



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες μετά από IVF»

Χρύσα Παρασκευούδη

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

Λάρισα, Οκτώβριος, 2025

Επιβλέπων Καθηγητής

Σωτήριος Σωτηρίου, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Σωτήριος Σωτηρίου Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής (Σύμβουλος)	Γεώργιος – Σπυρίδωνας Ανυφαντής Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής (Μέλος)	Αλέξανδρος Δαπόντε Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

“Congenital Fetal Defects following Assisted Reproductive Technology (IVF)”

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η υπογράφουσα Παρασκευούδη Χρύσα του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου Μ020624002, φοιτήτρια του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Ημερομηνία

1/9/2025

Η Δηλούσα

Παρασκευούδη Χρύσα

Πίνακας Περιεχομένων

- Περίληψη - Σελίδα 5
- Υλικά – Μέθοδοι - Σελίδα 5
- Abstract - Σελίδα 6
- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - Εισαγωγή - Σελίδα 7
- Ορισμός Υπογονιμότητας - Σελίδα 8
- Επιδημιολογικά Δεδομένα - Επιπολασμός της Υπογονιμότητας - Σελίδα 8
- Αιτιολογία της Υπογονιμότητας - Σελίδα 9
- 1. Γυναικείοι Παράγοντες Υπογονιμότητας – Σελίδα 9
- 2. Ανδρικοί Παράγοντες Υπογονιμότητας - Σελίδα 10
- 3. Κοινές Αιτίες και Παράγοντες Τρόπου Ζωής - Σελίδα 11
- 4. Ανεξήγητη Υπογονιμότητα - Σελίδα 11
- Ιστορική Αναδρομή της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης - Σελίδα 12
- Ορισμός και Στάδια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης (IVF) - Σελίδα 13
- Ορισμός και Ανάλυση Συγγενών Ανωμαλιών - Σελίδα 14
- Αιτίες Συγγενών Ανωμαλιών - Σελίδα 15
- Διάγνωση και Ανίχνευση Συγγενών Ανωμαλιών - Σελίδα 16
- ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - Σελίδα 17
- Συγκριτική Ανασκόπηση Ερευνών - Σύνοψη Επιστημονικών Ευρημάτων – Σελίδα 17
- Στρατηγική Αναζήτησης, Κριτήρια Ένταξης και Ευρήματα Μετα-ανάλυσης - Σελίδα 18
- Συγγενείς Ανωμαλίες σε Νεογνά από Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) - Σελίδα 21
- Κεφάλαιο: Συμπεράσματα - Σελίδα 29
- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - Σελίδα 32

Περίληψη

Σκοπός

Παρά την ευρεία εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΥΑ) τις τελευταίες δεκαετίες, εξακολουθούν να εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια τους, ιδιαίτερα ως προς την υγεία των παιδιών που γεννιούνται μέσω αυτών. Ένα από τα ζητήματα που έχει απασχολήσει τη διεθνή επιστημονική κοινότητα είναι η πιθανή συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Η παρούσα μεταπτυχιακή μελέτη έχει ως αντικείμενο τη συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με σκοπό την αξιολόγηση του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών στα παιδιά που έχουν συλληφθεί με τη βοήθεια τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Υλικά - Μέθοδοι

Η αναζήτηση των σχετικών μελετών πραγματοποιήθηκε τόσο στη διεθνή όσο και στην ελληνική επιστημονική βιβλιογραφία, μέσω αναγνωρισμένων βάσεων δεδομένων, όπως οι: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, καθώς και η ελληνική βάση δεδομένων ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Η επιλογή των μελετών βασίστηκε σε προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, τα οποία περιλάμβαναν τον τύπο της μελέτης (τυχαίες ελεγχόμενες δοκιμές, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες, μετα-αναλύσεις), τη δημοσίευση σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, καθώς και τη χρονική περίοδο των τελευταίων δύο δεκαετιών. Η μεθοδολογική ποιότητα των επιλεγμένων μελετών αξιολογήθηκε με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων, όπως η κριτική λίστα της Cochrane και το STROBE checklist για τις παρατηρητικές μελέτες.

Λέξεις - κλειδιά: Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), μικρογονιμοποίηση (ICSI), συγγενείς ανωμαλίες, περιγεννητική έκβαση, επιγενετικές επιδράσεις, αναπτυξιακές διαταραχές, γενετικά σύνδρομα, στατιστική συσχέτιση.

Abstract

'Congenital malformations and assisted reproductive technique'

Introduction:

Despite the widespread use of assisted reproductive technologies over the past decades, concerns persist regarding their safety, particularly in relation to the health of children conceived through these methods. One of the key issues that have drawn the attention of the international scientific community is the potential association between ART procedures and the occurrence of congenital anomalies. The present postgraduate study aims to systematically review the international literature in order to assess the potential increased risk of congenital malformations in children conceived with the assistance of ART.

Materials and Methods

The search for relevant studies was conducted across both international and Greek scientific literature, using established databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and the Greek biomedical database IATROTEK.

Study selection was based on predefined inclusion and exclusion criteria, which encompassed study design (randomized controlled trials, prospective and retrospective studies, meta-analyses), publication in peer-reviewed scientific journals, and a publication period covering the last two decades. The methodological quality of the included studies was assessed using appropriate tools, such as the Cochrane risk of bias checklist and the STROBE checklist for observational studies.

Keywords: Assisted reproduction, in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), congenital anomalies, perinatal outcomes, epigenetic effects, developmental disorders, genetic syndromes, statistical association.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η αναπαραγωγή των ειδών αποτελεί αναμφίβολα μία από τις θεμελιώδεις βιολογικές λειτουργίες, εξασφαλίζοντας τη διαιώνιση της ζωής. Η αμφιγονική αναπαραγωγή, η οποία προϋποθέτει τη συμμετοχή δύο φύλων, χαρακτηρίζει τους εξελικτικά ανώτερους οργανισμούς και αποτελεί θεμέλιο της γενετικής ποικιλομορφίας.

Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η αναπαραγωγική διαδικασία εξελίσσεται φυσιολογικά, χωρίς την ανάγκη ιατρικής παρέμβασης. Ωστόσο, η αδυναμία επίτευξης κύησης κατάσταση που ορίζεται ως υπογονιμότητα μετά από έναν χρόνο τακτικών σεξουαλικών επαφών, χωρίς χρήση κάποιας προφυλακτικής αντισυλληπτικής μεθόδου μπορεί να έχει σημαντικές ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις για τα άτομα και το ευρύτερο περιβάλλον τους.

Η γέννηση του πρώτου παιδιού μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης αποτέλεσε ορόσημο στην ιστορία της ιατρικής, ανοίγοντας νέους δρόμους στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Έκτοτε, οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΥΑ) έχουν εξελιχθεί ραγδαία, προσφέροντας ουσιαστικές θεραπευτικές επιλογές ακόμη και σε περιπτώσεις σοβαρής ή ανεξήγητης υπογονιμότητας. Στο σύγχρονο πλαίσιο, οι τεχνικές ΥΑ αποτελούν για πολλά ζευγάρια τη μοναδική διαθέσιμη λύση για την επίτευξη της επιθυμητής τεκνοποίησης.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η υπογονιμότητα επηρεάζει περίπου το 15% των ζευγαριών παγκοσμίως. Στην Ευρώπη, εκτιμάται ότι περίπου 30 εκατομμύρια άτομα αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας. Η Ελλάδα καταγράφει ποσοστά υπογονιμότητας παρόμοια με τον ευρωπαϊκό μέσο όρο, με περίπου 1 στα 5 ζευγάρια να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην επίτευξη εγκυμοσύνης.

Ορισμός Υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) ως η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από τουλάχιστον 12 μήνες τακτικών, μη προστατευμένων σεξουαλικών επαφών. Ο ορισμός αυτός αφορά ζευγάρια στα οποία η γυναίκα είναι ηλικίας έως 35 ετών. Στην περίπτωση ζευγαριών με γυναίκες άνω των 35 ετών, η υπογονιμότητα τεκμαίρεται μετά από 6 μήνες αντίστοιχης προσπάθειας, λόγω της φυσιολογικής μείωσης της γονιμότητας με την πρόοδο της ηλικίας.

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε δύο κύριες κατηγορίες:

- **Πρωτοπαθής υπογονιμότητα:** αφορά ζευγάρια που δεν έχουν επιτύχει ποτέ εγκυμοσύνη, παρά την παρατεταμένη προσπάθεια.
- **Δευτεροπαθής υπογονιμότητα:** αφορά ζευγάρια που έχουν ήδη αποκτήσει τουλάχιστον μία εγκυμοσύνη στο παρελθόν (ανεξαρτήτως της έκβασης), αλλά στη συνέχεια αδυνατούν να επιτύχουν νέα κύηση.

