



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

«Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και προωρότητα νεογνών»

Τσιούλη Μαρία

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

ΛΑΡΙΣΑ

Νοέμβριος 2021

2

*"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:*

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

Μεσσήνη Χριστίνα

Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δαπόντε Αλέξανδρος,

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ανυφαντής Γεώργιος – Σπυρίδων

Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

<<Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Μεσσήνη για την καθοδήγηση της,  
Την οικογένεια μου για την παρότρυνση της να εξελίσσομαι συνέχεια  
Και τον σύντροφο μου για την κατανόηση αλλά και την υποστήριξη.>>

Τσιούλη Μαρία

**« Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και προωρότητα νεογνών »**

**Τσιούλη Μαρία**

**Μαία**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μεσσήνη Χριστίνα, Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ανυφαντής Γεώργιος – Σπυρίδων, Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Περίληψη

Με τα συνεχώς αυξημένα ποσοστά υπογονιμότητας και την εφαρμογή της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για την επίλυση της, τα τελευταία χρόνια μεγάλο ποσοστό των παιδιών που γεννιούνται παγκοσμίως προέρχονται από την εφαρμογή κάποιας μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η επιτυχία για την επίτευξη μιας εγκυμοσύνης πολλές φορές συνοδεύεται από ήπιες ή πιο σοβαρές επιπλοκές με τα αντίστοιχα προβλήματα. Τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας θα πρέπει να γνωρίζουν εξ αρχής τους κινδύνους των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ένας από τους πιο σοβαρούς παράγοντες κίνδυνου για το έμβρυο είναι η προωρότητα που είναι άμεσα συνυφασμένη με αυξημένη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Στην παρούσα εργασία μέσα από μελέτες εξετάζεται η συσχέτιση των διαφόρων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον πρόωρο τοκετό. Τα αποτελέσματα των μελετών στο μεγαλύτερο ποσοστό καταλήγουν στο συμπέρασμα πως οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι ένας σημαντικός παράγοντας που οδηγεί σε πρόωρο τοκετό. Τα δεδομένα για την δημιουργία της εργασίας πάρθηκαν από το pubmed, uptodate και το internet (ελληνική και ξένη βιβλιογραφία).

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, Υπογονιμότητα, πρόωρος τοκετός, εξωσωματική γονιμοποίηση,

## Summary

With the ever-increasing rates of infertility in recent years a large percentage of children born worldwide come from assisted reproductive technologies. Success in achieving a pregnancy is often accompanied by mild or more serious complications with the corresponding problems. Couples with infertility problems should be aware of pregnancy risks due to assisted reproduction techniques from the outset. One of the most serious risk factors for the fetus is prematurity which is directly associated with increased neonatal morbidity and mortality. In the present diploma thesis, the correlation of the various methods of assisted reproduction with premature birth is examined. The results of most studies conclude that assisted reproduction methods constitute an important factor leading to premature birth. Data were collected from pubmed, uptodate and the internet (Greek and foreign bibliography).

### Key Words

Assisted reproduction, assisted reproduction methods, infertility, preterm birth, perinatal outcomes, in vitro fertilization, infertility.

## Συντομογραφίες

ART- assisted reproductive technology-(Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

CI- confidence interval(Διάστημα αξιοπιστίας)

ET- embryo transfer(εμβρυομεταφορά)

ELBW- extremely low birth weight (Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης)

FET- frozen embryo transfer(εμβρυομεταφορά καταψυγθέν εμβρύου)

ICSI- intracytoplasmic sperm injection (μικρογονιμοποίηση)

IUI- intrauterine insemination(σπερματέγχυση)

IVF- in vitro fertilization(εξωσωματική γονιμοποίηση)

IUGR- intrauterine growth restriction (ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης)

LBW- low birth weight (χαμηλό βάρος γέννησης)

PTB- preterm birth(πρόωρος τοκετός)

RR- relative risk(σχετικό ρίσκο)

VLBW- very low birth weight(πολύ χαμηλό βάρος γέννησης)

## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
SUMMARY	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> : ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ	14
1.1 Ορισμός πρόωρου τοκετού – Επιδημιολογία	14
1.2 Παθοφυσιολογία	15
1.3 Είδη πρόωρου τοκετού	15
1.4 Αίτια πρόωρου τοκετού	17
1.5 Παράγοντες που επηρεάζουν την προωρότητα	21
1.6 Σημεία και συμπτώματα πρόωρου τοκετού	25
1.7 Διάγνωση πρόωρου τοκετού	25
1.8 Πρόληψη πρόωρου τοκετού	27
1.9 Αντιμετώπιση – θεραπεία πρόωρου τοκετού	28
1.10 Ορισμός πρόωρου νεογνού	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> : ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ	33
2.1 Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	34
2.2 Κίνδυνοι τεχνητής γονιμοποίησης	35
2.3 Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και μαιευτικές επιπλοκές	37
2.4 ART και περιγεννητικά αποτελέσματα	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΠΡΟΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ	40
3.1 Υπόβαθρο	41
3.2 Υλικά και μεθοδολογία	43
3.3 Αποτελέσματα	51
3.4 Συζήτηση	79
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	87

## Εισαγωγή

Η γέννηση ενός πρόωρου νεογνού προκαλεί επιπλέον άγχος και ανησυχία στην μέλλουσα μητέρα, το σύντροφο και στο οικείο περιβάλλον του ζευγαριού. Το άγχος πολλαπλασιάζεται όταν η επιτυχής αυτή εγκυμοσύνη είναι αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το πρόωρο νεογνό είναι σημαντικά μικρότερο από ένα τελειόμηνο και έχει περισσότερες δυσκολίες να προσαρμοστεί στην εξωμήτρια ζωή. Από τη γέννησή του βιώνει πολλά προβλήματα που αφορούν στην αναπνοή, τη σίτιση και τη θερμορύθμιση του. Έτσι κάποια νεογνά από αυτά χρειάζεται να νοσηλευτούν για ένα σημαντικό διάστημα στην ΜΕΝΝ (Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών). Οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως αυτά τα νεογνά πιθανώς θα ανταποκριθούν με βραχύτερο ρυθμό στα ερεθίσματα και ίσως να χρειαστούν μια επιπλέον βοήθεια.

Όσο πιο πρόωρα γεννιέται ένα νεογνό τόσο πιο πιθανό είναι να έχει προβλήματα υγείας. Ωστόσο, πάνω από 1 στα 8 νεογνά που γεννιούνται από τις 28 εβδομάδες επιβιώνουν και ένα μικρό ποσοστό θα έχει σοβαρά μακροπρόθεσμα προβλήματα. Αν το νεογνό γεννηθεί πριν από τις 24 εβδομάδες της εγκυμοσύνης υπάρχουν περιορισμένες πιθανότητες να επιβιώσει. Η πλειοψηφία των εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών που επιβιώνουν συχνά έχουν σοβαρά προβλήματα υγείας στο μέλλον.

Η συχνότητα του πρόωρου τοκετού κυμαίνεται στο 10% του πληθυσμού τα τελευταία χρόνια. Τα μειωμένα ποσοστά της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας οφείλεται στην τεχνολογική και ιατρική εξέλιξη των μονάδων εντατικής θεραπείας νεογνών αλλά και στη χρήση κορτικοστεροειδών για την ωρίμανση των πνευμόνων σε περίπτωση επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού. Οι μονήρεις κυήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης, υπολειπόμενης ανάπτυξης, μικρότερης μέσης διάρκειας κύησης και βάρους γέννησης σε σύγκριση με τις αυτόματες μονήρεις κυήσεις, λαμβάνοντας υπόψη και κάποιους



συγχευτικούς παράγοντες, όπως την ηλικία της μητέρας, τα αίτια υπογονιμότητας, το κάπνισμα και το βάρος σώματος.

# Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Πρόωρος τοκετός

## 1.1 Ορισμός πρόωρου τοκετού – Επιδημιολογία

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ πρόωρος τοκετός ονομάζεται ο τοκετός που διεκπεραιώνεται πριν από την 37 εβδομάδα κύησης από την σύλληψη ή λιγότερο από 259 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας έμμηνης ρύσης της γυναίκας. Περίπου 15 εκατομμύρια νεογνά γεννιούνται κάθε χρόνο πρόωρα (ποσοστό 5-18% των κυήσεων) και τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στην Αφρική και τη Βόρεια Αμερική.

Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω με βάση την ηλικία κύησης: έντονη προωρότητα (<28 εβδομάδων), σοβαρή προωρότητα (28 - <32 εβδομάδων) μέτρια προωρότητα (32 - <34), και ήπια προωρότητα (34 - <37 συμπληρωμένες εβδομάδες).(4)

Οι κίνδυνοι που συνδέονται με πρόωρο τοκετό είναι μεγαλύτεροι όσο πιο μικρό σε εβδομάδες είναι ένα νεογνό, ακόμη και τα μωρά που γεννιούνται στις 37 ή 38 εβδομάδες έχουν υψηλότερο κίνδυνο από ό,τι εκείνα που έχουν γεννηθεί την 40η εβδομάδα κύησης. Από την έρευνα του Hannah Blencowe σε παγκόσμιο επίπεδο, το 11,1% των γεννήσεων του 2010 αφορούσε πρόωρες γεννήσεις (14,9 εκατομμύρια μωρά που γεννήθηκαν πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης), ενώ τα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων αυξήθηκαν στις περισσότερες χώρες με αξιόπιστα δεδομένα. Οι επιπλοκές της προωρότητας που αντιστοιχούν σε ένα εκατομμύριο θανάτους ετησίως και η πρόωρη γέννηση που αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε πάνω από το 50% όλων των θανάτων νεογνών.

## 1.2 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού περιλαμβάνει, κυρίως, την έκκριση προσταγλανδινών, την εξάλειψη του τραχήλου και την αύξηση των υποδοχέων της ωκυτοκίνης. Απελευθερώνονται οι ανασταλτικοί μηχανισμοί οι οποίοι καταστέλλουν τη δραστηριότητα του μυομητρίου, με συνέπεια την πρόκληση συσπάσεων στην μήτρα και την ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου και την αποφωσφορυλίωση της μυοσίνης. Η τρέχουσα κατανόηση αυτής της διεργασίας είναι η μετατόπιση του μυομητρίου από μια ηρεμιστική σε μια συσταλτική κατάσταση επίσης συνοδεύεται από μια μετατόπιση της σηματοδότησης μεταξύ των αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών οδών, συμπεριλαμβανομένων των χημειοκινών (ιντερλευκίνη-8), των κυτοκινών (ιντερλευκίνη-1 και -6) και συσχετιζόμενες με συστολή πρωτεΐνες (υποδοχέας οξυτοκίνης, συνδεξίνη 43, υποδοχείς προσταγλανδίνης). (3)

## 1.3 Είδη πρόωρου τοκετού

Πρόωρος τοκετός ονομάζεται ο τοκετός που διεκπεραιώνεται πριν από την 37 + 0, εβδομάδα της κύησης αποτελεί κεντρικό πρόβλημα στη μαιευτική και τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για προγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Είναι η κύρια αιτία θανάτου νεογνών και η δεύτερη αιτία θανάτου κατά την παιδική ηλικία κάτω των 6 ετών. Τα 2/3 των πρόωρων γεννήσεων εμφανίζονται μετά από αυτόματο πρόωρο τοκετό, ενώ το υπόλοιπο ένα τρίτο είναι λόγω ιατρικών επιπλοκών της μητέρας ή του εμβρύου, όπως η προεκλαμψία ή η IUGR.

Ο πρόωρος τοκετός είναι ένα γεγονός με μια ποικιλία αιτιών που μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις τύπους τοκετών:

## **α) Αυτόματος πρόωρος τοκετός**

Ο αυτόματος πρόωρος τοκετός είναι μια διαδικασία, η οποία προκύπτει από πολλούς παράγοντες(λοίμωξη, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης κύησης, άγχος, μη υγιεινός τρόπος ζωής κ.α)που προκαλούν τη μεταβολή της δραστηριότητας της μήτρας από μια κατάσταση ηρεμίας σε μια μήτρα με τακτές ανώδυνες ή επώδυνες συσπάσεις, διαστολή του τραχήλου και σε κάποιες περιπτώσεις προκύπτει και πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων.

## **β)Αυτόματη Πρόωρη Ρήξη των εμβρυικών υμένων**

Πρόωρη ρήξη των υμένων ονομάζεται η ρήξη που συμβαίνει πριν την 37η εβδομάδα της κύησης. Η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων διαγιγνώσκεται είτε με κολπική εξέταση είτε από την εμφάνιση διαρροής αμνιακού υγρού από τον τράχηλο. Αν δεν ήταν σαφές εάν είχε συμβεί η ρήξη γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος όπου μετρείται το αμνιακό υγρό και έλεγχος του pH του κόλπου.

## **γ) Πρόκληση πρόωρου τοκετού για ιατρικούς λόγους**

Η πρόκληση πρόωρου τοκετού πραγματοποιείται σε κυήσεις που περιπλέκονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις της μητέρας ή του εμβρύου ή μαιευτικές επιπλοκές, όπως η προεκλαμψία, ο διαβήτης ή διαβήτης κύησης ,η ενδομήτρια υποξία, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR), η χολόσταση η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα και ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου.

## 1.4 Αίτια πρόωρου τοκετού

Ο πρόωρος τοκετός συχνά εμφανίζεται σιωπηρά. Συγκεντρωτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι είναι ένα γεγονός που αποδίδεται σε πολλαπλές παθολογικές διεργασίες. Καταστάσεις που οδηγούν στον πρόωρο τοκετό είναι κυρίως:

- διάφορα νοσήματα της μητέρας(π.χ. υπέρταση)
- χοριοαμνιονίτιδα
- ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας και του τραχήλου
- επιπλοκές είτε από τον πλακούντα και είτε από το αμνιακό υγρό
- περιβαλλοντικοί λόγοι
- διάφορα εμβρυικά αίτια

Το επιβαρυνμένο ιστορικό της εγκύου με προηγούμενο πρόωρο τοκετό, αποβολή 2ου τριμήνου, επαναλαμβανόμενες διακοπές κύσεων είναι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες ενός πρόωρου τοκετού.

Οι διάφορες ανωμαλίες της μήτρας και του τραχήλου όπως οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, τα ινομύματα, οι ενδομήτριες συμφύσεις, η ιδιοπαθής μυομητρική δραστηριότητα, οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας (συγγενές διάφραγμα, δίκερως μήτρα),η ανεπάρκεια του τραχήλου και η τραχηλίτιδα είναι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό.

Από την άλλη πλευρά το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό και εκπαιδευτικό επίπεδο, η ηλικία της γυναίκας >40 έτη ή <18 έτη, η μη καυκάσια φυλή, η μη υγιεινή διατροφή της εγκύου που οδηγεί σε παχυσαρκία και ο υποσιτισμός, το αλκοόλ και το κάπνισμα, η χρήση ναρκωτικών, η κατάθλιψη και το άγχος, ένα κοιλιακό τραύμα είναι γεγονότα που μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα του πρόωρου τοκετού .

Οι υπάρχουσες καταστάσεις σε μια κύηση όπως η πολύδυμη κύηση, το υδράμνιο, η προεκλαμψία-εκλαμψία, η χοριοαμνιονίτιδα, η βακτηριακή κολπίτιδα, η αιμορραγία 2ου και 3ου τριμήνου, η ανεπάρκεια του πλακούντα, ο προδρομικός πλακούντας ,η αποκόλληση πλακούντα, η κωνοειδής εκτομή, η

κάκωση τραχήλου, το μικρό μήκος τραχήλου στο 2ο τρίμηνο ,η πρόωρη ρήξη υμένων, οι συσπάσεις της μήτρας, η μείωση της δράσης της προγεστερόνης, τα χρόνια νοσήματα της μητέρας, ο σακχαρώδης διαβήτης, και οι λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος πυροδοτούν τις πιθανότητες εμφάνισης ενός αυτόματου πρόωρου τοκετού.(27)

Αίτια που σχετίζονται με το νεογνό και είναι παράγοντες εμφάνισης πρόωρου τοκετού είναι οι συγγενείς ανωμαλίες,η υπολειπόμενη ανάπτυξη ,η εμβρυϊκή δυσφορία και ο εμβρυϊκός θάνατος.

Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στο νεογνό, οι πιο σημαντικές είναι η ενδοκοιλιακή εγκαφαλική αιμορραγία, το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας, η σηψαιμία και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα οδηγώντας αρκετά νεογνά στο θάνατο. Καθοριστικό ρόλο στην συχνότητα εκδήλωσής τους είναι η εβδομάδα που πραγματοποιείται ο τοκετός καθώς και το βάρος γέννησης.(3)

#### **1.4.1 Αναλυτικά κάποια από τα αίτια του πρόωρου τοκετού**

##### **Χοριοαμνιονίτιδα**

Η χοριοαμνιονίτιδα είναι μια ενδομήτρια λοίμωξη που οφείλεται σε βακτήρια ή ιούς(ουρεόπλασμα, μύκητες, μυκόπλασμα, στρεπτόκοκκος β),παρουσιάζεται κυρίως όταν υπάρχει πρόωρη ρήξη των υμένων.

Η παρουσία των μικροβίων στη στείρα αυτή κοιλότητα μπορεί να εξηγηθεί με δύο μηχανισμούς: α) με μετανάστευση των μικροβίων από τον κόλπο στον τράχηλο προσβάλλοντας σταδιακά το αμνιακό υγρό, τη μήτρα, τους εμβρυϊκούς υμένες, τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο. Υπάρχουν βάσιμες υποψίες πως μικρόβια προϋπάρχουν στην ενδομήτρια κοιλότητα πριν την σύλληψη, η παρουσία τους όμως εκδηλώθηκε τελικά στη διάρκεια της κύησης ως πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων ,πρόωρες συσπάσεις, ή ανεπάρκεια του τραχήλου. Η βακτηριακή κολπίτιδα προσδίδει κίνδυνο ενδομήτριας μόλυνσης και αυτόματου πρόωρου τοκετού.

Η θεραπεία για την χοριοαμνιονίτιδα βασίζεται σε αντιβιοτικά που είναι κατάλληλα να αντιμετωπίσουν το κάθε μικρόβιο που την προκαλούν.(11)

### **Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα**

Η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή που εκδηλώνεται με αιμορραγία κυρίως στο 3ο τρίμηνο της κύησης και παρουσιάζεται σε συχνότητα 1:120 τοκετούς. Ο πραγματικός λόγος που προκύπτει αυτή η επιπλοκή είναι άγνωστη, αλλά υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες, όπως η υπέρταση στην κύηση, το ιστορικό πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα σε προηγούμενη κύηση και η μεγάλη ηλικία της εγκύου που επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη αυτή.(125)

### **Προδρομικός πλακούντας**

Με τον όρο προδρομικός πλακούντας υποδηλώνεται πως η πρόσφυση και ανάπτυξη του πλακούντα πραγματοποιείται κατώτερο τμήμα της μήτρας. Σε περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα Η αιμορραγία που προκύπτει από θέσης πρόσφυσης του πλακούντα ξεκινάει κατά την έναρξη του τοκετού και της διαστολής του τραχηλικού στομίου πριν γεννηθεί το έμβρυο. Ο προδρομικός πλακούντας μπορεί να ευθύνεται επίσης για ανώμαλη προβολή του εμβρύου ή ανεμπέδωτη προβάλλουσα μοίρα. Η συχνότητα του προδρομικού πλακούντα εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στις πολυτόκες ενώ δεν επηρεάζεται από κοινωνικούς και διατροφικούς παράγοντες.(125)

Ανάλογα με το σημείο ανάπτυξης του προδρομικού πλακούντα μέσα στην μήτρα χωρίζεται σε 4 τύπους :

- Χαμηλή πρόσφυση: ο πλακούντας εμφυτεύεται στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, αλλά δεν φθάνει να καλύψει στο έσω τραχηλικό στόμιο (2cm από τον τράχηλο)
- Παραχείλιος: ο πλακούντας πλησιάζει το έσω τραχηλικό στόμιο, αλλά δεν καλύπτει τον τράχηλο

- Επιχείλιος : ο πλακούντας φτάνει να καλύψει αλλά όχι πλήρως το έσω τραχηλικό στόμιο
- Επιπτωματικός: το έσω τραχηλικό στόμιο της μήτρας καλύπτεται πλήρως από τον πλακούντα ή μεγάλο τμήμα αυτού ακόμα και τη στιγμή της διαστολής του τραχήλου. (125)

### **Ινομύματα της μήτρας**

Τα ινομύματα είναι καλοήθεις όγκοι της μήτρας και παρουσιάζονται σε μεγάλο ποσοστό στις γυναίκες. Τα υποβλεννογόνια ινομύματα αποτελούν αίτιο αυτόματων αποβολών. Η διάγνωση της παρουσίας ινομυωμάτων γίνεται με τη γυναικολογική εξέταση και τους υπερήχους. Μεγάλη σημασία έχει να καθορίζεται το μέγεθος και η θέση της ανάπτυξης του λειομύωματος, όπως και η σχέση με τη θέση ανάπτυξης του πλακούντα. Σε περιπτώσεις που εφάπτεται το ινομύωμα με το πλακούντα, έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά αυτομάτων αποβολών, πρόωρης ρήξης των υμένων αλλά και αιμορραγιών πριν ή μετά το τοκετό.(125)

### **Πρόωρη ρήξη υμένων**

Αυτόματη ρήξη των υμένων, δηλαδή ρήξη του αμνιακού σάκου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν η ρήξη των μεμβρανών πραγματοποιείται πριν από 37η εβδομάδα της κύησης ονομάζεται πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες ενδομήτριας λοίμωξης ή πρόωρου τοκετού. Το αμνιακό υγρό αρχικά μπορεί να εμφανίζεται σε σταγόνες ή, ακόμα, μπορεί η ροή του να είναι διακοπτόμενη ή να τρέχει συνεχώς. Αίτια που προκαλούν την πρόωρη ρήξη των υμένων θεωρούνται οι φλεγμονές του τραχήλου και του κόλπου.

