

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

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και πρόωρος τοκετός

ΝΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΜΑΙΑ

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

ΛΑΡΙΣΑ
2024

**«Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και πρόωρος τοκετός»
“Methods of Assisted Reproductive Technology and Preterm Birth”**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΝΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

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
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

"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: Νασιοπούλου Αικατερίνη

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	IV
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	VI
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	VII
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	VIII
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	IX
ABSTRACT	XI
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	XII
ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ	2
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	2
1.2 ΥΠΟΒΑΘΡΟ	2
1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	3
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	4
1.5 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	5
1.5.1 ΡΥΘΜΙΣΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ	5
1.5.2 ΡΥΘΜΙΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....	5
1.5.3 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	7
1.5.4 ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	7
1.5.5 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ	8
1.5.6 ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	8
1.5.7 ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	9
1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	9
1.6.1 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	9
1.6.2 ΕΚΤΙΜΗΣΗ	10
1.7 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	13
2.1 ΥΠΟΒΑΘΡΟ	13
2.2 ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΕΝΟΣ ΚΥΚΛΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ART	13
2.3 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟ – ART.....	13
2.3.1 ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	14
2.3.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΠΥΕΛΟΥ	14
2.4 ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ	15
2.5 ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ	17
2.6 ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ.....	18
2.7 ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ.....	19
2.8 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ.....	20
2.9 ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ.....	21
2.10 ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΩΧΡΙΝΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ	22

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
ΣΚΟΠΟΣ.....	24
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	25
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	27
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	35
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	39
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 2. 1: Συνήθη χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης της υπόφυσης. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018.....	16
Εικόνα 2. 2: Εικόνες διακολπικού υπερηχογραφήματος μίας πολυθυλακικής ωοθήκης 9 ημέρες μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με τη χρήση γοναδοτροπινών. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018.....	17
Εικόνα 2. 3: Καθετήρες εμβρυομεταφοράς. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018.....	21

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. 1: Κατηγορίες πρόωρου τοκετού. Πηγή: Goldenberg & Culhane, 20052

Πίνακας 2. 1: Βήματα ενός κύκλου ART. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018..... 13

Πίνακας 2. 2: Σύνοψη συστάσεων για χειρουργικές επεμβάσεις πριν από την ART. Πηγή: Suresh & Narvekar, 2013 15

Πίνακας 2. 3: Ανάλογα GnRH. Πηγή: Joint Formulary Committee, 2015 16

Πίνακας 2. 4: Γοναδοτροπίνες. Πηγή: Joint Formulary Committee, 2015..... 18

Συντομογραφίες

ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
AG	Gestational Age
aOR	adjusted Odds Ratio
APOs	Adverse Pregnancy Outcomes
aRD	adjusted Risk Difference
aRR	adjusted Risk Ratio
ARTs	Assisted Reproductive Technologies
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DCC	Delayed Cord Clamping
eSET	elective Single – Embryo Transfer
FGR	Fetal Growth Restriction
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrome
FSH – HP	FSH – Highly Purified
FSH – P	FSH – Purified
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin – Releasing Hormone
hCG	human Chorionic Gonadotropin
ICSI	Intra – Cytoplasmic Sperm Injection
IL – 6	Interleukin – 6
IU	International Unit
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVF	In Vitro Fertilization
LH	Luteinizing Hormone
MESA	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration
microTESE	Microsurgical Testicular Sperm Extraction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIFT	Non – IVF Fertility Treatment
OR	Odds Ratio
PESA	Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration
PPROM	Preterm Premature Rupture of the Membranes
PTB	Preterm Birth
RCTs	Randomized Controlled Trials
RDS	Respiratory Distress Syndrome
SET	Single Embryo Transfer
TESA	Testicular Sperm Aspiration
VPTB	Very Preterm Birth

Περίληψη

Η ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι ένα σύμπλεγμα ιατρικών διαδικασιών για τη θεραπεία της υπογονιμότητας, κατά την οποία η σύλληψη επέρχεται με σύζευξη γαμετών εκτός συνουσίας. Παρόλο που η ART μπορεί να βοηθήσει υπογόνιμα ζευγάρια να επιτύχουν κύηση, παρουσιάζει μία μεγάλη πρόκληση για τη δημόσια υγεία λόγω των αναφερόμενων συσχετισμών της με δυσμενείς περιγεννητικές εκβάσεις, όπως ο πρόωρος τοκετός.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού μεταξύ εγκύων γυναικών των οποίων η σύλληψη έγινε με τη βοήθεια της τεχνολογίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Υλικά και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση πρόσφατων επιστημονικών άρθρων και μελετών από τις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar, χρησιμοποιώντας ως επί το πλείστο τις λέξεις – κλειδιά: “preterm birth”, “preterm labor”, “IVF / ICSI”, “ART”, “assisted reproductive technology”, “preterm rupture of membranes”, “in vitro fertilization”. Από την αναζήτηση πραγματοποιήθηκε συλλογή και αξιολόγηση ενός αξιοσημείωτου αριθμού άρθρων, όπου από το σύνολό τους επιλέχθηκαν για ενδελεχή ανάλυση τα άρθρα, των οποίων ο τίτλος ή / και η περίληψή τους ήταν συναφή με τις συγκεκριμένες λέξεις – κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση.

Αποτελέσματα – Συμπεράσματα: Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 6 αναδρομικές μελέτες – κοόρτης καθώς και 1 συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση. Σύμφωνα με τα ευρήματα της ανασκόπησης επιδεικνύεται ότι η επίπτωση του πρόωρου τοκετού είναι αυξημένη σε νεογνά που συλλαμβάνονται μέσω των διαδικασιών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με νεογνά με αυτόματη σύλληψη. Ας σημειωθεί ότι η αυξημένη επίπτωση είναι ανεξάρτητη από την επιλεγμένη μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, αρκετοί παράγοντες, όπως η κρυοσυντήρηση των εμβρύων, το μέσο καλλιέργειας, καθώς και η in vitro καλλιέργεια έως το στάδιο της βλαστοκύστης, μπορεί να σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό σε ζευγάρια που συλλαμβάνουν με ART μέσω κύκλων IVF / ICSI / IUI. Επίσης, σημαντική είναι και η επίδραση της διέγερσης των ωοθηκών στην έκβαση της ART, με το ρυθμό πρόωρου τοκετού σε διεγερμένους

κύκλους να είναι σημαντικά υψηλότερος τόσο στους κύκλους IVF / ICSI όσο και στους κύκλους IUI.

Abstract

Background: Assisted reproductive technology is a complex medical procedures for the treatment of infertility in which male and female gametes are manipulated, in vitro, to achieve conception. Although ART can help infertile couples to achieve pregnancy, it presents a major public health challenge due to its reported associations with adverse perinatal outcomes such as preterm birth.

Aim: The purpose of this paper was to investigate the risk of preterm birth among pregnant women who conceived with the help of assisted reproductive technology.

Materials and method: Recent scientific articles and studies were searched from PubMed and Google Scholar databases, mostly using the **keywords:** “preterm birth”, “preterm labor”, “IVF / ICS”, “ART”, "assisted reproductive technology", "preterm rupture of membranes", "in vitro fertilization". From the search, a remarkable number of articles were collected and evaluated, where the articles whose titles and/or abstracts were relevant to the specific keywords used for the search were selected for thorough analysis.

Results – Conclusions: In total, 6 retrospective cohort studies, and 1 systematic review and post-analysis were included. According to the findings of the review it is shown that the incidence of preterm birth is increased in newborns conceived through assisted reproduction procedures compared to newborns conceived spontaneously. It should be noted that the increased incidence is independent of the chosen method of assisted reproduction. According to some studies, several factors such as cryopreservation of embryos, culture medium as well as in vitro culture up to the blastocyst stage may be associated with preterm birth in couples conceiving with ART through IVF / ICSI / IUI cycles. Also important is the effect of ovarian stimulation on the outcome of ART, with the rate of premature birth in stimulated cycles being significantly higher in both IVF / ICSI cycles and IUI cycles.

Εισαγωγή

Η τεχνολογία της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology, ART) είναι βασικό συστατικό της θεραπείας της υπογονιμότητας. Το κοινωνικό στίγμα της έλλειψης παιδιών μπορεί να οδηγήσει σε απομόνωση και εγκατάλειψη των γυναικών (van Balen & Bos, 2009). Η ART, η οποία περιλαμβάνει την εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization, IVF) και την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου ή μικρογονιμοποίηση (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI), αντιπροσωπεύει περίπου το 1 – 2% όλων των κύσεων, παγκοσμίως, και έως και το 7% σε ορισμένες χώρες (Wyns et al., 2020). Ωστόσο, η ART είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου πρόωρου τοκετού, τόσο σε χώρες υψηλού εισοδήματος όσο και σε χώρες χαμηλού – μεσαίου εισοδήματος, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου εφαρμόζεται μεταφορά ενός μόνο εμβρύου (Single Embryo Transfer, SET) (Cavoretto et al., 2018). Παράλληλα, η χρήση θεραπείας γονιμότητας χωρίς εξωσωματική γονιμοποίηση (Non – IVF Fertility Treatment, NIFT), η οποία περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων διέγερσης των ωοθηκών, αντιπροσωπεύει περίπου το 3 – 7% των γεννήσεων (Legro et al., 2020). Αν και τα περισσότερα παιδιά που συλλαμβάνονται μέσω ART ή NIFT είναι υγιή και αναπτύσσονται φυσιολογικά, οι αναφορές δυσμενών νεογνικών εκβάσεων είναι ανησυχητικές, κυρίως με διπλάσια και τριπλάσια αύξηση των πρόωρων τοκετών (Fineman et al., 2023). Ο πρόωρος τοκετός είναι ο πιο σημαντικός προγενετικός παράγοντας νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, παγκοσμίως, και αντιπροσωπεύει έως και το 10% όλων των γεννήσεων (Li et al., 2022; Taylor & O’ Shea, 2022). Είναι γνωστό ότι διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με την ART προδιαθέτουν πρόωρο τοκετό, όπως η υψηλή συχνότητα πολλαπλών κύσεων, οι μητρικές συννοσηρότητες που περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης και τις υπερτασικές διαταραχές της κύησης, το μέσο καλλιέργειας, η in vitro καλλιέργεια έως το στάδιο της βλαστοκύστης, καθώς και η κρυοσυντήρηση των εμβρύων (Li et al., 2022; Sanders et al., 2022; Stern et al., 2022).

ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο: Πρόωρος τοκετός

1.1 Ορισμός

Ο πρόωρος τοκετός συμβαίνει πριν από την 37^η εβδομάδα της κύησης (Slattery, 2002). Ο πρόωρος τοκετός κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε πρώιμο και όψιμο πρόωρο τοκετό. Ως πρώιμος πρόωρος τοκετός ορίζεται ο τοκετός πριν από τις 33 εβδομάδες κύησης και ως όψιμος πρόωρος τοκετός ορίζεται ο τοκετός μεταξύ της 34^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας κύησης (Suman & Lutther, 2024). Ο Πίνακας 1.1 δείχνει πιο αναλυτικά τις κατηγορίες του πρόωρου τοκετού (Goldenberg & Culhane, 2005).

Category	Gestational (weeks)
Extremely preterm	<28
Very preterm	28-32
Moderate preterm	32-37
Early moderate preterm	32-34
Late moderate preterm	34-37

Πίνακας 1. 1: Κατηγορίες πρόωρου τοκετού. Πηγή: Goldenberg & Culhane, 2005

1.2 Υπόβαθρο

Οι πρόωροι τοκετοί συμβάλλουν σε περισσότερο από 50% της μακροχρόνιας νοσηρότητας και το 75% της περιγεννητικής θνησιμότητας. Τα πρόωρα νεογνά είναι πιο επιρρεπή σε αναπνευστικά, γαστρεντερικά και γνωστικά προβλήματα. Η αύξηση των πρόωρων τοκετών οφείλεται κυρίως σε πολύδυμες κύσεις που προκαλούνται από τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies, ARTs), καθώς και σε μονήρεις κύσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (Khandre, Potdar & Keerti, 2022).

1.3 Αιτιολογία

Δεδομένου ότι είναι αδύνατο να εντοπιστεί ένας ακριβής μηχανισμός, έχουν αναζητηθεί παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τον πρόωρο τοκετό αλλά όχι απαραίτητα με την αιτιολογική οδό (Armstrong, 2007). Η ηλικία της μητέρας (< 18 ή > 40 ετών), η πρόωμη – πρόωρη ρήξη των μεμβρανών (Preterm Premature Rupture of the Membranes, PPRM), η λοίμωξη, η μητροπλακουντιακή ισχαιμία ή αιμορραγία, η κολπική αιμορραγία, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI), το ιστορικό πρόωρου τοκετού ή αποβολής, η κακή διατροφή, η αποκόλληση του πλακούντα, η ανεπαρκής προγεννητική φροντίδα, η χρήση ουσιών, το κάπνισμα, το στρες, το ολιγοϋδράμνιο, το πολυϋδράμνιο, ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Fetal Growth Restriction, FGR), οι εμβρυϊκές ανωμαλίες, καθώς και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι ορισμένοι παράγοντες που συμβάλλουν στον πρόωρο τοκετό (Cnattingius et al., 2013; Sfakianaki & Norwitz, 2006).