Η διάκριση αυτή είναι σημαντική, καθώς συχνά υποδηλώνει διαφορετικά αιτιολογικά αίτια και απαιτεί εξατομικευμένη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.

Επιδημιολογικά Δεδομένα - Επιπολασμός της Υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, με διαρκώς αυξανόμενο επιπολασμό. Σύμφωνα με πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, περίπου το 15% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως αντιμετωπίζουν προβλήματα σύλληψης, δηλαδή σχεδόν 1 στα 6 ζευγάρια. Ο αριθμός αυτός μεταφράζεται σε περισσότερα από 186 εκατομμύρια άτομα διεθνώς που επηρεάζονται από κάποια μορφή υπογονιμότητας.

Στην Ευρώπη, υπολογίζεται ότι 30 εκατομμύρια άτομα παρουσιάζουν δυσκολίες σύλληψης, με τις τάσεις να είναι αυξητικές, ιδιαίτερα στις χώρες της Δυτικής και Νότιας Ευρώπης. Στην Ελλάδα, τα ποσοστά είναι συγκρίσιμα με τον ευρωπαϊκό μέσο όρο, καθώς εκτιμάται ότι περίπου 20% των ζευγαριών (1 στα 5) εμφανίζουν αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης.

Αιτιολογία της Υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό και πολυδιάστατο ιατρικό φαινόμενο με ποικίλες αιτίες. Οι αιτίες αυτές μπορούν να καταταχθούν σε παράγοντες που αφορούν το γυναικείο ή το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, καθώς και σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν συνδυασμένες αιτίες και από τα δύο φύλα. Όταν η αιτία δεν μπορεί να προσδιοριστεί με σαφήνεια, γίνεται λόγος για ανεξήγητη υπογονιμότητα, η οποία ενδέχεται να επηρεάζει έως και το 15-30% των ζευγαριών.

1.Γυναικείοι Παράγοντες Υπογονιμότητας

Οι συχνότερες γυναικείες αιτίες υπογονιμότητας περιλαμβάνουν:

- **Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας**

Αποτελούν περίπου το 32% των περιπτώσεων γυναικείας υπογονιμότητας.

Συνήθεις αιτίες είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, που επηρεάζουν τη φυσιολογική ωορρηξία.

- **Αποφράξεις ή βλάβες των σαλπίγγων**

Υπεύθυνες για περίπου το 26% των περιπτώσεων. Συχνά προκαλούνται από φλεγμονώδεις καταστάσεις της πυέλου, κυρίως λόγω σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως τα χλαμύδια.

- **Ενδομητρίωση**

Η παρουσία ενδομητρικών κυττάρων εκτός της μήτρας προκαλεί φλεγμονή και δημιουργία συμφύσεων, επηρεάζοντας την κινητικότητα και την ποότητα των ωαρίων και την εμφύτευση του εμβρύου. Συχνά σχετίζεται με υπογονιμότητα.

- **Ανωμαλίες της μήτρας**

Συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες, όπως ύπαρξη διαφράγματος της ενδομητρικής κοιλότητας, τα ινομυώματα κ.α , επηρεάζουν την ανατομία και τη λειτουργικότητα της μήτρας, μειώνοντας τις πιθανότητες επιτυχούς εμφύτευσης και κύησης.

2. Ανδρικοί Παράγοντες Υπογονιμότητας

Οι ανδρικές αιτίες υπογονιμότητας σχετίζονται κυρίως με προβλήματα στην ποιότητα και την ποσότητα του σπέρματος. Οι πιο συχνές περιλαμβάνουν:

- **Διαταραχές σπερματογένεσης**

Περιλαμβάνουν την ολιγοσπερμία (χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων), την ασθενοσπερμία (χαμηλή κινητικότητα) και την τερατοσπερμία (ανώμαλη μορφολογία). Οι διαταραχές αυτές συνδέονται με γενετικούς, περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες, όπως η έκθεση σε θερμότητα, το κάπνισμα ή οι τοξικές ουσίες.

- **Αποφρακτική αζωοσπερμία**

Οφείλεται σε απόφραξη των σπερματικών πόρων, η οποία εμποδίζει την έξοδο του σπέρματος κατά την εκσπερμάτιση, προκαλώντας αζωοσπερμία (συχνή στη κυστική ίνωση).

- **Ορμονικές διαταραχές**

Ανωμαλίες στον υποθάλαμο, την υπόφυση ή τους όρχεις επηρεάζουν την παραγωγή ορμονών-γοναδοτροπινών που ρυθμίζουν τη σπερματογένεση.

- **Γενετικές ανωμαλίες**

Ορισμένα σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Klinefelter (47,XXY), προκαλούν διαταραχές στην ανάπτυξη των όρχεων και μειωμένη παραγωγή σπέρματος, οδηγώντας σε ανδρική υπογονιμότητα.

3. Κοινές Αιτίες και Παράγοντες Τρόπου Ζωής

Ορισμένοι παράγοντες επηρεάζουν τη γονιμότητα και των δύο φύλων, είτε δρώντας ανεξάρτητα είτε επιδεινώνοντας υπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις. Οι κυριότεροι περιλαμβάνουν:

- **Ηλικία**

Η αυξημένη ηλικία, ιδίως στις γυναίκες, σχετίζεται με μείωση της ποιότητας και της ποσότητας των ωαρίων, αύξηση της συχνότητας χρωμοσωμικών ανωμαλιών και υψηλότερο κίνδυνο αποβολής. Στους άνδρες, η γονιμότητα αρχίζει να

μειώνεται μετά την ηλικία των 40 ετών, επηρεάζοντας παραμέτρους του σπέρματος και την αναπαραγωγική έκβαση.

- **Παχυσαρκία**

Η αυξημένη σωματική μάζα συνδέεται με διαταραχές της ωορρηξίας, αντίσταση στην ινσουλίνη και ορμονική δυσλειτουργία στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες σχετίζεται με μειωμένη σπερματική ποιότητα και αυξημένο οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο αποβολών, προεκλαμψίας και επιπλοκών κύησης.

- **Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ**

Η χρήση καπνού σχετίζεται με μείωση της γονιμότητας και στα δύο φύλα, επηρεάζοντας τη σπερματογένεση στους άνδρες και τη λειτουργία των ωοθηκών στις γυναίκες. Το αλκοόλ έχει επίσης αρνητική επίδραση στη γονιμότητα, μειώνοντας την ποιότητα του σπέρματος και διαταράσσοντας την ωορρηξία.

- **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Η έκθεση σε τοξικές ουσίες, όπως τα φυτοφάρμακα, οι βαρέες βιομηχανικές ενώσεις (π.χ. φθαλικές ενώσεις, διοξίνες), καθώς και η έκθεση σε υπερβολική θερμότητα ή ιονίζουσα ακτινοβολία, έχει συσχετιστεί με μείωση της γονιμότητας και αλλοιώσεις του γενετικού υλικού.

4. Ανεξήγητη Υπογονιμότητα

Σε ποσοστό περίπου 15-30% των περιπτώσεων, η υπογονιμότητα παραμένει ανεξήγητη, παρά τον εκτενή και πλήρη διαγνωστικό έλεγχο του ζεύγους. Η διάγνωση αυτή τίθεται ελλείψει σαφούς αιτιολογικού παράγοντα, γεγονός που αποδίδεται είτε σε περιορισμούς των υφιστάμενων διαγνωστικών μεθόδων είτε σε ανεπαρκή κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών. Η ανεξήγητη υπογονιμότητα θέτει σημαντικές προκλήσεις για την κλινική πρακτική, καθώς απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση και θεραπεία, συχνά με εμπειρικές μεθόδους.

Ιστορική Αναδρομή της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης

Η εξέλιξη της εργαστηριακής γονιμοποίησης (IVF) και της μεταφοράς εμβρύων (ET) ξεκινά ήδη από το 1890, όταν ο Walter Heape, καθηγητής Ιατρικής στο Πανεπιστήμιο του Κέιμπριτζ στην Αγγλία, διεξήγαγε έρευνες σχετικά με την αναπαραγωγή σε διάφορα ζώα. Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων του κατέγραψε την πρώτη περίπτωση μεταφοράς εμβρύων σε κουνέλια, πολύ πριν διαφανεί η δυνατότητα εφαρμογής αυτής της τεχνικής στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Η πραγματική επανάσταση στην εξωσωματική γονιμοποίηση σημειώθηκε το 1978, με τη γέννηση της Λουίζα Μπράουν, του πρώτου παιδιού που γεννήθηκε μέσω IVF. Από τότε, εκτιμάται ότι περισσότερα από πέντε εκατομμύρια παιδιά έχουν γεννηθεί παγκοσμίως με τη μέθοδο αυτή.