Μία πρόσφατη μελέτη αναφέρει πως η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων (PROM) επηρεάζει περίπου το 2% όλων των κυήσεων. Η κύρια συνέπεια της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων είναι η έναρξη του



πρόωρου τοκετού. Πράγματι, η πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων εμφανίζεται στο 40% όλων των πρόωρων τοκετών, που αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό παράγοντα στην προγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. ( 16)

### **Πολυάμνιο ή υδράμνιο**

Το αμνιακό υγρό που είναι πάνω από 2000 mL ονομάζεται υδράμνιο (ΥΑ) ή πολυάμνιο. Μέσω του υπερηχογραφήματος επιβεβαιώνεται η ύπαρξη πολυυδράμνιου και γίνεται έλεγχος πιθανών εμβρυϊκών ανωμαλιών, όπως την ανεγκεφαλία ή τις εκτεθειμένες εμβρυϊκές μήνιγγες. Χαρακτηρίζεται σε χρόνιο πολυάμνιο, είτε εμφανίζεται απότομα και ονομάζεται οξύ πολυάμνιο. (19)

### **Προεκλαμψία**

Η προεκλαμψία είναι μια σοβαρή κατάσταση που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη και είναι απειλητική τόσο για την μητέρα αλλά και για το έμβρυο, εμφανίζεται μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μπορεί να υφίσταται 4 έως 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η σοβαρή αυτή διαταραχή θα πρέπει άμεσα να θεραπευτεί, γιατί μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές μέχρι θανατηφόρες επιπλοκές για την έγκυο και το έμβρυο που το κουφορεί.(21)

### **Σακχαρώδης διαβήτης κύησης**

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης(ΣΔΚ) είναι ο διαβήτης που διαγνώστηκε πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν είναι σαφώς διαβήτης τύπου 1 ή 2. Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη αναφέρει ότι μέσα από έρευνες 1 στα 6 βρέφη γεννιούνται σε μητέρες με κάποια μορφή υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## **1.5 Παράγοντες που επηρεάζουν την προωρότητα**

- Η ηλικία της μητέρας

- Φυλή και εθνικότητα
- Πολύδυμες κυήσεις
- Τα νοσήματα της μητέρας
- Το σωματικό βάρος
- Το κάπνισμα, το αλκοόλ
- Η διατροφή
- Η κοινωνικό-οικονομική κατάσταση
- Η υπογονιμότητα
- Η ART - Ορμονική διέγερση
- Το ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού
- Γενετικοί παράγοντες
- Χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο
- Συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας
- Λοιμώξεις

Αποκλείοντας αυτούς τους παράγοντες, μια μελέτη έδειξε ότι τα δίδυμα μετά από IVF έχουν κατά 23% αυξημένο κίνδυνο προωρότητας σε σχέση με τα δίδυμα φυσικής σύλληψης. Η αντίστοιχη αύξηση για τις μονήρεις κυήσεις ήταν 84%. Σήμερα πιστεύεται ότι η αυξημένη προωρότητα μετά από IVF είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων. (3)

### **Ηλικία της μητέρας**

Η ηλικία της μητέρας παίζει ρόλο στον πρόωρο τοκετό καθώς γυναίκες κάτω των 18 ετών ή άνω των 40 ετών έχουν αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού.

### **Φυλή και εθνικότητα**

Οι γυναίκες αφρικανικής καταγωγής έχουν 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να δώσουν πρόωρα από οποιαδήποτε άλλη εθνότητα.

### **Πολλαπλά έμβρυα**

Η εμβρυομεταφορά πολλών εμβρύων σε ένα κύκλο IVF με σκοπό την αύξηση της πιθανότητας εγκυμοσύνης συχνά οδηγεί σε δίδυμες ή τρίδυμες κυήσεις, αυξάνοντας τον κίνδυνο προωρότητας. Τα δίδυμα και οι πολύδυμες κυήσεις ενέχουν αυξημένους κινδύνους μαιευτικών, περιγεννητικών και μητρικών επιπλοκών. Αυτοί οι κίνδυνοι αυξάνονται με την αύξηση του αριθμού των εμβρύων. Καμία μεμονωμένη παρέμβαση δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το ποσοστό αυτόματου πρόωρου τοκετού στις περισσότερες δίδυμες κυήσεις. Η προγεννητική διαχείριση των πολύδυμων κυήσεων εξαρτάται από τη χοριονικότητα, η οποία θα πρέπει να διαπιστωθεί με τη χρήση υπερηχογραφήματος στο πρώτο τρίμηνο.

### **Σωματικό βάρος**

Οι γυναίκες που δεν έχουν υγιές βάρος (λιποβαρείς ή παχύσαρκες ) όταν μείνουν έγκυες είναι πιο πιθανό να έχουν πρόωρο τοκετό. Καθώς επίσης η μεγάλη αύξηση ή απότομη και μεγάλη μείωση βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα για πρόωρο τοκετό. Ο ΔΜΣ είναι ένα μέτρο που χρησιμοποιεί το ύψος και το βάρος μέσω ενός τύπου για να διαπιστώσει εάν το βάρος είναι σε ένα υγιές εύρος.

### **Κάπνισμα-Αλκοολ**

Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ στην εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού καθώς και τις αυτόματες αποβολές, το χαμηλό βάρος γέννησης, τις μαθησιακές δυσκολίες και προβλήματα συμπεριφοράς στη μετέπειτα ζωή του εμβρύου. Το κάπνισμα είναι η μια μεγάλη αιτία προβλημάτων εγκυμοσύνης και απώλειας, αυξάνει επίσης τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

## **Συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας**

Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας μπορούν να αυξήσουν σε σημαντικό ποσοστό την κίνδυνο πρόωρου τοκετού και αποβολών ανάλογα με τον τύπο της ανωμαλίας. Από την άλλη οι επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας όπως τα ινομυώματα μπορούν επίσης να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και αποβολών και σε αυτό παίζει ρόλο το μέγεθος και η θέση τους. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ανωμαλίες της μήτρας είναι ασυμπτωματικές. Μέθοδοι διάγνωσης είναι ο διακοιλιακός υπέρηχος, η υστεροσκόπηση και η λαπαροσκόπηση.

## **Ορμονική διέγερση**

Στους κύκλους IVF με φρέσκα έμβρυα χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις ορμονικών σκευασμάτων, όπως κιτρική κλομιφαίνη και γοναδοτροπίνες για την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας. Κάποιοι ερευνητές πιστεύουν ότι αυτό προκαλεί μεταβολές στο ενδομήτριο, επηρεάζοντας τον τρόπο εμφύτευσης και τη διαδικασία πλακουντοποίησης.

## **Ιατρική παρακολούθηση**

Οι κύσεις, αποτέλεσμα των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) βρίσκονται κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση και το άγχος για την έκβαση της κύησης μερικές φορές οδηγεί σε αποπεράτωση του τοκετού νωρίτερα από το αναμενόμενο.

## 1.6 Σημεία και συμπτώματα πρόωρου τοκετού

Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες τα σημεία που δείχνουν πιθανότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού είναι η ταχυκαρδία της μητέρας, ο ήπιος πυρετός, οι συσπάσεις της μήτρας οι οποίες προκαλούν αλλαγές στον τράχηλο, η εξάλειψη και η διαστολή του τραχήλου και τέλος οι ερρυγμένοι ή άρρηκτοι εμβρυικοί υμένες.

Τα συμπτώματα του πρόωρου τοκετού είναι η αλλαγή των κοιλιακών εκκρίσεων (υγρά, βλέννα, ή αιματηρά), το κοιλιακό άλγος, η σταθερή, χαμηλή οσφυαλγία, οι κοιλιακές κράμπες, με ή χωρίς διάρροια, οι τακτικές ή συχνές συστολές της μήτρας ή σφίξιμο που μπορεί να είναι ανώδυνο ή ρήξη εμβρυικών υμένων ή κοιλιακή αιμορραγία, η ναυτία και οι έμετοι και οι μειωμένες κινήσεις του εμβρύου. (27)

## 1.7 Διάγνωση πρόωρου τοκετού

Οι στόχοι της διαγνωστικής-αξιολόγησης είναι να ανιχνεύσουν τον πρόωρο τοκετό και να δώσουν ένα αντικειμενικό βαθμό στον οποίο έχει αρχίσει ο πρόωρος τοκετός (χαρακτηριστικά των συσπάσεων, επίδραση των συσπάσεων στον τράχηλο, πρόωρη ρήξη των μεμβρανών). Επιπλέον, πρέπει να αξιολογηθεί η κατάσταση του εμβρύου, έτσι ώστε να μπορεί να καθοριστεί εάν υπάρχει ανάγκη να περατωθεί άμεσα ο τοκετός ή να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη θεραπεία. (5)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τα πρώτα συμπτώματα, με τα οποία εκδηλώνεται ένας πρόωρος τοκετός είναι οι συντονισμένες συσπάσεις της μήτρας, η αιματηρή βλέννα, η αυξημένη κοιλιακή έκκριση, η συχνουρία και η διάρροια. Τα συμπτώματα αυτά πολύ συχνά εμφανίζονται και στη διάρκεια μίας

φυσιολογικής εγκυμοσύνης, και έχουν ως αποτέλεσμα να μην αξιολογούνται ως σημεία έναρξης ενός πρόωρου τοκετού. Το περιοδικό κοιλιακό άλγος που επιμένει αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα ενός επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού. Στις περιπτώσεις αυτές ο έλεγχος με καρδιοτοκογραφική μέθοδο και ο κολπικός υπέρηχος μπορούν να αξιολογήσουν την κατάσταση της εγκύου.

Ένα σημαντικό ποσοστό των εγκύων παρουσιάζουν αλλαγές στον τραχήλο χωρίς ρήξη εμβρυικών υμένων ή πρόωρων συσπάσεων. Στις υψηλού κινδύνου εγκύους για πρόωρο τοκετό επιβάλλεται ο περιοδικός έλεγχος του τραχήλου με κολπικό υπερηχογράφημα.( 5)

Η διάγνωση του πρόωρου τοκετού γίνεται όταν υπάρχουν τα παρακάτω κλινικά ευρήματα όπως :

- Μήκος τραχήλου <25mm και φιμπρονεκτίνη >50ng/ml
- Συσπάσεις της μήτρας 4/20min ή 8/60min που μπορεί να είναι ανώδυνες ή επώδυνες
- Διαστολή τραχήλου μήτρας >2cm και εξάλειψη τραχήλου σε ποσοστό >50-80%
- Σταγονοειδή κολπική αιμόρροια
- Άλγος υπογαστρίου ή αίσθημα πίεσης που αντανακλά στην οσφύ
- Διαρροή υγρού και αυξημένες κολπικές εκκρίσεις (πρόωρη ρήξη υμένων)

Για να μπορέσει να διαγνωστεί ένας πρόωρος τοκετός και για να εξακριβωθούν τα αίτια του θα πρέπει να γίνουν κάποιες εργαστηριακές εξετάσεις όπως γενική αίματος, έλεγχος πήκτικότητας και νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατίνη), γενική και καλλιέργεια ούρων, λήψη κολπικού επιχρίσματος, test φιμπρονεκτίνης, CRP, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (T.K.E) και μέτρηση του κολπικού pH. Επίσης θα πρέπει να γίνει κολπικός υπέρηχος για να μετρηθεί το μήκος του τραχήλου. Αλλά και κοιλιακός υπέρηχος για να υπολογιστεί η ηλικία κύησης και το βάρος του νεογνού, και η ανάπτυξη του εμβρύου, η ποσότητα του αμνιακού υγρού και η θέση του και η ωριμότητα του πλακούντα. Το Doppler ομφαλικών αγγείων του εμβρύου θα μπορούσε να γίνει επιπρόσθετα. Βασικές

εξετάσεις για την διάγνωση του πρόωρου τοκετού αποτελεί η κολπική εξέταση του τραχήλου, και την κλινική εξέταση της κοιλιάς της εγκύου με την βοήθεια του καρδιοτοκογράφου (NST)

Η διάγνωση του πρόωρου τοκετού βασίζεται στα συμπτώματα που αναφέρει η έγκυος, στη κλινική εξέταση που γίνεται και με τη βοήθεια του NST (καρδιοτοκογραφία), του test φιμπρονεκτίνης και του υπερηχογραφήματος (εξέταση του τραχήλου).

## 1.8 Πρόληψη πρόωρου τοκετού

Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες που έχουν ως στόχο με την πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Η μείωση των ποσοστών πρόωρου τοκετού βελτιώνοντας έτσι τη γενική υγεία της μητέρας και αποφεύγοντας τους παράγοντες κινδύνου πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι εγκυμονούσες με μαιευτικό ιστορικό γέννησης πρόωρου νεογνού ή αποβολής στο 2ο τρίμηνο θα πρέπει να έχουν συνεχή μαιευτική παρακολούθηση. Στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο με διακολλπικό υπερηχογράφημα πραγματοποιείται η μέτρηση του μήκους του τραχήλου. Το μήκος του τραχήλου φυσιολογικά μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας της κύησης πρέπει να είναι 35-38mm και όχι <25mm. Ο έλεγχος για ανίχνευση εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης είναι σημαντικός και τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Πάνω από 50ng/ml εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης στις 22ης εβδομάδες της κύησης συνδέεται με 40% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού. Το δείγμα πρέπει να γίνεται λαμβάνεται από τον πρόσθιο κολπικό θόλο ή τον εξωτράχηλο. Σε περίπτωση ουροποιογεννητικής λοίμωξης θα πρέπει να γίνεται έγκυρη διάγνωση και να δοθεί κατάλληλη θεραπεία. Σε αρκετές κυήσεις λόγω ανεπάρκειας τραχήλου χρειάζεται να πραγματοποιηθεί περιδέση τραχήλου για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της βακτηριακής κολπίτιδας (Bacterial vaginosis) δίνει καλύτερα αποτελέσματα πρόληψης του πρόωρου τοκετού.



Με την χορήγηση προγεστερόνης μειώνονται οι κίνδυνοι πρόωρου τοκετού σε εγκύους με μονήρη κύηση και ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού.

Λίγες αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης είναι διαθέσιμες για τους κλινικούς ιατρούς, τις μαίες και τους επαγγελματίες υγείας. Υπάρχουν κάποιες συμβουλές που μπορούν να δοθούν στην μέλλουσα μητέρα ώστε να γίνει πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Η αλλαγή του τρόπου ζωής της εγκύου με διακοπή του καπνίσματος ιδανικά πριν αλλά και κατά την διάρκεια της κύησης, η μείωση του στρες και του άγχους, η ξεκούραση και χαλάρωση, η μείωση του σωματικού φόρτου εργασίας, σωστή υγιεινή και υγιεινός τρόπος ζωής μπορούν να αποτρέψουν το πρόωρο τοκετό. Η σωστή ενημέρωση για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και τις επιπλοκές στην κύηση, την ενημέρωση για τον πρόωρο τοκετό και τον οικογενειακό προγραμματισμό, τον έλεγχο των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων αλλά και τον χρόνιων νοσημάτων της εγκύου με την κατάλληλη αγωγή βοηθούν σημαντικά στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. (109)

## 1.9 Αντιμετώπιση – θεραπεία πρόωρου τοκετού

Από την στιγμή που γίνει η διάγνωση του πρόωρου τοκετού πρέπει να ληφθούν άμεσα κάποια μέτρα: Περιορισμός της έντονης δραστηριότητας της μητέρας, ενημέρωση για αποφυγή σεξουαλικής επαφής, ενυδάτωση της εγκύου, αναζήτηση και θεραπεία του αιτιολογικού παράγοντα και χορήγηση του κατάλληλου τοκολυτικού εφόσον αυτό είναι εφικτό. Καθ' όλη την διάρκεια της αντιμετώπισης του πρόωρου τοκετού θα πρέπει να παρακολουθείται η υγεία του εμβρύου. Η συμβουλή για περιορισμό των δραστηριοτήτων της μητέρας βασίζεται στην παρατήρηση ότι η σκληρή δουλειά και η σκληρή σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να σχετίζονται με πρόωρες συσπάσεις και κατά συνέπεια τον πρόωρο τοκετό. Δεν συστήνεται η ανάπαυση στο κρεβάτι (κλινήρης) καθώς μπορεί να έχει κάποιες δυσμενείς επιπτώσεις όπως να αυξήσει την πιθανότητα φλεβικής θρόμβωσης, μυϊκής ατροφίας και συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό, απώλεια βάρους στη μητέρα



, να είναι αγχωτικό για τις γυναίκες και τις οικογένειές τους προκαλώντας αμφιλεγόμενα συναισθήματα σχετικά με την εγκυμοσύνη. Επιπλέον μπορεί να αυξήσει το κόστος για τις οικογένειες, άμεσα λόγω των δαπανών για τη φροντίδα των άλλων παιδιών αν υπάρχουν ή έμμεσα μέσω της απουσίας της εγκύου από την εργασία. Γι'αυτό θα πρέπει να γίνεται για όσο είναι απαραίτητο και χωρίς υπερβολές. (105)

### 1.9.1 Τοκολυτικά φάρμακα

Τα τοκολυτικά φάρμακα που διατίθενται κατατάσσονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Προγεστερόνη
- Αντιπροσταγλανδινικοί παράγοντες (ινδομεθακίνη)
- Ανταγωνιστές της ωκυτοκίνης
- Αποκλειστές διαύλων Ca<sup>++</sup> (νιφεδιπίνη)
- Θεικό μαγνήσιο
- Β-συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες (ριτοδρίνη, τερβουταλίνη, φαινοτερόλη κ.α.)

Ο στόχος όλων των παρεμβάσεων δεν είναι μόνο να παρατείνει την εγκυμοσύνη, αλλά να δώσει στο έμβρυο την καλύτερη ευκαιρία να επιβιώσει με όσο το δυνατόν λιγότερες επιπλοκές. Έτσι, ανάλογα με την ιδιαίτερη κλινική κατάσταση, η θεραπεία επιλογής μπορεί να είναι είτε να παρατείνει την εγκυμοσύνη ή να γεννηθεί το νεογνό. Κατά κανόνα, όμως, η παράταση της εγκυμοσύνης κατά τουλάχιστον 48 ώρες είναι ένας σημαντικός στόχος, έτσι ώστε η έγκυος να μεταφερθεί σε κέντρο υψηλού επιπέδου προγεννητικής φροντίδας και η εμβρυϊκή ωρίμανση των πνευμόνων μπορεί να προκληθεί με κορτικοστεροειδή. Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες τα ποσοστά επιβίωσης των νεογνών είναι: στις 23 εβδ. 7-9%, στις 24 εβδ. 18-58%, στις 25 εβδ. 36-85%, στις 27-28. 90% και στις 33 εβδ. 95%. Επίσης, υψηλό είναι το κόστος νοσηλείας των

νεογνών <1.500g στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Αυτά τα δύο μέτρα έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την επιβίωση στα μωρά που γεννήθηκαν πριν από την 34εβδομάδες κύησης. ([Ekkehard Schleiβner,2013](#))

### **Αντενδείξεις χορήγησης τοκολυτικών**

Οι τοκολυτικοί παράγοντες αναστέλλουν τις συστολές της μήτρας και μια ποικιλία έχει χρησιμοποιηθεί για να αναστέλλει τη δραστηριότητα της μήτρας σε γυναίκες σε πρόωρο τοκετό και έτσι να προσπαθεί να αποτρέψει τον πρόωρο τοκετό. Ο ιδανικός τοκολυτικός παράγοντας θα πρέπει να είναι εύκολος στη χορήγηση, χωρίς κόστος, χωρίς σημαντικές μητρικές, εμβρυϊκές ή νεογνικές ανεπιθύμητες ενέργειες και αποτελεσματική στην καθυστέρηση της πρόωρης γέννησης, τουλάχιστον αρκετή για να επιτρέψει τη χρήση προγεννητικών κορτικοστεροειδών. Υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις όπου η χρήση τοκολυτικών δεν συνιστάται (118).

Αντενδείξεις για τοκόλυση:

- Ενδομήτριος θάνατος εμβρύου
- Θανατηφόρα εμβρυϊκή ανωμαλία
- Μη καθησυχαστική κατάσταση του εμβρύου
- Σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία
- Μητρική αιμορραγία με αιμοδυναμική αστάθεια
- Χοριοαμνιονίτιδα
- Πρόωρη ρήξη μεμβρανών
- Μητρικές αντενδείξεις για τοκόλυση

### **1.9.2 Κορτικοστεροειδή**

Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε πρόωρο τοκετό πριν την συμπλήρωση της 34 εβδομάδας κύησης είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία που είναι γνωστή για την πρόληψη σοβαρών αναπνευστικών επιπλοκών στο νεογνό. Η θεραπεία αποτελείται από δύο δόσεις βηταμεθαζόνης των 12 mg που χορηγήθηκαν ενδομυϊκά σε διάστημα 24 ωρών ή τέσσερις δόσεις 6 mg δεξαμαθαζόνης που χορηγήθηκαν IM σε διάστημα 12 ωρών. Η προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τη νεογνική θνησιμότητα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνού, μείωση της συχνότητας εμφάνισης ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας) γι' αυτό πρέπει να χορηγείται σε κάθε έγκυο με έντονο το κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού. Περιπτώσεις όπως κυήσεις που εμπλέκονται με Υπέρταση ή Σακχαρώδη διαβήτη < 34 εβδ., αιμορραγία κατά τη διάρκεια της κύησης πρόωρη ρήξη των υμένων σε εβδομάδα κύησης 24 – 34 επαπειλούμενος πρόωρος τοκετός είναι ενδείξεις για χορήγηση κορτικοστεροειδών.( 13)

## 1.10 Ορισμός πρόωρου νεογνού

Το νεογνό που γεννιέται πριν τις 37 εβδομάδες της κύησης ονομάζεται πρόωρο νεογνό. Κανονικά, η εγκυμοσύνη διαρκεί περίπου 40 εβδομάδες, επομένως τα πρόωρα μωρά δεν είναι πλήρως προετοιμασμένα να επιβιώσουν χωρίς βοήθεια έξω από την μήτρα. Πολλές φορές τα πρόωρα νεογνά δεν έχουν την δυνατότητα θερμορύθμισης και προσαρμογής στις εξωτερικές συνθήκες και μπορεί να χρειαστούν κατάλληλη τροφή για να καλύψουν τις διατροφικές τους ανάγκες σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά. Επειδή τα σώματα τους δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί πλήρως, μπορεί να έχουν προβλήματα αναπνοής και μπορεί επίσης να υποφέρουν από άλλες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων.(4)

Ο κατάλληλος τρόπος γέννησης ενός πρόωρου νεογνού έχει ως στόχο την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων υποξίας, οξέωσης, ή τραύματος του νεογνού. Η καισαρική τομή ρουτίνας σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά

δεδομένα δεν ενδείκνυται για όλα τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά ή τα πρόωρα. Οι αιτίες για πραγματοποίησης καισαρικής τομής είναι ίδιες τόσο σε τελειόμενα όσα και σε πρόωρα νεογνά. Η προληπτική χρήση εμβρυουλκού κατά τον κολπικό τοκετό για την προστασία της κεφαλής του πρόωρου δεν είναι αποδεκτή μέθοδος για την αποτελεσματικότητα της .(88)

Η Παγκόσμια Ημέρα Προωρότητας ξεκίνησε το 2008 από EFCNI και τις συνεργαζόμενες με αυτό Ευρωπαϊκές οργανώσεις γονέων. Το 2010, για πρώτη φορά η οργάνωση των ΗΠΑ March of Dimes, η Αφρικανική οργάνωση Little Big Souls, το Ίδρυμα της Αυστραλίας Australian National Premmie Foundation και το EFCNI ένωσαν τις δυνάμεις τους σε όλες τις ηπείρους για να γιορτάσουν αυτή την ξεχωριστή ημέρα. Έτσι οι μαίες και οι γιατροί μεσά από τα καταλληλα μεσά θα πρέπει να ελαχιστοποιούν τα ποσοστά πρόωρων τοκετών και να προσφέρουν στην μητέρα ένα ασφαλές, ώριμο και ήρεμο τοκετό χωρίς επιπλοκές και κινδύνους.

