με τη χρήση αυτόλογων ωαρίων σε ένα κύκλο IVF ή ICSI. Στη συνέχεια, αναλύθηκε η μαιευτική έκβαση κυήσεων που επιτεύχθηκαν με IVF/ICSI με χρήση ωαρίου δότη ή αυτόλογων ωαρίων που διαχωρίστηκαν με χρήση υπο-ανάλυσης κυήσεων που ελήφθησαν μετά τη μεταφορά φρέσκων ή κατεψυγμένων εμβρύων. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι μετά τη μεταφορά φρέσκων εμβρύων σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI με χρήση ωαρίου δότη οι 20 από τις 148 εμφάνισαν ΠΕ, δηλαδή το 13,6% και οι 8 εμφάνισαν σοβαρή ΠΕ, δηλαδή το 5,4%, ενώ σε γυναίκες με αυτόλογα ωάρια, οι 15 από τις 383 εμφάνισαν ΠΕ, δηλαδή το 3,9% και οι 4 εμφάνισαν σοβαρή ΠΕ, δηλαδή το 1,1% (Πίνακας 8). Στους κύκλους όπου έγινε μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI με χρήση ωαρίου δότη, οι 17 από τις 111, δηλαδή το 15,5% εμφάνισε ΠΕ και οι 7 από τις 111, δηλαδή το 6,4% εμφάνισε σοβαρή μορφή της ΠΕ κατά την κύηση, ενώ σε

γυναίκες που είχαν αυτόλογα ωάρια οι 6 από τις 132 εμφάνισαν ΠΕ, δηλαδή το 4,6% και 1 από τις 132 εμφάνισε σοβαρή ΠΕ, δηλαδή το 0,8% του υπο-πληθυσμού (Πίνακας 9). Συνεπώς, οι ερευνητές συμπέραναν από τα παραπάνω ποσοστά ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI με OD έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΠΕ σε σχέση με τις γυναίκες χρησιμοποιούν αυτόλογα ωάρια, περίπου δηλαδή 3,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα. Επίσης, σύμφωνα με την υπο-ανάλυση που έκαναν στις κυήσεις που προέκυψαν από φρέσκα ή κατεψυγμένα έμβρυα φάνηκε ότι δεν υπάρχει αισθητή διαφορά στα ποσοστά μεταξύ τους, αλλά σίγουρα φαίνεται ξανά ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI με OD έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΠΕ σε σχέση με τις γυναίκες χρησιμοποιούν τα δικά τους ωάρια.

Πίνακας 7. Περιστατικά ΠΕ και σοβαρής ΠΕ σε κυήσεις μετά από IVF/ICSI με OD ή με αυτόλογα ωάρια (Rodriguez-Wallberg et al., 2019).

	IVF/ ICSI ME OD	IVF/ICSI ME ΑΥΤΟΛΟΓΑ ΩΑΡΙΑ
N (αριθμός γυναικών)	259	515
ΠΕ	37	21
ΣΟΒΑΡΗ ΠΕ	15	5

Πίνακας 8. Περιστατικά ΠΕ και σοβαρής ΠΕ σε κυήσεις μετά από IVF/ICSI με OD ή με αυτόλογα ωάρια με υπο-ανάλυση κυήσεων που πραγματοποιήθηκαν μετά από μεταφορά φρέσκων εμβρύων (Rodriguez-Wallberg et al., 2019).

ΦΡΕΣΚΑ ΕΜΒΡΥΑ	IVF/ ICSI ME OD	IVF/ICSI ME ΑΥΤΟΛΟΓΑ ΩΑΡΙΑ
N (αριθμός γυναικών)	148	383
ΠΕ	20	15
ΣΟΒΑΡΗ ΠΕ	8	4

Πίνακας 9. Περιστατικά ΠΕ και σοβαρής ΠΕ σε κύσεις μετά από IVF/ICSI με OD ή με αυτόλογα ωάρια με υπο-ανάλυση κύσεων που πραγματοποιήθηκαν μετά από μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων (Rodriguez-Wallberg et al., 2019).

ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΑ ΕΜΒΡΥΑ	IVF/ ICSI ΜΕ OD	IVF/ICSI ΜΕ ΑΥΤΟΛΟΓΑ ΩΑΡΙΑ
N (αριθμός γυναικών)	111	132
ΠΕ	17	6
ΣΟΒΑΡΗ ΠΕ	7	1

Μία ακόμη μετανάλυση των Storgaard et al. το 2016 συνέκρινε τον κίνδυνο για εμφάνιση ΠΕ σε μονήρεις και πολλαπλές κύσεις μετά από OD σε σχέση με τις κύσεις που προέκυψαν μετά από IVF/ICSI με αυτόλογα ωάρια. Επίσης, συγκρίθηκαν τα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ μετά από OD και με τη φυσική σύλληψη. Η επίπτωση της ΠΕ σε μονήρεις κύσεις αναφέρθηκε σε 10 μελέτες και κυμάνθηκε από 9,3 έως 16,9% σε κύσεις με OD σε σύγκριση με 3,2 έως 11,5% σε κύσεις IVF και 2,4 έως 3,8% σε ελέγχους φυσικής σύλληψης. Λαμβάνοντας υπόψη τις πολύδυμες κύσεις, η ΠΕ ήταν παρούσα σε ποσοστό 15,8 - 45,8% στις κύσεις OD, 7,4 - 13,0% στις κύσεις IVF και περίπου 7,1% στις κύσεις φυσικής σύλληψης, όπως αναφέρθηκε σε τέσσερις μελέτες. Τα αποτελέσματα, λοιπόν, έδειξαν ότι οι συλλήψεις με OD σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου τόσο σε μονήρεις όσο και σε πολλαπλές κύσεις. Στην περίπτωση, μάλιστα, των πολλαπλών κύσεων η πιθανότητα είναι ακόμη πιο αυξημένη. Για να αποφευχθεί η πρόσθετη αύξηση του κινδύνου από την πολλαπλή κύηση, η μεταφορά ενός εμβρύου θα πρέπει να είναι η επιλογή των κύκλων OD.

Συνεπώς, από τις παραπάνω μελέτες και μεταanalύσεις φαίνεται ότι η δωρεά ωαρίων είναι μία αποτελεσματική μέθοδος για γυναίκες που δυσκολεύονται να χρησιμοποιήσουν δικά τους ωάρια για IVF και είναι σημαντικό πριν προχωρήσουν σε IVF και OD να συμβουλευούνται από το γιατρό τους και από τους ειδικούς για τις αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν κατά την κύηση κάποιο υπερτασικό σύνδρομο ή ΠΕ. Επίσης, φαίνεται ξεκάθαρα ότι η OD συγκριτικά με τη φυσική σύλληψη και την IVF με αυτόλογα ωάρια συνδέεται με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ στην κύηση.

4.3 ΔΙΠΛΗ ΔΩΡΕΑ ΓΑΜΕΤΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Πέρα από τη δωρεά ωαρίου, αρκετές γυναίκες και ζευγάρια καταφεύγουν στη διπλή δωρεά γαμετών όταν υπάρχει πρόβλημα γονιμότητας τόσο στη γυναίκα όσο και στον άνδρα. Πριν από τη διαδικασία της IVF ή της ICSI λοιπόν, το ζευγάρι, πέρα από τη δωρεά ωαρίου μπορεί να χρειαστεί και δωρεά σπέρματος ώστε να προκύψει το έμβρυο, το οποίο θα εμφυτευθεί στη μήτρα της γυναίκας που επιθυμεί να τεκνοποιήσει, όταν βρίσκεται πλέον στο στάδιο της βλαστοκύστης. Οι δότες σπέρματος, όπως και οι δώτριες ωαρίων, επιλέγονται σύμφωνα με πολύ αυστηρά κριτήρια, τόσο σχετικά με τη γενική τους υγεία όσο και με ψυχοκοινωνικά κριτήρια, καθώς επίσης και την πιθανότητα να είναι φορείς διάφορων γενετικών ασθενειών. Οι κυήσεις που προκύπτουν από δωρεά ωαρίων αλλά και τη δωρεά σπέρματος έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ΠΕ, καθώς τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η ανοχή που δείχνουν τα μητρικά στα πατρικά αντιγόνα ξεκινάει με την κοιλική έκθεση του σπέρματος του άνδρα και ο κίνδυνος που προκύπτει για εμφάνιση ΠΕ σχετίζεται με τη διάρκεια αυτής της έκθεσης (Augusto & Ρόνοα, 2022). Ωστόσο, λόγω των κοινωνικών και δημογραφικών αλλαγών που σημειώνονται πλέον αλλά και του σχηματισμού οικογενειών του ίδιου φύλου, οι κυήσεις διπλών γαμετών (double donation-DD) στις οποίες λαμβάνονται έμβρυα που προκύπτουν από δωρεά ωαρίου και δωρεά σπέρματος, έχουν αυξηθεί στις μέρες μας. Συνεπώς, είναι λογικό οι επιστήμονες να υποθέσουν ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση ΠΕ στις περιπτώσεις δωρεάς διπλού γαμέτη θα είναι ακόμη πιο αυξημένος σε σχέση με τη μεμονωμένη δωρεά ωαρίου ή τη μεμονωμένη δωρεά σπέρματος.