Ορισμός και Στάδια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης (IVF)

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization- IVF) είναι μια διαδικασία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατά την οποία η γονιμοποίηση του ωαρίου πραγματοποιείται εκτός του ανθρώπινου σώματος, στο εργαστήριο. Αποτελεί μία από τις κυριότερες επιλογές για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, ιδίως σε περιπτώσεις όπου άλλες μέθοδοι υποβοήθησης της αναπαραγωγής δεν έχουν αποδώσει. Η μέθοδος ενδείκνυται για ζευγάρια με ανδρική υπογονιμότητα, διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας, απόφραξη των σαλπίγγων ή ακόμη και ανεξήγητη υπογονιμότητα.

Η διαδικασία της IVF περιλαμβάνει τέσσερα βασικά στάδια ανάλογα βέβαια με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Κατά το πρώτο στάδιο, η γυναίκα υποβάλλεται σε καθημερινές ενέσεις ορμονών για διάστημα 10 έως 15 ημερών, με σκοπό τη διέγερση των ωοθηκών και την παραγωγή πολλαπλών ωοθυλακίων. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κυρίως φαρμακευτικά σκευάσματα ανάλογα της GnRH (ορμόνη έκκρισης των γοναδοτροπινών), τα οποία αναστέλλουν την πρόωρη αύξηση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH), αποτρέποντας έτσι την πρόωρη ρήξη των ωοθυλακίων πριν από την ωοληψία.

Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης πραγματοποιείται παρακολούθηση της γυναίκας μέσω διακολπικού υπερηχογραφήματος και αιματολογικών εξετάσεων ανά 2-3 ημέρες.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος επιτρέπει την εκτίμηση του αριθμού, του μεγέθους και της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, στα οποία βρίσκονται τα ωάρια. Παράλληλα, αξιολογείται η ανάπτυξη του ενδομητρίου, το οποίο πρέπει να έχει επαρκές πάχος και ανάλογη ποιότητα για να υποδεχθεί τα έμβρυα μετά τη μεταφορά. Η αιμοληψία συμβάλλει στη μέτρηση των επιπέδων της οιστραδιόλης, ορμόνης που αντανακλά την ωριμότητα των ωοθυλακίων. Όταν πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις, δηλαδή παρουσία ώριμων ωοθυλακίων με διάμετρο άνω των 18 mm, ικανοποιητικό ενδομήτριο και φυσιολογικές τιμές οιστραδιόλης, χορηγείται ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) για την πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας.

Περίπου 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG, πραγματοποιείται η ωοληψία, δηλαδή η λήψη των ωαρίων από τις ωοθήκες. Η διαδικασία γίνεται σε εξειδικευμένο ιατρικό κέντρο υπό ενδοφλέβια αναισθησία και διαρκεί 10 έως 15 λεπτά. Η γυναίκα μπορεί να αποχωρήσει από το κέντρο περίπου μία ώρα μετά την επέμβαση. Την ίδια ημέρα λαμβάνεται δείγμα σπέρματος από τον σύντροφο. Σε περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητο, μπορεί να έχει προηγηθεί κατάψυξη του σπέρματος.

Τα ωάρια που συλλέγονται ελέγχονται μικροσκοπικά ως προς την ποιότητά τους και μόνο τα ώριμα και βιώσιμα προχωρούν στο στάδιο της γονιμοποίησης. Όταν υπάρχει σοβαρός ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας ή αποτυχία προηγούμενης γονιμοποίησης, εφαρμόζεται η τεχνική της μικρογονιμοποίησης (Intracytoplasmic Sperm Injection - ICSI), κατά την οποία ένα σπερματοζώαριο εισάγεται απευθείας στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου με μικροχειρουργική τεχνική.

Μετά τη γονιμοποίηση, τα έμβρυα καλλιεργούνται στο εργαστήριο για διάστημα 2 έως 5 ημερών. Όταν φθάσουν στο κατάλληλο στάδιο (συνήθως τεσσάρων έως οκτώ κυττάρων-βλαστομεριδίων ή στο στάδιο της βλαστοκύστης), επιλέγονται τα πλέον ποιοτικά για εμβρυομεταφορά. Εφόσον το ενδομήτριο της γυναίκας έχει κατάλληλο πάχος και μορφολογία, πραγματοποιείται η εμβρυομεταφορά, συνήθως την 3η ή 5η ημέρα μετά την ωοληψία. Η μεταφορά των εμβρύων γίνεται μέσω ενός ειδικού μαλακού καθετήρα που τοποθετείται διακολπικά και καθοδηγείται μέχρι την ενδομητρική κοιλότητα. Η διαδικασία είναι ανώδυνη, σύντομη (διάρκειας περίπου 10 λεπτών) και δεν απαιτεί αναισθησία.

Δώδεκα ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται αιμοληψία για τον προσδιορισμό των επιπέδων της χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG), ώστε να διαπιστωθεί αν επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη. Εφόσον το αποτέλεσμα είναι θετικό, ακολουθεί υπερηχογραφικός έλεγχος περίπου δύο εβδομάδες αργότερα για την επιβεβαίωση της ενδομήτριας κύησης και την παρουσία του σάκου του εμβρύου. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, διακόπτεται η φαρμακευτική αγωγή και εξετάζονται πιθανοί λόγοι αποτυχίας προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις για μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εξωσωματικής γονιμοποίησης αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία. Παρότι χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες, το ποσοστό ζώντων γεννήσεων ανά κύκλο IVF παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας εκτίμησης της επιτυχίας. Η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης εξαρτάται από πολλούς επιμέρους παράγοντες, όπως η ηλικία της γυναίκας, η ποιότητα των ωαρίων και του σπέρματος, η υγεία της μήτρας και των ωοθηκών, καθώς και η ποιότητα των εμβρύων.

Ορισμός και Ανάλυση Συγγενών Ανωμαλιών

Οι συγγενείς ανωμαλίες είναι επίσης γνωστές ως γενετικές ανωμαλίες, συγγενείς δυσμορφίες ή συγγενείς δυσπλασίες. Ορίζονται ως δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες (για παράδειγμα, μεταβολικές διαταραχές) που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και μπορούν να ανιχνευθούν προγεννητικά, κατά τη γέννηση ή να διαγνωστούν αργότερα κατά τη βρεφική ηλικία, όπως για παράδειγμα οι διαταραχές της ακοής.

Οι συγγενείς ανωμαλίες αναφέρονται σε διαταραχές που επηρεάζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και παρουσιάζονται κατά τη γέννηση. Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να αφορούν διάφορους τομείς της ανάπτυξης, όπως τη μορφολογία των οργάνων, τις λειτουργικές τους δυνατότητες ή ακόμα και τα γενετικά χαρακτηριστικά του ατόμου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), οι συγγενείς ανωμαλίες κατατάσσονται ως μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας και θνησιμότητας κατά τη γέννηση και σε νεαρή ηλικία, επηρεάζοντας σημαντικά τη δημόσια υγεία και τη ζωή των ασθενών και των οικογενειών τους.

Οι συγγενείς ανωμαλίες μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο βασικές κατηγορίες. Οι ανατομικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν οποιεσδήποτε διαταραχές στη μορφή ή τη δομή των οργάνων και των ιστών του σώματος, οι οποίες μπορεί να είναι εξωτερικές (π.χ. παραμορφώσεις του σκελετικού συστήματος) ή εσωτερικές (π.χ. συγγενείς καρδιοπάθειες, διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος). Οι λειτουργικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν διαταραχές που αφορούν τη λειτουργία των οργάνων, όπως το αναπνευστικό ή το νευρικό σύστημα. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τον συγγενή διαβήτη, διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος και παθήσεις που σχετίζονται με τη μεταβολική ή ενδοκρινική λειτουργία.

Αιτίες Συγγενών Ανωμαλιών

Η αιτιολογία των συγγενών ανωμαλιών είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να προέρχεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς ή συνδυασμένους παράγοντες.

- **Γενετικοί Παράγοντες**

Οι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για πολλές συγγενείς ανωμαλίες, οι οποίες προκαλούνται είτε από μεταλλάξεις στο DNA-γονιδιακές είτε από χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Για παράδειγμα, το σύνδρομο Down (τρισωμία 21) προκαλείται από την παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος 21 και είναι ένα από τα πιο κοινά γενετικά αίτια συγγενών ανωμαλιών. Άλλες γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν το σύνδρομο Turner (μονοσωμία X) και την κυστική ίνωση καθώς και άλλα μονογονιδιακά νοσήματα.