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή είναι ένα κομμάτι της ιατρικής που έχει ως σκοπό τη μελέτη αλλά και την εύρεση λύσεων στα προβλήματα υπογονιμότητας των ζευγαριών. Από το 1978 όπου στην Αγγλία γεννήθηκε το πρώτο μωρό μετά από τεχνητή γονιμοποίηση, η Louise Brown, μέχρι και σήμερα έχει γίνει πρόοδος στη έρευνα και στην κλινική εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Υπογονιμότητα ορίζεται η μη επίτευξη εγκυμοσύνης ύστερα από τουλάχιστον ένα έτος σεξουαλικών επαφών χωρίς προφύλαξη. Αφορά ένα ποσοστό 10 – 15 % των ζευγαριών της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή είναι η σύλληψη που προκύπτει με σύζευξη γαμετών εντός ή εκτός συνουσίας και περιλαμβάνει μία σειρά διαδικασιών και τεχνικών στο πλαίσιο ενός προγράμματος επίτευξης εγκυμοσύνης.

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή δε σημαίνει κατ` ανάγκη και εξωσωματική γονιμοποίηση. Υπάρχουν τρία επίπεδα υποβοήθησης για την επίτευξη εγκυμοσύνης, προοδευτικά αυξανόμενης παρεμβατικότητας:

1. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και προγραμματισμός σεξουαλικής επαφής.
2. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και συνδυασμός της με σπερματέγχυση
3. Εφαρμογή μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης

## 2.1 Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

- Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας
- Σπερματέγχυση
- Εξωσωματική γονιμοποίηση – IVF
  - Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών
  - Εξωσωματική γονιμοποίηση
  - Ωοληψία
  - Εμβρυομεταφορά
  - Το διάστημα, μετά την εμβρυομεταφορά.
- Εξωσωματική γονιμοποίηση με τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης - ICSI
- Κρυοσυντήρηση
  - Κρυοσυντήρηση εμβρύων
  - Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Η πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας αποτελεί μία σχετικά απλή μέθοδο η οποία χρησιμοποιείται όταν το αίτιο της υπογονιμότητας εντοπίζεται στη διαταραχή ωοθυλακιορρηξίας με στενή ιατρική παρακολούθηση χρησιμοποιώντας υπέρηχο και αιματολογικές εξετάσεις. Παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Οι φαρμακευτικές ουσίες, που χρησιμοποιούνται για διέγερση των ωοθηκών είναι η κιτρική κλομιφαίνη και οι γοναδοτροπίνες.

Η σπερματέγχυση αποτελεί μία συχνή εφαρμοζόμενη μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι διαδικασία μέτριας παρέμβασης, κατά την διάρκεια της οποίας επεξεργασμένο σπέρμα τοποθετείται με ειδικό καθετήρα

στην ενδομήτρια κοιλότητα. Η μέθοδος προτείνεται σε περιπτώσεις όπου το σπέρμα παρουσιάζει ήπιες ή μέτριες διαταραχές ή όπου η υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται ως ανεξήγητη.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί την πλέον εξελιγμένη μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπου η αρχική ανάπτυξη τον γονιμοποιημένου ωαρίου πραγματοποιείται στο εμβρυολογικό εργαστήριο. Τα βασικά στάδια της κλασσικής IVF είναι:

- Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών – γοναδοτροπίνες, GnRh– ανάλογα, χοριακή γοναδοτροπίνη
- Ωοληψία – 32-36 ώρες μετά τη χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης
- Εμβρυομεταφορά – 3η ημέρα ή 5η ημέρα μετά την ωοληψία.

Η μικρογονιμοποίηση ( ICSI ) εφαρμόζεται σε περιπτώσεις oligo-ασθενo-τερατοζωοσπερμίας ή σοβαρής αζωοσπερμίας στον άνδρα. (48)

## 2.2 Κίνδυνοι τεχνητής γονιμοποίησης

Η σύλληψη με εξωσωματική γονιμοποίηση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αρκετών μαιευτικών και προγεννητικών επιπλοκών. Αυτό αφορά όχι μόνο στις πολύδυμες κυήσεις αλλά και στις μονήρεις σε σχέση με τις αυτόματες κυήσεις. Οι πιθανές ανεπιθύμητες επιπλοκές σε κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης παρουσιάζονται παρακάτω (117):

- Έκτοπη κύηση
- Πολύδυμες κύησεις
- Προωρότητα
- Χαμηλό βάρος γέννησης
- SGA (Small for Gestational Age) / IUGR
- Αυξημένα ποσοστά καισαρικών τομών
- Περιγεννητική θνησιμότητα



**Έκτοπη κύηση** προκύπτει όταν το γονιμοποιημένο ωάριο εγκαθίσταται έξω από τη μήτρα, συνήθως σε μία από τις δύο σάλπιγγες. Περίπου το 0,7 τοις εκατό των κύκλων καταλήγουν σε έκτοπη κύηση.

**Πολύδυμη Κύηση** είναι η κύηση με περισσότερα από ένα εμβρυα με συχνότερη περίπτωση αυτήν της δίδυμης κύησης. Ενώ συγκριτικά με την αυτόματη σύλληψη, το ποσοστό των πολύδυμων κυήσεων είναι υψηλότερο μέσω ART, υπάρχει μία σημαντική μείωση από το 2009 επειδή βάση της υπάρχουσας νομοθεσίας έχει περιοριστεί ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρονται ανάλογα με τον αριθμό των κύκλων και την ηλικία της γυναίκας. Τα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αυξάνουν τη χρήση της εκλεκτικής μονής εμβρυομεταφοράς.

**Χαμηλό βάρος γέννησης** κυήσεις που προέρχονται από την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF/ICSI) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνού ( $\leq 2500$  g) σε σύγκριση με αυτόματες κυήσεις.

### **SGA (Small for Gestational Age) / IUGR**

Τα νεογνά τα οποία έχουν μικρό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης σε οποιαδήποτε εβδομάδα κι αν γεννηθούν ονομάζονται SGA: (Small for Gestational Age). Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης IUGR ορίζεται ως η παθολογική μείωση του ρυθμού εμβρυϊκής ανάπτυξης που καταλήγει σε ένα έμβρυο/νεογνό το οποίο δεν έχει την αναμενόμενη ανάπτυξη σύμφωνα με την ηλικία κύησης. Έρευνες αναφέρουν αυξημένα ποσοστά SGA σε νεογνά από IVF.

### **Καισαρική τομή**

Τα ποσοστά καισαρικών τομών έπεται από επίτευξη μιας εγκυμοσύνης μέσω κάποιας τεχνικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής τείνουν συνεχώς να



αυξάνονται. Παράγοντες που οδηγούν στην επιλογή αυτή είναι είτε ιατρικοί λόγοι (ανώμαλη προβολή του εμβρύου, προεκλαμψία, προδρομικός πλακούντας κ.α) είτε άγχος και φόβος της μητέρας απέναντι στον φυσιολογικό τοκετό.(117)

## 2.3 Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και μαιευτικές επιπλοκές

Οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν συσχετιστεί και με άλλες μαιευτικές επιπλοκές:

- Ανωμαλίες του πλακούντα
- Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα
- Διηθητικός πλακούντας
- Προεκλαμψία
- Αιμορραγία πριν και μετά τον τοκετό

Υπάρχει ένας αριθμός πιθανών εξηγήσεων για τους αυξημένους κινδύνους μιας ανεπιθύμητης περιγεννητικής έκβασης διδύμων κυήσεων μετά από IVF / ICSI που περιλαμβάνουν :

- Την ίδια τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης
- Τη συγχυτική δράση παραγόντων ,όπως της ίδιας της υπογονιμότητας και των νοσημάτων που την προκαλούν
- Την αύξηση της επιτήρησης , με αποτέλεσμα τον εκλεκτικό πρόωρο τοκετό

Η εκτίμηση των συγχυτικών παραγόντων, όπως μητρική ηλικία, δείκτη μάζας σώματος, επιπλοκές κύησης ( προεκλαμψία, διαβήτης κύησης ), συγγενείς ανωμαλίες μήτρας, κάπνισμα και κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο δίνει καλύτερη ανάλυση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας στις δίδυμες κυήσεις αποτελεί η χοριονικότητα με αύξηση του

κίνδυνου πρόωρου τοκετού στις μονοχοριονικές κυήσεις. Ο Helmerhorst et al χρησιμοποίησαν και μελέτες με εμβρυική μείωση για να εκτιμήσουν τα αποτελέσματα των IVF κυήσεων. Ορισμένες μελέτες αφορούσαν κυήσεις μετά από λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, όπως IUI και ωθηκική διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη. Για την καλύτερη ανάλυση όλα τα Κέντρα εξωσωματικής πρέπει να αναφέρουν την ηλικία γέννησης και το βάρος γέννησης σε όλους τους κύκλους IVF.

Εν κατακλείδι, ο αριθμός των διδύμων, τόσο μονοχοριονικών, όσο και διχοριονικών αυξάνεται λόγω της εξωσωματικής γονιμοποίησης, αυξάνοντας τον κίνδυνο κακής περιγεννητικής έκβασης παρά το γεγονός ότι ο θεωρητικός κίνδυνος μονοχοριονικών διδύμων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι χαμηλότερος σε σχέση με τις αυτόματες συλλήψεις. Η παροχή συμβούλων όλων των ζευγαριών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση είναι ιδιαίτερα σημαντική.

## 2.4 ART και περιγεννητικά αποτελέσματα

Με την συνεχώς αυξανόμενη εφαρμογή των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) σήμερα καλούμαστε να δώσουμε και απαντήσεις στα υπογόνημα ζευγάρια για το πόσο ασφαλείς είναι αυτές οι τεχνικές για την υγεία του μελλοντικού τέκνο τους.

Μέχρι σήμερα με τις ART έχουν γεννηθεί περισσότερα από 5.000.000 παιδιά παγκοσμίως αποτελώντας το 1- 4% του συνόλου των κυήσεων.

### **Παράγοντες που επηρεάζουν τα προγεννητικά αποτελέσματα**

- Αίτιο υπογονιμότητας – διαφορετικός μηχανισμός διαφορετική επίπτωση -  
Φαρμακευτική αγωγή

- Εξωσωματική αρχόμενη ανάπτυξη
- Χειρισμοί στους γαμέτες

Σύμφωνα με μελέτες, τα νεογνά που γεννήθηκαν μετά από τουλάχιστο δώδεκα μήνες αδυναμίας σύλληψης παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης και υπολειπόμενη ανάπτυξη σε σύγκριση με τα νεογνά γόνιμων ζευγαριών.

Μια μεγάλη μέτα- ανάλυση του Πανεπιστημίου McGill και του Νοσοκομείου Royal Victoria στον Καναδά από το 2004 έκανε συσχέτιση μεταξύ των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και των περιγεννητικών αποτελεσμάτων. Οι μελέτες αφορούσαν:

- τον τύπο της ωθηκικής διέγερσης
- την προέλευση του ωαρίου ( δωρεά vs. αυτολογα )
- τον τύπο ωρίμανσης των ωαρίων ( OH vs. IVM )
- τη μέθοδο κρυοσυντηρησης ( αργή κατάψυξη vs. υαλοποίηση )
- τον τύπο ωαρίων ( φρέσκα vs. κρυοσυντηρημενα )
- την προέλευση του σπέρματος ( εκσπερμάτωση, όρχις, επιδιδυμίδα )
- την ποιότητα του σπέρματος
- τον αριθμό των μεταφερθέντων εμβρύων
- το στάδιο της εμβρυομεταφοράς ( βλαστομεριδίων vs. βλαστοκυστες )

Διαπιστώθηκε ότι σε κύκλους IVF με κρυοσυντηρημενα έμβρυα έχουμε μεγαλύτερο βάρος γέννησης , μικρότερα ποσοστά υπολειπόμενης ανάπτυξης και μικρότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού σε σχέση με φρέσκους κύκλους IVF με OR 1,9 (95%, CI 1,6- 2,4 ).

Μια Αμερικανική μελέτη κοόρτης αφορούσε 24.334 μονήρεις κυήσεις μετά από φρέσκους κύκλους IVF και 13.806 μονήρεις κυήσεις μετά από IVF κύκλους κρυοσυντηρημένων εμβρύων ( FET ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των πρόωρων τοκετών σε FET, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση του χαμηλού βάρους γέννησης στις κυήσεις με φρέσκα έμβρυα με OR1,35 ( 95%, CI 1,20-1,51 ).

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη κοόρτης στη Δανία σύγκρινε μονήρεις κυήσεις μετά από ART με αυτόματες μονήρεις κυήσεις , διαιρεμένες σε πέντε ομάδες

- φρέσκοι κύκλοι IVF/ ICSI vs. αυτόματες συλλήψεις
- φρέσκοι κύκλοι IVF/ ICSI vs. κύκλοι κρυοσυντηρημένων εμβρύων (FET)
- FET vs. FET
- φρέσκοι κύκλοι IVF/ ICSI vs. φρέσκοι κύκλοι IVF/ ICSI
- αυτόματες συλλήψεις vs. αυτόματες συλλήψεις

και διαπίστωσε αυξημένα ποσοστά χαμηλού βάρους γέννησης (LBW) στους φρέσκους κύκλους IVF/ ICSI σε σχέση με FET, όπως και αυξημένα ποσοστά LBW μετά από κάθε τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σχέση με τις αυτόματες συλλήψεις. Η διαφορά στο βάρος γέννησης ανάμεσα στα κρυοσυντηρημένα και τα φρέσκα έμβρυα ήταν κατά μέσο όρο 90,9 g. Η διαφορά αυτή αποδόθηκε, σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, στην καλύτερη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου μετά από ελάχιστη ορμονική προετοιμασία, ενώ σύμφωνα με κάποιους άλλους, στην καλύτερη ποιότητα των κρυοσυντηρημένων εμβρύων.(75)

### **Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Συσχέτιση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον πρόωρο τοκετό**

### 3.1 Υπόβαθρο

Στην τρέχουσα εποχή, υπάρχουν όλο και περισσότερα ζευγάρια με προβλήματα γονιμότητας που υποβάλλονται σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης - αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology, ART) για να τεκνοποιήσουν. Ακόμη και εάν έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος όσον αφορά το ποσοστό των ζώντων νεογνών, η ασφάλεια αυτής της τεχνολογίας εξακολουθεί να αποτελεί τεράστια ανησυχία τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους ιατρούς. Ο πρόωρος τοκετός (Preterm Birth, PTB), ο οποίος ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως ο τοκετός πριν από την ολοκλήρωση των 37 εβδομάδων της κύησης, είναι μία από τις κύριες αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πολλές χώρες (Bu et al., 2020; Kim and Saada, 2013). Μέχρι στιγμής έχουν εντοπιστεί πολλαπλοί παράγοντες που συνδέονται με τον πρόωρο τοκετό, με τους πιο διαδεδομένους να περιλαμβάνουν την μεγάλη ηλικία της μητέρας, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τις λοιμώξεις, το ιστορικό επεμβάσεων εκτομής του τραχήλου της μήτρας, διάφορες ανωμαλίες της μήτρας, και τη θεραπεία υπογονιμότητας, μεταξύ άλλων (157).

Τελευταία, μία νέα έννοια που ορίζεται από το ακρωνύμιο APOs (ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης, Adverse Pregnancy Outcomes) αναπτύσσεται στη βιβλιογραφία (Lane – Cordova et al., 2019). Αυτός ο ορισμός συγκεντρώνει μία σειρά αρνητικών μαιευτικών συμβάντων που πιστεύεται ότι έχουν κοινή αιτιοπαθογενετική προέλευση. Συγκεκριμένα, αναφέρεται στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, τις υπερτασικές διαταραχές και την προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τον πρόωρο τοκετό, την αποκόλληση του πλακούντα και την πρόωρη ρήξη των μεμβρανών (Premature Rupture Of the Membranes, pPROMs). Η αιτιολογία των APOs σε εγκυμοσύνες που επιτεύχθηκαν μέσω ART είναι ακόμη ασαφής. Εντούτοις, πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί, όπως ο χειρισμός γαμετών και εμβρύων, οι εργαστηριακές συνθήκες κατά τη διάρκεια της καλλιέργειας των εμβρύων, τα μέσα καλλιέργειας καθώς και η χρήση φαρμάκων γονιμότητας (Das et al., 2009). Επιπλέον, είναι

σημαντική η κατανόηση του γεγονότος ότι η ίδια η υπογονιμότητα αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για APOs (168).

Οι γυναίκες που συλλαμβάνουν με εξωσωματική IVF / ICSI αντιπροσωπεύουν έναν ειδικό πληθυσμό εγκύων γυναικών. Λόγω των πολλών ετών υπογονιμότητας, οι γυναίκες που τεκνοποιούν μέσω IVF / ICSI τείνουν να είναι ηλικιακά μεγαλύτερες από ό, τι οι γυναίκες που συλλαμβάνουν αυθόρμητα. Η ίδια η υπογονιμότητα είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό (Ban Franquez et al., 2014), καθώς διάφορες διαταραχές (ενδομητρίωση, αδеноμύωση, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και ινομύματα της μήτρας) μοιράζονται κοινές φλεγμονώδεις οδούς, ορμονικές εκτροπές και αγγειακές ανωμαλίες που μπορεί να επηρεάσουν την επιτυχία της εγκυμοσύνης μέσω κοινών μηχανισμών (Vannuccini et al., 2016). Οι ασθενείς αυτές έχουν επίσης ιστορικό αρκετών γυναικολογικών επεμβάσεων πριν από την εγκυμοσύνη (170).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα νεογνά που συλλαμβάνονται μέσω των διαδικασιών της ART συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με εκείνα που συλλαμβάνονται αυθόρμητα, ανεξάρτητα από τον τύπο της διαδικασίας ART που χρησιμοποιείται (Cavoretto et al., 2018; D; Angelo et al., 2011; Dunietz et al., 2015; Hayashi et al., 2012; Santi et al., 2019). Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, αρκετοί πιθανοί παράγοντες όπως το μέσο καλλιέργειας του εμβρύου, η in vitro καλλιέργεια σε στάδιο της βλαστοκύστης, καθώς και η κρυοσυντήρηση εμβρύων, μπορεί να σχετίζονται με PTB σε ζευγάρια που λαμβάνουν θεραπεία με ART. Το 2013, μία μελέτη ανέφερε ότι η εκτεταμένη καλλιέργεια εμβρύων θεωρούταν κυρίως υπεύθυνη για τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού (Maheshwari et al., 2013). Ωστόσο, πολλές άλλες αναφορές δεν συνάδουν με αυτή τη μελέτη (Cavoretto et al., 2018; De Vos et al., 2018; Forman et al., 2013). Πιο πρόσφατα, μία μεγάλη αναδρομική ανάλυση, με μεγάλο δείγμα ασθενών, που περιλάμβανε 67.147 κύκλους in vitro γονιμοποίησης / ενδοπλασματικής έγχυσης σπέρματος (In Vitro Fertilization / Intracytoplasmic Sperm Injection, IVF / ICSI) ανέφερε ότι δεν



υπήρχε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο PTB μετά από μεταφορά βλαστοκύστεων σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου (186).

Επίσης έχει βρεθεί ότι η IVF συνδέεται με πρόωρο τοκετό λόγω αυξημένου ποσοστού πολύδυμων κυήσεων. Με την προτιμώμενη χρήση της μονήρους εμβρυομεταφοράς, το ποσοστό των πολλαπλών κυήσεων μειώθηκε σημαντικά (Pinborg, 2006). Αλλά ακόμη και οι μονήρεις κυήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση βρέθηκαν να συνδέονται με πρόωρο τοκετό (Helmerhorst et al., 2004; Henningsen et al., 2011; Jackson et al., 2004; McDonald et al., 2009; Romundstat et al., 2008; Pinborg et al., 2013; Sazonova et al., 2011). Στον αντίποδα, δεδομένα από μονήρεις κυήσεις μετά τη μεταφορά κατεψυγμένων – αποψυγμένων εμβρύων σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με τη μεταφορά φρέσκων εμβρύων (159).

Ο στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να εντοπίσει μία συσχέτιση μεταξύ της τεχνολογίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του πρόωρου τοκετού μέσω αξιολόγησης μίας σειράς ερευνητικών μελετών που διεξήχθησαν την τελευταία πενταετία.

### 3.2 Υλικά και μεθοδολογία

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με αναζήτηση της βιβλιογραφίας για δημοσιευμένες μελέτες μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων PubMed, Science Direct, ResearchGate και Google Scholar, από το 2015 έως το 2021. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν είναι: *“preterm birth”*, *“Assisted Reproductive*

*Technology*”, “*promaturity*”, “*In vitro fertilization*” “*early childbirth*”, καθώς και τα συνώνυμα και τον συνδυασμό των όρων με τη χρήση συζεύξεων όπως “OR” και “AND” ανά περίπτωση.

Μετά από την αρχική σάρωση, διαβάστηκαν σχετικά άρθρα πλήρους κειμένου και επιλέχθηκαν εννέα μελέτες. Από την ανάλυση, εξήχθησαν και καταγράφηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά για κάθε μελέτη, και συγκεκριμένα: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, το είδος της μελέτης, το δείγμα της μελέτης, ο σκοπός της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα κύρια αποτελέσματα (Πίνακας 1).