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυσή τους οι Augusto & Ρόνοα, 2022 εξέτασαν την πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ στις κυήσεις που προκύπτουν με διπλή δωρεά γαμετών συγκριτικά με τις κυήσεις που προκύπτουν ύστερα από δωρεά ωαρίου μόνο. Στην ανασκόπηση τους οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν εγκυμονούσες γυναίκες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε OD ή DD και είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ΠΕ ή υπέρταση κύησης. Συνολικά εξετάστηκαν 1.152 γυναίκες από τις οποίες οι 770 συνέλαβαν με OD και οι 382 με DD. Οι περισσότερες μελέτες που εξέτασαν δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο υπο-ομάδες. Ωστόσο, μία μελέτη έδειξε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στις γυναίκες με OD οι οποίες εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ΠΕ κατά την κύηση, το οποίο απέδωσαν στο γεγονός ότι ίσως οφείλεται στο ότι ο πληθυσμός DD που εξετάστηκε

στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν γυναίκες από πρόγραμμα παρένθετης μητρότητας και ως εκ τούτου υπήρχε ένα ηλικιακό κενό 10 ετών μεταξύ της μέσης ηλικίας των γυναικών που υπεβλήθησαν σε IVF-DD και των γυναικών IVF-OD, με τις γυναίκες IVF-DD να είναι οι νεότερες. Επομένως, γνωρίζοντας ότι η μητρική ηλικία κατέχει σημαντικό ρόλο ως παράγοντας για την εμφάνιση ΠΕ κατά την κύηση, οι ερευνητές υποθέτουν ότι αυτός ήταν και ο λόγος που αναδείχθηκαν οι γυναίκες με OD ως πιο πιθανές να εμφανίσουν ΠΕ. Σε μία άλλη μελέτη που ανέλυσαν, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει σημαντικά υψηλότερο ρίσκο για εμφάνιση πρόωρης ΠΕ σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε DD σε σχέση με αυτές που είχαν δεχθεί OD. Ως πρόωρη ΠΕ εννοείται η ΠΕ στην οποία ο τοκετός γίνεται πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης και αποτελεί μία πιο σοβαρή μορφή ΠΕ, η οποία εμφανίζει υψηλότερο ρίσκο για περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου και κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου της μητέρας. Ωστόσο, λόγω έλλειψης πληροφοριών για τον ακριβή διαχωρισμό και διάκριση της πρόωρης και της κανονικής ΠΕ, ήταν αδύνατη η ανάλυση υπο-ομάδων. Συμπερασματικά, σε αυτή την ανασκόπηση και μετανάλυση, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια σημαντική διαφορά στο ρίσκο εμφάνισης ΠΕ μεταξύ των γυναικών που δέχθηκαν DD σε σχέση με τις γυναίκες που δέχθηκαν OD μόνο. Βέβαια, σε κάθε περίπτωση οι γυναίκες που υφίστανται τη διαδικασία της δωρεάς γεννητικού υλικού-γαμετών θα πρέπει να ενημερώνονται για το αυξημένο ρίσκο που υπάρχει για ανάπτυξη ΠΕ κατά την κύηση και ειδικότερα οι γυναίκες που υφίστανται DD, καθώς έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης ΠΕ (Blazquez et al., 2018). Αυτού του είδους κήσεις θα πρέπει να αναγνωρίζονται νωρίς προκειμένου να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα και να εφαρμοστεί η κατάλληλη μορφή πρόληψης, πριν την εμφάνιση της ΠΕ.