- **Περιβαλλοντικοί Παράγοντες**

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση σε χημικές ουσίες, ιονίζουσα ακτινοβολία, μολύνσεις και ανθυγιεινές συνήθειες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (π.χ. κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικά), ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών. Πιο συγκεκριμένα, συγγενείς λοιμώξεις όπως η τοξοπλάσμωση, ο κυτταρομεγαλοϊός και η ερυθρά είναι γνωστό ότι αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης συγγενών ανωμαλιών στον έμβryo.

- **Ορμονικές και Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις**

Η λήψη ορισμένων φαρμάκων ή η έκθεση σε ορμονικές θεραπείες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσουν συγγενείς ανωμαλίες. Η θαλιδομίδη, για παράδειγμα, ήταν ένα φάρμακο που χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία της αϋπνίας και των ναυτιών κατά την εγκυμοσύνη, αλλά είχε ως αποτέλεσμα σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες (π.χ. αποτυχημένη ανάπτυξη των άκρων) όταν χορηγήθηκε κατά την κύηση.

- **Πολυπαραγοντική Αιτιολογία**

Σε πολλές περιπτώσεις, οι συγγενείς ανωμαλίες προκαλούνται από έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραμέτρων. Για παράδειγμα, η ύπαρξη συγγενών καρδιοπαθειών μπορεί να είναι αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης που ενισχύεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, ο διαβήτης κύησης, το κάπνισμα ή η υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη.

Διάγνωση και Ανίχνευση Συγγενών Ανωμαλιών

Η διάγνωση των συγγενών ανωμαλιών μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω διαφόρων διαγνωστικών εργαλείων.

- **Προγεννητική Διάγνωση**

Η προγεννητική διάγνωση περιλαμβάνει υπερηχογραφικές εξετάσεις, όπως η υπερηχογραφία 18^{ης}-23^{ης} εβδομάδας, η οποία επιτρέπει τον έλεγχο ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου. Επιπλέον, η γενετική συμβουλευτική και ο έλεγχος του καρυοτύπου μέσω επεμβατικών μεθόδων (αμνιοπαρακέντηση-λήψη τροφοβλάστης) παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι βιοχημικές εξετάσεις (Papp-A, free β-hCG) τεχνικές και η μη επεμβατική ανίχνευση και ανάλυση ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (NIPT) είναι επίσης χρήσιμες για την ανίχνευση χρωμοσωμικών διαταραχών.

- **Μετά τη Γέννηση**

Η φυσική εξέταση του νεογνού και οι γενετικές εξετάσεις είναι τα κύρια εργαλεία διάγνωσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθούν πιο εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως η γενετική αλληλούχιση (sequencing) ή ο καρυότυπος, για την αναγνώριση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Συγκριτική Ανασκόπηση Ερευνών - Σύνοψη Επιστημονικών Ευρημάτων

Πλήθος επιδημιολογικών και μετα-αναλυτικών μελετών έχουν διερευνήσει τη δυνητική συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους. Οι διαθέσιμες έρευνες, αν και παρουσιάζουν μεθοδολογική ποικιλομορφία ως προς το σχεδιασμό και τα διαγνωστικά εργαλεία (π.χ. χρήση ICD, τύπος πληθυσμού, περίοδος παρακολούθησης), συγκλίνουν σε μια κοινή επιστημονική παρατήρηση: τα παιδιά που προκύπτουν από ART διατρέχουν υψηλότερο, αν και μέτριο σε απόλυτες τιμές, κίνδυνο εμφάνισης ανατομικών και λειτουργικών συγγενών ανωμαλιών σε σύγκριση με παιδιά που συλλαμβάνονται φυσιολογικά.

Στρατηγική Αναζήτησης, Κριτήρια Ένταξης και Ευρήματα Μετα-ανάλυσης

Η στρατηγική αναζήτησης που εφαρμόστηκε βασίστηκε σε συστηματική προσέγγιση και αφορούσε τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και συγγενών ανωμαλιών. Συγκεκριμένα, η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Medline και Embase, περιλαμβάνοντας επιστημονικά άρθρα που δημοσιεύθηκαν έως τον Σεπτέμβριο του 2011. Για την ανάκτηση των σχετικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά που σχετίζονταν με την εξωσωματική γονιμοποίηση (ART, IVF, ICSI) και την εμφάνιση συγγενών δυσμορφιών ή ανατομικών ανωμαλιών στους απογόνους.

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν μελέτες που παρείχαν αναλυτικά δεδομένα για τη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά που προήλθαν από εξωσωματική γονιμοποίηση με κλασική IVF ή/και με μικρογονιμοποίηση (ICSI), συγκριτικά με παιδιά που συνελήφθησαν με φυσικό τρόπο. Επίσης, περιλήφθηκαν μελέτες που σύγκριναν άμεσα μεταξύ τους τις δύο βασικές τεχνικές ART, επιτρέποντας τη συγκριτική αποτίμηση του ενδογενώς διαφορετικού παρεμβατικού τους χαρακτήρα.

Ειδικότερα, 46 από αυτές περιλάμβαναν δεδομένα που αφορούσαν παιδιά τα οποία είχαν γεννηθεί μέσω ART και συγκρίθηκαν με πληθυσμούς φυσιολογικά συλληφθέντων παιδιών. Η συνολική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR) εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών προσδιορίστηκε σε 1,37, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 1,26 έως 1,48, υποδεικνύοντας μία στατιστικώς σημαντική αύξηση του κινδύνου σε σχέση με τις φυσιολογικές συλλήψεις.

Αναλύσεις ευαισθησίας και επιμέρους υποομάδων αποκάλυψαν ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε μελέτες που περιλάμβαναν μικρό αριθμό συμμετεχόντων (κάτω των 1000 ατόμων), καθώς και σε μελέτες που αντλούσαν δεδομένα απευθείας από μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, πιθανόν λόγω καλύτερης τεκμηρίωσης ή εντονότερης παρακολούθησης των ασθενών. Σημαντική αύξηση του κινδύνου καταγράφηκε για ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (RR = 2,01), ενώ αυξημένοι σχετικοί κίνδυνοι παρατηρήθηκαν και για συγγενείς δυσμορφίες του ουρογεννητικού, του πεπτικού και του καρδιαγγειακού συστήματος.

Στο πλαίσιο αυτό, σημαντική είναι η συμβολή μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης που συμπεριέλαβε μελέτες δημοσιευμένες την περίοδο 2008-2020, προερχόμενες από επτά διεθνείς βάσεις δεδομένων (PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Science, CNKI, CBM, VIP). Από τις 14 μελέτες κοόρτης που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, όλες παρείχαν αξιόπιστα δεδομένα σε επίπεδο Odds Ratios (ORs) και Risk Ratios (RRs) με αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI), επιτρέποντας τη σύνθεση των αποτελεσμάτων μέσω μοντέλου σταθερών επιδράσεων και Mantel-Haenszel μεθοδολογίας. 19

Η μετα-ανάλυση αυτή επιβεβαίωσε την ύπαρξη σημαντικά αυξημένου κινδύνου συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά που προήλθαν από ART κατά 22% (OR = 1.22, 95% CI: 1.17-1.28, $p < 0.05$), σε σύγκριση με παιδιά από φυσική σύλληψη (NP). Παρότι αρχικά παρατηρήθηκε υψηλή ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 90\%$), ο αποκλεισμός δύο μελετών (Shechter-Maor και Henningsen) οδήγησε σε αισθητή μείωση της ετερογένειας ($I^2 = 28\%$).

Επιπλέον, σε υποομαδικές αναλύσεις, παρατηρήθηκε ότι οι μονήρεις κυήσεις μέσω ART συνοδεύονται από σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών (OR = 1.34) σε σχέση με τις πολύδυμες (OR = 1.12, μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα).

Αξιοσημείωτη ήταν επίσης η διαφοροποίηση μεταξύ των μελετών που χρησιμοποιούσαν τη Διεθνή Ταξινόμηση Ασθενειών (ICD), οι οποίες παρείχαν πιο συνεπή και χαμηλότερα αποτελέσματα κινδύνου (OR = 1.16) συγκριτικά με τις μη τυποποιημένες (OR = 1.30).