Η PPRM αναφέρεται στην αυτόματη ρήξη των μεμβρανών που συμβαίνει πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης και επηρεάζει περίπου το 3% όλων των κυήσεων. Η ρήξη των μεμβρανών μπορεί να είναι είτε φυσιολογική είτε παθολογική. Παρόλο που η προέλευση είναι συνήθως ασαφής, η ασυμπτωματική ενδοαμνιακή λοίμωξη έχει συσχετιστεί συχνότερα με PPRM, ειδικά σε πρώιμες ηλικίες κύησης (Goldenberg et al., 2006). Άλλες αιτίες που συμβάλλουν στη PPRM περιλαμβάνουν το μικρό μήκος του τραχήλου της μήτρας, την αιμορραγία κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης, τον χαμηλό BMI, τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το κάπνισμα και τη χρήση παράνομων φαρμάκων. Τυπικά, περίπου το 50% των εγκύων γυναικών με PPRM γεννούν εντός μίας εβδομάδας από τη ρήξη των μεμβρανών (Suman & Lutther, 2024). Επειδή οι μεμβράνες τυπικά χρησιμεύουν ως φραγμός στη μόλυνση, η ενδομήτρια λοίμωξη και ο πρόωρος τοκετός είναι συχνές επιπλοκές της PPRM (Saigal & Doyle, 2008). Μεταξύ των πιο συχνών νεογνικών επιπλοκών του πρόωρου τοκετού συγκαταλέγονται η αναπνευστική δυσχέρεια, η σήψη, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Η PPRM με ενδομήτρια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε νευροαναπτυξιακή έκπτωση και αυξημένο κίνδυνο βλάβης της λευκής ουσίας του εγκεφάλου του νεογνού (Suman & Lutther, 2024).

1.4 Παθοφυσιολογία

Τρία κύρια συστατικά συμβάλλουν στον τοκετό: οι αλλαγές του τραχήλου της μήτρας, οι επίμονες συστολές της μήτρας και η ενεργοποίηση του φθαρτού (decidua) και των μεμβρανών. Η διαφορά μεταξύ του τελειόμηνου και πρόωρου τοκετού είναι ότι ο πρώτος συμβαίνει μέσω μιας φυσιολογικής διαδικασίας και ο δεύτερος είναι παθολογικός (Suman & Lutther, 2024).

Ένα από τα βασικά παθολογικά συμβάντα που συμβαίνουν στον πρόωρο τοκετό είναι το σύνδρομο ενδομήτριας φλεγμονώδους απόκρισης του εμβρύου (Fetal Inflammatory Response Syndrome, FIRS) που εμπλέκει συστηματική φλεγμονή και αύξηση της εμβρυϊκής ιντερλευκίνης – 6 (Interleukin – 6, IL – 6) στο πλάσμα, ως απόκριση σε ένα ερέθισμα, όπως η χοριοαμνιονίτιδα (Gotsch et al., 2007). Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ένα σήμα αποστέλλεται από τον υποθάλαμο του εμβρύου που οδηγεί στην έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (Corticotropin Releasing Hormone, CRH), η οποία διεγείρει την απελευθέρωση της φλοιοπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) και, ως εκ τούτου, επάγει την παραγωγή κορτιζόλης από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια. Η κορτιζόλη, με τη σειρά της, διεγείρει την ενεργοποίηση της οδού του τοκετού. Μια εισροή φλεγμονωδών κυττάρων στο στρώμα του τραχήλου της μήτρας συμβάλλει στην απελευθέρωση παραγόντων, όπως οι προσταγλανδίνες και οι κυτοκίνες, οι οποίες είναι γνωστό ότι διεγείρουν την ωρίμανση του τραχήλου της μήτρας. Οι εν λόγω αλλαγές δύναται να επηρεάσουν τις δομές των γλυκοζαμινογλυκανών και του κολλαγόνου· απαραίτητα στοιχεία των ιστών του τραχήλου της μήτρας. Ας σημειωθεί ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη διεγείρουν και αναστέλλουν την αποικοδόμηση του κολλαγόνου, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η προγεστερόνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της ωρίμανσης. Από κοινού και οι δύο ορμόνες εμπλέκονται στην υπέρ – ρύθμιση των πρωτεϊνών της κονεξίνης – 43 που συμβάλλουν στη διαδικασία του τοκετού (Suman & Lutther, 2024).

Επιπλέον, οι συστολές είναι ένα αναπόσπαστο στοιχείο του τοκετού, με τον νευρικό έλεγχο να συμβάλλει στην αλλαγή των ασυντόνιστων συστολών σε συντονισμένες συστολές της μήτρας. Η ωκυτοκίνη διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στον κirkάδιο ρυθμό αυτών των συστολών. Τέλος, μέρος της διαδικασίας του τοκετού αποτελεί και η αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, η οποία αξιολογείται με την ανίχνευση εμβρυϊκής ινωδονεκτίνης στις τραχηλικοκολπικές εκκρίσεις. Όταν

ανιχνεύεται μεταξύ της 22^{ης} και 37^{ης} εβδομάδας κύησης, υποδηλώνει διαταραχή της διασύνδεσης μεταξύ του χορίου και του φθαρτού (decidual – chorionic interface) και αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Suman & Lutther, 2024).

1.5 Επιπτώσεις

1.5.1 Ρύθμιση θερμοκρασίας

Ως γνωστό, η θερμοκρασία του σώματος ρυθμίζεται με μηχανισμούς παραγωγής και αποβολής θερμότητας. Κατά τη περιγεννητική περίοδο, η ρύθμιση της θερμοκρασίας εξαρτάται από την ηλικία κύησης και τη μεταγεννητική ηλικία, το βάρος γέννησης και τις κλινικές καταστάσεις του νεογνού (Machado et al., 2021). Η απώλεια θερμότητας στα νεογνήματα πραγματοποιείται μέσω μεταγωγής, εξάτμισης, συναγωγής, μεταφοράς ή / και ακτινοβολίας. Η εξάτμιση αναφέρεται στην απώλεια θερμότητας μέσω της εξάτμισης του νερού από την αναπνευστική οδό και το δέρμα, ενώ η συναγωγή αναφέρεται στην απώλεια θερμότητας από το σώμα σε ένα πιο κρύο περιβάλλον. Με τη μεταγωγή, η θερμότητα διαχέεται μέσω άμεσης επαφής με πιο ψυχρά στερεά αντικείμενα. Ελλείψει άμεσης επαφής με ένα πιο κρύο αντικείμενο, η μέθοδος καλείται ακτινοβολία (Baumgart & Chandra, 2011).

Η μεγάλη αναλογία επιφάνειας δέρματος προς μάζα σώματος στα νεογνά συμβάλλει σε μία μεγάλη περιοχή για απώλεια θερμότητας (έως και 20%). Ο πρόωρος τοκετός οδηγεί σε πιο λεπτό δέρμα, με λιγότερες σφιχτές συνδέσεις και ένα λεπτότερο στρώμα υποδόριου λίπους. Με αυτό τον τρόπο διακυβεύεται η μόνωση και εμφανίζεται μεγαλύτερη απώλεια θερμότητας λόγω εξάτμισης. Το πρόωρο βρέφος ανταποκρίνεται με θερμογένεση, απουσία ριγών, με την κατανάλωση οξυγόνου (έως και 25% της συνολικής κατανάλωσης οξυγόνου) (Nakayama, 2010).

1.5.2 Ρύθμιση γλυκόζης

Υπογλυκαιμία

Το έμβρυο βρίσκεται σε αναβολική κατάσταση, με την γλυκογένεση και τη λιπογένεση να προάγονται από τις υψηλές ενδογενείς συγκεντρώσεις εμβρυϊκού γλυκογόνου και ινσουλίνης. Μετά τον τοκετό, αλλαγές στις συγκεντρώσεις διαφόρων ορμονών συμβάλλουν στη γλυκονεογένεση, τη γλυκογονόλυση και τη λιπόλυση

(παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης, των κατεχολαμινών πλάσματος και του γλυκαγόνου, και μείωση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης) για την παροχή ενέργειας στο νεογέννητο (Riviere, McKinlay & Bloomfield, 2016). Επιπρόσθετα, μετά τον τοκετό, μειώνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης, με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος να φτάνουν περίπου τα 55 – 60 mg / dL (Stanley et al., 2015). Ας σημειωθεί ότι μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία (~ 15% σε πρόωρα βρέφη), η οποία συμβάλλει σε αυξημένο αναπτυξιακό κίνδυνο, κυρίως λόγω της ανεπαρκούς αποθήκευσης λίπους, πρωτεϊνών και γλυκογόνου (Riviere, McKinlay & Bloomfield, 2016). Σε περιπτώσεις εξάντλησης του γλυκογόνου, για την κάλυψη των μεταβολικών απαιτήσεων των νεογνών, προάγεται η λιπόλυση, είτε με την παραγωγή γλυκερόλης είτε κετονοσωμάτων. Ωστόσο, σε πρόωρα βρέφη παρατηρείται περιορισμός της λιπόλυσης και της κέτωσης κυρίως λόγω της απώλειας λίπους στον λιπώδη ιστό (Hyman, Novoa & Holzman, 2011).

Υπεργλυκαιμία

Τα πρόωρα βρέφη, και ειδικά εκείνα με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία, με τους υψηλότερους αριθμούς να παρατηρούνται σε βρέφη που λαμβάνουν ενδοφλέβια γλυκόζη ή έχουν περιορισμένη ανάπτυξη. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία επηρεάζει έως το $\geq 80\%$ όλων των βρεφών με σωματικό βάρος < 1.500 g. Μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων της υπεργλυκαιμίας συγκαταλέγονται η σχετιζόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη (αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών, αυξητικής ορμόνης, κορτιζόλης), η αδυναμία αναστολής της γλυκονεογένεσης, η ελαττωματική επεξεργασία της προ – ινσουλίνης και η καθυστερημένη έκκριση. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της υπερωσμωτικότητας, της οσμωτικής διούρησης, της αφυδάτωσης και της πιθανής ενδοκρανιακής αιμορραγίας και πρόσθετες επιδράσεις στην ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη (Hyman, Novoa & Holzman, 2011; Wassner & Modi, 2013).

1.5.3 Αναπνευστική λειτουργία

Κατά την ενδομήτρια ανάπτυξη παρατηρούνται σημαντικές δομικές αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα (Friedrich, Corso & Jones, 2005):

- 16^η εβδομάδα κύησης: σχηματισμός αεραγωγών
- 16^η – 24^η εβδομάδα κύησης: αύξηση διαμετρήματος αεραγωγών
- 24^η – 36^η εβδομάδα κύησης: αύξηση προ – κυψελοειδών αεραγωγών, ανάπτυξη βρογχιολίων και σχηματισμός κυψελίδων
- 28^η εβδομάδα κύησης: ανάπτυξη κυψελίδων
- 34^η εβδομάδα κύησης: σύνθεση πνευμονικής επιφανειοδραστικής ουσίας, η οποία μειώνει την επιφανειακή τάση στις κυψελίδες, επιτρέποντάς τες να παραμείνουν διογκωμένες. Η ανεπάρκεια ή η δυσλειτουργία της πνευμονικής επιφανειοδραστικής ουσίας μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (Respiratory Distress Syndrome, RDS (Davis & Mychaliska, 2013)

Η άπνοια της προωρότητας εμφανίζεται περίπου στο 85% των πρόωρων νεογνών (< 34 εβδομάδες κύησης). Η άπνοια, η οποία προκύπτει κυρίως λόγω ανωριμότητας των μηχανισμών ελέγχου της κεντρικής αναπνοής (υποξία, μειωμένη ευαισθησία στο CO₂) και από μια υπερβολική προστατευτική απόκριση στη διέγερση του λάρυγγα, ορίζεται η διακοπή της αναπνοής για > 15 – 20 δευτερόλεπτα και μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία ή διακοπή λειτουργίας των αναπνευστικών μυών και την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών (Atik et al., 2017).

1.5.4 Ανοσοποιητικό σύστημα

Η μήτρα δημιουργεί ένα προστατευμένο και αποστειρωμένο περιβάλλον εντός του οποίου αναπτύσσεται το έμβρυο, και κατά επέκταση το ανοσοποιητικό του σύστημα. Ως εκ τούτου, η αντιγονική έκθεση και η επακόλουθη ανοσολογική ικανότητα του νεογνού αναπτύσσεται εντός του πρώτου τριμήνου μετά τον τοκετό (Marodi, 2006). Το πιο σημαντικό σύστημα της έμφυτης ανοσίας είναι το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο πιθανότατα συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος (Newman & McGrath, 2010). Η κύρια διαφορά μεταξύ υγιών τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών, είναι ότι στα πρώτα το σύστημα συμπληρώματος είναι ήδη υπό ανάπτυξη, κάτι που δεν ισχύει για τα πρόωρα

βρέφη. Ως εκ τούτου, η προωρότητα καθιστά τα νεογνά περισσότερο ευπαθή σε ενδοκυτταρικά παθογόνα που προκαλούν λοιμώξεις στη μήτρα (κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας του τοκετού) προκαλώντας έμφυτες ανοσοαποκρίσεις (Marodi, 2006). Παράλληλα στα πρόωρα βρέφη παρατηρείται προσωρινή μείωση της ρυθμιστικής λειτουργικότητας των Τ κυττάρων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση ή υπέρ – ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης (Mukhopadhyay et al., 2014).