4.4 ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΔΙΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ OD

Εξαιτίας του γεγονότος ότι παρατηρήθηκε αρκετά μεγάλος αριθμός δίδυμων κύσεων μεταξύ των γυναικών που χρησιμοποίησαν την OD ως μέθοδο γονιμοποίησης, είναι σημαντικό να αναφερθούν οι επιπτώσεις της OD σε αυτό τον πληθυσμό. Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες ασχολήθηκαν και ανέλυσαν τις επιπτώσεις της OD σε μονήρεις κύσεις, ορισμένες μελέτες ασχολήθηκαν με τις επιπτώσεις που έχει

η OD περιγεννητικά όταν πρόκειται για μία δίδυμη κύηση. Η δίδυμη κύηση αποτελεί από μόνη της ένα παράγοντα ρίσκου για την εμφάνιση ΠΕ κατά την κύηση και προκύπτει στις περιπτώσεις όπου γίνεται μεταφορά εμβρύων στη μήτρα της γυναίκας. Οι Guilbaud et al. το 2017 στη μελέτη τους συνέκριναν τα περιγεννητικά αποτελέσματα δίδυμων κυήσεων μετά από OD, μετά από IVF με αυτόλογα ωάρια και μετά από φυσική σύλληψη. Σε αυτή τη μελέτη κοόρτης συμπεριλήφθηκαν όλες οι γυναίκες που γέννησαν δίδυμα μετά τις 24 εβδομάδες κύησης τα έτη 2010-2014 σε ένα Γαλλικό τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό κέντρο μητρικής-εμβρυϊκής ιατρικής και συνολικά εξετάστηκαν 102 περιστατικά δίδυμων κυήσεων μετά από OD, τα οποία συγκρίθηκαν με 201 περιστατικά IVF αυτόλογων ωαρίων και 369 περιστατικά δίδυμων κυήσεων φυσικής σύλληψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περιπτώσεις εμφάνισης ΠΕ ήταν εμφανώς αυξημένες στην περίπτωση της OD σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα OD οι 27 από τις 102 γυναίκες εμφάνισαν ΠΕ, δηλαδή το 26,5%, στην ομάδα της IVF με αυτόλογα ωάρια εμφάνισαν ΠΕ τα 14 από τα 201 περιστατικά, δηλαδή το 7% από αυτές και, τέλος, στην ομάδα των γυναικών που συνέλαβαν φυσικά, χωρίς IVF, βρέθηκαν 32 περιστατικά εμφάνισης ΠΕ από τα 369 συνολικά, δηλαδή το 8,7% από αυτό τον πληθυσμό (Πίνακας 10). Παρατήρησαν, επομένως, οι ερευνητές υψηλότερο ρίσκο για εμφάνιση ΠΕ στις δίδυμες κυήσεις ύστερα από OD.

Πίνακας 10. Αριθμός περιστατικών και ποσοστά εμφάνισης ΠΕ σε δίδυμες κυήσεις μετά από OD, IVF με αυτόλογα ωάρια και φυσική σύλληψη (Guilbaud et al., 2017).

	OD	IVF-αυτόλογα ωάρια	Φυσική σύλληψη
Περιστατικά ΠΕ	27(26,5%)	14(7%)	32(8,7%)

Συμπερασματικά, η OD οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο τόσο ήπιας όσο και σοβαρής μορφής της ΠΕ. Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ κατά τη διάρκεια μιας συμβουλευτικής συνεδρίας με τον ιατρό τους πριν από τη σύλληψη. Επίσης, οι γυναίκες που έχουν τη δυνατότητα να συλλάβουν φυσιολογικά δεν θα πρέπει να ενθαρρύνονται να στραφούν στην OD. Οι γυναίκες που χρειάζονται οπωσδήποτε OD, θα πρέπει να αποφεύγουν όλους τους παράγοντες και κινδύνους που αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση της ΠΕ. Το χρυσό πρότυπο που

προτείνουν οι περισσότεροι ερευνητές είναι η μεταφορά ενός μόνο εμβρύου στη μήτρα της γυναίκας, καθώς με αυτό τον τρόπο θα αποφευχθεί μία πολλαπλή κύηση και τα δυσμενή αποτελέσματα αυτής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της εργασίας ήταν να αξιολογηθεί η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και στην εμφάνιση της ΠΕ. Από τα παραπάνω δεδομένα φαίνεται όντως να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ των δύο. Ο επιπολασμός της χρήσης των ART διαφέρει μεταξύ των χωρών, ενώ υψηλότερα ποσοστά ΠΕ εμφανίζονται σε χώρες της Ασίας και των ΗΠΑ σε σχέση με την Ευρώπη.