Όσον αφορά επιμέρους κατηγορίες συγγενών ανωμαλιών, η ανάλυση κατέδειξε σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου στις καρδιαγγειακές (OR = 1.51), στις στοματογναθικές (π.χ. χειλεοσχιστίες, OR = 1.45), στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (OR = 1.33), στο ουρογεννητικό (OR = 1.24), καθώς και στο μυοσκελετικό σύστημα (OR = 1.09). Η ισχυρότερη συσχέτιση διαπιστώθηκε στις καρδιακές ανωμαλίες, γεγονός που επισημαίνει την ανάγκη ενισχυμένης προγεννητικής καρδιολογικής εκτίμησης μέσω εμβρυϊκής καρδιακής υπερηχογραφίας στα έμβρυα που προκύπτουν μέσω ART.

Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τη γενική επιστημονική παραδοχή ότι, ενώ οι ART έχουν προσφέρει σημαντικές λύσεις στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, συνοδεύονται από ήπια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών, ιδίως όταν δεν υφίσταται αυστηρή εμβρυολογική και εργαστηριακή παρακολούθηση. Η ερμηνεία των δεδομένων απαιτεί προσοχή, με έμφαση στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας, το υποκείμενο αίτιο της υπογονιμότητας και οι συνθήκες καλλιέργειας των εμβρύων.

(Meta-Analysis of Observ Studies in Epidemiology1Medicine®Risk of birth defects in children conceived with assisted reproductive technology. A meta-analysisYue Lu, MMa,b, Lele Liu, MMb,c, Pingping Zhang, MDb, Yanmei Sun, MDb, Cong Ma, MMb,c, Yali Li, MD)

Σε συνέχεια των παραπάνω ερευνητικών δεδομένων, η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, και ειδικότερα της εξωσωματικής γονιμοποίησης και της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος, με τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών καρδιοπαθειών σε σύγκριση με τις αυτόματες συλλήψεις. Για τον σκοπό αυτόν εφαρμόστηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με αυστηρά κριτήρια ένταξης, ώστε να διασφαλιστεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των συμπερασμάτων. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε βάσεις δεδομένων καλύπτοντας το χρονικό εύρος

έως τον Σεπτέμβριο του 2017, ενώ στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν αποκλειστικά μελέτες κοόρτης που πληρούσαν 20

προκαθορισμένες προϋποθέσεις. Ειδικότερα, οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν συγκριτικά δεδομένα μεταξύ κυήσεων μετά από IVF/ICSI και αυτόματων συλλήψεων, εξαιρούσαν άλλες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατέγραφαν τόσο τις διακοπές κύησης όσο και τα περιστατικά ενδομητρίου θανάτου και απέκλειαν περιπτώσεις με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η τελική βάση δεδομένων συγκροτήθηκε από οκτώ μελέτες κοόρτης, στις οποίες περιλήφθηκαν 25.856 νεογνά από IVF/ICSI και 287.995 νεογνά από αυτόματη σύλληψη. Η ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε σαφώς υψηλότερη συχνότητα συγγενών καρδιοπαθειών στην ομάδα των παιδιών που προήλθαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (1,30%), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (0,68%). Ο υπολογισμός του σχετικού κινδύνου κατέδειξε αύξηση κατά 45%, εύρημα το οποίο παρέμεινε στατιστικώς σημαντικό ακόμη και μετά τον περιορισμό της ανάλυσης σε μονήρεις κυήσεις, καθώς και μετά την προσαρμογή για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας. Συγκεκριμένα, η Τετραλογία Fallot (TOF), που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη και συνδυασμό τεσσάρων καρδιακών ανωμαλιών και προκαλεί μειωμένη οξυγόνωση του αίματος, εμφανίζεται σε ποσοστό 0,07% στις κυήσεις με IVF/ICSI έναντι 0,03% στις φυσικές κυήσεις, με αναλογία πιθανοτήτων (OR) 2,16.

Παρόμοια αυξημένος φαίνεται να είναι ο κίνδυνος για τη Μετάθεση των Μεγάλων Αγγείων (TGA), όπου παρατηρείται αντιστροφή της φυσιολογικής θέσης της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας, με ποσοστά 0,05% έναντι 0,02% (OR 2,19). Το Σύνδρομο Υποπλαστικής Αριστερής Καρδιάς (HLHS), που χαρακτηρίζεται από σοβαρή υποπλασία της αριστερής κοιλίας και της αορτής, εμφανίζεται με ποσοστό 0,04% στις κυήσεις μέσω IVF/ICSI σε σχέση με 0,02% στις φυσικές, με OR 2,40. Η στένωση ή στένωση του ισθμού της αορτής (CoA), που περιορίζει τη ροή του αίματος στο αντίστοιχο τμήμα της αορτής, καταγράφεται σε 0,05% έναντι 0,02% (OR 2,00).

Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα σε πιο συχνά καρδιακά ελλείμματα, όπως το έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (VSD), με ποσοστά 0,40% στις κυήσεις

με IVF/ICSI έναντι 0,23% στις φυσικές (OR 1,72), καθώς και το έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ASD), με ποσοστά 0,31% έναντι 0,19% (OR 1,62). Τα VSD και ASD αποτελούν ανοιχτές επικοινωνίες μεταξύ των κοιλιών και των κόλπων αντίστοιχα, οι οποίες προκαλούν παθολογική ροή αίματος.

Συγγενής Καρδιακή Ανωμαλία	IVF/ICSI (%)	Αυτόματη Σύλληψη (%)	Σημαντικότητα (P)
Tetralogy of Fallot (TOF)	4,93%	2,27%	< 0,05
Transposition of Great Arteries (TGA)	3,58%	0,85%	< 0,05
Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS)	0,05%	0,28%	-
Coarctation of the Aorta (CoA)	4,23%	2,27%	-
Ventricular Septal Defect (VSD)	18,13%	10,26%	< 0,0001
Atrial Septal Defect (ASD)	15,86%	12,51%	-

(Giorgione et al., *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2017)

Συγγενείς Ανωμαλίες σε Νεογνά από Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART)

Υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ της υποσπαδίας και της μεθόδου ICSI (ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου), ιδίως σε άρρενες απογόνους. Μελέτες της δεκαετίας του 2000 ανέφεραν αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών σε κυήσεις με ICSI σε σύγκριση με συμβατική IVF, αποδίδοντας την αύξηση κυρίως στην παρουσία υποσπαδίας.

Εκτός της τεκμηριωμένης σχέσης της υποσπαδίας με το ICSI και των ουρογεννητικών ανωμαλιών με IVF/ICSI, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο και για άλλες συστηματικές ανωμαλίες σε μονήρεις γεννήσεις με ART. Αυτές περιλαμβάνουν καρδιολογικές ανωμαλίες, όπως ελλείμματα μεσοκοιλιακού/μεσοκοιλιακού διαφράγματος (OR 2.1), στοματοπροσωπικές ανωμαλίες, όπως σχιστίες χείλους

με/χωρίς σχιστίες υπερώας (OR 2.4), γαστρεντερικές ανωμαλίες, όπως ατρησία οισοφάγου (OR 4.5) και ατρησία πρωκτού (OR 3.7), καθώς και ουρογεννητικές ανωμαλίες, όπως υποσπαδίαση (OR 2.1).

Επιπλέον, στα βρέφη με πολλαπλές ανωμαλίες συχνότερα παρατηρήθηκαν τα φαινότυπα VACTERL (Σπονδυλικά, Πρωκτικά, Καρδιακά, Τραχειο-οισοφαγικά, Νεφρικά και Άκρων ανωμαλίες) και το Οφθαλμωτοσπονδυλικό φάσμα.

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), και ιδιαίτερα η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), έχουν αποτελέσει αντικείμενο έντονης επιστημονικής συζήτησης αναφορικά με την πιθανή αύξηση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών. Παρότι τα ποσοστά επιτυχίας γονιμοποίησης έχουν αυξηθεί σημαντικά, παράλληλα έχει αυξηθεί και η ανάγκη για μελέτη των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων στην υγεία των απογόνων.

Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώνονται και από πληθυσμιακά θεμελιωμένες μελέτες μεγάλης κλίμακας, οι οποίες ενισχύουν περαιτέρω τη συσχέτιση μεταξύ της εφαρμογής τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της αυξημένης επίπτωσης συγγενών ανωμαλιών. Ενδεικτικά, η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση του κινδύνου εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά που γεννήθηκαν μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) στη Σουηδία κατά την περίοδο 1982-2001. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από το Σουηδικό Ιατρικό Μητρώο Γεννήσεων (MBR), το οποίο περιλαμβάνει πληθυσμιακά-βασισμένες πληροφορίες για όλες τις γεννήσεις στη χώρα. Η ταυτοποίηση των κυήσεων μέσω IVF πραγματοποιήθηκε βάσει της σχετικής ένδειξης στο μητρώο και επιβεβαιώθηκε από εξειδικευμένες αναφορές IVF.