**Πίνακας 1:** Χαρακτηριστικά επιλεγμένων προς διερεύνηση

Όνομα συγγραφέα, έτος δημοσίευσης	Είδος μελέτης	Δείγμα μελέτης – Μεθοδολογία	Σκοπός	Κύρια αποτελέσματα
Bu et al., 2020	Αναδρομική μελέτη – κούρτης	Ανάλυση 23.111 μονήρων γεννήσεων ενός κέντρου (Ιανουάριος 2010 έως Δεκέμβριος 2018)	Διερεύνηση πιθανών παραγόντων που σχετίζονται με κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	Στις 23.111 εγκυμοσύνες, η επίπτωση του PTB ήταν 7.13%. Με ανάλυση πολυμεταβλητών με το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, ο δείκτης μάζας σώματος ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για PTB (OR = 1.05, 95% CI: 1.03 – 1.07, P = 0.00 σε κύκλους IVF / ICSI και OR = 1.08, 95% CI: 1.03 – 1.12, P = 0.00 σε κύκλους IUI). Επίσης, ένας άλλος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην ART ήταν τα αρσενικά νεογνά (OR = 1.27, 95% CI: 1.14 – 1.41, P = 0.00 σε κύκλους IVF / ICSI και OR = 1.60, 95% CI: 1.17 – 2.18, P = 0.00 σε κύκλους IUI). Στους κύκλους IVF / ICSI, ο PTB ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (9.56% σε ≥ 38 ετών), και σε ασθενείς με ιστορικό καισαρικής τομής (10.39%). Επιπλέον, η μεταφορά βλαστοκύστης και η μεταφορά κατεψυγμένων και αποψυγμένων εμβρύων ήταν επίσης παράγοντας κινδύνου για PTB σε σύγκριση με τη μεταφορά σε στάδιο ζυγωτικής διάσπασης και μεταφοράς φρέσκων εμβρύων, αντίστοιχα. Επιπλέον, στους κύκλους μεταφοράς κατεψυγμένων και αποψυγμένων εμβρύων, το πρωτόκολλο διέγερσης (οιστρογόνο – προγεστερόνη) αύξησε τον PTB σε σύγκριση με το φυσικό πρωτόκολλο (OR = 1.33, 95% CI: 1.12 – 1.59, P = 0.00). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και για τους κύκλους IUI (OR = 1.72, 95% CI: 1.19 – 2.48, P = 0.00)

Wu et al., 2019	Συγκριτική ανάλυση δεδομένων	Στατιστική ανάλυση με τη δοκιμή t – test student 1.375 νεογνών που γεννήθηκαν από 1.068 μητέρες με τεχνικές μεταφοράς κατεψυγμένων – αποψυγμένων εμβρύων (Αριζόνα και Κίνα) από το 2010 έως το 2014	Παροχή ορισμένων λεπτομερών δεδομένων σχετικά με την επίδραση της ART στον τοκετό, μέσω ανάλυσης δεδομένων από κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης	Η ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ART ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, σε σύγκριση με γυναίκες που συνέλαβαν αυθόρμητα. Η κύηση έπεται από μεταφορά φρέσκων και κατεψυγμένων εμβρύων ήταν ίδια με την φυσιολογική αυθόρμητη σύλληψη όσον αφορά τις ημέρες κύησης. Εντούτοις, οι έγκυες γυναίκες με πολλαπλές κυήσεις παρουσίαζαν μικρότερη περίοδο κύησης και μεγαλύτερο ποσοστό πρόωρου τοκετού καθώς και χαμηλότερο βάρος γέννησης. Επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο βάρος γέννησης του νεογνού μεταξύ της μονήρους κύησης με ART και της φυσιολογικής αυθόρμητης σύλληψης. Ωστόσο, το βάρος των αρσενικών νεογνών ήταν μεγαλύτερο σε σύγκριση με τα θηλυκού γένους νεογνά, ενώ των νεογνών από πολύδυμη κύηση ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με τις μονήρεις κυήσεις. Αντίθετα, τα νεογνά έπεται από διαδικασία μεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων ενείχαν σημαντικά υψηλότερο βάρος γέννησης σε σύγκριση με εκείνα που προήλθαν από μεταφορά φρέσκων εμβρύων. Επίσης, δείχθηκε ότι η τεχνική της μεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων μπορεί να μειώσει σημαντικά το ποσοστό πρόωρου τοκετού.
Santi et al., 2019	Αναδρομική μελέτη – κούρτης	Ανάλυση 11.769 μονήρων γεννήσεων ενός Ιταλικού νοσοκομείου στο Ρίμινι (Ιανουάριος 2014 έως Μάρτιος 2018) μέσω λογισμικού log80web1.auslrn.net	Σύγκριση των ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με επίκεντρο την επίπτωση των πρόωρων τοκετών και τη διάκρισή τους μεταξύ ιατρογενών και αυθόρμητων συμβάντων	Από τις 11.769 μονήρες γεννήσεις, το 2.39% των κυήσεων συνελήφθη με ART. Η επίπτωση των PTBs ήταν 4.74% για τις αυθόρμητες εγκυμοσύνες και 12.8% για τις εγκυμοσύνες με ART (aOR 1.93; 95% CI: 1.29 – 2.88). Το ποσοστό των ιατρογενών επεμβάσεων ήταν 27.78% στην ομάδα ART – PTB και 30.88% στην ομάδα – ελέγχου. Οι εγκυμοσύνες με ART παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση σε pPROMs (6.40% έναντι 2.41%), πρόωρους τοκετούς (2.85% έναντι 0.93%), υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (8.19% έναντι 2.32%), προδρομικό πλακούντα (3.20% έναντι 0.59%) και καισαρικές τομές (28.47% έναντι 16.27%)

Jancar et al., 2018	Πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη – κοόρτης	Συλλογή και ανάλυση δεδομένων 267.718 μονηρών γεννήσεων από το 2002 έως το 2015 από το Περιγεννητικό Πληροφοριακό Σύστημα της Σλοβενίας	Διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό (κύηση < 32 εβδομάδες) και μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό (32 – 36 6/7 εβδομάδες κύησης) σε μονήρεις κυήσεις. Διαπίστωση εάν η IVF / ICSI είναι ανεξάρτητος παραγόντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό	Ο μη – προσαρμοσμένος OR για πολύ πρόωρο τοκετό μετά από IVF – ICSI ήταν 2.8 και για μετρίου - βαθμού πρόωρο τοκετό ήταν 1.7. Μετά από προσαρμογή για γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες, ο OR παρέμεινε σημαντικά αυξημένος (1.6 και 1.3, αντίστοιχα). Οι παράγοντες κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό με OR υψηλότερο από 2.4 ήταν το ιστορικό κάποιας διαδικασίας εκτομής του τραχήλου της μήτρας, εκτομής του διαφράγματος της μήτρας, χειρουργική επέμβαση για άλλες συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας και αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παράγοντες κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό με OR μεταξύ 1.4 και 2.1 ήταν η ηλικία > 35 ετών, ο δείκτης μάζας σώματος (λιποβαρείς ή παχύσαρκες), η έλλειψη επαγγελματικής εκπαίδευσης, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο πρώτος τοκετός, η προεκλαμψία και η IVF / ICSI. Παράγοντες κινδύνου για μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό με OR υψηλότερο από 2.4 ήταν το ιστορικό συγγενών δυσπλασιών της μήτρας. Επίσης διαπιστώθηκε ότι ακόμη και μετά την προσαρμογή, η IVF / ICSI αντιπροσώπευε μοναδικό παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό ακόμη και μετά από την προσαρμογή με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το ιστορικό επεμβατικών διαδικασιών για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας ή θεραπεία υπογονιμότητας
Luke et al., 2017	Διαμήκης μελέτη – κοόρτης	Στατιστική ανάλυση όλων των μονήρων γεννήσεων με κύηση ≥ 22 εβδομάδες και σωματικό βάρος νεογνού ≥ 350 γραμμαρίων από γυναίκες που κατοικούσαν στη	Αξιολόγηση της επίδρασης της κατάστασης γονιμότητας της μητέρας στον κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού και του	Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 459.623 γυναίκες. Οι γυναίκες στις ομάδες υπογονιμότητας και εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν μεγαλύτερες ηλικιακά από την ομάδα γονιμότητας. Ο κίνδυνος για αιμορραγία της μήτρας (ARR 3.80, 95% CI: 3.31 – 4.36), επιπλοκές στον πλακούντα (ARR 2.81, 95% CI: 2.57 – 3.08), προγεννητικές νοσηλείες και πρωτογενή καισαρική τομή, καθώς και το χαμηλό βάρος γέννησης (ARR 2.15, 95% CI: 1.80 – 2.56) και ο πρόωρος τοκετός (ARR 2.13, 95%

		Μασαχουσέτη κατά το χρονικό διάστημα 2004 – 2010	βρέφους	CI: 1.80 – 2.52) ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα IVF με μη – αλληλεπικαλυπτόμενα διαστήματα εμπιστοσύνης στην ομάδα υπογονιμότητας, υποδηλώνοντας έναν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο μεταξύ των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IVF
Li et al., 2021	Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά – ανάλυση	Βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων Medline, Cochrane Central Register of Clinical Trials, EMBASE, DARE, CINAHL (έως Μάρτιο 2020) και ανάλυση με τη χρήση του λογισμικού Rev Man 5.1	Εξέταση των διαθέσιμων στοιχείων και προσδιορισμός εάν η κρουσυντήρηση βλαστοκύστεων και η επακόλουθη μεταφορά κατεψυγμένων (Blastocyst Transfer, BT) έχουν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων	9 μελέτες με 42.342 γυναίκες ενσωματώθηκαν στην μετά – ανάλυση. Η επίπτωση πρόωρου τοκετού (RR = 0.89, 95%CI: 0.82 – 0.97) και μικρής διάρκειας κύησης (RR = 0.55, 95%CI 0.41 – 0.74) ήταν χαμηλή για την ομάδα με εμβρυομεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο γέννησης χαμηλού – βάρους νεογνού (RR = 0.89, 95%CI: 0.67 – 1.19), ποσοστού καισαρικής τομής (RR = 1.24, 95%CI: 1.13 – 1.36) και προεκλαμψίας σε σύγκριση με τη μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων (RR = 1.85, 95%CI: 1.22 – 2.82)
Hou et al., 2021	Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά – ανάλυση	Συστηματική αναζήτηση της λογοτεχνίας σε βάσεις δεδομένων (PubMed, Medline, Embase, Cochrane) έως το Δεκέμβριο του 2020 με διασταύρωση παραπομπών από σχετικά άρθρα στα αγγλικά	Διερεύνηση εάν ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (Preimplantation Genetic Testing, PGT) αυξάνει τον κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών και νεογνικών εκβάσεων	Συνολικά, 785.445 συμμετέχοντες εγγράφηκαν σε αυτή τη μετά – ανάλυση, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα PGT (n = 54.294) και την ομάδα IVF / ICSI (n = 731.151). Οι κυήσεις με PGT παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά χαμηλού βάρους γέννησης (RR 0.85, 95%CI: 0.75 – 0.98), πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (RR 0.52, 95%CI: 0.33 – 0.81) και πολύ πρόωρου τοκετού (RR 0.55, 95%CI: 0.42 – 0.70) σε σύγκριση με τις κυήσεις με IVF / ICSI. Ωστόσο, η ομάδα PGT επέδειξε υψηλότερο ποσοστό αρνητικών μαιευτικών εκβάσεων για υπερτασικές διαταραχές εγκυμοσύνης (RR 1.30, 95%CI: 1.08 – 1.57). Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων μόνο για τους κύκλους μεταφοράς κατεψυγμένων – αποψυγμένων εμβρύων και διαπιστώθηκε ότι οι κυήσεις με PGT συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό πολύ χαμηλού βάρους γέννησης

				(RR 0.55, 95%CI: 0.31 – 0.97), χαμηλότερο ποσοστό τοκετού με καισαρική τομή (RR 0.90, 95%CI: 0.82 – 0.99), υψηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού (RR 1.10, 95%CI: 1.02 – 1.18) και υψηλότερο ποσοστό ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (RR 1.21, 95%CI: 1.06 – 1.38) από τις κήσεις με IVF / ICSI
Cavorello et al., 2020	Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά – ανάλυση	Αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων (PubMed / Medline, Scopus, Web of Science) από τις αρχές έως τα τέλη Ιανουαρίου του 2019 για μελέτες κοόρτης που συνέκριναν τον κίνδυνο ιατρογενούς πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κήσεις που λήφθηκαν με IVF / ICSI (ομάδα παρέμβασης) ή με αυθόρμητη σύλληψη (ομάδα ελέγχου)	Ποσοτικοποίηση του κινδύνου ιατρογενούς πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κήσεις που προέκυψαν από IVF / ICSI σε σύγκριση με αυτές που προέκυψαν από αυθόρμητες συλλήψεις	Η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ένα μέγεθος δείγματος 9.590 τοκετών με σημαντική αύξηση του ιατρογενούς πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες κύησης) σε IVF / ICSI κήσεις (9 μελέτες, συγκεντρωτική αναλογία IPTB IVF / ICSI 4.73% έναντι αυθόρμητης σύλληψης 1.81%, OR 2.47, 95%CI: 1.46 – 4.18). Ο κίνδυνος ιατρογενούς πρόωρου τοκετού λόγω αποκόλλησης πλακούντα ήταν σημαντικά αυξημένος σε IVF / ICSI κήσεις (δύο μελέτες, 561 κήσεις, συγκεντρωτική αναλογία ιατρογενούς πρόωρου τοκετού IVF / ICSI 2.12% έναντι αυθόρμητων συλλήψεων 1.06%, OR 5.41, 95%CI: 1.25 – 23.25).
Zheng et al., 2021	Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά – ανάλυση	Αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, EMBASE, MEDLINE, Cochrane) από τον Ιανουάριο του 1990 έως τον Ιανουάριο του 2021	Διερεύνηση εάν οι PGT κήσεις συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών και νεογνικών εκβάσεων σε σύγκριση με κήσεις που προέκυψαν με αυθόρμητη σύλληψη ή IVF / ICSI κήσεις	Η εν λόγω μετά – ανάλυση περιλάμβανε 15 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 3.682 νεογνά που γεννήθηκαν από PGT κήσεις, 127.719 νεογνά που γεννήθηκαν από IVF / ICSI και 915.222 νεογνά που γεννήθηκαν από αυθόρμητες συλλήψεις. Σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κήσεις, ο κίνδυνος για πολύ πρόωρο τοκετό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης σε PGT κήσεις ήταν σημαντικά μειωμένος κατά 41% και 30%, αντίστοιχα, αν και ο κίνδυνος πολύ πρόωρου τοκετού εξακολουθούσε να είναι αυξημένος κατά 50% στις PGT κήσεις σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κήσεις. Περαιτέρω αναλύσεις υποομάδας έδειξαν ότι τόσο οι PGD όσο και οι PGS

---

κυήσεις συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλότερης ηλικίας κύησης σε σύγκριση με τις αυθόρμητες συλλήψεις

### 3.3 Αποτελέσματα

- *Μελέτη του Zhiqin Bu και συνεργατών του (2020) (Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology: An Analysis of More Than 20.000 Singleton Newborns)*

Στην αναδρομική μελέτη – κοόρτης του Zhiqin Bu και των συνεργατών του (2020), συμπεριλήφθηκαν συνολικά 23.111 νεογνά που προέκυψαν από μονήρεις κύσεις, κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 2010 και 2018. Το πρωτογενές αποτέλεσμα σε αυτή την μελέτη ήταν ο πρόωρος τοκετός, ο οποίος ορίστηκε ως η γέννηση ζωντανού νεογνού πριν την ολοκλήρωση της 37<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στις 23.111 εγκυμοσύνες η επίπτωση του PTB ήταν 7.13% (1.647 από 23.111). Ειδικότερα, η επίπτωση του PTB στους IVF / ICSI και IUI κύκλους ήταν 7.43% (1.469 από 19.781) και 5.35% (178 από 3.330), αντίστοιχα. Για τους κύκλους IVF / ICSI, η επίπτωση του PTB δεν διέφερε μεταξύ GnRH αγωνιστή και GnRH ανταγωνιστή (6.29% έναντι 7.84%,  $P = 0.27$ ), ενώ αξιοσημείωτες διαφορές παρατηρήθηκαν βάσει της ηλικίας της μητέρας (9.56% σε  $\geq 38$  ετών), του δείκτη μάζας σώματος, της διάγνωσης της υπογονιμότητας (πρωτοπαθής / δευτεροπαθής υπογονιμότητα), του ιστορικού καισαρικής τομής (10.39%), του τύπου της εμβρυομεταφοράς (μεταφορά φρέσκων, κατεψυγμένων ή αποψυγμένων εμβρύων), του σταδίου του εμβρύου (ζυγωτική διάσπαση, βλαστοκύστη) και του αριθμού των μεταφερόμενων εμβρύων (Πίνακας 2). Ο PTB σε ασθενείς που τεκνοποίησαν αρσενικού – γένους νεογέννητο ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση από αυτόν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που τεκνοποίησαν θηλυκού – γένους νεογέννητο (8.20% έναντι 6.60%). Επιπλέον, σε κύκλους μεταφοράς κατεψυγμένων και αποψυγμένων εμβρύων, ο PTB διέφερε μεταξύ ασθενών που ακολουθούσαν πρωτόκολλο διέγερσης (οιστρογόνο – προγεστερόνη) σε σύγκριση με ασθενείς που ακολουθούσαν ένα πρωτόκολλο φυσικού κύκλου για την προετοιμασία του ενδομήτριου (9.54% έναντι 7.33%,  $P = 0.00$ ).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, ο PTB διέφερε επίσης μεταξύ ασθενών που ακολουθούσαν κύκλους IUI ως προς την ηλικία της μητέρας, το δείκτη μάζας σώματος, τη διάγνωση της υπογονιμότητας και το ιστορικό καισαρικής τομής.

Ωστόσο, μόνο η επίδραση του δείκτη μάζας σώματος στον PTB ήταν στατιστικά σημαντική (8.31%, 4.59% και 3.62%). Παρομοίως με τους IVF / ICSI κύκλους, στους IUI κύκλους βρέθηκε ότι ο PTB διέφερε μεταξύ ασθενών που ακολουθούσαν πρωτόκολλο διέγερσης και φυσικού κύκλου (6.56% έναντι 3.38%,  $P = 0.00$ ), καθώς και σε ασθενείς που τεκνοποίησαν αρσενικού – γένους και θηλυκού – γένους νεογνά (6.49% έναντι 4.20%,  $P = 0.00$ ), αντίστοιχα. Επιπλέον, ο PTB ήταν υψηλότερος σε AHI κύκλους σε σύγκριση με τους AID κύκλους (6.73% έναντι 4.08%,  $P = 0.00$ ).

Στον Πίνακα 4, όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τον PTB, όπως φαίνεται παραπάνω, αναλύθηκαν εκ νέου μέσω μίας πολυμεταβλητής ανάλυσης του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης και βρέθηκε ότι και στους δύο κύκλους (IVF / ICSI και IUI), τόσο ο δείκτης μάζας σώματος ( $OR = 1.05$ , 95% CI: 1.03 – 1.07,  $P = 0.00$  σε κύκλους IVF / ICSI και  $OR = 1.08$ , 95% CI: 1.03 – 1.12,  $P = 0.00$  για κύκλους IUI), όσο και το φύλο των νεογνών ( $OR = 1.27$ , 95% CI: 1.14 – 1.41,  $P = 0.00$  για IVF / ICSI κύκλους και  $OR = 1.60$ , 95% CI: 1.17 – 2.18,  $P = 0.00$  για IUI κύκλους) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για PTB. Επιπλέον, η μεταφορά σε στάδιο βλαστοκύστης, καθώς και η μεταφορά κατεψυγμένων – αποψυγμένων εμβρύων αποτέλεσαν επίσης παράγοντες κινδύνου για PTB σε σύγκριση με τη μεταφορά εμβρύων σε στάδιο ζυγωτικής διάσπασης και μεταφοράς φρέσκων εμβρύων, αντίστοιχα. Επιπλέον, στους κύκλους μεταφοράς κατεψυγμένων – αποψυγμένων εμβρύων, το πρωτόκολλο διέγερσης (οιστρογόνο – προγεστερόνη) αύξησε τον PTB σε σύγκριση με το πρωτόκολλο φυσικού κύκλου για την προετοιμασία του ενδομήτριου ( $OR = 1.33$ , 95% CI: 1.12 – 1.59,  $P = 0.00$ ). Αυτή η κατάσταση ήταν παρόμοια στους IUI κύκλους με το πρωτόκολλο διέγερσης να αυξάνει τον κίνδυνο PTB σε σύγκριση με το πρωτόκολλο φυσικού κύκλου ( $OR = 1.72$ , 95% CI: 1.19 – 2.48,  $P = 0.00$ ).



**Πίνακας 2:** Πρόωρος τοκετός σε κύκλους θεραπείας IVF / ICSI. Πηγή: Bu et al., 2020

	<b>Preterm birth rate</b>	<b>P</b>
Age (years)		0.000
≤28	6.55% (480/7332)	
29 – 37	7.72% (843/10922)	
≥38	9.56% (146/1527)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		0.000
≤18.5	6.60% (90/1363)	
18.6-24.9	6.91% (987/14285)	
≥25	9.46% (392/4143)	
Infertility diagnosis		0.000
Primary infertility	6.56% (650/9903)	
Secondary infertility	8.29% (819/9878)	
History of cesarean section		0.000
Yes	10.39% (186/1790)	
No	7.13% (1283/17991)	
Type of transfer		0.000
Fresh embryo	6.33% (716/11314)	
Thawed embryo	8.89% (753/8467)	
Stage of embryo		0.000
Cleavage stage	6.93% (1,038/14971)	
Blastocyst stage	8.96% (431/4810)	
Protocols-Fresh cycle		0.270
GnRH agonist	6.29% (692/11,008)	
GnRH antagonist, others	7.84% (24/306)	
Protocols-frozen cycle		0.001
Natural cycle	7.33% (181/2,469)	
Estrogen-progesterone	9.54% (572/5,998)	
No. of embryos transferred		0.005
1	8.30% (357/4,300)	
2	7.05% (997/14147)	
3	8.62% (115/1334)	
Sex of newborn		0.000
Male	8.20% (838/10225)	
Female	6.60% (631/9556)	

*IVF, in vitro fertilization; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; BMI, body mass index; GnRH, gonadotrophin-releasing hormone.*

**Πίνακας 3:** Πρόωρος τοκετός σε κύκλους θεραπείας IUI. Πηγή: Bu et al., 2020

	Preterm birth rate	P
Age (years)		0.141
≤ 28	5.16% (105/2035)	
29–37	5.37% (66/1230)	
≥ 38	10.77% (7/65)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		0.000
≤ 18.5	3.62% (10/276)	
18.6–24.9	4.59% (104/2267)	
≥ 25	8.13% (64/787)	
Infertility diagnosis		0.700
Primary infertility	5.44% (129/2371)	
Secondary infertility	5.11% (49/959)	
History of cesarean section		0.752
Yes	5.79% (14/242)	
No	5.31% (164/3088)	
Protocols-IUI cycle		0.000
Natural cycle	3.38% (43/1273)	
Stimulation cycle	6.56% (135/2057)	
Sperm source		0.001
Husband	6.73% (107/1591)	
Donor	4.08% (71/1739)	
Sex of newborn		0.003
Male	6.49% (108/1664)	
Female	4.20% (70/1666)	

IUI, intrauterine insemination; BMI, body mass index.