Αρχικά, σύμφωνα με κάποιες μεταanalύσεις, οι τεχνολογίες IVF/ICSI με αυτόλογα ωάρια σε σχέση με τη φυσική σύλληψη εμφάνισαν υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου, τόσο σε μονήρεις όσο και σε πολλαπλές κυήσεις. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι τα 2/3 των ART είναι διαδικασίες ICSI και το 1/3 είναι IVF, ειδικά η σχέση μεταξύ της μεθόδου ICSI και της εμφάνισης ΠΕ παραμένει ασαφής λόγω ανεπαρκούς έρευνας και βιβλιογραφίας. Για την IVF, φαίνεται να ισχύει ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε αυτή τη μέθοδο εμφανίζουν τριπλάσιες πιθανότητες για εμφάνιση της ΠΕ σε σχέση με τη φυσική σύλληψη, είτε έχει γίνει φρέσκια είτε κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά. Ωστόσο, η σχέση αυτή εξαρτάται από αρκετούς ακόμη παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας και το είδος του γεννητικού υλικού, και δεν υπάρχει κάποιος απόλυτος συνδετικός κρίκος μεταξύ τους. Επίσης, σημαντικός φαίνεται να είναι ο παράγοντας BMI, καθώς η πιθανότητα για εμφάνιση της νόσου φαίνεται να αυξάνεται αναλογικά. Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι σε κυήσεις όπου ο άνδρας είναι αζωοσπερμικός ή ολιγοσπερμικός, ο κίνδυνος για ΠΕ είναι αυξημένος, καθώς η έκθεση της μητέρας στα πατρικά σπερματοζωάρια την προστατεύει από την ανάπτυξη ΠΕ.

Στη συνέχεια της εργασίας, αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της φρέσκιας (fresh ET) και κατεψυγμένης εμβρυομεταφοράς (FET), όπου φάνηκε πως η FET έχει αναπτυχθεί σε αρκετά μεγαλύτερο βαθμό μεταξύ των δύο. Σύμφωνα με τις μελέτες που αναλύθηκαν, αυτό συνέβη καθώς η FET προσφέρει καλύτερο περιβάλλον εμφύτευσης, ενώ το υπερ-οιστρογονικό περιβάλλον στη fresh ET αποδεικνύεται βλαβερό για την πρόιμη εμφύτευση και ανάπτυξη του εμβρύου, καθώς και για την ανάπτυξη του πλακούντα. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που συνέκριναν τις μεθόδους εμβρυομεταφοράς με την εμφάνιση της ΠΕ υποστήριξαν ότι μεταξύ τους δεν εμφανίζεται μεγάλη διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης της νόσου. Σημαντικό ήταν

το εύρημα κάποιων ερευνών, οι οποίες υποστηρίζουν ότι τα εκκριτικά προϊόντα του ωχρού σωματίου είναι απαραίτητα για μία υγιή κύηση και μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ σε ένα κύκλο FET. Αντίθετα, η απουσία του ωχρού σωματίου σε προγραμματισμένους κύκλους FET, όπου χορηγούνται εξωγενώς στη γυναίκα ορμόνες για την προετοιμασία του ενδομητρίου, είναι εν μέρη τουλάχιστον υπεύθυνη για τις αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου.

Η δωρεά γεννητικού υλικού και ιδιαίτερα η δωρεά ωαρίων (OD) αναπτύχθηκε ευρέως και τα ποσοστά επιτυχίας και επίτευξης κύησης αυξήθηκαν κατά πολύ μεγάλο βαθμό την τελευταία δεκαετία. Ωστόσο, σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, το έμβρυο σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ανοσολογικά διαφορετικό από τη μητέρα με αποτέλεσμα να εμφανίζονται περισσότερες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης. Ως αποτέλεσμα, οι πιθανότητες εμφάνισης ΠΕ μετά από δωρεά ωαρίων φάνηκαν ότι είναι αρκετά πιο υψηλές σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους ART που αναλύθηκαν. Μία λύση που προτείνουν οι ερευνητές είναι η μεταφορά ενός μόνο εμβρύου στη γυναίκα, καθώς φαίνεται ότι στις πολλαπλές κυήσεις μετά από OD, ο κίνδυνος για εμφάνιση της νόσου είναι ακόμη υψηλότερος.