Η συγκριτική ανάλυση περιέλαβε συνολικά 16.280 γεννήσεις μετά από IVF και 2.574.051 γεννήσεις μετά από φυσιολογική σύλληψη (control group). Οι συγγενείς ανωμαλίες καταγράφηκαν σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD) και επιβεβαιώθηκαν μέσω του Σουηδικού Μητρώου Συγγενών Ανωμαλιών. Η στατιστική προσέγγιση περιλάμβανε τον υπολογισμό σχετικών λόγων πιθανοτήτων (odds ratios) και 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (CI), με προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας, ο αριθμός των εμβρύων, το βάρος γέννησης και η πρωρότητα.

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο συνολικών όσο και επιμέρους κατηγοριών συγγενών ανωμαλιών στα τέκνα που προήλθαν από IVF σε σύγκριση με τα τέκνα από φυσιολογική σύλληψη. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των συνολικών συγγενών ανωμαλιών στην ομάδα IVF ανήλθε σε 4,26% έναντι 3,08% στην ομάδα ελέγχου (OR: 1.42, 95% CI: 1.30–1.56). Ειδικότερη αύξηση καταγράφηκε στις ουρογεννητικές ανωμαλίες (OR: 1.51), στις καρδιοαγγειακές (OR: 1.40), καθώς και στις πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες (OR: 1.89), ενώ αξιοσημείωτη ήταν και η συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών (OR: 1.64).

Οι ακόλουθοι πίνακες παρουσιάζουν συγκεντρωτικά τα ευρήματα:

Κατηγορία Ανωμαλίας	Συχνότητα IVF (%)	Συχνότητα Control (%)	OR (95% CI)
Συνολικές συγγενείς ανωμαλίες	4.26	3.08	1.42 (1.30-1.56)
Καρδιοαγγειακές	1.00	0.71	1.40 (1.15-1.70)
Ουρογεννητικές	0.62	0.41	1.51 (1.17-1.94)
Γαστρεντερικές	0.18	0.12	1.55 (0.97-2.48)
Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)	0.23	0.15	1.52 (0.99-2.35)
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	0.23	0.14	1.64 (1.08-2.46)
Πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες	0.54	0.29	1.89 (1.44-2.48)

Παιδιά με Πολλαπλές Ανωμαλίες (τουλάχιστον τρεις κύριες) ή Μη Χρωμοσωμικά Σύνδρομα

Διαγνωστικά Ευρήματα	Μέθοδος IVF
Ανεγκεφαλία, κύστες νεφρού, πολυδακτυλία, ανωμαλία γυναικείου γεννητικού (Σύνδρομο Meckel)	Fresh IVF
Μικροκεφαλία, ατρησία οισοφάγου, υποπλασία πνευμόνων	Fresh IVF
Ανοφθαλμία, βλάβη ενδοκαρδιακού διαφράγματος, ατρησία λεπτού εντέρου, ανωμαλία άκρων, ανωμαλία σπονδυλικής στήλης	Fresh ICSI

Ατρησία οισοφάγου, ατρησία λεπτού εντέρου, ατρησία χοληφόρων	Fresh IVF
Ατρησία πρωκτού, δυσγενεσία νεφρών, υποσπαδίας, πολύδακτυλία	Fresh IVF
Ατρησία οισοφάγου, μικρωτία, σχιστία χείλους / υπερώας, ανωμαλία σπονδυλικής στήλης	Fresh ICSI
Στροφή εντέρου, απλασία νεφρών, ανωμαλία σπονδυλικής στήλης, δυσπλασία μακρών οστών	Fresh IVF
Απλασία νεφρών, υποσπαδίας, μεσοκολπική επικοινωνία (VSD)	Frozen ICSI
Ατρησία ρινικών χόανων, VSD, ASD, ανωμαλία σπονδυλικής στήλης	Fresh ICSI

Σύνδρομο Goldenhaar	Fresh ICSI
Σύνδρομο Saethre-Chotzen	Fresh ICSI
Σύνδρομο Prader-Willi	Frozen ICSI
Σύνδρομο Russel-Silver	Fresh ICSI
Σύνδρομο Larsen	Fresh ICSI
Σύνδρομο Zellweger	Frozen IVF

(In Vitro Fertilization (IVF) in Sweden: Risk for Congenital Malformations after Different IVF Methods Bengt , Orvar Finnstro and Petra Otterblad Olausson. Birth Defects Research (Part A) 73:162–169 © 2005 Wiley-Liss, Inc.)

Πέραν των προαναφερθεισών μελετών, πρόσφατη μετα-ανάλυση ενίσχυσε περαιτέρω την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά που συλλαμβάνονται μέσω υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Η συγκεκριμένη μελέτη, η οποία περιέλαβε δεδομένα από 14 μελέτες κοόρτης, εντοπίστηκαν μέσω εκτενούς αναζήτησης στις βάσεις PubMed, EMBASE, COCHRANE, Web of Science, CNKI, CBM και VIP, για την περίοδο 2008–2020, εφαρμόζοντας αυστηρά κριτήρια ένταξης και αξιολόγησης ποιότητας με τη χρήση της Κλίμακας Newcastle-Ottawa (NOS). Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση των λογισμικών RevMan 5.3 και Stata 14.0, με εφαρμογή μοντέλου σταθερών επιδράσεων, ενώ σε περιπτώσεις υψηλής ετερογένειας πραγματοποιήθηκαν συμπληρωματικές αναλύσεις υποομάδων και ευαισθησίας.

Για την πληρέστερη κατανόηση της μελέτης, παρατίθενται συνοπτικά οι βασικοί ορισμοί των όρων ART (Assisted Reproductive Technology) και NP (Natural Protocol), οι οποίοι αφορούν διαφορετικές τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, εξετάζεται συγκριτικά η πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών μεταξύ των δύο αυτών αναπαραγωγικών προσεγγίσεων.

Πίνακας 1. Συνολική εκτίμηση κινδύνου συγγενών ανωμαλιών

Σύγκριση	OR	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI)	P	Ετερογένεια (I ²)
ART vs NP	1.2 2	1.17 - 1.28	<0.05	28% (μετά από ευαισθησία)

Πίνακας 2. Ανάλυση υποομάδων

Υποομάδα	OR	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI)	Στατιστική Σημαντικότητα
Μονήρεις κυήσεις	1.3 4	1.24 - 1.45	Ναι
Πολλαπλές κυήσεις	1.1 2	0.97 - 1.30	Όχι
Με βάση ICD	1.1 6	1.12 - 1.21	Ναι
Μη-ICD ορισμοί	1.3 0	1.19 - 1.42	Ναι

(ICD = *International Classification of Diseases*, στα ελληνικά: *Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων* (του ΠΟΥ – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας))

Πίνακας 3. Ανάλυση κατά τύπο συγγενούς ανωμαλίας

Τύπος ανωμαλίας	OR	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI)	Στατιστική Σημαντικότητα
Καρδιαγγειακές	1.5 1	1.34 - 1.69	Ναι

Μυοσκελετικές	1.0 9	1.03 - 1.15	Ναι
Ουρογεννητικές	1.2 4	1.11 - 1.38	Ναι
Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΝΣ)	1.3 3	1.14 - 1.55	Ναι
Προσωπικές	1.4 5	1.15 - 1.83	Ναι

Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά που προέκυψαν μέσω ART σε σχέση με τη φυσική σύλληψη, με ιδιαίτερη αύξηση στον κίνδυνο για καρδιαγγειακές, μυοσκελετικές, ουρογεννητικές, νευρολογικές και προσωπικές ανωμαλίες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι μονήρεις κυήσεις φέρουν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις πολύδυμες, γεγονός που ερμηνεύεται εν μέρει από την κατανομή ζυγωτικότητας στους πληθυσμούς ART. Οι πιθανές παθογενετικές αιτίες περιλαμβάνουν παράγοντες σχετιζόμενους με τη διαδικασία της ART, όπως η παράκαμψη της φυσικής επιλογής σπερματοζωαρίων, η χρήση φαρμακευτικών αγωγών και τα τεχνικά χαρακτηριστικά των εργαστηριακών διαδικασιών. Παράλληλα, ορισμένα είδη ανωμαλιών φαίνεται να σχετίζονται επιπρόσθετα και με υποκείμενους παράγοντες γονεϊκής υπογονιμότητας.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μετα-αναλύσεις και ενισχύουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών που συνδέουν την ART με τον αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών, προκειμένου να βελτιωθούν οι πρακτικές και να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανές επιπλοκές.

(1, Qin J, Sheng X, Wang H, et al. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Arch Gynecol Obstet. 2015;2, Wen J, Jie J, Chenyue D, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril. 2012 .3, Lu Y, Liu L, Zhang P, et al. Risk of birth defects in children conceived with assisted reproductive technology: A meta-analysis. Medicine. 2022.)