1.5.5 Λειτουργία επινεφριδίων

Κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης, η μείωση της μητρικής κορτιζόλης διεγείρει την παραγωγή ACTH οδηγώντας σε υπερτροφία των επινεφριδίων του εμβρύου. Επομένως, η παραγωγή κορτιζόλης είναι αδύνατη πριν από τις 30 εβδομάδες κύησης, όταν τα υψηλότερα επίπεδα ACTH διεγείρουν την ανάπτυξη του φλοιού των επινεφριδίων (Riviere, McKinlay & Bloomfield, 2017). Η κορτιζόλη προάγει την επαγωγή πεπτικών ενζύμων, την έκκριση γαστρίνης στο έντερο, την παραγωγή γαστρικού οξέος και την ανάπτυξη του εντερικού βλεννογόνου, καθώς επίσης συμμετέχει στην ωρίμανση των νεφρών. Ως εκ τούτου, κυρίως στις πρώτες δύο εβδομάδες μετά τον τοκετό, τα πρόωρα βρέφη επιδεικνύουν ελλιπή απόκριση στο στρες, η οποία φαίνεται να εμφανίζεται κυρίως στα επινεφρίδια (ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων) (Hyman, Novoa & Holzman, 2011; Riviere, McKinlay & Bloomfield, 2017).

1.5.6 Νεφρική λειτουργία

Η ανάπτυξη των νεφρών ξεκινάει από την 9^η εβδομάδα κύησης, ενώ η ανάπτυξη των νεφρών εμφανίζεται στο τρίτο τρίμηνο, φθάνοντας σε αριθμό ενήλικων νεφρώνων στις 36 εβδομάδες κύησης. Ως εκ τούτου, μετά τη γέννηση, τα πρόωρα βρέφη μπορεί να μην επιδεικνύουν φυσιολογική νεφρογένεση ή φυσιολογικό αριθμό νεφρώνων, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη (Riviere, McKinlay & Bloomfield, 2017). Παράλληλα, σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, η νεφρική αιματική ροή έχει βρεθεί να είναι στα $\sim 20 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$, σε σύγκριση με $45 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ και $83 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ σε νεογνά που γεννήθηκαν μετά την 35^η εβδομάδα κύησης και σε τελειόμηνα νεογνά, αντίστοιχα. Λόγω του περιορισμού της νεφρικής αιματικής ροής και, κατά επέκταση, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, τα πρόωρα βρέφη – έχουν

περιορισμένη ικανότητα διαχείρισης της υπερφόρτωσης υγρών (Sulemanji & Vakili, 2013).

1.5.7 Ηπατική λειτουργία

Το ήπαρ είναι υπεύθυνο για αρκετές κρίσιμες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού διατροφικών ενώσεων, της ρύθμισης της γλυκόζης αίματος, της παραγωγής παραγόντων πήξης και πρωτεϊνών ορού, της σύνθεσης χολής και του βιομετασχηματισμού ξενοβιοτικών και ενδογενών μεταβολικών υποπροϊόντων. Εντός της μήτρας, υπάρχει μία εξάρτηση του εμβρύου από τη λειτουργία του ήπατος της μητέρας, έως ότου λίγο μετά τη γέννηση, δεδομένης της ανωριμότητας της ηπατικής λειτουργίας του νεογνού. Σε αντίθεση με τα τελειόμηνα νεογνά, τα πρόωρα βρέφη επιδεικνύουν σοβαρές μακροπρόθεσμες συνέπειες, όπως χολόσταση, υπογλυκαιμία, αιμορραγία, υπερχολερυθριναιμία, χολόσταση και διαταραχή του μεταβολισμού των φαρμάκων (Grijalva & Vakili, 2013).

1.6 Διάγνωση

1.6.1 Ιστορικό και φυσική εξέταση

Ο πρόωρος τοκετός διαγιγνώσκεται κυρίως από το ιστορικό, τα συμπτώματα και τη φυσική εξέταση. Εάν δεν υπάρχει υπερηχογράφημα αρχόμενης κύησης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί βιομετρία του εμβρύου. Τα μητρικά ζωτικά σημεία, ο καρδιακός ρυθμός του εμβρύου και η εκτίμηση των συστολών της μήτρας (συχνότητα, διάρκεια και ένταση) είναι πολύ σημαντικά για την αξιολόγηση. Η φυσική εξέταση πραγματοποιείται για την εκτίμηση της ευαισθησίας της κοιλιάς, του μεγέθους και της θέσης του εμβρύου. Η εξέταση του τραχήλου της μήτρας μπορεί να εντοπίσει ασυμπτωματική διαστολή και εξάλειψη του τραχήλου της μήτρας. Τα συμπτώματα του πρόωρου τοκετού περιλαμβάνουν τακτικές συστολές πριν από την ηλικία κύησης που σχετίζονται με αλλαγή του τραχήλου της μήτρας, και μπορεί να συνοδεύονται από πυελική πίεση, κράμπες, υδαρείς κολπικές εκκρίσεις και οσφυαλγία. Εάν η διαστολή του τραχήλου της μήτρας είναι τουλάχιστον 2 ή 3 cm σε λιγότερο από 34 εβδομάδες, τότε η ασθενής είναι πολύ πιθανό να γεννήσει πρόωρα. Ένας άλλος δείκτης είναι ο βραχύς τράχηλος όπως εκτιμάται με διακολπικό υπερηχογράφημα. Το φυσιολογικό μήκος του τραχήλου της μήτρας είναι 35 – 48 mm. Ο βραχύς τράχηλος της μήτρας

ορίζεται ως μήκος του τραχήλου της μήτρας < 25 mm στις 16 – 24 εβδομάδες κύησης (Ο' Hara, Zelesco & Sun, 2013).

1.6.2 Εκτίμηση

Εάν υπάρχει υποψία PPRM, η διάγνωση περιλαμβάνει εξέταση με διαστολέα για την απεικόνιση του αμνιακού υγρού που διέρχεται από το τραχηλικό κανάλι και συσσωρεύεται στον κόλπο. Επίσης, η εξέταση του pH των κολπικών εκκρίσεων μπορεί να υποδεικνύει ρήξη των μεμβρανών. Ας σημειωθεί ότι, το pH του αμνιακού υγρού κυμαίνεται από 7,1 έως 7,3. Πρόσθετα, παρατηρείται απελευθέρωση εμβρυϊκής φимπρονεκτίνης, η οποία αντιπροσωπεύει έναν δείκτη πρόωρου τοκετού. Ωστόσο, αποτελεί μια ειδική αλλά όχι ευαίσθητη εξέταση. Εάν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, τότε είναι ενδεικτικό μιας άθικτης μεμβράνης, αλλά εάν είναι θετικό, δεν σημαίνει απαραίτητα πρόωρη ρήξη των μεμβρανών (Suman & Lutther, 2024).

Τέλος, η εργαστηριακή αξιολόγηση μπορεί να βοηθήσει στην ανάδειξη της αιτιολογίας του πρόωρου τοκετού και στην καθοδήγηση της διαχείρισής του. Πιο συγκεκριμένα, συνιστάται καλλιέργεια ούρων, καθώς η ασυμπτωματική βακτηριουρία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, σε ασθενείς με κατάχρηση ουσιών, συνιστάται ο έλεγχος φαρμάκων στα ούρα, καθώς υπάρχει σχέση μεταξύ της χρήσης κοκαΐνης και της αποκόλλησης του πλακούντα. Ο έλεγχος της εμβρυϊκής φимпρονεκτίνης είναι απαραίτητος για γυναίκες < 34 εβδομάδων κύησης, με διαστολή τραχήλου της μήτρας < 3 cm και με μήκος τραχήλου της μήτρας 20 – 30 mm μέσω διακολπικού υπερηχογραφήματος. Τέλος, ο έλεγχος με καλλιέργεια κολπικού υγρού για σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις μπορούν να συμβάλουν στην αιτιολογία του πρόωρου τοκετού (Suman & Lutther, 2024).

1.7 Διαχείριση – Αντιμετώπιση

Η διαχείριση εφαρμόζεται με βάση την ηλικία κύησης στην οποία η μητέρα εμφανίζεται στο νοσοκομείο. Στις > 34 εβδομάδες, πραγματοποιείται εισαγωγή. Μετά από παρακολούθηση για 4 – 6 ώρες, εάν δεν έχει προοδευτική διαστολή του τραχήλου της μήτρας, δεν εντοπίζονται σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας και έχουν αποκλειστεί οι επιπλοκές, μπορεί να δοθεί εξιτήριο, παράλληλα με παρακολούθηση σε 1 – 2 εβδομάδες εάν δεν εμφανιστούν πρόσθετα σημεία και συμπτώματα πρόωρου τοκετού ή άλλες ανησυχίες. Ας σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού με άθικτες μεμβράνες, χρησιμοποιούνται τοκολυτικά φάρμακα για έως και 48 ώρες για την αναστολή του τοκετού (Haas et al., 2009). Τυπικά, τα τοκολυτικά φάρμακα λαμβάνονται μεταξύ της 22^{ης} και 34^{ης} εβδομάδας κύησης και μόνο όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Στα τοκολυτικά φάρμακα περιλαμβάνονται (Suman & Lutther, 2024):

- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου: προτιμάται η νιφεδιπίνη καθώς επιδεικνύει λιγότερες παρενέργειες από άλλα φάρμακα
- Βήτα αδρενεργικά: ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος βήτα – 2 αγωνιστής είναι η ριτοδρίνη, η οποία χρησιμοποιείται σε πρόωρο τοκετό και η τερβουταλίνη, η οποία χρησιμοποιείται μόνο σε ταχυσυστολία
- Αναστολείς COX: η ινδομεθακίνη είναι ασφαλέστερη εάν χορηγηθεί έως 48 ώρες, ενώ απαγορεύεται μετά την 32^η εβδομάδα κύησης γιατί υπάρχει κίνδυνος πρόωρης σύγκλησης του βοτάλγιου πόρου

Οι αντενδείξεις για τη χρήση τοκολυτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν σοβαρή προεκλαμψία, ενδομήτρια θνησιγένεια, θανατηφόρα εμβρυϊκή ανωμαλία, χοριοαμνιονίτιδα, αιμορραγία και σημαντική καρδιακή νόσο της μητέρας (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins, 2016).

Παράλληλα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανταγωνιστές της ωκυτοκίνης, ουσίες οι οποίες μπλοκάρουν τους υποδοχείς της ωκυτοκίνης, αναστέλλοντας τις επιδράσεις της. Αυτοί περιλαμβάνουν:

- Ατοσιμπάνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αναστολή των πρόωρων τοκετών στη διάρκεια της κύησης
- Βαζοπρεσίνη, η οποία μπορεί να ανταγωνιστεί τους υποδοχείς της ωκυτοκίνης, καθώς έχει παρόμοια δράση

- Ορισμένα αγγειοσυσπαστικά, όπως η τελιπρεσίνη, τα οποία επηρεάζουν την αγγειοσυστολή και αναστέλλουν τις δράσεις της ωκυτοκίνης

Από τη στιγμή που οι μεμβράνες έχουν διαρρηχθεί, η κύηση τυπικά δεν μπορεί να παραταθεί αρκετά για περαιτέρω ενδομήτρια ανάπτυξη και ωρίμανση. Ωστόσο, η κατάλληλη θεραπεία μπορεί να μειώσει τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Suman & Lutther, 2024):

- Μεταφορά της εγκύου σε νοσοκομείο με προηγμένες εγκαταστάσεις μαιευτικής και νεογνικής φροντίδας
- Χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών κατά τον τοκετό για την πρόληψη των λοιμώξεων
- Προγεννητική χορήγηση στεροειδών στη μητέρα για τη μείωση της εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας
- Χορήγηση θεικού μαγνησίου, το οποίο έχει και τοκολυτική δράση, σε πρόωρο τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες για νευροπροστασία

Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τη γέννηση, η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου (Delayed Cord Clamping, DCC) μπορεί να είναι επωφελής για τα πρόωρα βρέφη. Η DCC έχει συσχετιστεί με υψηλότερο αιματοκρίτη, υψηλή διαστολική αρτηριακή πίεση, υψηλότερο όγκο αίματος στην κυκλοφορία και χαμηλότερο ρυθμό ανάνηψης (Suman & Lutther, 2024).

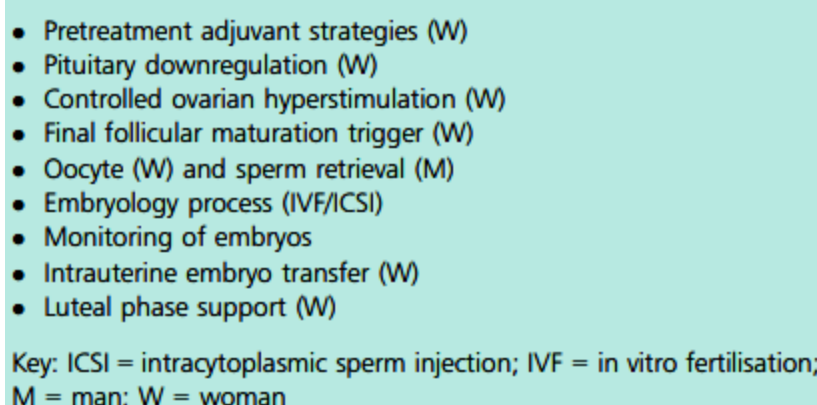
Κεφάλαιο 2^ο: Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

2.1 Υπόβαθρο

Η ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology, ART) περιλαμβάνει όλες τις θεραπείες και τις τεχνικές που περικλείουν τον *in vitro* χειρισμό των ανθρώπινων γαμετών ή εμβρύων με σκοπό την επίτευξη κύησης (Zegers – Hochschild et al., 2009). Περίπου ένα στα επτά ζευγάρια ετεροφυλόφιλων βιώνουν καθυστερημένη σύλληψη παρά την τακτική σεξουαλική επαφή χωρίς προστασία, για περισσότερο από 12 μήνες (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013). Ο αριθμός των κύκλων ART έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που οφείλεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων, όπως η επέκταση των ενδείξεων για ART, η ανάπτυξη νέων τεχνικών, η προθυμία των ζευγαριών να ζητήσουν συμβουλές και η αυξημένη πρόσβαση σε οικονομικά προσιτή θεραπεία. Ένας κύκλος θεραπείας ART αποτελείται από έναν αριθμό περίπλοκων βημάτων και ένα καλό αναπαραγωγικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη κατάλληλη διαχείριση καθενός από αυτά τα βήματα (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

2.2 Συστατικά ενός κύκλου θεραπείας ART

Τα κοινά βήματα ενός κύκλου ART παρατίθενται στον Πίνακα 2.1 (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).