**Πίνακας 4:** Παράγοντες που σχετίζονται με πρόωρο τοκετό μέσω πολυμεταβλητής ανάλυσης του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης. Πηγή: Bu et al., 2020

	IVF/ICSI		IUI	
	Adjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
Maternal age	1.02 (1.01–1.04)	0.00	1.02 (0.98–1.06)	0.34
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.05 (1.03–1.07)	0.00	1.08 (1.03–1.12)	0.00
History of cesarean section (yes/no)	1.32 (1.11–1.56)	0.00	1.05 (0.58–1.89)	0.87
Sex of newborn (male/female)	1.27 (1.14–1.41)	0.00	1.60 (1.17–2.18)	0.00
Type of transfer (thaw/fresh)	1.36 (1.22–1.52)	0.00	–	–
Stage of embryo (blastocyst/cleavage)	1.20 (1.06–1.35)	0.00	–	–
Type of cycle (stimulated/natural)	–	–	1.72 (1.19–2.48)	0.00
Sperm source (husband/donor)	–	–	1.30 (0.93–1.81)	0.13
Thaw (EP/natural)*	1.33 (1.12–1.59)	0.00		

IVF, in vitro fertilization; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IUI, intrauterine insemination; OR, odds ratio; CI, confidential interval.  
\*Only in frozen-thawed cycles.

- *Μελέτη της Nina Jancar και συνεργατών της (2018) (Is IVF / ICSI an Independent Risk Factor for Spontaneous Preterm Birth in Singletons? A Population – Based Cohort Study)*

Στην αναδρομική μελέτη – κοόρτης της Nina Jancar και των συνεργατών της (2018), κατά την περίοδο της μελέτης σημειώθηκαν συνολικά 5.837 (2.2%) μονήρεις γεννήσεις μετά από IVF / ICSI, με το ποσοστό των κυήσεων μετά την IVF / ICSI να αυξάνεται συνεχώς με την πάροδο των ετών (από 1.5% το 2002 έως 3.9% για το έτος 2015). Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με την κατανομή των συμμεταβλητών διαιρούμενα βάσει του τρόπου σύλληψης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Συνολικά 11.605 μονήρεις γεννήσεις (4.3%), που σημειώθηκαν στον πληθυσμό – μελέτης, ήταν πρόωρες, πριν από την 37<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Οι κατανομές των πρόωρων τοκετών ανάλογα με την κύηση και τον τρόπο σύλληψης παρουσιάζονται επίσης στον Πίνακα 5. Η ερευνητική ομάδα υπολόγισε τους μη – προσαρμοσμένους λόγους πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) για πολύ πρόωρο τοκετό (< 32 εβδομάδες κύησης), και μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό μεταξύ 32 και 36 6/7 της κύησης, για γυναίκες που συνέλαβαν μετά από IVF – ICSI σε σύγκριση με γυναίκες που συνέλαβαν αυθόρμητα. Ο μη – προσαρμοσμένος OR για τον πολύ πρόωρο τοκετό σε κυήσεις με IVF – ICSI ήταν 2.8 και για μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό 1.7. Μετά από την προσαρμογή, ο OR παρέμεινε στατιστικά σημαντικά αυξημένος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 5:** Χαρακτηριστικά γυναικών που περιλαμβάνονταν στην ανάλυση (Σλοβενία 2002 - 2015). Πηγή: Jancar et al., 2018

Characteristic	Spontaneous conception n = 261 881		IVF/ICSI n = 5 837		p value	All births n = 267 718	
	n	%	N	%		n	%
<b>Maternal age (years)</b>					<0.001		
< 25	40150	15.3	79	1.4		40 229	15.0
25 – 29	97348	37.2	1006	17.2		98 354	36.7
30 – 34	87586	33.4	2496	42.8		90 082	33.6
35 – 39	31625	12.1	1782	30.5		33 407	12.5
40 ≥	5172	2.0	474	8.1		5 646	2.1
<b>Maternal education</b>					<0.001		
Primary or less	11 174	4.3	197	3.4		11 371	4.2
Vocational	35 525	13.6	779	13.3		36 304	13.6
Secondary or professional	89 836	34.3	1 849	31.7		91 685	34.2
Tertiary	92 322	35.3	2 599	44.5		94 921	35.5
Not stated	33 024	12.6	413	7.1		33 437	12.5
<b>Maternal BMI</b>					<0.001		
< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	13513	5.2	233	4.0		13 746	5.1
18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup>	180295	68.8	3891	66.7		184 186	68.8
25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	46616	17.8	1137	19.5		47 753	17.8
30 kg/m <sup>2</sup> ≥	21362	8.2	574	9.8		21 936	8.2
Missing data	95	0.0	2	0.0		97	0.0
<b>Parity</b>					<0.001		
0	127684	48.8	4345	74.4		132 029	49.3
1	97868	37.4	1353	23.2		99 221	37.1
2≥	36329	13.9	139	2.4		36 468	13.6
<b>Smoking during pregnancy</b>					<0.001		
No	233049	89.0	5368	92.0		238 417	89.1
Yes	28832	11.0	469	8.0		29 301	10.9
<b>Cervical excision procedure</b>					<0.001		
No	255164	97.4	5566	95.4		260 730	97.4
Cold-knife	2570	1.0	119	2.0		2 689	1.0
Other – LLETZ	4147	1.6	152	2.6		4 299	1.6
<b>Resection of uterine septum</b>					<0.001		
No	252770	96.5	4753	81.4		257 523	96.2
Yes	9111	3.5	1084	18.6		10 195	3.8
<b>Other uterine malformation</b>					<0.001		
No	260118	99.3	5744	98.4		265 862	99.3
Yes	1763	0.7	93	1.6		1 856	0.7
<b>Bleeding in pregnancy</b>					<0.001		
No	243991	93.2	5035	86.3		249 026	93.0
Yes	17890	6.8	802	13.7		18 692	7.0
<b>Preeclampsia / HELLP</b>					<0.001		
No	257528	98.3	5685	97.4		263 213	98.3
Yes	4353	1.7	152	2.6		4 505	1.7
<b>Maternal heart, renal or pulmonary illness</b>					0,181		
No	257136	98.2	5745	98.4		262 881	98.2
Yes	4745	1.8	92	1.6		4 837	1.8
<b>Gestational age at birth (weeks)</b>					<0.001		
< 28	761	0.3	56	1.0		817	0.3
28 to 31 and 6/7	950	0.4	47	0.8		997	0.4
32 to 33 and 6/7	1229	0.5	48	0.8		1 277	0.5
34 to 36 and 6/7	8216	3.1	298	5.1		8 514	3.2
37 ≥	250725	95.7	5388	92.3		256 113	95.7

**Πίνακας 6:** Μη – προσαρμοσμένος και προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) για αυθόρμητο πρόωρο τοκετό σε διαφορετικές κυήσεις γυναικών που συνέλαβαν μετά από IVF - ICSI σε σύγκριση με γυναίκες που συνέλαβαν αυθόρμητα (Σλοβενία 2002 - 2015). Πηγή: Jancar et al., 2018

Gestation (weeks)	Unadjusted odds ratio	Confidence interval	p value	Adjusted* odds ratio	Confidence interval	p value
< 32	2.801	2.292 – 3.424	< 0.001	1,555	1.256 – 1.925	< 0.001
32 to 36 and 6/7	1.705	1.526 – 1.904	< 0.001	1,300	1.159 – 1,459	< 0.001

\* Adjusted for 11 covariates: maternal age, maternal education, maternal BMI, parity, smoking during pregnancy, history of cervical excision procedure, history of hysteroscopic resection of uterine septum, presence of other congenital uterine malformations, bleeding in pregnancy, preeclampsia or HELLP in pregnancy and maternal heart, and pulmonary or renal illness.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε μία πολυμεταβλητή ανάλυση διαφορετικών παραγόντων που συμβάλλουν στον πρόωρο τοκετό στον πληθυσμό – μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη δώδεκα συµμεταβλητές: τον τρόπο σύλληψης, την ηλικία της μητέρας, την εκπαίδευση της μητέρας, το δείκτη μάζας σώματος της μητέρας, τον αριθμό των γεννηθέντων τέκνων, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το ιστορικό εκτομής τραχήλου της μήτρας, το ιστορικό υστεροσκοπικής εκτομής του διαφράγματος της μήτρας, την παρουσία ή προγενέστερη χειρουργική διόρθωση άλλων συγγενών δυσπλασιών της μήτρας, την αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την προεκλαμψία και το ιστορικό καρδιακής, νεφρικής ή πνευμονική νόσου της μητέρας. Οι παράγοντες κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό (< 32 εβδομάδες κύησης) και μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό (μεταξύ 32 και 36 6/7 εβδομάδων κύησης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Σύμφωνα με αυτή την πολυπαραγοντική ανάλυση, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που συμβάλλουν στον κίνδυνο πολύ πρόωρου τοκετού, όπως η ηλικία της μητέρας (άνω των 35 ετών), ο δείκτης μάζας σώματος (λιπαβαρείς και παχύσαρκες ασθενείς), η έλλειψη επαγγελματικής εκπαίδευσης, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η αιμορραγία, η προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η εγκυμοσύνη μετά από IVF – ICSI, με όλα τα OR να κυμαίνονται μεταξύ 1.4 και 2.1. Ομοίως, στους παράγοντες για μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό μεταξύ 32 και 36 6/7 εβδομάδων κύησης, που παρουσίαζαν OR μεταξύ 1.4 και 2.1, συγκαταλέγονταν η ηλικία της μητέρας (άνω των 40 ετών), ο δείκτης μάζας σώματος (λιπαβαρείς και παχύσαρκες ασθενείς), και η αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό με τον υψηλότερο OR (> 2.4), ήταν το ιστορικό οποιασδήποτε διαδικασίας εκτομής του τραχήλου της μήτρας, η προηγούμενη εκτομή του διαφράγματος της μήτρας, η προηγούμενη χειρουργική επέμβαση για άλλη συγγενή δυσπλασία της μήτρας ή η αιμορραγία οποιαδήποτε στιγμή της εγκυμοσύνης. Τέλος, οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για μετρίου – βαθμού πρόωρο τοκετό με OR > 2.4 ήταν το ιστορικό οποιασδήποτε εκτομής του τραχήλου της μήτρας, η προηγούμενη υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος της μήτρας, ή η προηγούμενη χειρουργική επέμβαση για άλλη συγγενή δυσπλασία της μήτρας.



**Πίνακας 7:** Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για αυθόρμητο πρόωρο τοκετό πριν από τις 32 εβδομάδες και μεταξύ 32 και 36 6/7 εβδομάδων κύησης (Σλοβενία 2002 - 2015). Πηγή: : Jancar et al., 2018

Preterm birth	before 32 weeks				between 32 to 36 and 6/7 weeks			
	Odds ratio	95% confidence interval		p value	Odds ratio	95% confidence interval		p value
Covariates		Lower	Upper		Lower	Upper		
Maternal age < 25								
25–29 years	1,025	0,878	1,196	0,758	1,031	0,966	1,099	0,358
30–35 years	1,127	0,956	1,329	0,153	1,106	1,032	1,185	0,005
35–39 years	1,496	1,237	1,809	< 0,001	1,309	1,204	1,424	< 0,001
40 ≥	1,975	1,491	2,617	< 0,001	1,594	1,390	1,828	< 0,001
Maternal education: Tertiary								
Secondary or professional	1,232	1,098	1,382	< 0,001	1,074	1,020	1,13	0,006
Vocational	1,282	1,102	1,491	0,001	1,148	1,073	1,228	< 0,001
Primary or less	1,801	1,456	2,227	< 0,001	1,423	1,289	1,572	< 0,001
Not stated	0,712	0,588	0,861	< 0,001	1,077	1,005	1,154	0,037
Second birth								
First birth	1,443	1,293	1,611	< 0,001	1,426	1,36	1,496	< 0,001
Third birth or more	1,143	0,979	1,335	0,092	1,093	1,019	1,171	0,012
Smoking during pregnancy	1,445	1,265	1,650	< 0,001	1,313	1,237	1,395	< 0,001
BMI 18.5 – 24.9 kg/m <sup>2</sup>								
BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup>	1,604	1,341	1,917	< 0,001	1,456	1,346	1,576	< 0,001
BMI 25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup>	1,021	0,9	1,158	0,749	0,935	0,884	0,989	0,018
BMI 30 kg/m <sup>2</sup> ≥	1,207	1,025	1,422	0,024	0,918	0,849	0,994	0,034
Heart, renal, pulmonary illness	1,255	0,928	1,698	0,141	1,135	0,986	1,308	0,078
Pregnant after IVF/ICSI	1,555	1,256	1,925	< 0,001	1,300	1,159	1,459	< 0,001
No cervical excision procedure								
Cold knife conization	6,162	5,024	7,557	< 0,001	2,455	2,137	2,821	< 0,001
Other – LLETZ	2,735	2,162	3,460	< 0,001	1,770	1,56	2,007	< 0,001
Resection of uterine septum	2,858	2,454	3,328	< 0,001	1,369	1,249	1,500	< 0,001
Other uterine malformation	2,401	1,690	3,413	< 0,001	2,404	2,043	2,828	< 0,001
Preeclampsia / HELLP	1,595	1,199	2,122	0,001	1,316	1,144	1,513	< 0,001
Bleeding in pregnancy	3,078	2,734	3,465	< 0,001	1,853	1,74	1,974	< 0,001

- *Μελέτη της Linda Wu και των συνεργατών της (2019) (Effect of Assisted Reproductive Technology (ART) on Babies Born: Compared by IVF Laboratories of Two Countries*

Στην μελέτη της Linda Wu και των συνεργατών της (2019) συλλέχθηκαν δεδομένα από την Αριζόνα των Ηνωμένων Πολιτειών και την Κίνα, κατά τα έτη 2010 έως 2014, που σχετίζονται με γεννήσεις νεογνών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας της μητέρας, των ημερών κύησης, του φύλου του μωρού και του βάρους γέννησης. Τα δεδομένα αναλύθηκαν σύμφωνα με διαδικασίες μεταφοράς φρέσκων ή κατεψυγμένων εμβρύων και συγκρίθηκαν με την ομάδα – ελέγχου (φυσιολογική σύλληψη). Συνολικά 519 και 856 παιδιά γεννήθηκαν από 411 και 657 μητέρες, αντίστοιχα, μέσω διαδικασιών μεταφοράς φρέσκων, κατεψυγμένων και αποψυγμένων

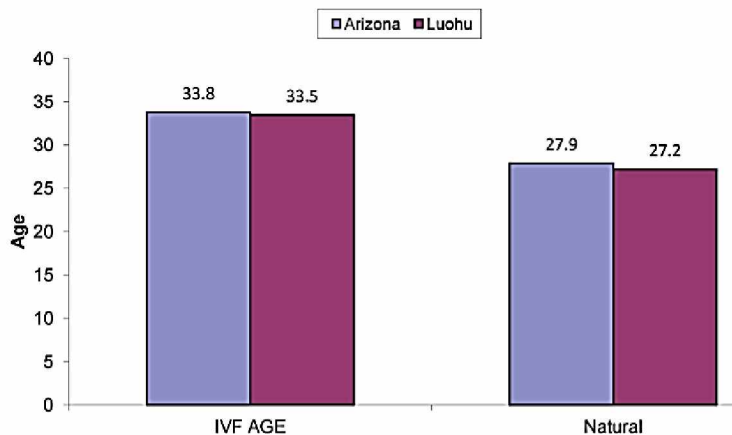
εμβρύων. Για τους σκοπούς αυτής της ανάλυσης, όλες οι διαδικασίες ART περιλάμβαναν θεραπεία IVF – ICSI και δεδομένα FET.

Με βάση την ανάλυση των δεδομένων του κέντρου της Αριζόνα, η περίληψη των πληροφοριών σχετικά με τους τοκετούς παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Από τα δεδομένα προέκυψαν τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία: (Α) Οι γυναίκες που υποβάλλονταν σε ART με μεταφορά κατεψυγμένων και φρέσκων εμβρύων ήταν σημαντικά μεγαλύτερες – ηλικιακά – από τις γυναίκες που τεκνοποίησαν με φυσιολογική σύλληψη ( $P < 0.05$ ) (Εικόνα 1), (Β) Οι ημέρες κύησης μετά από μεταφορά φρέσκων εμβρύων ήταν παρόμοιες με τα νεογνά που γεννήθηκαν με αυθόρμητη σύλληψη (269.6 έναντι 272.2 ημέρες,  $P > 0.05$ ), με τις γυναίκες που τεκνοποίησαν με μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων να επιδεικνύουν ελαφρώς μεγαλύτερη περίοδο κύησης (273 ημέρες,  $P < 0.05$ ), αλλά δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις γυναίκες που τεκνοποίησαν μετά από φυσιολογική σύλληψη (272.2 έναντι 273 ημερών,  $P > 0.05$ ) (Εικόνα 2). (Γ) Με βάση την ανάλυση των ημερών κύησης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τον πολύ πρόωρο τοκετό ( $< 224$  ημέρες) ή τον πρόωρο τοκετό ( $< 259$  ημέρες) μεταξύ της μεταφοράς φρέσκων εμβρύων, μονήρους μεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων και φυσιολογικής σύλληψης (13.19 έναντι 13.91%,  $P > 0.05$ ). Εντούτοις, οι πολύδυμες κυήσεις ενείχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού (72%), ενώ η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων παρουσίασε το χαμηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού (7.69%,  $P < 0.01$ ) (Εικόνα 3).

**Πίνακας 8:** Περίληψη των αποτελεσμάτων των τοκετών από διάφορες διαδικασίες ART του Κέντρου IVF στην Αριζόνα. Πηγή: Wu et al., 2019

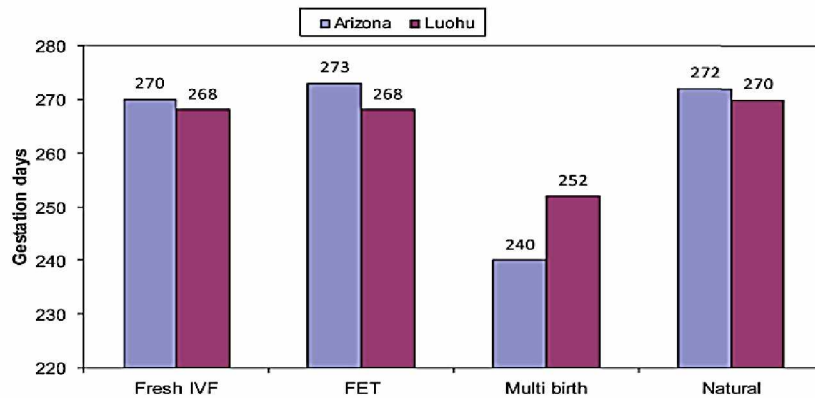
	Fresh IVF/ICSI single birth	Frozen embryo transfer single birth	Multiple births (twin/triplet)	Normal delivery birth
Patient no.	235	78	98	95
Patient age	33.84 ± 4.96 <sup>a</sup> 20–45	34.59 ± 4.11 <sup>a</sup> 24–45	32.95 ± 4.60 <sup>b</sup> 22–43	27.93 ± 5.68 <sup>c</sup>
Gestation days	269.57 ± 13.28 <sup>a</sup> 211–297	273.00 ± 11.12 <sup>b</sup> 234–293	239.60 ± 27.46 <sup>c</sup>	272.16 ± 8.8 <sup>a,b</sup>
Male no.	126	36	100	47
Female no.	109	42	106	48
Male birthweight (g)	3227.71 ± 587.06 <sup>a</sup> 1470–4706	3401 ± 479.81 <sup>b</sup> 2637–4621	2242.21 ± 598.98 <sup>c</sup> 680–3402	3310.21 ± 461.88 <sup>b</sup>
Female birthweight (g)	3005.36 ± 427.15 <sup>d</sup> 1250–4337	3229 ± 423.34 <sup>a</sup> 2070–4163	2046.97 ± 654.98 <sup>e</sup> 482–3317	3188.5 ± 424.86 <sup>a</sup>
Total birthweight (g)	3122 ± 530.28 <sup>a</sup> 1250–4706	3308.83 ± 453.25 <sup>b</sup> 2070–4621	2133.17 ± 631.88 <sup>c</sup> 482–3402	3248.72 ± 445.41 <sup>b</sup> 2040–4690
<1500 g (%)	0.85	0	17	1.05
<2500 g (%)	11.50	3.85	67.96	4.21
Full-term birth (%)	86.81	92.31	27.83	94.73
Preterm (%)	11.49 <sup>a</sup>	7.69 <sup>b</sup>	51.76 <sup>c</sup>	5.27
Very preterm	1.7	0	20.41	0
Multiple rate	25.39	18.75		3.00

*The different small letters indicate significant difference (P<0.05).*

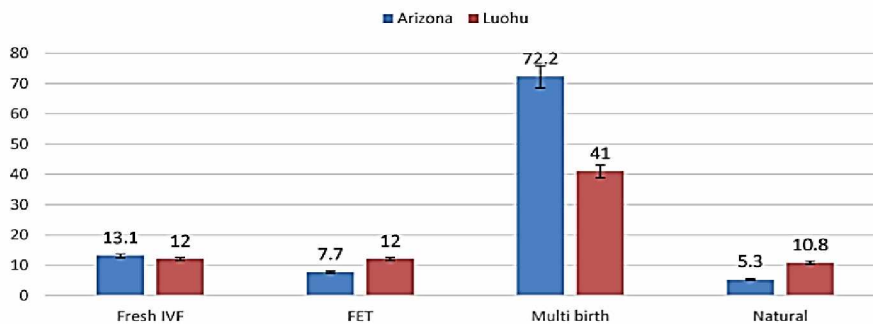


**Εικόνα 1:** Σύγκριση ηλικιών των ασθενών με εξωσωματική γονιμοποίηση και των ασθενών με φυσιολογική σύλληψη. Πηγή: Wu et al., 2019





**Εικόνα 2:** Σύγκριση ημερών κύησης βάσει διαφόρων επεμβάσεων ART. Πηγή: Wu et al., 2019



**Εικόνα 3:** Ποσοστό πρόωρου τοκετού βάσει διαφόρων τύπων γονιμοποίησης. Πηγή: Wu et al., 2019

Βάσει των δεδομένων του Κέντρου ART στην Κίνα (Πίνακας 9), τονίστηκαν τα ακόλουθα σημεία. (Α) Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε ART ήταν σημαντικά μεγαλύτερες – ηλικιακά – σε σύγκριση με τις ασθενείς που συνέλαβαν με φυσιολογικό τρόπο (Εικόνα 1). (Β) Οι ημέρες κύησης μονήρους τέκνου μετά από μεταφορά φρέσκων και κατεψυγμένων εμβρύων ήταν παρόμοιες σε σύγκριση με την γέννηση νεογνών έπειτα από φυσιολογική σύλληψη (268 έναντι 270 ημερών,  $P > 0.05$ ) (Εικόνα 2). (Γ) Με βάση την ανάλυση των ημερών κύησης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό ( $< 259$  ημέρες) ή τον τελειόμηνο τοκετό ανάμεσα σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μεταφορά φρέσκων εμβρύων ή σε μονήρη μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων και σε γυναίκες που συνέλαβαν με φυσιολογικό τρόπο ( $P > 0.05$ ). Εντούτοις, οι πολλαπλές κυήσεις, καθώς και η

μεταφορά φρέσκων και κατεψυγμένων εμβρύων ενείχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού (41% και 52%,  $P < 0.01$ , αντίστοιχα).