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη από τους Tocariu και συνεργάτες (2024), η οποία πραγματοποιήθηκε στο Κλινικό Νοσοκομείο Μαιευτικής και Γυναικολογίας «Prof. Dr. Panait Sîrbu» και στο Κέντρο Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Gynera στο Βουκουρέστι, αναλύθηκαν 814 κυήσεις που επιτεύχθηκαν μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF ή ICSI), με στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για πρόωρο τοκετό και συγγενείς ανωμαλίες. Το ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών στον υπό μελέτη πληθυσμό ανήλθε στο 9,6%, ποσοστό που υπερβαίνει σαφώς τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό.

Η στατιστική ανάλυση της μελέτης ανέδειξε ότι τρεις παράγοντες σχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών: το στάδιο του εμβρύου κατά τη μεταφορά, ο τύπος του εμβρύου (νωπό ή κατεψυγμένο) και η χρήση ωαρίων από δότρια. Συγκεκριμένα, οι εμβρυομεταφορές με έμβρυα της τρίτης ημέρας καλλιέργειας (Day 3) παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ανωμαλιών σε σχέση με τις εμβρυομεταφορές με βλαστοκύστες (Day 5). Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η χρήση εμβρύου Day 3 αύξησε τις πιθανότητες συγγενών ανωμαλιών κατά 2,66 φορές (OR 2,66, $p = 0,004$).

Ανάλογη αύξηση του κινδύνου παρατηρήθηκε και στις περιπτώσεις μεταφοράς νωπού εμβρύου, όπου ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (OR) διαμορφώθηκε στο 2,09 ($p = 0,004$). Η διαφορά αυτή ενδέχεται να σχετίζεται με τις ορμονικές και ενδοκρινολογικές συνθήκες του κύκλου μεταφοράς, καθώς και με την ποιότητα του ενδομητρίου, η οποία πιθανώς είναι πιο ευνοϊκή στους κατεψυγμένους κύκλους λόγω της καλύτερης χρονικής προσαρμογής και απουσίας επιρροής από την υπερδιέγερση των ωοθηκών.

Ιδιαίτερη σημασία αποδόθηκε στον παράγοντα της δωρεάς ωαρίων, καθώς οι κυήσεις που προήλθαν από ετερόλογη σύλληψη παρουσίασαν διπλάσια συχνότητα συγγενών ανωμαλιών συγκριτικά με τις αυτόλογες. Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε αύξηση των πιθανοτήτων κατά 2,32 φορές (OR 2,32, $p = 0,011$). Το εύρημα αυτό είναι αξιοσημείωτο, καθώς διαφοροποιείται από παλαιότερες έρευνες που δεν είχαν αποδώσει στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη δωρεά ωαρίων, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης των ανοσολογικών και επιγενετικών αλληλεπιδράσεων που μπορεί να προκύπτουν από την ετερόλογη αναπαραγωγή.

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ συγγενών ανωμαλιών και της ηλικίας της μητέρας, της ύπαρξης διδύμων κυήσεων, της αιτίας της υπογονιμότητας, του τύπου του κύκλου μεταφοράς (φυσικός ή υποβοηθούμενος), της τεχνικής ART (IVF ή ICSI), της υπέρτασης ή του σακχαρώδους διαβήτη κύησης. Τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν τη θέση ότι ορισμένες επιλογές εντός του πρωτοκόλλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, όπως ο χρόνος μεταφοράς του εμβρύου και ο τύπος κύκλου, μπορεί να επηρεάσουν ουσιωδώς την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την πιθανότητα εμφάνισης δυσμορφιών.

Η εν λόγω μελέτη συγκλίνει με τις παρατηρήσεις πρόσφατων μετα-αναλύσεων, όπως αυτή των Veeramani et al. (2024), οι οποίες επίσης ανέδειξαν αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών σε κυήσεις που προέκυψαν μέσω ART. Ωστόσο, το ιδιαίτερο εύρημα της μελέτης Tocariu , που αφορά την επίδραση του σταδίου του εμβρύου και της χρήσης δότριας ωαρίων, αναδεικνύει νέες παραμέτρους οι οποίες δεν είχαν έως σήμερα αποτελέσει αντικείμενο συστηματικής ποσοτικής ανάλυσης στον ίδιο βαθμό.

(Tocariu R, Dinulescu A, Prejmereanu A, Maier C, Coricovac AM, Archir ED, et al. *Risk Factors for Prematurity and Congenital Malformations in Assisted Reproductive Technology Pregnancies—A Retrospective Study*. J Clin Med. 2024)

Κεφάλαιο: Συμπεράσματα- Συζήτηση

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αποτελεί ένα από τα πιο εντυπωσιακά επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής, επιτρέποντας σε εκατομμύρια ζευγάρια να αποκτήσουν παιδί παρά την ύπαρξη σημαντικών παραγόντων υπογονιμότητας. Παρά την αδιαμφισβήτητη κοινωνική και κλινική της αξία, η χρήση τεχνικών ART (Assisted Reproductive Technology) συνοδεύεται από αυξημένο επιστημονικό ενδιαφέρον όσον αφορά τις πιθανές επιπτώσεις της στην ανάπτυξη του εμβρύου και την υγεία του νεογνού. Η διερεύνηση των συγγενών ανωμαλιών στις κυήσεις που επιτυγχάνονται μέσω ART αποτελεί έναν από τους βασικούς τομείς μελέτης, καθώς αγγίζει το ευαίσθητο ζήτημα της ασφάλειας της τεχνητής σύλληψης σε σύγκριση με τη φυσική γονιμοποίηση.

Η ανασκόπηση των πρόσφατων επιστημονικών δεδομένων καταδεικνύει μια σταθερά επαναλαμβανόμενη παρατήρηση: οι κυήσεις που επιτυγχάνονται μέσω ART φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, χωρίς ωστόσο να καθίσταται σαφές εάν ο αυξημένος αυτός κίνδυνος απορρέει απευθείας από τις ίδιες τις τεχνικές ή από τις συνθήκες που τις καθιστούν αναγκαίες. Οι υπογόνιμοι γονείς παρουσιάζουν συχνά προϋπάρχοντα παθολογικά ή γενετικά χαρακτηριστικά, ενώ η ηλικία της μητέρας ή/και του πατέρα είναι συνήθως αυξημένη. Παράγοντες όπως η χρόνια φλεγμονή, η ορμονική δυσλειτουργία, η μειωμένη ποιότητα ωαρίων και σπερματοζωαρίων, η ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών στην οικογένεια ή προηγούμενες 28 αποτυχημένες κυήσεις, συμβάλλουν σε ένα ενδογενές υπόβαθρο κινδύνου που δεν μπορεί εύκολα να διαχωριστεί από την ίδια την τεχνική ART.

Παράλληλα, σημαντικό μέρος των σύγχρονων μελετών υπογραμμίζει ότι ορισμένα στοιχεία της ART καθαυτής μπορεί να επηρεάζουν την αναπτυξιακή πορεία του εμβρύου. Η διαδικασία της *in vitro* καλλιέργειας, η χρήση καλλιεργητικών μέσων, ο χρόνος καλλιέργειας (μέχρι την τρίτη ή την πέμπτη ημέρα), οι συνθήκες κρυοσυντήρησης, η μικρογονιμοποίηση (ICSI), η επιλογή εμβρύου με βάση μορφολογικά ή γενετικά κριτήρια, η μεταφορά νωπού έναντι κατεψυγμένου εμβρύου, καθώς και η χρήση γενετικού υλικού από δότες, αποτελούν παράγοντες με πιθανές επιγενετικές και ανοσολογικές επιδράσεις. Η ακριβής φύση αυτών των επιδράσεων

παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής, δεδομένων των ποικίλων παραμέτρων που εμπλέκονται και της έλλειψης μεγάλης διάρκειας παρακολούθησης για όλα τα περιστατικά.

Η πολυπλοκότητα της συσχέτισης μεταξύ IVF και συγγενών ανωμαλιών αποτυπώνεται με σαφήνεια στις διακυμάνσεις των ευρημάτων από μελέτη σε μελέτη. Οι περισσότερες μετα-αναλύσεις αναφέρουν μια μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική αύξηση στον συνολικό κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών, με επικράτηση στις ανωμαλίες του καρδιαγγειακού και του ουροποιητικού συστήματος. Παρόλο που αυτή η αύξηση είναι σχετικά μέτρια και δεν συγκρίνεται με τις επιπλοκές από σημαντικές γενετικές μεταλλάξεις, εντούτοις είναι επιστημονικά και βιοηθικά ουσιώδης. Η υπευθυνότητα της ιατρικής κοινότητας προϋποθέτει την ανάδειξη ακόμη και μικρών αποκλίσεων όταν αυτές σχετίζονται με την υγεία του ανθρώπινου εμβρύου και του νεογνού.