• Pretreatment adjuvant strategies (W) • Pituitary downregulation (W) • Controlled ovarian hyperstimulation (W) • Final follicular maturation trigger (W) • Oocyte (W) and sperm retrieval (M) • Embryology process (IVF/ICSI) • Monitoring of embryos • Intrauterine embryo transfer (W) • Luteal phase support (W) Key: ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in vitro fertilisation; M = man; W = woman
--

Πίνακας 2. 1: Βήματα ενός κύκλου ART. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018

2.3 Επικουρικές στρατηγικές προ – ART

Έχουν προταθεί και εφαρμοστεί διάφορες προ – ART στρατηγικές από πολλούς κλινικούς ιατρούς με σκοπό τη βελτίωση των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

2.3.1 Ορμονική θεραπεία

Η ορμονική προ – θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για τη διευκόλυνση του χρονισμού των κύκλων ART. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ESHRE (2022) συνιστούν τη χρήση ορμονικής θεραπείας με ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin – Releasing Hormone, GnRH) 3 – 6 μήνες πριν από την ART για τη βελτίωση των πιθανοτήτων κύησης, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Μια ανασκόπηση της Cochrane που αξιολόγησε την επίδραση της ορμονικής θεραπείας πριν από την ART στην καταστολή της γοναδικής λειτουργίας σε γυναίκες με υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση έδειξε ότι η προ – θεραπεία με έναν αγωνιστή GnRH για μια περίοδο 3 – 6 μηνών αύξησε τις πιθανότητες κλινικής κύησης περισσότερο από 4 φορές (ESHRE Guideline Endometriosis, 2022).

2.3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση της παθολογίας της πυέλου

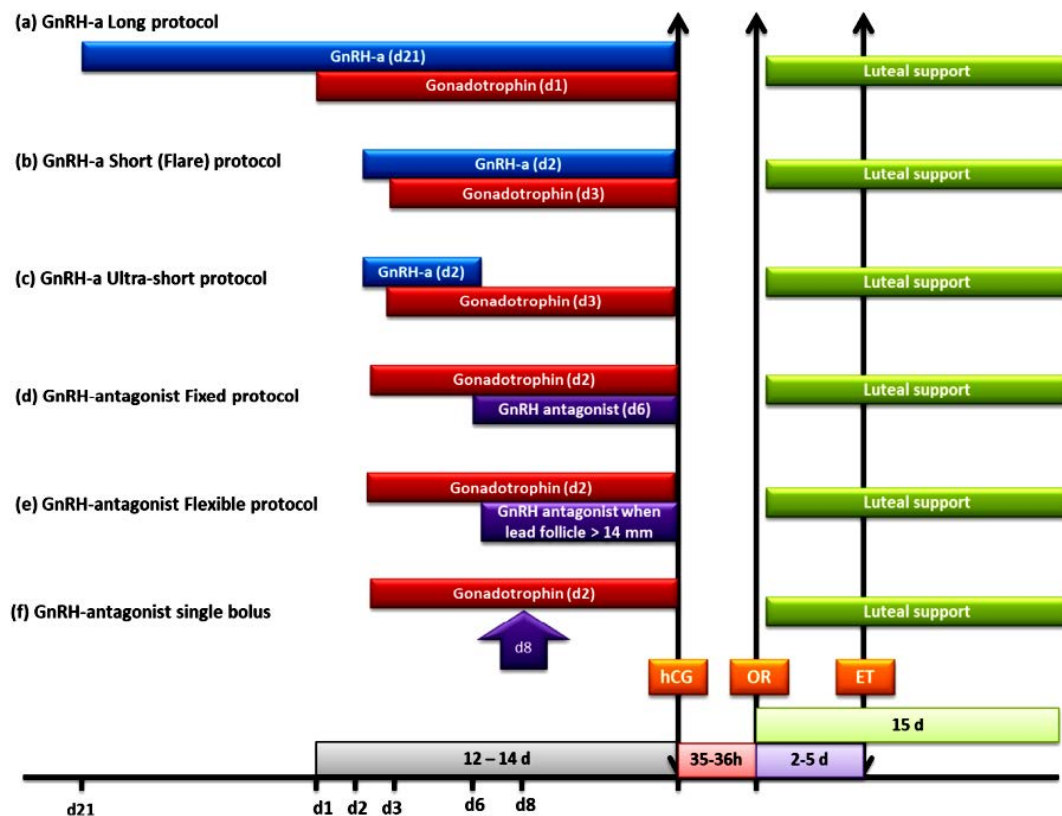
Οι παθολογίες της πυέλου, όπως η υδρόσάλπιγγα, η ενδομητρίωση, τα λειομνώματα, οι ανωμαλίες της μήτρας και οι ενδομήτριες συμφύσεις, μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη γονιμότητα και την επιτυχία της ART. Οι Suresh και Narvekar εξέτασαν τα διαθέσιμα στοιχεία και έκαναν συστάσεις ορθής πρακτικής σχετικά με το ρόλο των προ – ART χειρουργικών επεμβάσεων για αυτές τις αναπαραγωγικές παθήσεις (Πίνακας 2.2) (Suresh & Narvekar, 2013).

Pathology	Recommendation
Hydrosalpinx	Salpingectomy as first line; proximal tubal occlusion for complex surgical cases
Uterine septum	Hysteroscopic septoplasty
Intramural fibroid	Myomectomy for cavity-distorting fibroid or size >50 mm
Submucous fibroid	Myomectomy
Subserous fibroid	Conservative management
Polyps	Polypectomy
Intrauterine adhesions	Adhesiolysis
Superficial endometriosis	Laparoscopic treatment
Deep infiltrating endometriosis	Surgery for symptom relief only
Endometrioma	Surgery if size >40 mm
Recurrent endometriosis	Surgery for symptom relief only

Πίνακας 2. 2: Σύνοψη συστάσεων για χειρουργικές επεμβάσεις πριν από την ART. Πηγή: Suresh & Narvekar, 2013

2.4 Απευαισθητοποίηση της υπόφυσης

Η απευαισθητοποίηση της υπόφυσης πραγματοποιείται για την καταστολή της απελευθέρωσης ενδογενών γοναδοτροπινών και την πρόωρη ωοθυλακιορρηξία, και ως εκ τούτου, διασφαλίζει τη διαθεσιμότητα των ωαρίων προς ανάκτηση. Για την υποφυσιακή υπό – ρύθμιση χρησιμοποιούνται τόσο αγωνιστές όσο και ανταγωνιστές GnRH (Εικόνα 2.1). Η χορήγηση αγωνιστών GnRH προκαλεί αρχικά διέγερση και αύξηση των ενδογενών γοναδοτροπινών, που ακολουθείται από εξάντληση των υποδοχέων και παρατεταμένα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών. Οι ανταγωνιστές GnRH αναστέλλουν άμεσα την απελευθέρωση γοναδοτροπινών μέσω ανταγωνιστικής δέσμησης στους υποδοχείς GnRH στην υπόφυση, διευκολύνοντας τη χημική υποφυσεκτομή. Διάφορα παρασκευάσματα αγωνιστών και ανταγωνιστών GnRH παρατίθενται στον Πίνακα 2.3 (Sallam et al., 2006).



Εικόνα 2. 1: Συνήθη χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης της υπόφυσης.
Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018

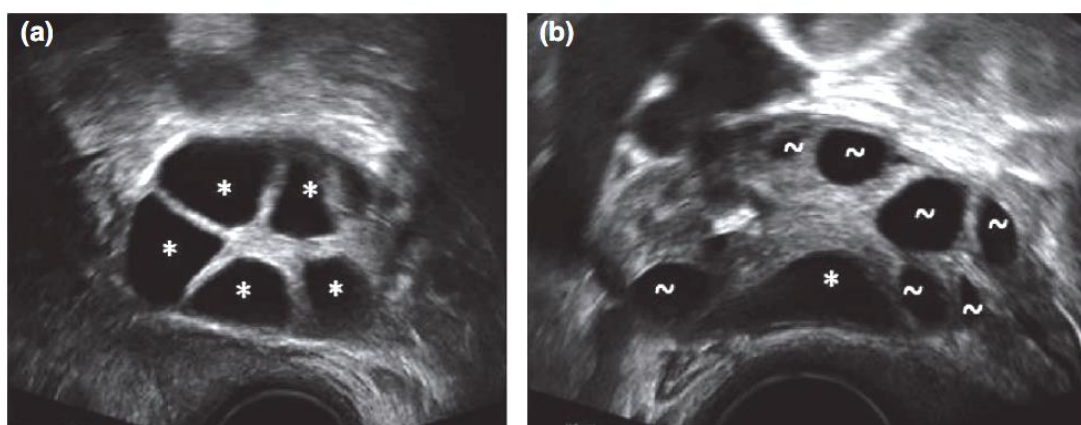
GnRH analogue	Route of administration	Dose
Agonists		
Buserelin	Nasal spray	150 micrograms/metered spray. One nasal spray four times/day
	Injection	1 mg/ml, 5.5 ml vial. 200–500 µg SC o.d.
Nafarelin	Nasal spray	200 micrograms/metered spray. One spray in each nostril b.d.
Goserelin	Injection	3.6 mg in syringe applicator SC once every 28 days
Leuprorelin	Injection	3.75 mg/vial prefilled syringe SC or IM once every 28 days
Triptorelin	Injection	3 mg/vial (with diluent) IM once every 28 days or 3.75 mg prefilled syringe IM or SC once every 28 days
Antagonists		
Cetrorelix	Injection	250 micrograms vial (with solvent). 250 micrograms IM o.d.
Ganirelix	Injection	500 micrograms/ml, 0.5 ml prefilled syringe. 250 micrograms IM o.d.

Key: b.d. = twice daily; IM = intramuscular route; o.d. = once daily; SC = subcutaneous route

Πίνακας 2. 3: Ανάλογα GnRH. Πηγή: Joint Formulary Committee, 2015

2.5 Ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών

Σε έναν φυσιολογικό έμμηνο κύκλο, αναπτύσσεται ένα σύνολο 10 – 20 ωοθυλακίων από τις ωοθήκες. Από αυτό το σύνολο, επικρατεί μόνο ένα ωοθυλάκιο και παρουσιάζει συνεχή ανάπτυξη μέχρι την ωοθυλακιορρηξία. Ο στόχος της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών με τη χρήση γοναδοτροπινών περιέχουν θυλακιοτρόπο ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone, FSH) είναι η παράκαμψη των μηχανισμών που συμβάλλουν στην ωοθυλακιορρηξία και η επίτευξη πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης (Εικόνα 2.2) από την οποία μπορούν να συλλεχθούν περισσότερα από ένα ωάρια (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).



Εικόνα 2. 2: Εικόνες διακολπικού υπερηχογραφήματος μίας πολυθυλακικής ωοθήκης 9 ημέρες μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με τη χρήση γοναδοτροπινών. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018

Η κιτρική κλομιφαίνη ήταν το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, αρχικά μόνη και αργότερα σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες. Οι γοναδοτροπίνες οδηγούν σε υπερφυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούσας FSH, η οποία με τη σειρά της προάγει την πολλαπλή ωοθυλακική ανάπτυξη, καθιστώντας τες τους προτιμώμενους παράγοντες για την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

Οι ανθρώπινες εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες (συνδυασμός FSH και ωχρινोटρόπου ορμόνης [Luteinizing Hormone, LH] σε αναλογία ένα προς ένα) ήταν οι γοναδοτροπίνες πρώτης – γενιάς που εξήχθησαν από ούρα μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας. Οι γοναδοτροπίνες επόμενης – γενιάς περιέχουν κυρίως FSH: καθαρισμένη – FSH (FSH – Purified, FSH – P) (< 1 διεθνής μονάδα [International Unit, IU] LH / 75

IU FSH) και εξαιρετικά καθαρισμένη FSH (FSH – Highly Purified, FSH – HP) (<0,1 IU LH / 75 IU FSH). Οι ανασυνδυασμένες γοναδοτροπίνες (rFSH, rLH και rFSH / LH) συντίθεται με τη διαμόλυνση γονιδίων ανθρώπινης γοναδοτροπίνης σε κυτταρικές σειρές ωοθηκών Κινέζικου χάμστερ. Τέλος, οι μακράς – δράσης γοναδοτροπίνη (rFSH μακράς – δράσης) έχει μεγαλύτερο χρόνος ημιζωής και δημιουργείται με τη χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμού του DNA. Διάφορα σκευάσματα γοναδοτροπινών που είναι διαθέσιμα παρατίθενται στον Πίνακα 2.4 (Sallam et al., 2006).