Επομένως, στο πλαίσιο των ART, με την αύξηση του αριθμού της βιβλιογραφίας κατά την τελευταία δεκαετία και τις αλλαγές στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται, είναι απαραίτητη μία επικαιροποιημένη και ολοκληρωμένη ανασκόπηση των κυήσεων που προκύπτουν με αυτές τις μεθόδους, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες της ασθενούς και της θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τα οφέλη των ART στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, προκύπτουν αρνητικά αποτελέσματα, όπως η εμφάνιση της ΠΕ. Η εργασία εξετάζει τις ART και την επίδρασή τους στην εμφάνιση ΠΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ΠΕ συνδέεται με περιγεννητική και μητρική νοσηρότητα, αυξημένη θνησιμότητα, και αποτελεί δυνητικά επικίνδυνη πάθηση για τη μητέρα και το έμβρυο. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ART πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αρτηριακή τους πίεση κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά και μετέπειτα. Είναι ανάγκη, λοιπόν, να κατανοηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της μητρικής νόσου προκειμένου να βρεθεί κάποια πλήρως αποτελεσματική μορφή πρόληψης και αντιμετώπισης.

Συνολικά, οι τεχνολογίες ART παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΠΕ συγκριτικά με τη φυσική σύλληψη και μεταξύ των μεθόδων φαίνεται η OD να προκαλεί τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου.

Μεταξύ της IVF/ICSI και της φυσικής σύλληψης οι περισσότερες πιθανότητες για ΠΕ εμφανίζονται στην περίπτωση των ART. Σε σχέση με το είδος της εμβρυομεταφοράς, η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει πως δεν υπάρχει ιδιαίτερη διαφορά ως προς την εμφάνιση της ΠΕ στις κύσεις. Ανάμεσα στην IVF με αυτόλογα ωάρια και στην IVF με OD είναι ξεκάθαρο ότι οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου είναι υψηλότερες στην OD.

Στις περιπτώσεις FET επιπλέον έρευνα ως προς τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται κρίνεται απαραίτητη, λόγω της σημασίας του ωχρού σωματίου.

Αναφορικά με την κατάψυξη ωαρίων, ο ιατρός θα πρέπει να συμβουλευσει την ασθενή σε νεαρή ηλικία να καταφύγει στη συγκεκριμένη μέθοδο προκειμένου να εξασφαλίζει υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας για την επίτευξη μίας μελλοντικής εγκυμοσύνης. Ταυτόχρονα, ο κίνδυνος για εμφάνιση γενετικών ανωμαλιών είναι μειωμένος, καθώς τα ωάρια διατηρούν την αναπαραγωγική ικανότητα της ηλικίας στην οποία πραγματοποιήθηκε η κατάψυξή τους.

Στις χώρες που η ΠΕ σχετίζεται πιο έντονα με τις ART, οφείλει να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση. Είναι σημαντικό να δοθεί περισσότερη προσοχή στην Ασία και τις ΗΠΑ, όπου η συσχέτιση των ART με την ΠΕ, όπως φαίνεται από τα δεδομένα, είναι

ισχυρότερη και πιο σημαντική, ενώ διαφορετικές πρέπει να είναι οι προσεγγίσεις σε κάθε χώρα.