Επιπλέον, οι ερευνητές επισημαίνουν ότι οι συγγενείς ανωμαλίες στις ART κυήσεις δεν είναι απαραίτητα αποτέλεσμα ενός μεμονωμένου παράγοντα, αλλά μάλλον του συνδυασμού του υπογόνιμου υποβάθρου, των παρεμβάσεων που απαιτεί η τεχνική και του ενδομήτριου περιβάλλοντος στο οποίο γίνεται η εμφύτευση και η ανάπτυξη του εμβρύου. Η μεταφορά εμβρύων σε φάση βλαστοκύστης, για παράδειγμα, μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανωμαλιών συγκριτικά με τη μεταφορά πρώιμων εμβρύων, ενδεχομένως λόγω της καλύτερης εμβρυικής επιλογής ή της μεγαλύτερης φυσιολογικής ομοιότητας με τη φυσική κύηση. Αντίστοιχα, η χρήση κατεψυγμένων εμβρύων φαίνεται να σχετίζεται με λιγότερες δυσπλασίες, κάτι που ενδέχεται να απορρέει από το γεγονός ότι οι κύκλοι ψυχρής μεταφοράς γίνονται σε ορμονικά πιο σταθερό ενδομήτριο περιβάλλον, χωρίς τις επιβαρυντικές επιδράσεις της ωοθηκικής υπερδιέγερσης.

Ιδιαίτερο ερευνητικό και ηθικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση ωαρίων ή σπέρματος από δότες. Η ετερόλογη γονιμοποίηση δημιουργεί ένα ανοσογενετικό περιβάλλον στο οποίο η έλλειψη γενετικής συμβατότητας μεταξύ μητέρας και εμβρύου ενδέχεται να επηρεάζει την κυοφορία και την ανάπτυξη. Αν και τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι ακόμη επαρκώς ομοιογενή ώστε να εξάγονται απόλυτα συμπεράσματα, εντούτοις οι παρατηρούμενες συσχέτισεις σε μελέτες με σημαντικό αριθμό περιπτώσεων ενισχύουν την ανάγκη περαιτέρω ενδεδειγμένης διερεύνησης και βελτίωσης των πρωτοκόλλων.

Καθίσταται σαφές ότι η ART δεν είναι ένας ουδέτερος τεχνολογικός μηχανισμός, αλλά μια πολυσύνθετη ιατρική και βιολογική παρέμβαση, οι συνέπειες της οποίας εξαρτώνται από πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς. Η επιστημονική τεκμηρίωση μέχρι σήμερα δεν δικαιολογεί δραματοποιημένες αντιλήψεις περί “επικινδυνότητας” της ART, ωστόσο αναδεικνύει την ανάγκη συνετής εφαρμογής των τεχνικών, αυστηρού ελέγχου ποιότητας, συνεχούς αξιολόγησης των εκβάσεων, καθώς και διαφάνειας και πληροφόρησης των γονέων.

Η κλινική εμπειρία και η ερευνητική τεκμηρίωση δείχνουν ότι η IVF δεν είναι ομοιογενής διαδικασία, αλλά ένα σύνολο μεθόδων και στρατηγικών που εφαρμόζονται με μεταβλητό τρόπο, ανάλογα με το ιατρικό προφίλ του ζεύγους και τις διαθέσιμες τεχνολογικές δυνατότητες. Συνεπώς, οι διακυμάνσεις στα ποσοστά και στα είδη συγγενών ανωμαλιών αντανακλούν όχι μόνο τον παράγοντα της παρέμβασης στο αρχικό στάδιο της ανθρώπινης ζωής, αλλά και τις διαφορετικές πρακτικές που εφαρμόζονται στα διάφορα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η συνισταμένη των παραπάνω παρατηρήσεων οδηγεί στη διαμόρφωση μιας συνετής στάσης απέναντι στην IVF. Αντί της απόλυτης ανησυχίας ή της άκριτης αποδοχής, απαιτείται μια τεκμηριωμένη και εξατομικευμένη προσέγγιση που θα λαμβάνει υπόψη τόσο τα οφέλη όσο και τις πιθανολογούμενες επιπλοκές της κάθε μεθόδου. Η συνεχής παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων των ART κυήσεων, η ενίσχυση της προγεννητικής παρακολούθησης και η ενσωμάτωση των βιοηθικών παραμέτρων στη συμβουλευτική των ζευγαριών, αποτελούν βασικά εργαλεία για τη διασφάλιση της ποιότητας των φροντίδων υγείας στην αναπαραγωγική ιατρική του 21ου αιώνα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Chaveeva Ob, P., & Hospital, S. (n.d.). The Fetal Medicine Foundation Risk of congenital anomalies in children born after IVF / ICSI: what to tell your patient?
2. Davies, M. J., Moore, V. M., Willson, K. J., Van Essen, P., Priest, K., Scott, H., Haan, E. A., & Chan, A. (2012). Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine*, 366(19), 1803–1813. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1008095>
3. Giorgione, V., Parazzini, F., Fesslova, V., Cipriani, S., Candiani, M., Inversetti, A., Sigismondi, C., Tiberio, F., & Cavoletto, P. (2018). Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 51, Issue 1, pp. 33–42). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.18932>
4. Källén, B., Finnström, O., Lindam, A., Nilsson, E., Nygren, K. G., & Otterblad, P. O. (2010). Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 88(3), 137–143. <https://doi.org/10.1002/bdra.20645>
5. Källén, B., Finnström, O., Nygren, K. G., & Olausson, P. O. (2005a). In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 73(3), 162–169. <https://doi.org/10.1002/bdra.20107>
6. Källén, B., Finnström, O., Nygren, K. G., & Olausson, P. O. (2005b). In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 73(3), 162–169. <https://doi.org/10.1002/bdra.20107>
7. Lu, Y., Liu, L., Zhang, P., Sun, Y., Ma, C., & Li, Y. (2022a). Risk of birth defects in children conceived with assisted reproductive technology A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 101(52), E32405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032405>
8. Lu, Y., Liu, L., Zhang, P., Sun, Y., Ma, C., & Li, Y. (2022b). Risk of birth defects in children conceived with assisted reproductive technology A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 101(52), E32405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032405>
9. Rimm, A. A., Katayama, A. C., Diaz, M., & Katayama, K. P. (2004). A Meta-Analysis of Controlled Studies Comparing Major Malformation Rates in IVF and ICSI Infants with Naturally Conceived Children *. In *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (Vol. 21, Issue 12).
10. Schieve, L. A., Rasmussen, S. A., & Reefhuis, J. (2005a). Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: Providing an epidemiologic context to the data. *Fertility and Sterility*, 84(5), 1320–1324. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.066>
11. Schieve, L. A., Rasmussen, S. A., & Reefhuis, J. (2005b). Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: Providing an

- epidemiologic context to the data. *Fertility and Sterility*, 84(5), 1320–1324. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.066>
12. Scialli, A. R. (2014). The national birth defects prevention study: How to communicate data. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 3, pp. 170–176). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.09.007>
 13. Tandulwadkar, S., Lodha, P., & Kharb, V. (2012). Congenital malformations and assisted reproductive technique: Where is assisted reproductive technique taking us? In *Journal of Human Reproductive Sciences* (Vol. 5, Issue 3, pp. 244–247). <https://doi.org/10.4103/0974-1208.106334>
 14. Tocariu, R., Dinulescu, A., Prejmereanu, A., Maier, C., Coricovac, A. M., Archir, E. D., Niculae, L. E., & Brătilă, E. (2024). Risk Factors for Prematurity and Congenital Malformations in Assisted Reproductive Technology Pregnancies—A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21). <https://doi.org/10.3390/jcm13216470>
 15. Veeramani, M., Balachandren, N., Hong, Y. H., Lee, J., Corno, A. F., Mavrelos, D., & Kastora, S. L. (2024a). Assisted reproduction and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Congenital Anomalies*, 64(3), 107–115. <https://doi.org/10.1111/cga.12561>
 16. Veeramani, M., Balachandren, N., Hong, Y. H., Lee, J., Corno, A. F., Mavrelos, D., & Kastora, S. L. (2024b). Assisted reproduction and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Congenital Anomalies*, 64(3), 107–115. <https://doi.org/10.1111/cga.12561>
 17. Wen, J., Jiang, J., Ding, C., Dai, J., Liu, Y., Xia, Y., Liu, J., & Hu, Z. (2012). Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 97(6). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.053>