Gonadotrophin	Availability	Route of administration
Human menopausal gonadotrophin (hMG)		
Menotrophin (FSH:LH ratio of 1:1)	Injection	SC or IM
Urofollitropin (purified hMG containing FSH)	Injection	SC or deep IM
Recombinant gonadotrophins		
Follitropin alfa (r-FSH)	Injection	SC or IM
Lutropin alfa (r-LH)	Injection	SC
Follitropin alfa with lutropin alfa (r-FSH/LH)	Injection	SC or IM
Follitropin beta (r-FSH)	Injection	SC or IM
Corifollitropin alfa (long-acting FSH)	Injection	SC
Human chorionic gonadotrophin (hCG)	Injection	SC or IM
Choriogonadotrophin alfa (recombinant hCG)	Injection	SC
Key: IM = intramuscular route; SC = subcutaneous route; FSH = follicle stimulating hormone; hMG = human menopausal gonadotrophin; r-FSH = recombinant FSH; hCG = human chorionic gonadotrophin; LH = luteinising hormone		

Πίνακας 2. 4: Γοναδοτροπίνες. Πηγή: Joint Formulary Committee, 2015

2.6 Ανάκτηση ωαρίων

Μια υπερηχογραφικά – καθοδηγούμενη διακολπική προσέγγιση είναι η συνήθης διαδικασία που εκτελείται για την ανάκτηση ωαρίων και θεωρείται πλέον το «χρυσό πρότυπο» (Leung, Dahan & Tan, 2016). Αντίθετα η διακοιλιακή υπερηχογραφικά – καθοδηγούμενη ή λαπαροσκοπική ανάκτηση ωαρίων δεν πραγματοποιείται πλέον. Στις περισσότερες μονάδες χρησιμοποιείται συνειδητή καταστολή και αναλγησία (Elkington, Kehoe & Acharya, 2003), καθώς έχει αποδειχθεί

ότι προσφέρει πιο εύκολη και πιο οικονομική ανακούφιση από τον πόνο, σε σύγκριση με τη γενική αναισθησία (Kwan et al., 2013). Το είδος της βελόνης αναρρόφησης (στενή ή ευρεία οπή, μονό ή διπλό κανάλι) ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων κέντρων (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

2.7 Ανάκτηση σπέρματος

Το σπέρμα για ART λαμβάνεται συνήθως με αυνανισμό χωρίς τη χρήση οποιωνδήποτε λιπαντικών, μετά από μία περίοδο αποχής από τη σεξουαλική δραστηριότητα 2 – 5 ημερών. Περιστασιακά, οι άντρες προτιμούν να παράγουν δείγμα σπέρματος στο σπίτι και θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη διατήρηση και τη μεταφορά του. Πιο συγκεκριμένα, το δείγμα θα πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία σώματος και να φτάνει στο εργαστήριο κατά προτίμηση εντός 60 λεπτών μετά την εκσπερμάτιση. Για άνδρες για τους οποίους η παραγωγή σπέρματος με αυνανισμό είναι αδύνατη, τότε για τη συλλογή σπέρματος μετά την σεξουαλική επαφή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικά “silastic” προφυλακτικά. Η λήψη σπέρματος από άνδρες με δυσλειτουργία στην εκσπερμάτιση μπορεί να επιτευχθεί με δονήσεις και ηλεκτρική διέγερση. Σε άνδρες με ανάδρομη εκσπερμάτιση, χρησιμοποιούνται δείγματα ούρων μετά τον αυνανισμό, τα οποία αναλύονται για τον εντοπισμό ζώντων σπερματοζωαρίων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

Για τη λήψη σπέρματος για ART από άνδρες με αζωοσπερμία ή ανεπάρκεια εκσπερμάτισης εφαρμόζονται χειρουργικές τεχνικές. Η διαδερμική επιδιδυμική (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration, PESA), η αναρρόφηση σπέρματος από τους όρχεις (Testicular Sperm Aspiration, TESA) και η μικροσκοπική επιδιδυμική αναρρόφηση σπέρματος (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration, MESA) είναι οι διαδικασίες πρώτης – γραμμής για την αποφρακτική αζωοσπερμία και για ορισμένους άνδρες με αποτυχία εκσπερμάτισης, ενώ για τους άνδρες με μη – αποφρακτική αζωοσπερμία, απαιτούνται διαδικασίες όπως η μικροσκοπική εξαγωγή σπέρματος από τους όρχεις (Microsurgical Testicular Sperm Extraction, microTESE) ή οι ανοικτές βιοψίες όρχεων. Η PESA και η TESA μπορούν να πραγματοποιηθούν με τοπική αναισθησία, ενώ οι άλλες επεμβάσεις απαιτούν γενική αναισθησία (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

Η επιτυχία της λήψης σπέρματος για ART ποικίλλει μεταξύ 78% και 100% για την αποφρακτική αζωοσπερμία και μεταξύ 34% και 92% για τη μη – αποφρακτική αζωοσπερμία, ανάλογα με την αιτιολογία, τη διαδικασία που επιλέγεται και τον χειριστή. Το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα μετά από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (Intra – Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) χρησιμοποιώντας χειρουργικά αναρροφημένο σπέρμα από την επιδιδυμίδα ή τους όρχεις είναι συγκρίσιμη με αυτή της χρήσης σπέρματος από εκσπερμάτιση. Αντίθετα, το αποτέλεσμα είναι γενικά πιο δυσμενές για σπέρμα που λαμβάνεται από όρχεις ανδρών με μη – αποφρακτική αζωοσπερμία σε σύγκριση με αυτή που λαμβάνεται από άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013).

2.8 Εμβρυολογικές διαδικασίες

Η τυπική μέθοδος γονιμοποίησης των γαμετών είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization, IVF), η οποία συνήθως ξεκινά 4 – 6 ώρες μετά την ανάκτηση των ωαρίων και εμπλέκει την επώαση 25.000 – 50.000 σπερματοζωαρίων σε ένα μόνο ωάριο. Τα ωάρια εξετάζονται περίπου 17 ώρες αργότερα για έναν προ – ζυγώτη με δύο προ – πυρήνες και δύο πολικά σωματίδια, που αποτελεί μορφολογική ένδειξη της γονιμοποίησης. Η ICSI (Πίνακας 2.6) είναι μια επέκταση της συμβατικής IVF, η οποία περιλαμβάνει την τεχνική μικροχειρισμού της έγχυσης ενός μόνο μορφολογικά φυσιολογικού σπερματοζωαρίου (επιλεγμένο με οπτική μεγέθυνση γύρω στα 400x) απευθείας στο ωάριο. Η επιλογή του σπερματοζωαρίου για ICSI πραγματοποιείται με βάση την κινητικότητα και τη μορφολογία του. Οι ενδείξεις για ICSI περιλαμβάνουν σοβαρή ανδρική υπογονιμότητα, χειρουργικά ανακτηθέν σπέρμα για αζωοσπερμία, προηγούμενη αποτυχημένη γονιμοποίηση και γονιμοποίηση κρυοσυντηρημένων ωοκυττάρων (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

2.9 Εμβρυομεταφορά

Η τυπική διαδικασία εμβρυομεταφοράς περιλαμβάνει την εισαγωγή του διαστολέα Cusco στον κόλπο για την θεώρηση του τραχήλου της μήτρας και τη διατραχηλική μεταφορά του εμβρύου / των εμβρύων στο μέσο της κοιλότητας της μήτρας χρησιμοποιώντας έναν ειδικά σχεδιασμένο καθετήρα μεταφοράς. Μία σειρά καθετήρων εμβρυομεταφοράς είναι διαθέσιμοι για χρήση, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.3. Η συνήθης πρακτική της εμβρυομεταφοράς πραγματοποιείται είτε την 2^η είτε την 3^η ημέρα μετά την υπερηχητικά – καθοδηγούμενη διακολπική ανάκτηση ωαρίων, όταν τα έμβρυα είναι στο στάδιο δύο έως οκτώ κυττάρων ή σε στάδιο αυλάκωσης. Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια, έχουν σημειωθεί αξιοσημείωτες αλλαγές στην εργαστηριακή πρακτική με την σταδιακή μετάβαση σε εμβρυομεταφορά την 5^η ή 6^η ημέρα, όταν το έμβρυο φτάσει στο στάδιο των 64 κυττάρων (στάδιο της βλαστοκύστης), κατά το οποίο τα επιλεγμένα έμβρυα έχουν φυσικά καλύτερες δυνατότητες εμφύτευσης ως αποτέλεσμα της αυτοεπιλογής. Το NICE συνιστά την εκλεκτική μονή εμβρυομεταφορά όταν διατίθεται βλαστοκύστη κορυφαίας – ποιότητας. Επίσης, η μονή εμβρυομεταφορά συνιστάται για γυναίκες κάτω των 37 ετών στον πρώτο πλήρη κύκλο ART ανεξάρτητα από την ποιότητα του εμβρύου και στο δεύτερο κύκλο εάν υπάρχει διαθέσιμο έμβρυο κορυφαίας – ποιότητας (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013).



Εικόνα 2. 3: Καθετήρες εμβρυομεταφοράς. Πηγή: Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018

2.10 Υποστήριξη της ωχρινικής φάσης

Η LH είναι απαραίτητη για τις μορφολογικές και τις βιοχημικές αλλαγές στο ωχρό σωματίο, το οποίο με τη σειρά του παράγει προγεστερόνη, η οποία είναι υπεύθυνη για την προετοιμασία του ενδομητρίου και την υποστήριξη της κύησης κατά τα πρώιμα στάδια. Μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών και ανάκτηση των ωαρίων, τα πολλαπλά ωχρά σωματίδια στις ωοθήκες παράγουν υπερβολικές ποσότητες στεροειδών, τα οποία μειώνουν την σύνθεση της LH μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης. Η ανεπάρκεια της LH οδηγεί σε πρόωρη ωχρινόλυση (μια βραχυμένη ωχρινική φάση), και κατά επέκταση σε μείωση των πιθανοτήτων κύησης (van der Linden et al., 2015). Οι δυνητικές επιπτώσεις της πρόωρης ωχρινόλυσης που ακολουθούν μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών μπορούν να ελαχιστοποιηθούν είτε με άμεση υποκατάσταση προγεστερόνης (με ή χωρίς οιστρογόνα) είτε έμμεσα με διόρθωση της ανεπάρκειας LH με αγωνιστές ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (human Chorionic Gonadotropin, hCG) ή GnRH (Bhandari, Choudhary & Stewart, 2018).

Τα ευρήματα μία ανασκόπησης της Cochrane που περιλάμβανε 94 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs) πρότειναν ότι η συμπλήρωση με προγεστερόνη για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης είχε σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη βελτίωση των ποσοστών ζώντων γεννήσεων (αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] 1,77, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 1,09 – 2,86). Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφορετικών οδών χορήγησης της προγεστερόνης και η συνέχιση της μετά τη γονιμοποίηση (με θετικό τεστ εγκυμοσύνης) δεν προσφέρει πρόσθετο όφελος (van der Linden et al., 2015). Μία διεθνής έρευνα προσδιόρισε τα κοιλικά σκευάσματα ως προτιμώμενη μέθοδος συμπλήρωσης με προγεστερόνη για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης. Αντίθετα, η από του στόματος χορήγηση hCG και η προσθήκη αγωνιστή GnRH σε συμπλήρωμα προγεστερόνης στην ωχρινική φάση δεν φαίνεται να παρέχει σαφές πλεονέκτημα έναντι της προγεστερόνης ή του εικονικού φαρμάκου (Vaisbuch et al., 2014).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