**Πίνακας 9:** Σύνοψη των αποτελεσμάτων τοκετών από το Κέντρο IVF της Luohu της Κίνας. Πηγή: Wu et al., 2019

	Fresh IVF/ ICSI single birth	Frozen ET single birth	Multiple birth (fresh ET)	Multiple birth (frozen ET)	Naturally delivered baby birth
Patient no.	251	207	100	99	265
Patient age	33.7 ± 3.7 <sup>a</sup>	34.8 ± 4.2 <sup>a</sup>	32.2 ± 3.8 <sup>a</sup>	33.1 ± 3.2 <sup>a</sup>	27.2 ± 3.0 <sup>b</sup>
Gestation days	268.2 ± 11 <sup>a</sup> 231–294	268.1 ± 14 <sup>a</sup> 189–287	253 ± 12 <sup>b</sup> 210–273	251 ± 14 <sup>b</sup> 182–273	270.6 ± 16 <sup>a</sup> 235–289
Male no.	120	116	108	115	139
Female no.	131	91	94	81	126
Male birthweight (g)	3314 ± 560 <sup>a,A</sup> 2000–4900	3353 ± 474.76 <sup>a,A</sup> 1150–5900	2431 ± 382 <sup>b</sup> 1250–3250	2537 ± 393 <sup>b,A</sup> 1150–3600	3200 ± 600 <sup>a</sup> 1550–4850
Female birthweight (g)	3140 ± 510 <sup>a,B</sup> 1790–4300	3215 ± 423.34 <sup>a,B</sup> 1600–4200	2423 ± 381 <sup>b</sup> 1500–3500	2433 ± 461 <sup>b,B</sup> 930–3400	3200 ± 500 <sup>a</sup> 1750–4750
Total	3223.40 ± 476 <sup>a</sup> 1790–4900	3292.44 ± 557 <sup>a</sup> 1150–5900	2474.18 ± 398 <sup>b</sup> 1250–3650	2493.8 ± 442 <sup>b</sup> 930–3600	3200 ± 550 <sup>a</sup> 1550–4850
Full-term birth (%)	88.05 <sup>a</sup>	87.98 <sup>a</sup>	59.0 <sup>b</sup>	47.48 <sup>b</sup>	89.2 <sup>a</sup>
Early birth (%)	11.95 <sup>a</sup>	12.02 <sup>a</sup>	41.0 <sup>b</sup>	52.52 <sup>b</sup>	10.8 <sup>a</sup>

- *Μελέτη της Barbara Luke και συνεργατών της (2017) (Pregnancy, Birth and Infant Outcomes by Maternal Fertility Status: The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology)*

Η ανάλυση της Barbara Luke και των συνεργατών της (2017) αποτελεί μέρος μίας ευρύτερης πληθυσμιακής μελέτης όσον αφορά την IVF στην Μασαχουσέτη. Η πρώτη ανάλυση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων από τη μελέτη MOSART βασίστηκε σε μονήρεις και δίδυμες γεννήσεις (2004 – 2008) και εξέτασε τέσσερις δυσμενείς εκβάσεις: τον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης, την μικρή ηλικία κύησης και τον περιγεννητικό θάνατο (Declercq et al., 2015). Στην ανάλυση της Barbara Luke και των συνεργατών της (2017), που διεξήχθη μεταξύ 2004 και 2010, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχεδόν 50% (μονήρεις γεννήσεις από 320.135 σε 459.623)

μεγαλύτερο και επεκτάθηκε στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών (από 4 σε 15: 6 μητρικές και 9 νεογνικές). Η ανάλυση διαχωρίστηκε κατά πληθυσμό, με τα αποτελέσματα των μονήρων γεννήσεων να παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη και τα αποτελέσματα των δίδυμων κυήσεων σε άλλη εργασία (179).

Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των 459.623 γυναικών της μελέτης ομαδοποιημένα ανά κατάσταση γονιμότητας (441.420 γόνιμες, 8.054 υπογόνιμες και 10.149 γυναίκες με IVF) παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τα χαρακτηριστικά των ομάδων υπογονιμότητας και IVF ήταν παρόμοια, με τις γυναίκες και τους συντρόφους τους να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, να ανήκουν στην Καυκάσια φυλή, να έχουν κολεγιακή εκπαίδευση και ιδιωτική ασφάλιση σε σχέση με τα άτομα της ομάδας γονιμότητας. Οι γυναίκες στις ομάδες υπογονιμότητας και IVF ήταν κατά μέσο όρο 5 – 6 χρόνια μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της ομάδας γονιμότητας, με 5 – 7 φορές περισσότερες πιθανότητες να ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα των 40 ετών. Επίσης, στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται οι διαγνώσεις υπογονιμότητας και οι παράμετροι θεραπείας IVF για την ομάδα IVF, ενώ τα αποτελέσματα των μη – προσαρμοσμένων αναλύσεων των αποτελεσμάτων κύησης και τοκετού, καθώς και των περιγεννητικών αποτελεσμάτων βάσει της κατάστασης γονιμότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Οι κίνδυνοι δυσμενούς κύησης και τοκετού και βρεφικών αποτελεσμάτων ανάλογα με την κατάσταση γονιμότητας της μητέρας φαίνονται στους Πίνακες 13 και 14.

Με αναφορά την ομάδα υπογονιμότητας, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν αυξημένος στην IVF ομάδα, με τον ARR να κυμαίνεται μεταξύ 1.21 και 1.26 για πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης (πρόωρος τοκετός [ $< 37$  εβδομάδων κύησης]: ομάδα γονιμότητας 6.3% [AAR 0.74 – 1.0, 95% CI 0.68 – 0.80], ομάδα υπογονιμότητας 7.7% [AAR 1.00 – 1.35, 95% CI: 1.25 – 1.47], ομάδα IVF 10.3% [AAR 1.26 – 1.70, 95% CI: 1.14 – 1.81]) και 1.40 έως 2.13 για πολύ πρόωρο τοκετό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (πολύ πρόωρος τοκετός [ $< 32$  εβδομάδες κύησης]: ομάδα γονιμότητας 0.9% [AAR 0.68 – 1.00, 95% CI: 0.54 – 0.85], ομάδα υπογονιμότητας 1.0% [AAR 1.00 – 1.48, 95% CI: 1.18 – 1.85], ομάδα IVF 1.6% [AAR 1.44 – 2.13, 95% CI: 1.10 – 2.52]).

**Πίνακας 10:** Δημογραφικά χαρακτηριστικά ζευγαριών ομαδοποιημένα βάσει κατάσταση γονιμότητας. Πηγή: Luke et al., 2017

		All	Fertile	Subfertile	IVF
	<b>N, pregnancies</b>	<b>459,623</b>	<b>441,420</b>	<b>8,054</b>	<b>10,149</b>
<b>Maternal</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>29.5 (6.1)</b>	<b>29.3 (6.1)</b>	<b>34.8 (4.6)</b>	<b>35.9 (4.6)</b>
<b>Age (years)</b>	<b>(%) &lt;35</b>	<b>77.7</b>	<b>79.2</b>	<b>45.4</b>	<b>39.1</b>
	<b>35-37</b>	<b>13.0</b>	<b>12.5</b>	<b>26.2</b>	<b>24.9</b>
	<b>38-40</b>	<b>6.7</b>	<b>6.1</b>	<b>18.3</b>	<b>20.4</b>
	<b>41-42</b>	<b>1.8</b>	<b>1.5</b>	<b>6.7</b>	<b>8.7</b>
	<b>≥43</b>	<b>0.8</b>	<b>0.7</b>	<b>3.4</b>	<b>6.9</b>
<b>Paternal</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>32.5 (6.8)</b>	<b>32.3 (6.7)</b>	<b>36.9 (5.5)</b>	<b>37.9 (5.8)</b>
<b>Age (years)</b>	<b>(%) &lt;35</b>	<b>62.5</b>	<b>63.9</b>	<b>33.5</b>	<b>29.0</b>
	<b>35-37</b>	<b>16.0</b>	<b>15.6</b>	<b>24.2</b>	<b>23.2</b>
	<b>38-40</b>	<b>10.5</b>	<b>10.1</b>	<b>20.0</b>	<b>19.9</b>
	<b>41-42</b>	<b>4.3</b>	<b>4.0</b>	<b>8.5</b>	<b>9.4</b>
	<b>≥43</b>	<b>6.8</b>	<b>6.4</b>	<b>13.8</b>	<b>18.7</b>
<b>Maternal Race &amp; Ethnicity (%)</b>	<b>Hispanic</b>	<b>14.5</b>	<b>14.9</b>	<b>4.5</b>	<b>3.4</b>
	<b>White</b>	<b>67.0</b>	<b>66.3</b>	<b>84.3</b>	<b>85.0</b>
	<b>Black</b>	<b>8.7</b>	<b>9.0</b>	<b>3.2</b>	<b>3.2</b>
	<b>Asian</b>	<b>7.7</b>	<b>7.7</b>	<b>6.9</b>	<b>7.4</b>
	<b>Other</b>	<b>2.1</b>	<b>2.2</b>	<b>1.1</b>	<b>1.0</b>
<b>Paternal Race &amp; Ethnicity (%)</b>	<b>Hispanic</b>	<b>14.0</b>	<b>14.4</b>	<b>4.3</b>	<b>3.0</b>
	<b>White</b>	<b>68.0</b>	<b>67.2</b>	<b>85.3</b>	<b>86.6</b>
	<b>Black</b>	<b>8.9</b>	<b>9.1</b>	<b>3.6</b>	<b>3.4</b>
	<b>Asian</b>	<b>7.2</b>	<b>7.3</b>	<b>6.1</b>	<b>6.1</b>
	<b>Other</b>	<b>2.0</b>	<b>2.0</b>	<b>0.9</b>	<b>0.9</b>
<b>Maternal Education (%)*</b>	<b>&lt;HS or HS/GED</b>	<b>36.7</b>	<b>37.8</b>	<b>11.9</b>	<b>9.4</b>
	<b>Some Coll.</b>	<b>21.3</b>	<b>21.5</b>	<b>17.7</b>	<b>15.4</b>
	<b>BS or Graduate</b>	<b>42.0</b>	<b>40.7</b>	<b>70.4</b>	<b>75.3</b>
<b>Paternal Education (%)*</b>	<b>&lt;HS or HS/GED</b>	<b>41.3</b>	<b>42.4</b>	<b>19.6</b>	<b>16.1</b>
	<b>Some Coll.</b>	<b>17.3</b>	<b>17.4</b>	<b>15.1</b>	<b>13.8</b>
	<b>BS or Graduate</b>	<b>41.4</b>	<b>40.2</b>	<b>65.3</b>	<b>70.1</b>
<b>Maternal Smoking (%)</b>	<b>Yes</b>	<b>7.3</b>	<b>7.6</b>	<b>1.8</b>	<b>0.7</b>
	<b>No</b>	<b>92.7</b>	<b>92.4</b>	<b>98.2</b>	<b>99.3</b>
<b>Payor Source (%)</b>	<b>Private</b>	<b>58.3</b>	<b>56.8</b>	<b>90.0</b>	<b>95.1</b>
	<b>Public</b>	<b>40.3</b>	<b>41.7</b>	<b>8.3</b>	<b>3.1</b>
	<b>Self-pay or Free</b>	<b>1.5</b>	<b>1.5</b>	<b>1.6</b>	<b>1.7</b>

**Πίνακας 11:** Διαγνώσεις υπογονιμότητας και παράμετροι IVF θεραπείας για γυναίκες που κατηγοριοποιήθηκαν στην IVF ομάδα. Πηγή: Luke et al., 2017

Group		IVF
N, pregnancies		10,149
Factor	Categories	%
Prior IVF cycles		55.2
Mean (SD)		1.4 (1.8)
Infertility	Male Factor	33.5
Diagnoses	Endometriosis	7.8
	Ovulation Disorders	13.2
	Diminished Ovarian Reserve	11.3
	Tubal factors	13.1
	Uterine factors	2.8
	Other factors	15.5
	Unexplained	22.1
Oocyte source	Donor	9.4
	Autologous	90.6
Embryo state	Thawed	13.9
	Fresh	86.1
Embryos	1	18.5
Transferred	2	56.9
	>2	24.6
Fetal heartbeats	1	92.0
At six weeks	>1	7.4



**Πίνακας 12:** Αποτελέσματα εκβάσεων κύησης και τοκετού, καθώς και βρεφικών αποτελεσμάτων ανά ομάδα γονιμότητας. Πηγή: Luke et al., 2017

		All	Fertile	Subfertile	IVF
	N, pregnancies	459,623	441,420	8,054	10,149
Pre-existing	Diabetes (%)	1.2	1.2	1.7	2.1
Conditions	Chronic hypertension (%)	1.7	1.7	2.6	3.1
Parity	Nulliparous (%)	45.1	45.8	37.9	62.5
Pregnancy	Gestational diabetes (%)	5.7	5.6	8.5	8.2
Conditions	Pregnancy hypertension (%)	8.7	8.6	10.2	12.6
	Prenatal hospitalization (%)	4.0	4.0	3.9	5.3
	Uterine bleeding (%)	0.7	0.6	1.0	2.6
Labor and	Breech/Malpresentation (%)	4.0	3.9	4.3	7.0
Delivery	Cephalopelvic Disproportion (%)	2.5	2.5	2.6	3.2
Factors	Abruptio placenta (%)	1.2	1.2	1.3	2.1
	Placenta previa (%)	0.7	0.6	1.5	3.3
	Vasa previa (%)	0.03	0.03	0.05	0.27
	Other excessive bleeding (%)	0.7	0.7	0.8	1.5
	Placental complications <sup>1</sup> (%)	1.8	1.7	2.7	5.4
Mode of	Vaginal <sup>2</sup> (%)	68.9	69.5	57.2	54.2
Delivery	Primary cesarean (%)	18.4	18.0	20.5	32.2
	Primary cesarean among nulliparas (%)	31.7	30.8	44.2	50.1
	Repeat cesarean (%)	12.7	12.5	22.3	13.6
Birthweight	Mean grams (SD)	3,359 (552)	3,360 (550)	3,390 (573)	3,313 ± 600
	Very low birthweight (<1,500g, %)	0.8	0.8	0.9	1.5
	Low birthweight (<2,500g, %)	5.4	5.4	5.7	7.7
	Small-for-gestation (Zscore <-1.28, %)	7.9	8.0	6.4	7.8
	Large-for-gestation (Z-score >1.28, %)	9.6	9.5	11.4	9.4
Gestation	Mean weeks (SD)	39.0 (1.8)	39.0 (1.8)	38.7 (1.9)	38.6 ± 2.2
	Early Preterm (<32 weeks, %)	0.9	0.9	1.0	1.6
	Preterm (<37 weeks, %)	6.4	6.3	7.7	10.3
Birth Defects	Birth Defects (%)	1.64	1.63	2.05	2.10
Gender	Male (%)	51.2	51.2	51.2	51.3
Infant	Infant (0-364 days, %)	0.30	0.30	0.29	0.34
Deaths	Neonatal (0-27 days, %)	0.19	0.19	0.24	0.28
	Postneonatal (28-364 days, %)	0.11	0.12	0.05	0.06

**Πίνακας 13:** Κίνδυνοι δυσμενών αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού βάσει κατάστασης γονιμότητας. Πηγή: Luke et al., 2017

		Fertility		Fertile Reference		Subfertile Reference	
	Outcome	Group	%	ARR	95% CI	ARR	95% CI
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Gestational Diabetes <sup>2</sup>	Fertile	5.6	1.00	Reference	0.63	0.42, 0.93
		Subfertile	8.5	<b>1.60</b>	<b>1.08, 2.36</b>	1.00	Reference
		IVF	8.2	1.41	0.85, 2.34	0.89	0.72, 1.09
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Hypertension <sup>3</sup>	Fertile	8.6	1.00	Reference	0.89	0.83, 0.96
		Subfertile	10.2	<b>1.12</b>	<b>1.05, 1.20</b>	1.00	Reference
		IVF	12.6	<b>1.22</b>	<b>1.15, 1.28</b>	1.08	1.00, 1.18
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Uterine Bleeding	Fertile	0.6	1.00	Reference	0.60	0.48, 0.75
		Subfertile	1.0	<b>1.67</b>	<b>1.33, 2.09</b>	1.00	Reference
		IVF	2.6	<b>3.80</b>	<b>3.31, 4.36</b>	<b>2.28</b>	<b>1.77, 2.93</b>
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Placental Complications	Fertile	1.7	1.00	Reference	0.69	0.60, 0.80
		Subfertile	2.7	<b>1.44</b>	<b>1.26, 1.66</b>	1.00	Reference
		IVF	5.2	<b>2.81</b>	<b>2.57, 3.08</b>	<b>1.95</b>	<b>1.67, 2.28</b>
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Prenatal Hospitalizations	Fertile	4.0	1.00	Reference	0.79	0.70, 0.88
		Subfertile	3.9	<b>1.27</b>	<b>1.13, 1.42</b>	1.00	Reference
		IVF	5.3	<b>1.81</b>	<b>1.65, 1.97</b>	<b>1.42</b>	<b>1.24, 1.64</b>
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Primary Cesarean <sup>4</sup>	Fertile	18.0	1.00	Reference	0.91	0.88, 0.95
		Subfertile	20.5	<b>1.09</b>	<b>1.05, 1.14</b>	1.00	Reference
		IVF	32.2	<b>1.20</b>	<b>1.17, 1.24</b>	<b>1.10</b>	<b>1.05, 1.15</b>
Pregnancy Outcomes <sup>1</sup>	Primary Cesarean (nulliparas) <sup>5</sup>	Fertile	30.6	1.00	Reference	0.88	0.84, 0.92
		Subfertile	42.5	<b>1.14</b>	<b>1.09, 1.19</b>	1.00	Reference
		IVF	44.9	<b>1.17</b>	<b>1.12, 1.22</b>	1.03	0.97, 1.08

**Πίνακας 14:** Κίνδυνοι δυσμενών αποτελεσμάτων στα βρέφη ανά κατάσταση γονιμότητας. Πηγή: Luke et al., 2017

	Outcome	Fertility		Fertile Reference		Subfertile Reference	
		Group	%	ARR	95% CI	ARR	95% CI
Infant Outcomes <sup>1</sup>	Very Low Birthweight (<1,500g)	Fertile	0.8	1.00	Reference	0.65	0.52, 0.83
		Subfertile	0.9	<b>1.53</b>	<b>1.21, 1.94</b>	1.00	Reference
		IVF	1.5	<b>2.15</b>	<b>1.80, 2.56</b>	<b>1.40</b>	<b>1.06, 1.86</b>
	Low Birthweight (<2,500g)	Fertile	5.4	1.00	Reference	0.74	0.67, 0.81
		Subfertile	5.7	<b>1.36</b>	<b>1.24, 1.49</b>	1.00	Reference
		IVF	7.7	<b>1.65</b>	<b>1.53, 1.78</b>	<b>1.21</b>	<b>1.08, 1.36</b>
	Small for Gestational Age	Fertile	8.0	1.00	Reference	1.03	0.94, 1.12
		Subfertile	6.4	0.97	0.89, 1.06	1.00	Reference
		IVF	7.8	1.04	0.97, 1.12	1.07	0.96, 1.19
	Large for Gestational Age	Fertile	9.5	1.00	Reference	0.96	0.90, 1.03
		Subfertile	11.4	1.04	0.97, 1.11	1.00	Reference
		IVF	9.4	0.91	0.78, 1.06	0.88	0.74, 1.04
	Very Premature (<32 weeks)	Fertile	0.9	1.00	Reference	0.68	0.54, 0.85
		Subfertile	1.0	<b>1.48</b>	<b>1.18, 1.85</b>	1.00	Reference
		IVF	1.6	<b>2.13</b>	<b>1.80, 2.52</b>	<b>1.44</b>	<b>1.10, 1.89</b>
	Premature (<37 weeks)	Fertile	6.3	1.00	Reference	0.74	0.68, 0.80
		Subfertile	7.7	<b>1.35</b>	<b>1.25, 1.47</b>	1.00	Reference
		IVF	10.3	<b>1.70</b>	<b>1.60, 1.81</b>	<b>1.26</b>	<b>1.14, 1.39</b>
	Birth Defects	Fertile	1.6	1.00	Reference	0.82	0.70, 0.97
		Subfertile	2.1	<b>1.21</b>	<b>1.03, 1.42</b>	1.00	Reference
		IVF	2.1	<b>1.25</b>	<b>1.09, 1.44</b>	1.03	0.84, 1.27
	Neonatal Death (0-27 days)	Fertile	0.19	1.00	Reference	0.54	0.34, 0.86
		Subfertile	0.24	<b>1.85</b>	<b>1.16, 2.95</b>	1.00	Reference
		IVF	0.28	<b>1.67</b>	<b>1.09, 2.56</b>	0.90	0.49, 1.66
	Infant Death	Fertile	0.30	1.00	Reference	0.66	0.43, 1.01
		Subfertile	0.29	1.51	0.99, 2.31	1.00	Reference
		IVF	0.34	<b>1.51</b>	<b>1.04, 2.21</b>	1.00	0.58, 1.73