Επομένως, απαραίτητη κρίνεται η λήψη ενός λεπτομερούς και πλήρους ιστορικού της ασθενούς από το γιατρό. Ο γιατρός οφείλει να είναι σε θέση να κατευθύνει την ασθενή προς την καλύτερη και ασφαλέστερη επιλογή μίας μεθόδου που θα μπορέσει να της επιφέρει την επιθυμητή αλλά και υγιή κύηση που επιθυμεί.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adeyeye OV, Ebubechukwu NV, Olanrewaju OF, Eniayewun AG, Nwuta C, Effiong FB, Unim B. Management and Prevention of Pre-Eclampsia in Nigeria. *Healthcare* (Basel). 2023 Jun 23;11(13):1832. doi: 10.3390/healthcare11131832. PMID: 37444666; PMCID: PMC10341070.
- Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, Amini P, Navid B, Alizadeh A, Khedmati Morasae E, Maroufizadeh S. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 May 2;19(1):149. doi: 10.1186/s12884-019-2291-x. PMID: 31046710; PMCID: PMC6498659.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2018. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/07/low-dose-aspirin-use-during-pregnancy>.
- Augusto J, Margarida Póvoa A. Preeclampsia risk in oocyte donation versus double gamete donation pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Sep;276:219-227. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.025. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35939910.
- Aulitzky A, Lanbach J, Falkensteiner S, Maier S, Ulmer H, Toth B, Seeber B. High concentration of first-measured HCG after embryo transfer is associated with subsequent development of pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online*. 2023 Jan;46(1):196-202. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.10.007. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36379855.
- Barbieri, R. L. (2013). *Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)*. *Endocrine Emergencies*, 213–226. doi:10.1007/978-1-62703-697-9_18
- Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Peeters RP, Steegers EAP. Human chorionic gonadotropin and risk of pre-eclampsia: prospective

population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):477-483. doi: 10.1002/uog.20256. PMID: 30834627; PMCID: PMC6856821.

Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update.* 2019 Mar 1;25(2):137-158. doi: 10.1093/humupd/dmz001. PMID: 30753453.

Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N, Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jan;70:81-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.008. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32741624.

Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016 Nov;102:47-50. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27659865.

Bortoletto P, Prabhu M, Baker VL. Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *Fertil Steril.* 2022 Nov;118(5):839-848. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.025. Epub 2022 Sep 25. PMID: 36171152.

Blázquez, A., García, D., Rodríguez, A., Vassena, R., Figueras, F., & Vernaev, V. (2016). *Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 33(7), 855–863.* doi:10.1007/s10815-016-0701-9

Blazquez A, García D, Vassena R, Figueras F, Rodriguez A. Risk of preeclampsia in pregnancies resulting from double gamete donation and from oocyte donation alone. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul;13:133-137. doi: 10.1016/j.preghy.2018.06.010. Epub 2018 Jun 11. PMID: 30177040.

- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.
- Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*, 10, 466-480. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.102>.
- Chang CC, Shapiro DB, Nagy ZP. The effects of vitrification on oocyte quality. *Biol Reprod*. 2022 Feb 22;106(2):316-327. doi: 10.1093/biolre/ioab239. PMID: 34962575.
- Chih, H. J., Elias, F. T. S., Gaudet, L., & Velez, M. P. (2021). *Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses*. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1). doi:10.1186/s12884-021-03938-8
- Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaides K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 16;9(1):8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Jul 3;9(1):35. PMID: 36797292.
- Doody KJ. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021 Dec;48(4):801-812. doi: 10.1016/j.ogc.2021.07.005. PMID: 34756298.
- Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>
- Graham ME, Jelin A, Hoon AH Jr, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes. *Dev Med Child*

Neurol. 2023 Jan;65(1):38-49. doi: 10.1111/dmcn.15332. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35851656; PMCID: PMC9809323.

Guilbaud L, Santulli P, Studer E, Gayet V, Goffinet F, Le Ray C. Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):948-953.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.019. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28283263.

Hadas Ganer Herman, Yossi Mizrahi, Yasmin Farhadian, Ayala Shevach Alon, Ohad Gluck, Jacob Bar, Michal Kovo, Arie Raziel (2021), *Placental disorders of pregnancy in subsequent IVF pregnancies – a sibling cohort*. *Reproductive BioMedicine Online*, 42 (3), 620-626. doi:10.1016/j.rbmo.2020.11.018.

Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.

Kattah, A. G., & Garovic, V. D. (2013). *The Management of Hypertension in Pregnancy*. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20(3), 229–239. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.014

Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Sep 14;22(11):91. doi: 10.1007/s11906-020-01099-1. PMID: 32926258.

Kenigsberg, S., & Bentov, Y. (2021). *Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(3), 651–659. doi:10.1007/s10815-021-02061-z

Keukens A, van Wely M, van der Meulen C, Mochtar MH. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022 Mar 1;37(3):586-599. doi: 10.1093/humrep/deab267. PMID: 34931678.

- Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of embryos and oocytes in human assisted reproduction. *Biomed Res Int.* 2014;2014:307268. doi: 10.1155/2014/307268. Epub 2014 Mar 23. PMID: 24779007; PMCID: PMC3980916.
- Lainas GT, Lainas TG, Sfontouris IA, Chatzimeletiou K, Venetis CA, Bosdou JK, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Is oocyte maturation rate associated with triptorelin dose used for triggering final oocyte maturation in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod.* 2019 Sep 29;34(9):1770-1777. doi: 10.1093/humrep/dez105. PMID: 31384921.
- Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, Fatemi HM. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecol Endocrinol.* 2020 Jun;36(6):479-483. doi: 10.1080/09513590.2020.1740918. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32188299.
- Levi-Setti PE, Patrizio P, Scaravelli G. Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016 Dec;23(6):445-450. doi: 10.1097/MED.0000000000000289. PMID: 27653002.
- Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;25(5):101123. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32513597; PMCID: PMC8236336.
- Magee, L. A., & von Dadelszen, P. (2018). *State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy. Mayo Clinic Proceedings, 93(11), 1664–1677.* doi:10.1016/j.mayocp.2018.04.033
- Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update.* 2018 Jan 1;24(1):35-58. doi: 10.1093/humupd/dmx031. PMID: 29155965.
- Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or

- gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):328-39. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.020. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26627731.
- Nagy, Z. P., Shapiro, D., & Chang, C.-C. (2020). *Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. Fertility and Sterility, 113(2), 241–247.* doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.009
- Pereira N, Petrini AC, Hancock KL, Rosenwaks Z. Fresh or Frozen Embryo Transfer in In Vitro Fertilization: An Update. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Jun;62(2):293-299. doi: 10.1097/GRF.0000000000000456. PMID: 30994484.
- Pereira MM, Mainigi M, Strauss JF. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Hum Reprod Update.* 2021 Jun 22;27(4):651-672. doi: 10.1093/humupd/dmab003. PMID: 33748839; PMCID: PMC8222764.
- Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019 May;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jun;15(6):386. PMID: 30792480; PMCID: PMC6472952.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-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 Mar-Apr;19(2):87-104. doi: 10.1093/humupd/dms044. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23154145.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2013
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. A. (2019). *Preeclampsia. Circulation Research, 124(7), 1094–1112.* doi:10.1161/circresaha.118.313276

- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res*. 2020 Jan 3;126(1):e8. PMID: 30920918.
- Reismullerova, L., Holoman, K., Polackova-Borosova, M., & Luha, J. (2015). *Polycystic ovary syndrome – a risk factor of pre-eclampsia after in vitro fertilisation. Bratislava Medical Journal, 116(05), 311–315.* doi:10.4149/bll_2015_058
- Rodriguez-Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman-Pukk C, Lindqvist PG, Nasiell J. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Apr;35(4):314-319. doi: 10.1080/09513590.2018.1528577. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30626251.
- Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1;25(1):2-14. doi: 10.1093/humupd/dmy033. PMID: 30388233.
- Shah A, Parisaei M, Garner J. Obstetric Complications of Donor Egg Conception Pregnancies. *J Obstet Gynaecol India*. 2019 Oct;69(5):395-398. doi: 10.1007/s13224-019-01211-9. Epub 2019 Apr 10. PMID: 31598040; PMCID: PMC6765033.
- Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):252-257. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.007. PMID: 32106972; PMCID: PMC7380557.
- Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic

review and meta-analysis. BJOG. 2017 Mar;124(4):561-572. doi: 10.1111/1471-0528.14257. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27592694.

Ulkumen B, Silfeler D, Sofuoglu K, Silfeler I, Dayicioglu V. The incidence of preeclampsia in ICSI pregnancies. Pak J Med Sci. 2014 Jan;30(1):101-5. doi: 10.12669/pjms.301.3982. PMID: 24639840; PMCID: PMC3955551.

Wilkerson, R. G., & Ogunbodede, A. C. (2019). *Hypertensive Disorders of Pregnancy. Emergency Medicine Clinics of North America*, 37(2), 301–316. doi:10.1016/j.emc.2019.01.008

Γκοτζιούλης, 2020. “Επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη γονιμότητα και στην κύηση”. [online] Available from: <<https://www.fivi.gr>>

Μαρτζάκης, Κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης υπερτασικών διαταραχών κύησης, Ένωση Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος, <https://www.enmge.gr/enimerwsi/katefthyntiries-odigies/katefthyntiries-odigies-antimetwpiasis-ypertasikwn-diataraxwn-tis-kyisis-p30.html>