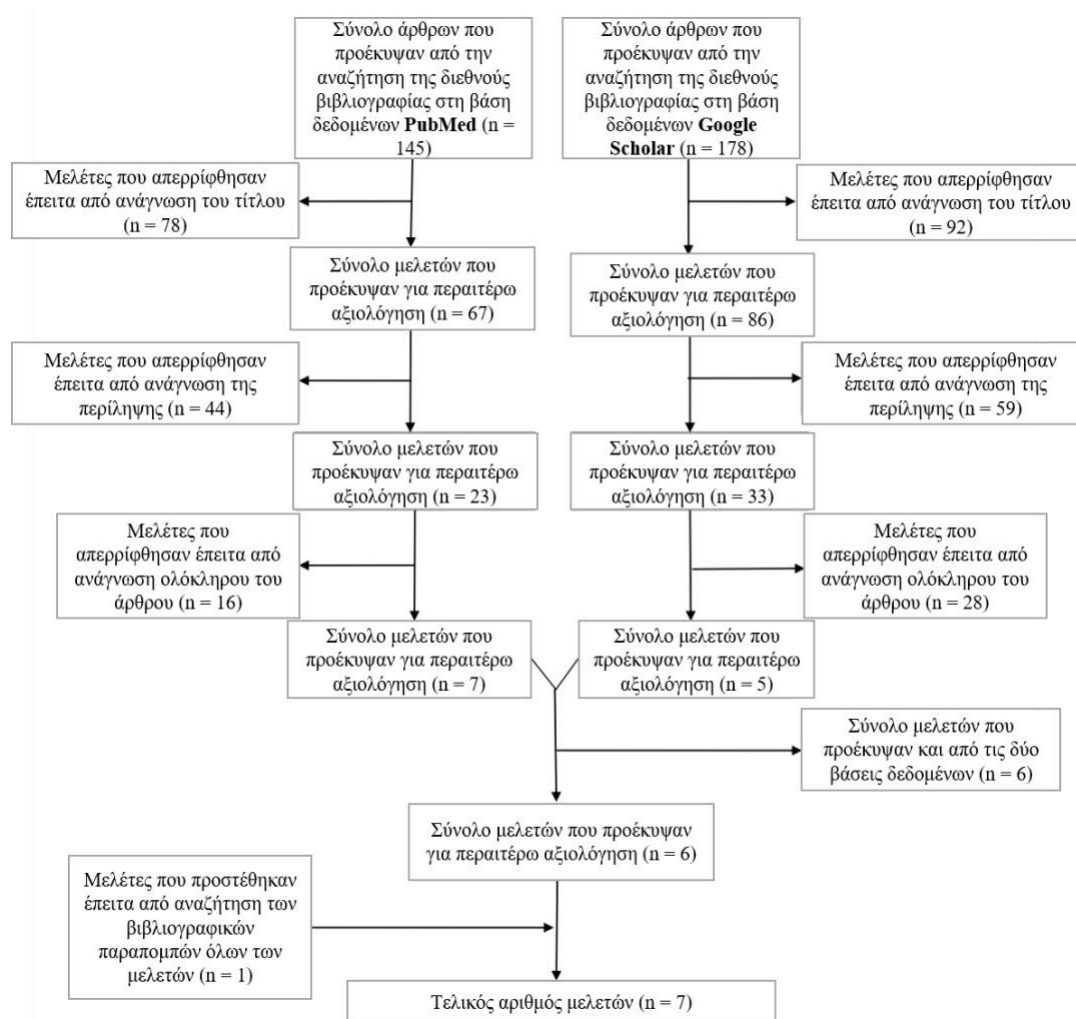
Σκοπός

Η ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology, ART) είναι ένα σύμπλεγμα ιατρικών διαδικασιών για τη θεραπεία της γονιμότητας, κατά την οποία η σύλληψη επέρχεται με σύζευξη γαμετών εκτός συνουσίας. Παρόλο που η ART μπορεί να βοηθήσει υπογόνιμα ζευγάρια να επιτύχουν κύηση, παρουσιάζει μία μεγάλη πρόκληση για τη δημόσια υγεία λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων, όπως ο πρόωρος τοκετός (Preterm Birth, PTB), το χαμηλό βάρος γέννησης και το μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό (Gestational Age, AG), μεταξύ άλλων. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού μεταξύ εγκύων γυναικών των οποίων η σύλληψη έγινε με τη βοήθεια της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά τη διερεύνηση της επίπτωσης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στον πρόωρο τοκετό. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης έρευνας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση πρόσφατων επιστημονικών άρθρων και μελετών από τις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar, χρησιμοποιώντας ως επί το πλείστο τις λέξεις – κλειδιά: “preterm birth”, “preterm labor”, “IVF / ICS”, “ART”, “assisted reproductive technology”, “preterm rupture of membranes”, “in vitro fertilization”. Από την αναζήτηση πραγματοποιήθηκε συλλογή και αξιολόγηση ενός αξιοσημείωτου αριθμού άρθρων, όπου από το σύνολό τους επιλέχθηκαν για ενδελεχή ανάλυση τα άρθρα, των οποίων ο τίτλος ή / και η περίληψή τους ήταν συναφή με τις συγκεκριμένες λέξεις – κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση.

Η επιλογή του τελικού αριθμού των άρθρων από το σύνολο της βιβλιογραφίας βασίστηκε σε συγκεκριμένα κριτήρια. Τα κριτήρια επιλογής ήταν (i) σύγχρονες μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν από 2018 έως το 2024, (ii) μελέτες που διερεύνησαν την επίπτωση των ARTs στον πρόωρο τοκετό, (iii) μελέτες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα. Αντίθετα, έρευνες με μη – αξιόπιστο σχεδιασμό μελέτης και ασαφή, ανακριβή ή ελλιπώς τεκμηριωμένα ευρήματα και αποτελέσματα αποκλείστηκαν από την παρούσα ανασκόπηση, προκειμένου να παρατεθούν όσο πιο έγκυρα και σαφή ερευνητικά δεδομένα, καθώς επίσης και να προκύψουν όσο το δυνατόν σαφέστερα και αξιόπιστα συμπεράσματα. Εν συντομία, στην Εικόνα 1, αποτυπώνεται η συνοπτική πορεία και μεθοδολογία που ακολουθήθηκε με σκοπό την εύρεση της βιβλιογραφίας.



Εικόνα 1: Συνοπτική πορεία και μεθοδολογία εύρεσης βιβλιογραφίας

Αποτελέσματα

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 6 πρωτογενείς μελέτες και συγκεκριμένα αναδρομικές μελέτες – κοόρτης (Bu et al., 2020; Chang et al., 2020; Li et al., 2022; Marconi et al., 2019; Santi et al., 2019; Wang et al., 2022) καθώς και 1 συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση (Cavoretto et al., 2018).

Συνολικά, στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 15.944.567 μονήρεις γεννήσεις ($n = 61.667$ [Cavoretto et al., 2018], $n = 67.147$ [Marconi et al., 2019], $n = 11.769$ [Santi et al., 2019], $n = 1.405.625$ [Chang et al., 2020], $n = 4.328$ [Li et al., 2022], $n = 14.370.920$ [Wang et al., 2022]) εκ των οποίων οι 15.667.733 προέκυψαν μέσω αυτόματης σύλληψης ($n = 53.633$ [Cavoretto et al., 2018], $n = 11.487$ [Santi et al., 2019], $n = 1.354.637$ [Chang et al., 2020], $n = 14.176.800$ [Wang et al., 2022]), οι 209.697 μέσω ART ($n = 8.044$ [Cavoretto et al., 2018], $n = 67.147$ [Marconi et al., 2019], $n = 282$ [Santi et al., 2019], $n = 23.111$ [Bu et al., 2020], $n = 50.988$ [Chang et al., 2020], $n = 4.328$ [Li et al., 2022], $n = 122.944$ [Wang et al., 2022]) και οι 122.944 χωρίς λήψη θεραπείας ART (Wang et al., 2022).

Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες έδειξαν σημαντικά αυξημένη επίπτωση πρόωρου τοκετού και πολύ πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις μέσω IVF / ICSI ($810 / 8.044$ [10,1%] έναντι $2.932 / 53.633$ [5,5%], OR 1,75, 95% CI, 1,50 – 2,03 και $37 / 1.012$ [3,6%] έναντι $24 / 1.107$ [2,2%], OR 1,78, 95%CI 1,03 – 3,08, αντίστοιχα [Cavoretto et al., 2018]), (4,74% για τις αυτόματες κυήσεις έναντι 12,8% για κυήσεις μέσω ART [προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων [adjusted Odds Ratio, aOR] 1,93, 95% CI 1,29 – 2,88] [Santi et al., 2019]), (7,13% [Bu et al., 2020]), (48,6% για ART έναντι 8,3% για φυσική σύλληψη [Chang et al., 2020]), (προσαρμοσμένη διαφορά κινδύνου [adjusted Risk Difference, aRD] 3,10%. 95%CI 2,93 – 3,27%, aOR 1,49, 95%CI 1,46 – 1,52 για νεογνά των οποίων η σύλληψη έγινε μέσω ART έναντι aRD 2,22%, 95%CI 2,00 – 2,44%, aOR 1,35, 95% CI 1,31 – 1,38 για νεογνά των οποίων η σύλληψη έγινε χωρίς θεραπεία ART [Wang et al., 2022]), σε σύγκριση με εκείνες που προέκυψαν αυτόματα.

Στον αντίποδα μία μελέτη εντόπισε συγκρίσιμο κίνδυνο πρόωρου τοκετού μεταξύ των γυναικών με αυτόματη σύλληψη και εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ART (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [adjusted Risk Ratio, aRR] 1,00, 99,5%CI, 0,79 – 1,25) και πολύ πρόωρου τοκετού (Very Preterm Birth, VPTB) (aRR 1,0, 99,5%CI, 0,63 – 1,54) (Marconi et al., 2019).

Στις κύσεις που η σύλληψη έγινε μέσω ART, ο BMI και το φύλο ήταν δύο ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για πρόωρο τοκετό (OR 1,05, 95%CI 1,03 – 1,07 σε κύκλους IVF / ICSI, OR 1,08, 95%CI 1,03 – 1,1 σε κύκλους IUI και OR 1,27, 95%CI 1,14 – 1,41 σε κύκλους IVF / ICSI, OR 1,60, 95%CI 1,17 – 2,18 σε κύκλους IUI, αντίστοιχα) (Bu et al., 2020). Επίσης, στους κύκλους IVF / ICSI, η επίπτωση του πρόωρου τοκετού και πολύ πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με πολύ μικρή (< 25 ετών) ή μεγάλη ηλικία (> 39 ετών) (9,56% [Bu et al., 2020]) (OR 1,504, 95%CI 1,108 – 2,042 και OR 2,125, 95%CI 1,049 – 4,304, για πρόωρο και πολύ πρόωρο τοκετό, αντίστοιχα [Li et al., 2022]), ιστορικό καισαρικής τομής (10,39% [Bu et al., 2020]), πολλαπλή κύηση (OR 9,780, 95%CI 8,014 – 11,935 και OR 8,588, 95%CI 4,866 – 15,157, για πρόωρο και πολύ πρόωρο τοκετό, αντίστοιχα), προδρομικό πλακούντα (OR 14,954, 95%CI 8,053 – 27,767 και OR 16,479, 95%CI 4,381 – 61,976, για πρόωρο και πολύ πρόωρο τοκετό, αντίστοιχα), μείωση εμβρύων (OR 3,547, 95%CI 1,736 – 7,249 και OR 7,145, 95%CI 1,990 – 25,663, για πρόωρο και πολύ πρόωρο τοκετό, αντίστοιχα), υπέρταση κύησης (OR 2,494, 95%CI 1,770 – 3,514), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (OR 1,120, 95%CI 1,011 – 1,240) και μικρότερο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (OR 0,967, 95%CI 0,949 – 0,985) (Li et al., 2022).

Όσον αφορά τη μέθοδο ART, η εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης και με τη χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων ήταν επίσης παράγοντες κινδύνου πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με την εμβρυομεταφορά σε στάδιο αυλάκωσης και με τη χρήση φρέσκων εμβρύων, αντίστοιχα. Επίσης, το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών (οιστρογόνο – προγεστερόνη), τόσο σε κύκλους IVF / ICSI όσο και σε κύκλους IUI, αύξησε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με το τυπικό πρωτόκολλο (OR 1,33, 95%CI 1,12 – 1,59 για κύκλους IVF / ICSI και OR 1,72, 95%CI 1,19 – 2,48, για κύκλους IUI) (Bu et al., 2020).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα – Συμπεράσματα
Cavoretto et al., 2018	Ποσοτικοποίηση του κινδύνου αυτόματου πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις που προκύπτουν μέσω IVF / ICSI και σύγκρισή τους με αυτόν των κυήσεων που προκύπτουν μέσω αυτόματης σύλληψης	Συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση	61.677 γεννήσεις εκ των οποίων οι 8.044 προέκυψαν από μονήρεις κυήσεις μέσω IVF / ICSI και οι 53.633 μέσω αυτόματης σύλληψης	Σημαντικά αυξημένη επίπτωση αυτόματου πρόωρου και πολύ πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις μέσω IVF / ICSI, σε σύγκριση με εκείνες που προέκυψαν αυτόματα Πρόωρος τοκετός: 810 / 8.044 (10,1%) έναντι 2.932 / 53.633 (5,5%), OR 1,75, 95%CI 1,50 – 2,03 Πολύ πρόωρος τοκετός: 37 / 1.012 (3,6%) έναντι 24 / 1.107 (2,2%), OR 1,78, 95%CI 1,03 – 3,08 Συμπερασματικά, ο κίνδυνος αυτόματου πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις που προκύπτουν από IVF / ICSI ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν που προκύπτει από αυτόματη σύλληψη
Marconi et al., 2019	Σύγκριση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων (συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού) μονήρων ζώντων γεννήσεων μέσω IVF / ICSI μετά από	Αναδρομική μελέτη – κοόρτης	Σύνολο κύκλων IVF / ICSI = 67.147 11.152 κύκλοι ενέπλεκαν έμβρυα σε στάδιο βλαστοκύστης	Από κοινού και οι δύο ομάδες εμβρύων είχαν συγκρίσιμο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [adjusted Risk Ratio, aRR] 1,00, 99,5%CI 0,79 – 1,25) και πολύ πρόωρου τοκετού (Very Preterm Birth, VPTB) (aRR 1,00, 99,5%CI 0,63 – 1,54)