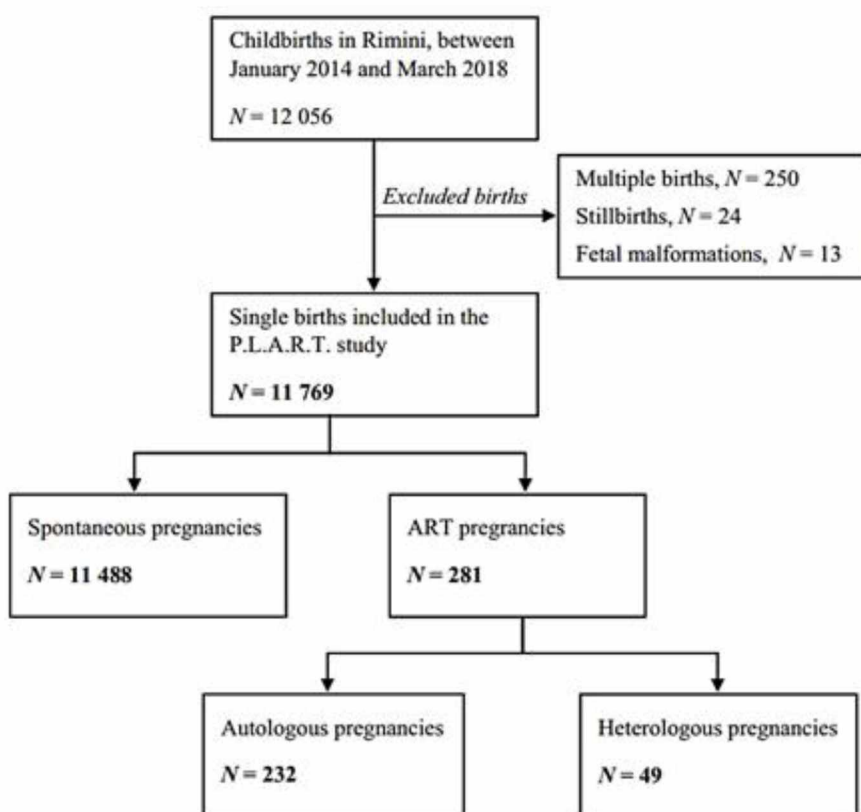


- *Μελέτη της Erica Santi και των συνεργατών της (2019) (The PLART study: incidence of preterm labor and adverse pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques – a retrospective cohort study)*

Στην αναδρομική μελέτη – κόορτης της Erica Santi και των συνεργατών της αναλύθηκαν οι μονήρεις γεννήσεις που καταγράφηκαν σε ένα Ιταλικό νοσοκομείο και συγκρίθηκε η επίπτωση των PTBs σε κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω ART με τις κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω φυσιολογικής σύλληψης (ομάδα – ελέγχου). Η μελέτη περιλάμβανε 11.769 μονήρεις γεννήσεις που καταγράφηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2014 και Μαρτίου 2018 και πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Ο αριθμός των μονήρων κυήσεων που ελήφθησαν με ART ήταν 281 (2.39% του συνολικού πληθυσμού), εκ των οποίων οι 232 ακολουθούσαν αυτόλογες τεχνικές (82.56%) και οι 49 ακολουθούσαν ετερόλογες τεχνικές (17.44%) (Εικόνα 4). Τα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Οι γυναίκες με κυήσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω ART ήταν μεγαλύτερες, σε ηλικία, και συνήθως δεν είχαν ιστορικό προηγούμενων κυήσεων. Η πλειοψηφία των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ART ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και είχαν ιταλική υπηκοότητα. Επίσης είχαν λιγότερες πιθανότητες να ανήκουν στην κατηγορία καπνιστών, σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου. Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος και το ποσοστό των γυναικών με προηγούμενο ιστορικό PTB δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Στον Πίνακα 16 φαίνεται το ποσοστό των PTBs στον πληθυσμό – μελέτης, κατανομημένο βάσει του τύπου σύλληψης και της μεθόδου ART που χρησιμοποιήθηκε. Η επίπτωση των PTBs σε αυθόρμητες κυήσεις ήταν 4.74% ενώ στον πληθυσμό ART της μελέτης άγγιζε το 12.8% (12.5% σε περιπτώσεις αυτόλογης ART και 14.29% σε περιπτώσεις ετερόλογης ART) (cOR 2.77, 95% CI: 1.92 – 4.01, P < 0.001). Αναθεωρώντας την αιτιολογία των PTBs και στις δύο ομάδες, η συχνότητα εμφάνισης ιατρογενών PTBs αντιπροσωπεύονταν στο 30.88% των αυθόρμητων κυήσεων και στο 27.78% στον πληθυσμό ART (στατιστικά μη – σημαντική διαφορά). Το ποσοστό pPROM ήταν 6.40% στον πληθυσμό ART έναντι 2.41% στις αυθόρμητες κυήσεις (p < 0.001), και το ποσοστό αυθόρμητου πρόωρου τοκετού ήταν

2.85% στον πληθυσμό ART έναντι 0.93% στις αυθόρμητες κυήσεις ( $p < 0.001$ ). Δεδομένου ότι η ηλικία της μητέρας, οι υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ατοκία και το ιστορικό προηγούμενου PTB σχετίζονται θετικά με το ποσοστό των PTBs, τα δεδομένα προσαρμόστηκαν κατάλληλα για αυτές τις τέσσερις συγχυτικές μεταβλητές. Η προκύπτουσα προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (adjusted Odds Ratio, aOR) για PTB στον πληθυσμό – μελέτης με ART ήταν 1.93 με 95% CI 1.29 – 2.88.



**Εικόνα 4:** Διάγραμμα ροής της πληθυσμιακής μελέτης – κοόρτης όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Πηγή: Santi et al., 2019

**Πίνακας 15:** Κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού – μελέτης. Πηγή: Santi et al., 2019

	ART N=281	No ART N=11 488	Univariable analysis
Maternal age, years			<i>p</i> < 0.001
Mean (SD, range)	37.54 (± 5.33, 22–51)	31.95 (± 5.47, 15–49)	
Maternal age class, N (%)			<i>p</i> < 0.001
≤ 30 years	27 (9.61)	4414 (38.44)	
31–40 years	177 (62.99)	6487 (56.49)	
≥ 41 years	77 (27.40)	582 (5.07)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>			<i>p</i> = 0.059
Mean (SD, range)	22.52 (± 3.92, 16.3–38.67)	23.03 (± 4.36, 15.7–55.47)	
Smokers, N (%)			<i>p</i> = 0.016
Yes	29 (14.22)	1836 (21.20)	
No	175 (85.78)	6823 (78.80)	
Not specified	77 (–)	2829 (–)	
Ethnicity, N (%)			<i>p</i> = 0.011
Caucasian	268 (95.37)	10,268 (89.38)	
African	5 (1.78)	657 (5.72)	
Latino-American	4 (1.42)	257 (2.24)	
Asian	4 (1.42)	306 (2.66)	
Nationality, N (%)			<i>p</i> = 0.001
Italian	224 (79.72)	8090 (70.42)	
Not Italian	57 (20.28)	3398 (29.58)	
Parity, N (%)			<i>p</i> < 0.001
Nulliparous	232 (82.56)	6149 (53.53)	
Parous	49 (17.44)	5339 (46.47)	
Previous PTB, N (%)			<i>p</i> = 0.398
Yes	6 (2.14)	348 (3.03)	
No	275 (97.86)	11,140 (96.97)	

ζ

**Πίνακας 16:** Ποσοστό πρόωρου τοκετού μετά από κύηση με τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Πηγή: Santi et al., 2019

	ART—autologous N=232	ART—heterologous N=49	No ART N=11 488	Univariable analysis
Term, N (%)	203 (87.50)	42 (85.71)	10,944 (95.26)	
Preterm, N (%)	29 (12.50)	7 (14.29)	544 (4.74)	<i>p</i> < 0.001
After pPROM	18 (50.00 <sup>a</sup> )		269 (49.45 <sup>a</sup> )	
Preterm labor	8 (22.22 <sup>a</sup> )		107 (19.67 <sup>a</sup> )	
Medical indications	10 (27.78 <sup>a</sup> )		168 (30.88 <sup>a</sup> )	

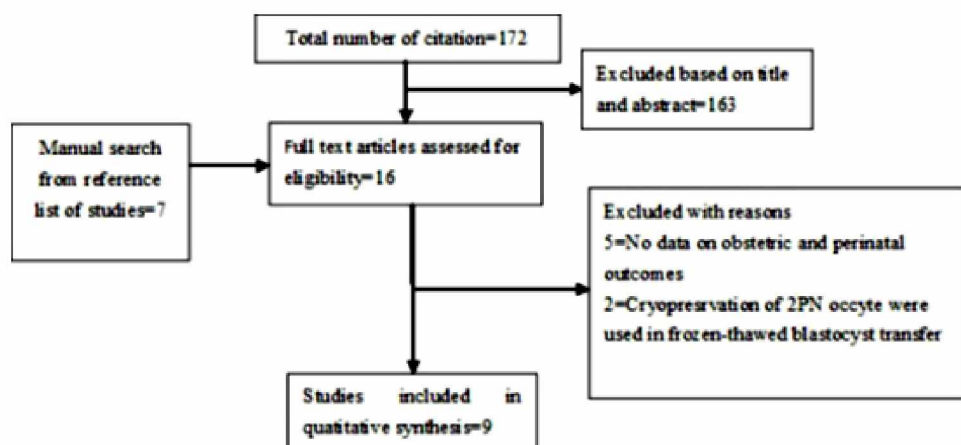
Values are numbers N (%). Medical indications stand for induction of labor or pre-labor cesarean section before 37 weeks

ART assisted reproductive techniques, pPROMs preterm premature rupture of the membranes

<sup>a</sup>Percentage of the preterm group.

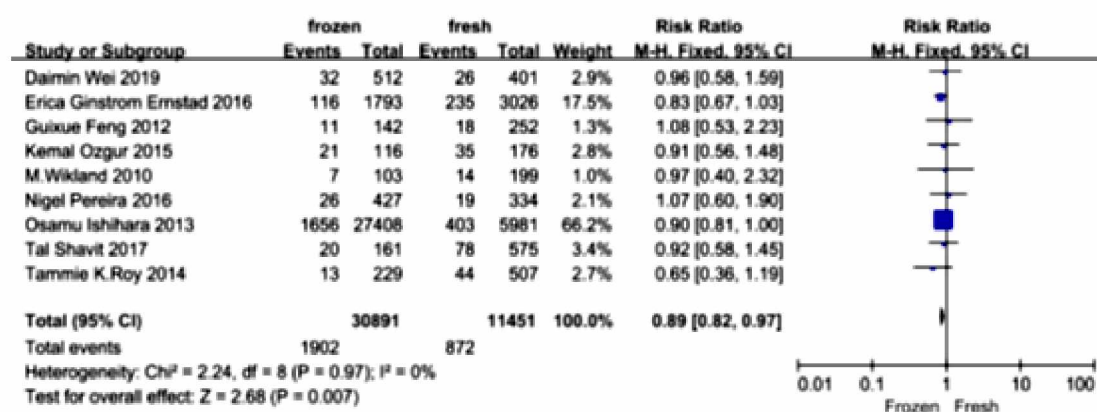
- Μελέτη του Caihong Li και των συνεργατών του (2021) (*The perinatal outcomes of frozen – thawed blastocyst transfer are better than fresh blastocyst transfer: a systematic review and meta – analysis*)

Στην συστηματική μελέτη και μετά – ανάλυση του Li και των συνεργατών του (2021) συμπεριλήφθηκαν συνολικά 9 αναδρομικές μελέτες, μελέτες – κοόρτης και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCT) μελέτες (Εικόνα 5) που συμπεριέλαβαν 42.342 συμμετέχοντες με αναφερόμενα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα της μεταφοράς βλαστοκύστης μετά από κύκλους μεταφοράς κατεψυγμένων και φρέσκων βλαστοκύστεων. Στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, 7 μελέτες περιλάμβαναν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IVF / ICSI (Feng et al., 2012; Ishihara et al., 2014; Pereira et al., 2016; Roy et al., 2014; Shavit et al., 2017; Wikland et al., 2010), μία μελέτη περιλάμβανε ζευγάρια που υποβλήθηκαν μόνο σε IVF (Ginstrom et al., 2016) και μία μελέτη περιλάμβανε ζευγάρια που υποβλήθηκαν μόνο σε ICSI (Ozgun et al., 2015). Τα αποτελέσματα των μετρήσεων κατηγοριοποιήθηκαν σε 9 κατηγορίες (πρόωρος τοκετός [διάρκεια κύησης < 37 εβδομάδων], πολύ πρόωρος τοκετός [διάρκεια κύησης < 32/34 εβδομάδων], χαμηλό βάρος γέννησης [< 2.500 g], πολύ χαμηλό βάρος γέννησης [< 1.500 g], μικρή ηλικία κύησης, μεγάλη ηλικία κύησης, καισαρική τομή, περιγεννητική θνησιμότητα και προεκλαμψία).



**Εικόνα 5:** Επιλογή μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Πηγή: Li et al., 2021

Όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό (τοκετός σε < 37 εβδομάδες) συμπεριλήφθηκαν 9 μελέτες (n = 30.891 κυήσεων από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων έναντι 11.451 κυήσεων από μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων) και συγκρίθηκε η επίπτωση του πρόωρου τοκετού μετά από τους εκάστοτε κύκλους. Ο RR πρόωρου τοκετού ήταν 0.89 (0.82 – 0.97) σε μονήρεις γεννήσεις μετά από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων σε σύγκριση με τους κινδύνους μετά από μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων (Εικόνα 6). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι υπάρχει σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις που προκύπτουν από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων σε σύγκριση με εκείνες που προκύπτουν μετά από μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων.

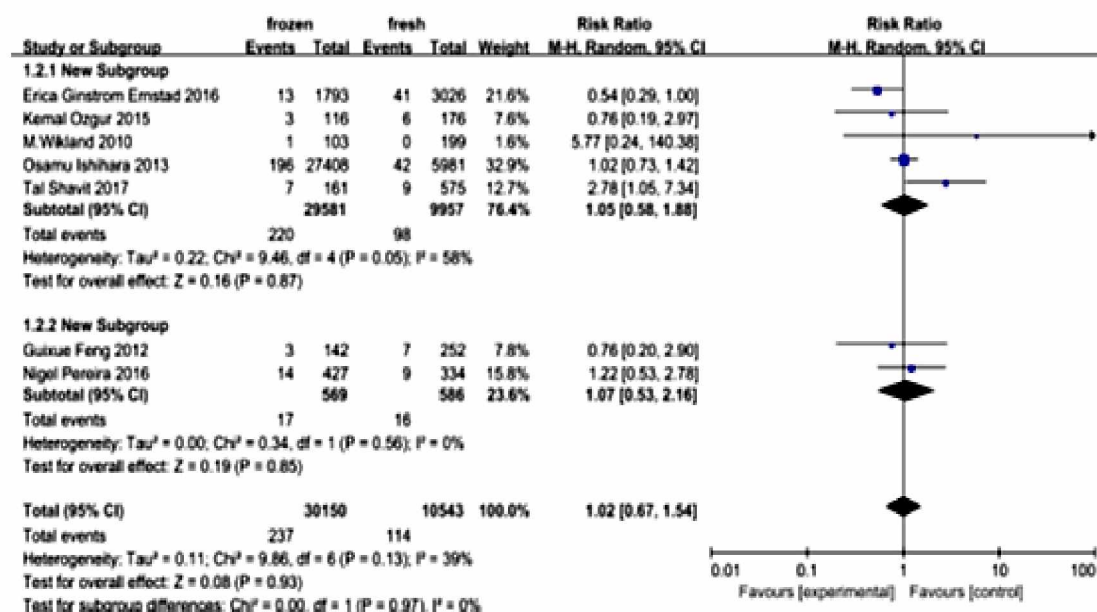


**Εικόνα 6:** Σύγκριση ποσοστού πρόωρου τοκετού μεταξύ μεταφοράς κατεψυγμένων και φρέσκων βλαστοκύστεων. Πηγή: Li et al., 2021

Σχετικά με τον πολύ πρόωρο τοκετό (τοκετός σε < 32/34 εβδομάδες) συμπεριλήφθηκαν 5 μελέτες (n = 29.581 κυήσεων από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων έναντι 9.957 κυήσεων από μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων) που υπολόγισαν το ποσοστό τοκετών που προέκυψαν σε < 32 εβδομάδες και άλλες 2 μελέτες (n = 569 κυήσεων από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων έναντι 586 κυήσεων από μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων) που ανέφεραν το ποσοστό τοκετών που προέκυψαν σε < 34 εβδομάδες. Στην πρώτη υποομάδα (τοκετός < 32 εβδομάδες), ο RR (95%CI) ήταν 1.05 (0.58 – 1.88) σε μονήρεις κυήσεις μετά από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων σε σύγκριση με αυτές που



προέκυψαν από μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων. Στην δεύτερη υποομάδα (τοκετός < 34 εβδομάδες), ο RR (95%CI) ήταν 1.07 (0.53 – 2.16) (Εικόνα 7). Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων, υποδεικνύεται ότι ο εξαιρετικά πρόωρος τοκετός ήταν συγκρίσιμος μεταξύ μεταφοράς κατεψυγμένων βλαστοκύστεων έναντι μεταφοράς φρέσκων βλαστοκύστεων.

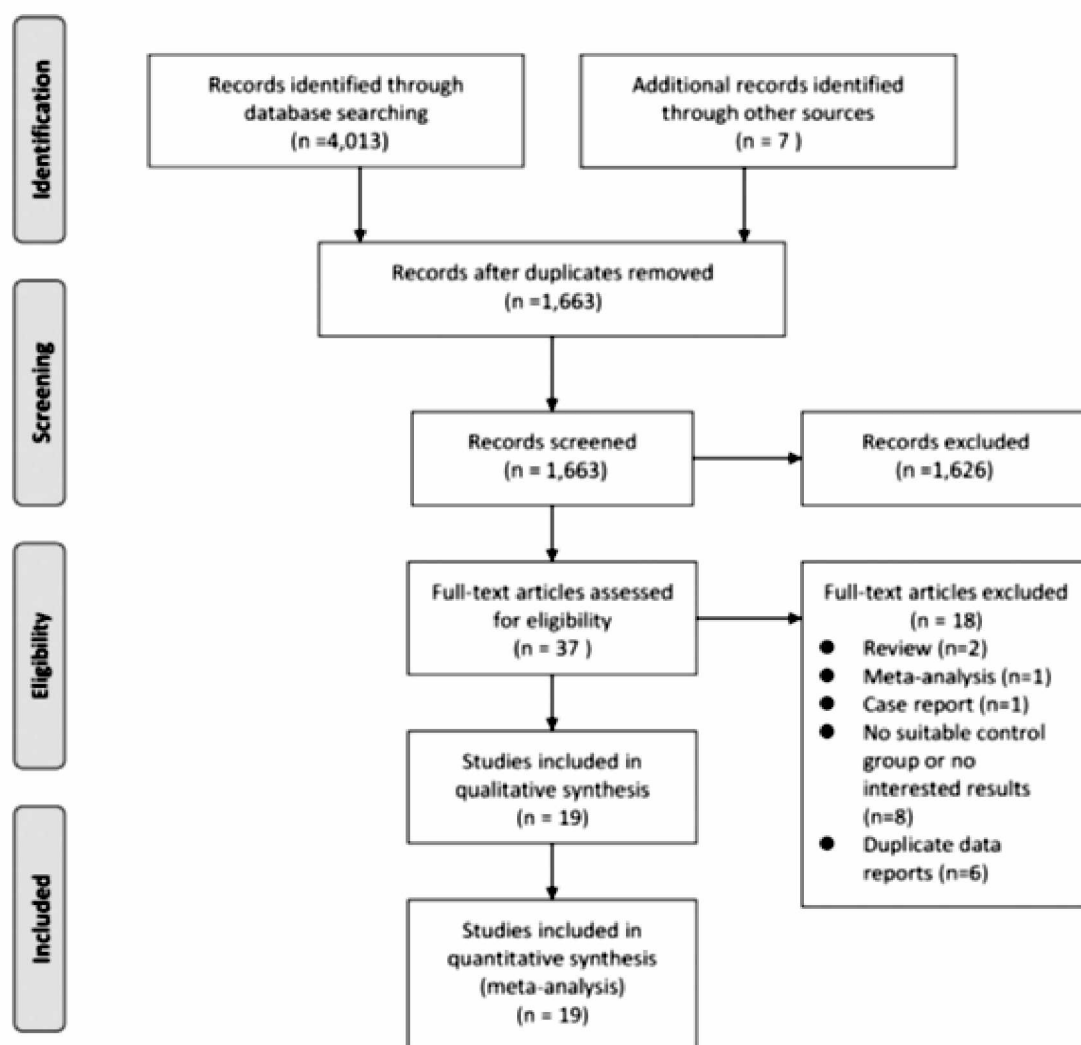


**Εικόνα 7:** Σύγκριση πολύ πρόωρου τοκετού μεταξύ μεταφοράς κατεψυγμένων και φρέσκων βλαστοκύστεων. Πηγή: Li et al., 2021

- *Μελέτη του Wenhui Hou και των συνεργατών του (2021) (Impact of preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a systematic review and meta – analysis*

Στην μελέτη του Hou και των συνεργατών του (2021), πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών και συγκρίθηκαν τα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα από PGT κήσεις με αυτά των IVF / ICSI κήσεων καθώς επίσης διερευνήθηκε εάν η PGT σχετίζεται με ανεπιθύμητα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου του βάρους γέννησης, της ηλικίας κήσης, των ποσοστών χαμηλού βάρους γέννησης, πολύ – χαμηλού βάρους γέννησης, πρόωρου τοκετού και πολύ πρόωρου τοκετού, των δυσπλασιών, της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης και του φύλου. Συνολικά, 19 μελέτες

πληρούσαν (n = 785.445 συμμετέχοντες) τα κριτήρια επιλογής και συμπεριλήφθηκαν στην μετά – ανάλυση (Bai et al., 2020; Bay et al., 2016; Desmyttere et al., 2012; Eldar – Geva et al., 2014; Hasson et al., 2017; He et al., 2019; Feldman et al., 2020; Forman et al., 2012; Li et al., 2021; Lu et al., 2020; Makhijani et al., 2021; Narvaez et al., 2019; Roeca et al., 2020; Sacchi et al., 2019; Shaia et al., 2020; Sunkara et al., 2017; Swanson et al., 2021; Zakharova et al., 2014; Zhang et al., 2019). Η Εικόνα 8 δείχνει μία γραφική απεικόνιση της διαδικασίας επιλογής. Οι 787.445 συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (ομάδα PGT [n] = 54.294 και ομάδα IVF / ICSI [n] = 731.151).