	εμβρυομεταφορά με τη χρήση φρέσκων εμβρύων σε στάδιο βλαστοκύστης και σε στάδιο αυλάκωσης		55.995 κύκλοι ενέπλεκαν έμβρυα σε στάδιο αυλάκωσης	Συμπερασματικά, τα περιγεννητικά αποτελέσματα σε μονήρεις ζώντες γεννήσεις που σχετίζονται με την εμβρυομεταφορά με τη χρήση φρέσκων εμβρύων σε στάδιο βλαστοκύστης δεν διαφέρουν από εκείνα των μονήρων ζώντων γεννήσεων μετά από εμβρυομεταφορά στο στάδιο αυλάκωσης.
Santi et al., 2019	Σύγκριση των ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης μετά από ART και αυτόματες συλλήψεις, εστιάζοντας στην επίπτωση των πρόωρων τοκετών	Αναδρομική μελέτη – κοόρτης	11.769 μονήρεις γεννήσεις εκ των οποίων το 2,39% η σύλληψη έγινε μέσω ART (ιατρογενείς διαδικασίες, αυτόματοι τοκετοί, PPROMs)	Επίπτωση πρόωρου τοκετού 4,74% για αυτόματες κυήσεις και 12,8% για κυήσεις μέσω ART (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων [adjusted Odds Ratio, aOR] 1,93, 95%CI 1,29 – 2,88) Το ποσοστό ιατρογενών διαδικασιών ήταν 27,78% στην ομάδα ART – PTB και 30,88% στην ομάδα μη – ART – PTBs. Οι κυήσεις μέσω ART παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση PPROMs (6,40% έναντι 2,41%), πρόωρου τοκετού (2,85% έναντι 0,93%), υπερτασικών διαταραχών κύησης (8,19% έναντι 2,32%), προδρομικού πλακούντα (3,20% έναντι 0,59%) και καισαρικών τομών (28,47% έναντι 16,27%) Συμπερασματικά, οι μονήρεις κυήσεις με ART ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού που συνδέεται κυρίως με υψηλότερη επίπτωση των PPROMs και του αυτόματου πρόωρου τοκετού. Επίσης, οι υπερτασικές διαταραχές κύησης και ο

				προδρομικός πλακούντας φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του πρόωρου τοκετού
Bu et al., 2020	Διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου πρόωρου τοκετού σε κυήσεις που συλλήφθηκαν μέσω ART	Αναδρομική μελέτη – κοόρτης	23.111 μονήρεις κυήσεις μέσω ART	Επίπτωση πρόωρου τοκετού 7,13% Παράγοντες κινδύνου πρόωρου τοκετού σε κύκλους IVF / ICSI: BMI (OR 1,05, 95%CI 1,03 – 1,07), αρσενικό φύλο (OR 1,27, 95%CI 1,14 – 1,41), προχωρημένη ηλικία (9,56% σε ≥ 38 ετών), ιστορικό καισαρικής τομής (10,39%), εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης / χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων (OR 1,33, 95%CI 1,12 – 1,59) Παράγοντες κινδύνου πρόωρου τοκετού σε κύκλους IUI: BMI (OR 1,08, 95%CI 1,03 – 1,1), αρσενικό φύλο (OR 1,60, 95%CI 1,17 – 2,18), εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης / χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων (OR 1,72, 95%CI 1,19 – 2,48) Συμπερασματικά, ο BMI, ο τοκετός αρσενικού νεογνού, καθώς και το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών, ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου πρόωρου τοκετού τόσο στους κύκλους IVF / ICSI όσο και στους κύκλους IUI. Στους κύκλους IVF / ICSI, οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου περιλάμβαναν πρόσθετα την ηλικία της μητέρας, το ιστορικό καισαρικής τομής, την εμβρυομεταφορά με χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων και την εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης

Chang et al., 2020	Διερεύνηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και γενετικών ανωμαλιών μεταξύ των παιδιών που συλλήφθηκαν με ART στην Ταϊβάν	Αναδρομική μελέτη – κοόρτης	1.405.625 ζώντες γεννήσεις εκ των οποίων οι 50.988 (172.818 κύκλοι) συλλήφθηκαν μέσω ART	Τα παιδιά των οποίων η σύλληψη έγινε μέσω ART εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού, ιδιαίτερα μεταξύ μητέρων νεαρής ηλικίας (≤ 24 ετών) (48,6% για ART έναντι 8,3 για φυσική σύλληψη)
Li et al., 2022	Εντοπισμός αιτιών ή ιατρικών καταστάσεων για πρόωρο και πρώιμο πρόωρο τοκετό μεταξύ γυναικών που υποβλήθηκαν σε ART	Αναδρομική μελέτη – κοόρτης	4.328 υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF / ICSI 3 ομάδες γυναικών (α) ομάδα πρώιμων πρόωρων τοκετών (n = 66), (β) ομάδα πρόωρων τοκετών (n = 675), (γ) ομάδα τελειόμηνης γέννησης (n = 3.653)	Προσδιορίστηκαν 7 ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό και 4 ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για πρώιμο πρόωρο τοκετό: η μικρή (< 25 ετών) ή μεγάλη (> 39 ετών) ηλικία (OR 1,504, 95%CI 1,108 – 2,042 και OR 2,125, 95%CI 1,049 – 4,304, αντίστοιχα), η πολλαπλή κύηση (OR 9,780, 95%CI 8,014 – 11,935 και OR 8,588, 95%CI 4,866 – 15,157, αντίστοιχα), ο προδρομικός πλακούντας (OR 14,954, 95%CI 8,053 – 27,767 και OR 16,479, 95%CI 4,381 – 61,976, αντίστοιχα) και η μείωση εμβρύων (OR 3,547, 95%CI 1,736 – 7,249 και OR 7,145, 95%CI 1,990 – 25,663, αντίστοιχα) σχετίστηκαν με πρόωρο τοκετό και πρώιμο πρόωρο τοκετό, ενώ η υπέρταση κύησης (OR 2,494, 95%CI 1,770 – 3,514), τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (OR 1,120, 95%CI 1,011 – 1,240) και ο μικρότερος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής

				θρομβοπλαστικής (OR 0,967, 95%CI 0,949 – 0,985) συσχετίστηκαν μόνο με τον πρόωρο τοκετό Συμπερασματικά, οι παράγοντες κινδύνου πρόωρου και πρώιμου πρόωρου τοκετού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη IVF / ICSI είναι γενικά παρόμοιοι με αυτούς της κύησης που προκύπτει από φυσική σύλληψη. Μόνο η μείωση των εμβρύων αντιπροσωπεύει έναν ειδικό παράγοντα κινδύνου της IVF / ICSI
Wang et al., 2022	Εξέταση της συσχέτισης μεταξύ της ART και του πρόωρου τοκετού	Αναδρομική μελέτη – κοόρτης	14.370.920 μητέρες με μονήρεις ζωντανές γεννήσεις εκ των οποίων οι 122.944 (0,9%) έλαβαν θεραπεία ART και οι 71.176 (0,5%) δεν έλαβαν θεραπεία ART	Επιπολασμός πρόωρου τοκετού: 7,6% (n = 1.071.994) στην ομάδα φυσικής σύλληψης, 10,7% (n = 13.205) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία ART και 9,3% (n = 6.629) στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία ART. Σε σύγκριση με τα νεογνά των οποίων η σύλληψη έγινε αυτόματα, τα νεογνά των οποίων η σύλληψη έγινε μέσω ART (προσαρμοσμένη διαφορά κινδύνου [adjusted Risk Difference, aRD] 2,22%, 95%CI 2,93 – 3,27%, aOR 1,49, 95%CI 1,46 – 1,52) και τα νεογνά των οποίων η σύλληψη έγινε χωρίς θεραπεία ART (aRD 2,22%, 95%CI 2,00 – 2,44%, aOR 1,35, 95%CI 1,31 – 1,38) είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού

				Συμπερασματικά, τα μονήρη νεογνά που συλλήφθηκαν μέσω ART ενείχαν υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού
--	--	--	--	--

Συζήτηση

Η κύηση μέσω ART έχει καταστεί μία αυξανόμενη πρόκληση για τους μαιευτήρες. Αναμφίβολα, η ART βοηθάει τα υπογόνιμα ζευγάρια να αποκτήσουν παιδιά, και παρόλο που έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος όσον αφορά το ποσοστό ζώντων γεννήσεων, εντούτοις δεν παύουν να παρατηρούνται μικρά ποσοστά ανεπιθύμητων εκβάσεων (Bu et al., 2020; Santi et al., 2019). Στην πραγματικότητα, έχει αναφερθεί μία συσχέτιση μεταξύ της ART και των ανεπιθύμητων εκβάσεων του τοκετού, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και ο πρόωρος τοκετός, μεταξύ άλλων (D' Angelo et al., 2011; Dunietz et al., 2015).

Τον τελευταίο καιρό, στη βιβλιογραφία έχει αναδυθεί μία νέα έννοια – «ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης» – που ορίζεται με το ακρωνύμιο APOs (Adverse Pregnancy Outcomes) (Lane – Cordova et al., 2019). Αυτός το ορολογικό σύμπλεγμα συγκεντρώνει μια ομάδα αρνητικών μαιευτικών συμβάντων που πιστεύεται ότι έχουν ίδια αιτιοπαθογένεια. Συγκεκριμένα, αναφέρεται στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction, IUGR), στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης, στην προεκλαμψία, στον πρόωρο τοκετό, στην αποκόλληση του πλακούντα και στη PPRoMs. Η αιτιολογία των APOs σε κύησεις μέσω ART είναι ακόμη ασαφής, ενώ έχουν διατυπωθεί πολλές υποθέσεις, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών συνθηκών κατά τη διάρκεια της καλλιέργειας εμβρύων, του χειρισμού των γαμετών και των εμβρύων, της χρήσης φαρμάκων γονιμότητας και του μέσου καλλιέργειας (Santi et al., 2019). Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για APO είναι η ίδια η υπογονιμότητα (Messerlian, MacLagan & Basso, 2013).

Σύμφωνα με τα ευρήματα της ανασκόπησης επιδεικνύεται αυξημένη επίπτωση πρόωρου τοκετού σε νεογνά που συλλαμβάνονται μέσω των διαδικασιών ART σε σύγκριση με αυτά που συλλαμβάνονται αυτόματα, ανεξάρτητα από τον τύπο της διαδικασίας ART (Cavoretto et al., 2018; Chang et al., 2020; Santi et al., 2019; Wang et al., 2022). Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με προηγούμενες έρευνες που επίσης έχουν δείξει ότι η ART ενέχει αυξημένο κίνδυνο πρόωρο τοκετού σε σύγκριση με κύησεις των οποίων η σύλληψη έγινε αυτόματα (McDonald et al., 2009). Επίσης, μία προηγούμενη μετά – ανάλυση που περιλάμβανε 8.044 μονήρεις γεννήσεις που υποβοηθήθηκαν είτε με IVF είτε με ICSI και 53.633 μονήρεις γεννήσεις με αυτόματα

σύλληψη διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού αυξήθηκε σημαντικά στις μονήρεις γεννήσεις που συλλαμβάνονται με ART (Qin et al., 2017). Ωστόσο, μία άλλη προηγούμενη μελέτη του Martin και των συνεργατών του (2017) δε εντόπισε καμία συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου πρόωρου τοκετού και της μεταφοράς ενός εμβρύου για μονήρεις κυήσεις, αλλά βρήκε ότι οι πολύδυμες κυήσεις συσχετίστηκαν με σημαντική αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (Martin et al., 2017). Επιπλέον, η μελέτη του Wang και των συνεργατών του (2002), ανέφερε ότι η ενδομήτρια σπερματέγχυση και η γονιμοποίηση με δότη, δεν συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο πολύ πρόωρου και εξαιρετικά πρόωρου τοκετού (Wang et al., 2002).

Ο πρόωρος τοκετός σε νεογνά που η σύλληψη έγινε με ART είναι πιθανόν πολυπαραγοντικός. Η μελέτη PLART ήταν η πρώτη που διερεύνησε τα ποσοστά ιατρογενή και αυτόματου πρόωρου τοκετού με άθικτες μεμβράνες και PPRM. Ως αποτέλεσμα βρέθηκε ότι το ποσοστό των μητρικών και εμβρυϊκών ενδείξεων που οδήγησαν σε ιατρογενείς πρόωρους τοκετούς στην ομάδα ART δεν ήταν υψηλότερη από την ομάδα των αυτόματων κυήσεων. Επομένως, ο υψηλότερος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε αυτόν τον πληθυσμό ART σχετιζόταν με αυξημένο ποσοστό αυτόματων πρόωρων τοκετών και PPRM και όχι στον αυξημένο αριθμό ιατρικών ενδείξεων για τον τερματισμό της κύησης. Αυτό υποδηλώνει έναν εγγενή κίνδυνο που θα μπορούσε να σχετίζεται με έναν ανώμαλο πλακούντα, και αυτό υποστηρίζεται από τα στοιχεία υπερτασικών διαταραχών και ενός αυξημένου κινδύνου προδρομικού πλακούντα (Santi et al., 2019).

Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, αρκετοί παράγοντες, όπως η *in vitro* καλλιέργεια έως το στάδιο της βλαστοκύστης, το μέσο καλλιέργειας, καθώς και η κρυοσυντήρηση των εμβρύων, μπορεί να σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό σε ζευγάρια που συλλαμβάνουν με ART μέσω κύκλων IVF / ICSI / IUI (Bu et al., 2020). Αντίθετα, άλλες μελέτες δεν ανέφεραν σημαντική διαφορά στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού μετά από εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης σε σύγκριση με εμβρυομεταφορά σε στάδιο αυλάκωσης σε κύκλους IVF / ICSI (Marconi et al., 2019). Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι παρατηρούνται αντικρουόμενα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες – κοόρτης, καθώς δεν απαιτείται μόνο μεγάλο μέγεθος δείγματος, αλλά και πολυπαραγοντική ανάλυση.

Η μελέτη του Bu και των συνεργατών του (2020) έδειξε ότι η επίπτωση πρόωρου τοκετού ήταν υψηλότερη σε κύκλους IVF / ICSI (7,43%) σε σύγκριση με

αυτή σε κύκλους IUI (5,35%). Αυτά τα αποτελέσματα δεν αποτελούν έκπληξη και έχουν επιβεβαιωθεί και από τη μελέτη του Cavoretto και των συνεργατών του (2018), δεδομένου ότι IUI περιλαμβάνει μόνο την προετοιμασία του σπέρματος ή / και πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, ομοιάζοντας περισσότερο με τη φυσική σύλληψη. Η διαφορά στην επίπτωση του πρόωρου τοκετού μεταξύ των κύκλων IVF / ICSI και IUI ανέδειξε την επίδραση του *in vitro* χειρισμού των εμβρύων στον πρόωρο τοκετό (Bu et al., 2020).

Ένα άλλο βασικό εύρημα σε αυτή την μελέτη ήταν ότι τόσο η εμβρυομεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων όσο και η μεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης αύξησαν σημαντικά τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Bu et al., 2020). Η σύγκριση του κινδύνου πρόωρου τοκετού μεταξύ εμβρυομεταφοράς κρυοσυντηρημένων και φρέσκων εμβρύων έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα σε προηγούμενες μελέτες, με ορισμένες να επιδεικνύουν ότι η κρυοσυντήρηση των εμβρύων μπορεί να επηρεάσει τον πρόωρο τοκετό (Maheshwari et al., 2012), ενώ άλλες να μην επιδεικνύουν διαφορά σχετικά με τον πρόωρο τοκετό μεταξύ της εμβρυομεταφοράς κρυοσυντηρημένων και φρέσκων εμβρύων (Maheshwari, Raja & Bhattacharya, 2016; Rallis & Tremellen, 2013).

Όσον αφορά το στάδιο μεταφοράς, η εκτεταμένη καλλιέργεια που οδηγεί σε εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης θεωρείται σημαντική πρόοδος στην IVF, δεδομένου ότι αποδεικνύεται ότι οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά ζώντων γεννήσεων, σε σύγκριση με την εμβρυομεταφορά σε στάδιο αυλάκωσης (Glujovsky et al., 2016). Θεωρητικά, τα πλεονεκτήματα των μεταφερόμενων βλαστοκύστεων περιλαμβάνουν τη δυνατότητα επιλογής καλύτερης ποιότητας εμβρύων, τον καλύτερο συγχρονισμό εμβρύου – ενδομήτριου και την μειωμένη συσταλτικότητα της μήτρας πέντε ημέρες μετά τη γονιμοποίηση (Maheshwari et al., 2013). Ως εκ τούτου, η εκτεταμένη καλλιέργεια θεωρείται ως η καλύτερη επιλογή για επιλογή εμβρύων για εκλεκτική εμβρυομεταφορά ενός μόνο εμβρύου (elective Single – Embryo Transfer, eSET), με τη μείωση του κινδύνου πολύδυμων κήσεων χωρίς συμβιβασμούς στα ποσοστά ζώντων γεννήσεων (Vega et al., 2018).

Παρόλη την πληθώρα των πλεονεκτημάτων, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τα περιγεννητικά αποτελέσματα των μονηρών κήσεων που προκύπτουν από εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης. Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο (πολύ) πρόωρου τοκετού

μετά από εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης σε σύγκριση με την εμβρυομεταφορά σε στάδιο αυλάκωσης (Chambers et al., 2015; Dar t al., 2013; Dar et al., 2014; Maheshwari et al., 2013; Wang et al., 2017), ενώ τόσο προηγούμενες όσο και πιο πρόσφατες δεν έδειξαν διαφορά (Ishihara et al., 2014; Litzky et al., 2018; Marconi et al., 2019; Shi et al., 2019).

Τέλος, αρκετές προηγούμενες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση της διέγερσης των ωοθηκών στην έκβαση της ART σε σύγκριση με τους φυσικούς κύκλους (Mak et al., 2016; Sunkara et al., 2015; Sunkara et al., 2016). Ωστόσο, σε αντίθεση με τη μελέτη του Sunkara και των συνεργατών του (2016), στην οποία δε βρέθηκε διαφορά σχετικά με τα περιγεννητικά αποτελέσματα μεταξύ των διεγερμένων και των μη – διεγερμένων κύκλων, τα δεδομένα του Bu και των συνεργατών του (2020) έδειξαν ότι ο ρυθμός πρόωρου τοκετού σε διεγερμένους κύκλους ήταν σημαντικά υψηλότερος τόσο στους κύκλους IVF / ICSI όσο και στους κύκλους IUI (Bu et al., 2020).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης έδειξαν ότι ο κίνδυνος αυτόματου πρόωρου τοκετού σε μονήρεις ζώντες κυήσεις που προκύπτουν από IVF / ICSI ήταν σημαντικά υψηλότερος από αυτόν που προκύπτει από αυτόματη σύλληψη. Στον αντίποδαδείχθηκε ότι τα περιγεννητικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού, σε μονήρεις ζώντες γεννήσεις που σχετίζονται με την εμβρυομεταφορά με τη χρήση φρέσκων εμβρύων σε στάδιο βλαστοκύστης δεν διέφεραν από εκείνα των μονήρων ζώντων γεννήσεων μετά από εμβρυομεταφορά στο στάδιο αυλάκωσης. Εντούτοις, το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου πρόωρου τοκετού τόσο στους κύκλους IVF / ICSI όσο και στους κύκλους IUI. Ειδικότερα, στους κύκλους IVF / ICSI, οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου περιλάμβαναν πρόσθετα την εμβρυομεταφορά με χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων και την εμβρυομεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης.

Βιβλιογραφία

- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—
Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):e155-64
- Armstrong J. 17 Progesterone for preterm birth prevention: a potential \$2 billion opportunity .
Am J Obstet Gynecol. 2007, 196:194-5.
- Atik A, Harding R, De Matteo R, et al. Caffeine for apnea of prematurity: effects on the
developing brain. *Neurotoxicology.* 2017;58:94-102
- Baumgart S, Chandra S. Temperature regulation of the premature neonate. In: Gleason CA,
Devaskar SU, editors. *Avery's diseases of the newborn.* 9th ed. Philadelphia:
Saunders; 2011. p.357-66.
- Bhandari, HM, Choudhary, MK, Stewart, JA. An overview of assisted reproductive technology
procedures. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2018; 1:1-10
- Bu Z, Zhang J, Hu L, Sun Y. Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology: An Analysis
of More Than 20,000 Singleton Newborns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct
7;11:558819
- Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton
pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies.
Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51(1):43–53
- Chambers GM, Chughtai AA, Farquhar CM, Wang YA. Risk of preterm birth after blastocyst
embryo transfer: a large population study using contemporary registry data from
Australia and New Zealand. *Fertil Steril* 2015;104:997– 1003
- Chang HY, Hwu WL, Chen CH, et al. Children Conceived by Assisted Reproductive
Technology Prone to Low Birth Weight, Preterm Birth, and Birth Defects: A
Cohort Review of More Than 50,000 Live Births During 2011-2017 in Taiwan.
Front Pediatr. 2020 Mar 13;8:87.
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm
delivery. *JAMA.* 2013 Jun 12;309(22):2362-70
- D'Angelo D, Whitehead N, Helms K, et al. Birth outcomes of intended pregnancies among
women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no
treatment. *Fertil Steril* 2011;96:314–320

- Dar S, Lazer T, Shah PS, Librach CL. Neonatal outcomes among singleton births after blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:439–48
- Dar S, Librach CL, Gunby J, et al. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod* 2013;28:924–8
- Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(4):179-84
- Dunietz GL, Holzman C, McKane P, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril* 2015;103:974–979
- Elkington NM, Kehoe J, Acharya U. Intravenous sedation in assisted conception units: a UK survey. *Hum Fertil (Camb)* 2003;6:74–6
- Fineman DC, Keller RL, Maltepe E, et al. Fertility treatment increases the risk of preterm birth independent of multiple gestations. *F S Rep.* 2023 Jun 7;4(3):313-320.
- Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Prognóstico pulmonar em prematuros. *J Pediatr.* 2005;81(1 Supl):S79-88
- Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD002118.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84
- Goldenberg RL, Culhane JF. Pre pregnancy health status and the risk of preterm delivery . *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:89-90.
- Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007 Sep;50(3):652-83.
- Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(4):185-9
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):585-594
- Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1083-98

- Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, et al. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014;101: 128–133
- Joint Formulary Committee. British National Formulary. 70th edn. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2015
- Khandre V, Potdar J, Keerti A. Preterm Birth: An Overview. *Cureus*. 2022 Dec 27;14(12):e33006
- Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004829
- Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, et al. Long-term cardiovascular risks associated with adverse pregnancy outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(16):2106–2116
- Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, et al. Pregnancy registry: three-year follow-up of children conceived from letrozole, clomiphene, or gonadotropins. *Fertil Steril* 2020;113:1005–13
- Leung ASO, Dahan MH, Tan SL. Techniques and technology for human oocyte collection. *Expert Rev Med Devices* 2016;13:701–3
- Li J, Shen J, Zhang X, et al. Risk factors associated with preterm birth after IVF/ICSI. *Sci Rep* 2022;12:7944.
- Litzky JF, Boulet SL, Esfandiari N, et al. Birthweight in infants conceived through in vitro fertilization following blastocyst or cleavage-stage embryo transfer: a national registry study. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1027–1037
- Litzky JF, Boulet SL, Esfandiari N, et al. Birthweight in infants conceived through in vitro fertilization following blastocyst or cleavage-stage embryo transfer: a national registry study. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1027–1037
- Machado JS, Ferreira TS, Lima RCG, et al. Premature birth: topics in physiology and pharmacological characteristics. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021 Jan;67(1):150-155
- Maheshwari A, Kalampokas T, Davidson J, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1615–1621. e1-10
- Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos

- generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;98:368– 77
- Mak W, Kondapalli LA, Celia G, et al. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF. *Hum Reprod* 2016;31:789–94
- Marconi N, Raja EA, Bhattacharya S, Maheshwari A. Perinatal outcomes in singleton live births after fresh blastocyst-stage embryo transfer: a retrospective analysis of 67 147 IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2019;34:1716–25
- Maródi L. Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun.* 2006;74(4):1999-2006
- Martin AS, Chang J, Zhang Y, et al. States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) Collaborative. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2017;107(4):954-960.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146: 138 – 148.
- Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod* 2013;28(1):125–137
- Mukhopadhyay D, Weaver L, Tobin R, et al. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns. *J Pediatr Surg.* 2014;49(5):727-32
- Nakayama DK. Management of the surgical newborn: physiological foundations and practical considerations. *J Pediatr Urol.* 2010;6(3):232-8
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2013
- Newnam KM, McGrath JM. Understanding the inflammatory response of the neonate: clinical implications for caregivers in the neonatal intensive care unit. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2010;10(4):165-76
- O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australas J Ultrasound Med.* 2013 Aug;16(3):124-134.

- Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):285-301
- Riviere D, McKinlay CJD, Bloomfield FH. Adaptation for life after birth: a review of neonatal physiology. *Anaesth Intens Care Med.* 2017;18(2):59-67
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood . *Lancet.* 2008;371:261-9
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary downregulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004635
- Sanders JN, Simonsen SE, Porucznik CA, et al. Fertility treatments and the risk of preterm birth among women with subfertility: a linked-data retrospective cohort study. *Reprod Health* 2022;19:83
- Santi E, Nencini G, Cerni A, et al. The PLAT study: incidence of preterm labor and adverse pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques – a retrospective cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019;1-6
- Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity . *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:763-72.
- Shi W, Zhang W, Li N, et al. Comparison of perinatal outcomes following blastocyst and cleavage-stage embryo transfer: analysis of 10 years' data from a single Centre. *Reprod Biomed Online* 2019;38:967–978
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(7):CD007807.
- Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet.* 2002, 360:1489-97
- Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015;166(6):1520-5.e1.
- Stern JE, Liu CL, Cui X, et al. Assisted reproductive technology treatment increases obstetric and neonatal risks over that of the underlying infertility diagnosis. *Fertil Steril* 2022;117: 1223–34
- Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(4):195-8

- Suman V, Luther EE. Preterm Labor. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod* 2015;30:1473– 80.
- Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, et al. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of over two decades of a nationwide data. *Hum Reprod* 2016;31:2261–7
- Suresh YN, Narvekar N. Role of surgery to optimise outcome of assisted conception treatments. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2013;15:91–8
- Taylor GL, O’Shea TM. Extreme prematurity: risk and resiliency. *Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care* 2022;52:101132.
- Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, et al. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reprod Biomed Online* 2014;28:330–5.
- van Balen F, Bos HM. The social and cultural consequences of being childless in poor-resource areas. *Facts Views Vis Obgyn.* 2009; 1(2): 106-121.
- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD009154
- Vega M, Zaghi S, Buyuk E, Jindal S. Not all twins are monozygotic after elective single embryo transfer: analysis of 32,600 elective single embryo transfer cycles as reported to the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2018;109: 118–122.
- Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod.* 2002;17(4):945-949.
- Wang R, Shi Q, Jia B, et al. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e2147782.
- Wang X, Du M, Guan Y, et al. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and metaanalysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:36
- Wassner AJ, Modi BP. Endocrine physiology in the newborn. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(4):205-10

Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open. 2020; 3: hoaa032.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril 2009;92:1520–4