Εικόνα 8: Στρατηγική αναζήτησης και επιλογής ερευνών. Πηγή: Hou et al., 2021

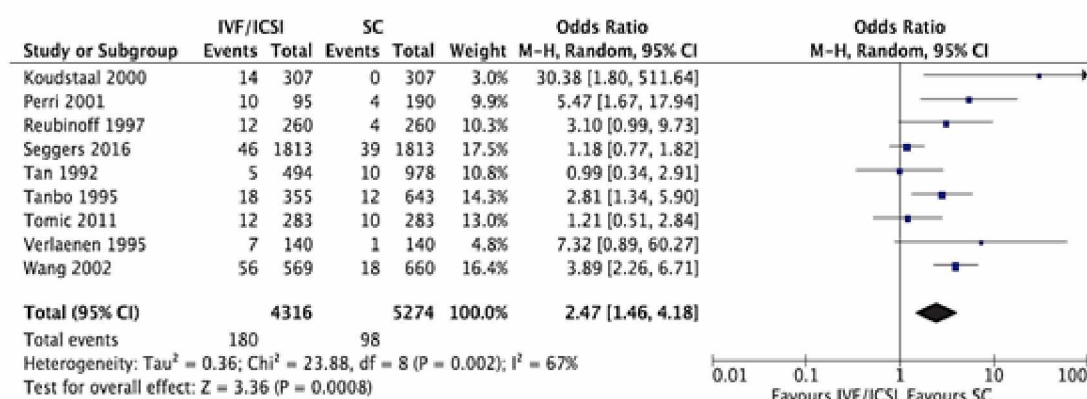
Τα αποτελέσματα από την συγκεντρωτική ανάλυση έδειξαν ότι η ομάδα PGT παρουσίαζε χαμηλότερο ποσοστό πολύ πρόωρου τοκετού (RR.055, 95%CI: 0.42 – 0.70) σε σύγκριση με την ομάδα IVF / ICSI, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό πρόωρου τοκετού (RR 0.99, 95%CI 0.89 – 1.09) μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης μετά από ανάλυση υποομάδων, όσον αφορά τα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα, με βιοψίες βλαστοκύστης στην ομάδα PGT και στην ομάδα IVF / ICSI βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των PGT κήσεων και των IVF / ICSI κήσεων όσον αφορά το ποσοστό πρόωρου τοκετού (RR 0.98, 95%CI: 0.86 – 1.13) και του πολύ πρόωρου τοκετού (RR 0.67, 95%CI: 0.41 – 1.09). Επιπρόσθετα, έπειτα από ανάλυση υποομάδων, όσον αφορά τα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα μεταξύ PGT και IVF / ICSI κήσεων μετά από κύκλους FET, παρατηρήθηκε ότι οι PGT κήσεις παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού (RR 1.10, 95%CI: 1.02 – 1.18) σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κήσεις, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό πολύ πρόωρου τοκετού (RR 0.65, 95%CI: 0.40 – 1.07), μεταξύ των δύο υποομάδων (IVF / ICSI και PGT).

- *Μελέτη του Paolo Ivo Cavorello και των συνεργατών του (2020) (IVF / ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta – analysis of cohort studies*

Στην μελέτη του Cavorello και των συνεργατών του (2020) πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βάσεων δεδομένων (PubMed/Medline, Scopus, Web of Science) από τις αρχές έως τα τέλη του Ιανουαρίου του 2019 για τον εντοπισμό ερευνών που συνέκριναν τον κίνδυνο ιατρογενούς πρόωρου τοκετού σε μονήρεις IVF / ICSI κήσεις και σε αυθόρμητες συλλήψεις. Το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν ο ιατρογενής πρόωρος τοκετός (< 37 εβδομάδες κύησης) οποιασδήποτε ένδειξης μετά από μητρική – εμβρυϊκή και μαιευτική αξιολόγηση. Συνολικά 9 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση (Koudstaal et al., 2000; Perri et al., 2011; Reubinoff et al., 1997; Seggers et al., 2016; Tan et al., 1992; Tanbo et al., 1995; Tomic and Tomic, 2011; Verlaenen et al., 1995; Wang et al., 2002) στις οποίες

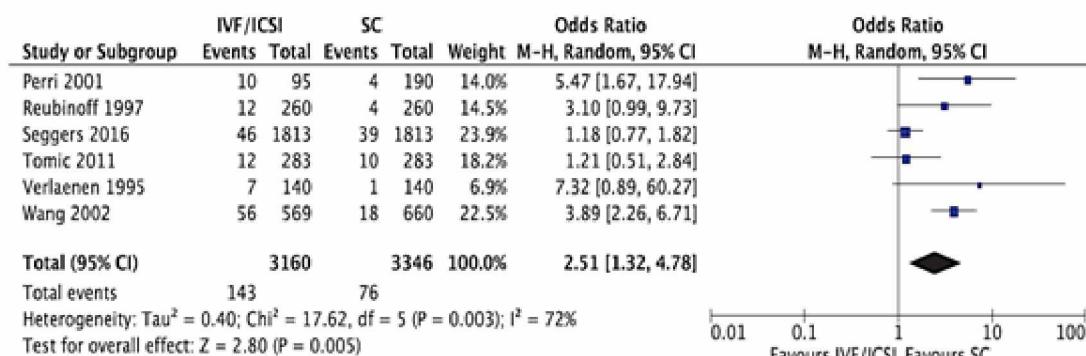


καταγράφηκαν συνολικά 9.590 τοκετοί και σημειώθηκε σημαντική αύξηση του ιατρογενούς πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες) στην ομάδα IVF / ICSI έναντι της ομάδας – ελέγχου (IVF / ICSI: 180 / 4316, [4.17%] και SC: 98 / 5274, [1.85%]), (συγκεντρωτική αναλογία ιατρογενή πρόωρου τοκετού IVF / ICSI 4.73% έναντι αυθόρμητων συλλήψεων 1.81%, OR 2.47, 95%CI: 1.46 – 4.18) (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9:** Συγκεντρωτική ανάλυση - Αποτελέσματα ιατρογενούς πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδων κύησης) IVF / ICSI έναντι αυθόρμητης σύλληψης. Πηγή: Cavorello et al., 2020

Επιπρόσθετα, με άμεση καταμέτρηση των περιπτώσεων για την αξιολόγηση της ευαισθησίας της ανάλυσης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος ιατρογενούς πρόωρου τοκετού παρέμεινε σημαντικά αυξημένος στις IVF / ICSI κυήσεις σε σύγκριση με τις αυθόρμητες συλλήψεις (6 μελέτες, 6.506 τοκετοί, IVF / ICSI: 143 / 3160, [4.52%] και αυθόρμητες συλλήψεις: 76 / 3.346, [2.27%]), συγκεντρωτική αναλογία ιατρογενούς πρόωρου τοκετού IVF / ICSI 5.70% έναντι αυθόρμητων συλλήψεων 2.05%, OR 2.51, 95%CI: 1.32 – 4.78) (Εικόνα 10).



**Εικόνα 10:** Ανάλυση ευαισθησίας με άμεση καταμέτρηση περιπτώσεων για έκβαση ιατρογενή πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες κύησης) για IVF / ICSI έναντι αυθόρμητης σύλληψης. Πηγή: Cavorello et al., 2020

- *Μελέτη του Wei Zheng και των συνεργατών του (2021) (Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta – analysis)*

Η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Zheng και των συνεργατών του (2021) περιλάμβανε 15 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 3.682 νεογνά που γεννήθηκαν από PGT κυήσεις, 127.719 νεογνά που γεννήθηκαν από IVF / ICSI και 915.222 νεογνά που γεννήθηκαν από αυθόρμητες συλλήψεις. Σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κυήσεις, ο κίνδυνος για πολύ πρόωρο τοκετό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης σε PGT κυήσεις ήταν σημαντικά μειωμένος κατά 41% και 30%, αντίστοιχα, αν και ο κίνδυνος πολύ πρόωρου τοκετού εξακολουθούσε να είναι αυξημένος κατά 50% στις PGT κυήσεις σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κυήσεις. Περαιτέρω αναλύσεις υποομάδας έδειξαν ότι τόσο οι PGD όσο και οι PGS κυήσεις συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλότερης ηλικίας κύησης σε σύγκριση με τις αυθόρμητες συλλήψεις

### 3.4 Συζήτηση

Πριν από σαράντα χρόνια γεννήθηκε το πρώτο μωρό με εξωσωματική γονιμοποίηση. Μέχρι στιγμής, χιλιάδες κέντρα και κλινικές εξωσωματικής γονιμοποίησης έχουν συμβάλει στην γέννηση εκατοντάδων χιλιάδων μωρών σε ολόκληρο τον κόσμο (Garcia and Rosenwaks, 2018; Fishel, 2018; Frydman, 2018; Trounson, 2018). Αυτή η τεχνολογία έχει φέρει σε πολλές οικογένειες με υπογονιμότητα τη χαρά της τεκνοποίησης. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες ως προς την ασφάλεια αυτής της τεχνολογίας τόσο για την υγεία της μητέρας όσο και των βρεφών. Επί του παρόντος, πολλές αναφορές έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να επιδεικνύουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανωμαλιών σε μωρά που γεννήθηκαν μέσω τεχνολογιών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης σε σύγκριση με τα μωρά που προέκυψαν μέσω φυσιολογικής σύλληψης. Πράγματι, φαίνεται ότι ορισμένοι τύποι ανωμαλιών, όπως οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, είναι λιγότερο συχνοί με εξωσωματική γονιμοποίηση. Εντούτοις, τα βρέφη με IVF τείνουν να έχουν περισσότερα προβλήματα κατά τη γέννηση, με τη περιγεννητική θνησιγένεια να είναι ελαφρώς υψηλότερη. Αυτό μπορεί να μην οφείλεται σε τεχνολογικά προβλήματα της IVF, αλλά πιθανότατα στον υψηλό κίνδυνο των εγκύων γυναικών που συλλαμβάνουν μέσω IVF (231).

Ο πρόωρος τοκετός είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της μητέρας και του βρέφους. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, οι μονήρεις κυήσεις μετά από IVF / ICSI θεραπεία ενείχαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τις κυήσεις που προέκυψαν μέσω αυθόρμητης σύλληψης (Cavoretto et al., 2018). Δεδομένου ότι η IVF / ICSI, καθώς και η τεχνολογία τεχνητής αναπαραγωγής IUI, περιλαμβάνουν πολλές in vitro διαδικασίες χειρισμού γαμετών / εμβρύων, είναι απαραίτητη η διερεύνηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό στα νεογνά που συλλαμβάνονται με τη βοήθεια της ART, για την ενημέρωση τόσο των ιατρών όσο και των ασθενών σε θέματα που αφορούν την λήψη αποφάσεων (133).

Στην παρούσα ανασκόπηση, η μελέτη του Bu και των συνεργατών του (2020) έδειξε ότι η επίπτωση του πρόωρου τοκετού σε κύκλους IVF / ICSI ήταν 7.43%, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τους κύκλους IUI (5.35%) (Bu et al., 2020). Όσον αφορά την IVF / ICSI, παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη της Jancar και των συνεργατών της (2018), κατά την οποία αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις μετά από IVF / ICSI ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν που παρατηρείται στις αυθόρμητες συλλήψεις (Jancar et al., 2018). Επίσης, η μελέτη PLART της Santi και των συνεργατών της (2019), η οποία ήταν η πρώτη έρευνα που διερεύνησε περαιτέρω τα ποσοστά των ιατρογενών πρόωρων τοκετών, των αυθόρμητων πρόωρων τοκετών με άθικτες - μεμβράνες και των πρόωρων τοκετών με pPROMs, βρήκε ότι το ποσοστό των εμβρυικών και μητρικών ενδείξεων που οδηγούν σε ιατρογενείς PTBs στην ομάδα ART δεν ήταν υψηλότερη από την ομάδα των αυθόρμητων κυήσεων. Επομένως, ο υψηλότερος κίνδυνος PTB σε αυτό τον πληθυσμό ART δεν οφειλόταν στον αυξημένο αριθμό των ιατρικών ενδείξεων περί διακοπής της κύησης, αλλά με το αυξημένο ποσοστό αυθόρμητων πρόωρων τοκετών και πρόωρων τοκετών με pPROM. Αυτό υποδηλώνει έναν εγγενή κίνδυνο που θα μπορούσε να συσχετιστεί με την ανώμαλη δημιουργία του πλακούντα, όπως υποστηρίζεται από στοιχεία υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τον αυξημένο κίνδυνο μη – φυσιολογικής θέσης του πλακούντα (προδρομικός πλακούντας) (Santi et al., 2019). Στον αντίποδα, ένα χρόνο αργότερα, η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Cavourello και των συνεργατών του (2020), έδειξε έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ιατρογενούς πρόωφρου τοκετού (< 37 εβδομάδων κύησης) στη ομάδα IVF / ICSI σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου (αυθόρμητη σύλληψη) με ένα συγκεντρωτικό ποσοστό της τάξης του 4.73% στην ομάδα IVF / ICSI έναντι του 1.81% στην ομάδα ελέγχου (2.5) (135).

Τα ευρήματα των τεσσάρων παραπάνω μελετών έρχονται σε πλήρη συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ART αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, σε σύγκριση με τις αυθόρμητες συλλήψεις (Ban Frangez et al., 2014; Cavouritto et al., 2018; Helmerhorst et al., 2004; Henningsen et al., 2011; Jackson et al., 2004;

McDonald et al., 2005; McDonald et al., 2009; Pandey et al., 2012; Pinborg et al., 2013; Romundstad et al., 2008; Sazonova et al., 2011; Qin et al., 2016). Ειδικότερα, η πιο πρόσφατη μετά – ανάλυση του Cavoletto και των συνεργατών του (2018), η οποία συμπεριλάμβανε εκτιμήσεις του πρόωρου τοκετού τόσο από IVF / ICSI όσο και από αυθόρμητη σύλληψη νεογνών, έδειξε ότι ο πρόωρος τοκετός ήταν σχεδόν διπλάσιος με θεραπεία με IVF / ICSI (10.1%) σε σύγκριση με την αυθόρμητη σύλληψη (5.5%) (134).

Ένα άλλο βασικό εύρημα από την μελέτη του Bu και των συνεργατών του (2020) ήταν ότι τόσο η μεταφορά κατεψυγμένων και αποψυγμένων εμβρύων όσο και η μεταφορά βλαστοκύστης αύξανε σημαντικά την πιθανότητα πρόωρου τοκετού ακόμη και μετά από προσαρμογή της ηλικίας της μητέρας, του δείκτη μάζας σώματος και άλλων συμμεταβλητών (Bu et al., 2020). Παρομοίως, η μετά – ανάλυση του Li και των συνεργατών του (2021) που συνέκρινε τα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα των μονήρων κήσεων που προέκυψαν είτε με μεταφορά κατεψυγμένων ή με φρέσκων βλαστοκύστεων, διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν χαμηλότερος μετά από μεταφορά κατεψυγμένων βλαστοκύστεων σε σύγκριση με τη μεταφορά φρέσκων βλαστοκύστεων (Li et al., 2021). Εντούτοις, στην μελέτη του Bu και των συνεργατών του (2020) κατά την σύγκριση του κινδύνου πρόωρου τοκετού μεταξύ της μεταφοράς κατεψυγμένων και αποψυγμένων εμβρύων προέκυψαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Bu et al., 2020). Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κρυοσυντήρηση των εμβρύων μπορεί να επηρεάσει τον πρόωρο τοκετό (Maheshwari et al., 2012), ενώ άλλες δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ του πρόωρου τοκετού και της μεταφοράς κατεψυγμένων και φρέσκων εμβρύων (Maheshwari et al., 2016; Rallis and Tremellen, 2013). Επιπλέον, ακόμη και όταν η επίπτωση του πρόωρου τοκετού παρατηρήθηκε να είναι υψηλότερη κατά την μεταφορά βλαστοκύστης σε σύγκριση με τη μεταφορά στο στάδιο ζυγωτικής διάσπασης σε αρκετές προγενέστερες μελέτες (Chambers et al., 2015; Dar et al., 2013; Dar et al., 2014), άλλες μελέτες εξακολουθούν να επιδεικνύουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (216).

Για παράδειγμα, στη μελέτη της Wu και των συνεργατών της (2019) δείχθηκε ότι οι ημέρες κύησης και στα δύο εργαστήρια (Αριζόνα, Κίνα) μετά

από μεταφορά φρέσκων εμβρύων ήταν παρόμοιες με τις κηύσεις εμβρύων είχαν συλληφθεί με φυσικό τρόπο. Η ανάλυση των ημερών κηύσης έδειξε επίσης ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά σε πολύ πρόωρο τοκετό (< 224 ημέρες) ή πρόωρο τοκετό (< 259 ημέρες) μεταξύ μεταφοράς φρέσκων και κατεψυγμένων εμβρύων και φυσιολογικών συλλήψεων, ενώ η κατεψυγμένη μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων παρουσίασε το χαμηλότερο ποσοστό πρόωρων γεννήσεων, επιδεικνύοντας παρόμοια ποσοστά με την κηύση που πραγματοποιείται μέσω φυσιολογικής σύλληψης (92 έναντι 94%) (Wu et al., 2019). Τα αποτελέσματα της Wu και των συνεργατών της (2019) επιβεβαιώνονται από δύο πρόσφατες μετά – αναλύσεις που έδειξαν ότι τα νεογνά που έχουν συλληφθεί με μονήρη μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων, διέτρεχαν μικρότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (187).

Στην συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Hou και των συνεργατών του (2021), κατά την οποία αξιολογήθηκε η ασφάλεια των PGT κηύσεων, διαπιστώθηκε ότι οι PGT κηύσεις είχαν χαμηλότερα ποσοστά πολύ πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κηύσεις (Hou et al., 2021). Μία μετά – ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2017 ανέφερε παρόμοια αποτελέσματα (Hasson et al., 2017). Ωστόσο, όταν εκτελέστηκε ανάλυση υποομάδων σε βιοψίες βλαστοκύστης και FET, βρέθηκε ότι παρόλο που οι PGT κηύσεις συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, ο κίνδυνος ανάπτυξης άλλων ανεπιθύμητων μαιευτικών και νεογνικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού ήταν αυξημένος. Επίσης, κατά την ανάλυση υποομάδων με κύκλους FET διαπιστώθηκε ότι οι PGT κηύσεις παρουσίαζαν υψηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις IVF / ICSI κηύσεις (Hou et al., 2021). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Zheng και των συνεργατών του 2021, η οποία έδειξε ότι οι PGT κηύσεις μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό βάρος γέννησης και πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τις κηύσεις που προέκυψαν από αυθόρμητη σύλληψη. Τα συνολικά μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα των PGT κηύσεων είναι πιο ευνοϊκά σε σύγκριση με αυτά των IVF / ICSI κηύσεων (213).

Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον αντίκτυπο της διέγερσης των ωοθηκών στα αποτελέσματα της ART σε σύγκριση με τους φυσικούς κύκλους (Kamath et al., 2018; Mak et al., 2016; Sunkara et al., 2015; Sunkara et al., 2016). Ωστόσο, σε αντίθεση με δύο προηγούμενες μελέτες στις οποίες δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά σχετικά με τα περιγεννητικά αποτελέσματα μεταξύ των διεγερμένων και μη – διεγερμένων κύκλων (Kamath et al., 2018; Sunkara et al., 2016), τα δεδομένα από την μελέτη του Bu και των συνεργατών του (2020) έδειξαν ότι η επίπτωση του πρόωρου τοκετού στους κύκλους που ακολουθούσαν ένα πρωτόκολλο διέγερσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην IVF / ICSI και IUI (133).

Η IUI, που περιλαμβάνει μόνο την προετοιμασία του σπέρματος και / ή την πρόκληση ωορρηξίας, ομοιάζει περισσότερο με τη φυσική σύλληψη. Η διαφορά του πρόωρου τοκετού μεταξύ των κύκλων IVF / ICSI και των κύκλων IUI τονίζει τον αντίκτυπο του *in vitro* χειρισμού του εμβρύου στην επίπτωση του πρόωρου τοκετού. Όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, οι μελέτες των Bu, Jancar και Luke και των συνεργατών τους έδειξαν ότι πολλές συμμεταβλητές συσχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό και την ART. Ειδικότερα ο Bu και οι συνεργάτες του (2020) διερεύνησαν τον αντίκτυπο της ηλικίας της μητέρας, του ιστορικού καισαρικής τομής και του δείκτη μάζας σώματος στην επίπτωση του πρόωρου τοκετού και στους δύο κύκλους (IVF / ICSI, IUI) και βρήκαν ότι οι γυναίκες που ευρίσκονταν σε προχωρημένη ηλικία τεκνοποίησης, είχαν ιστορικό καισαρικής τομής ή είχαν υψηλό δείκτη μάζας σώματος (παχυσαρκία) ενείχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (133).

Επίσης στην μελέτη της Jancar και των συνεργατών της (2018) παρατηρήθηκαν ορισμένες σημαντικές διαφορές μεταξύ των γυναικών που τεκνοποίησαν μετά από σύλληψη με τη βοήθεια IVF / ICSI και εκείνων που συνέλαβαν αυθόρμητα. Στην ομάδα IVF / ICSI, το ποσοστό των γυναικών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα < 30 ετών ήταν κατά 3 φορές χαμηλότερο (18.6% έναντι 52.5%,  $P < 0.001$ ). Ομοίως, το ποσοστό γυναικών ηλικίας άνω των 35 ετών στην IVF / ICSI ομάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο (38.6% έναντι 14.1%,  $P < 0.001$ ). Επίσης, οι λιποβαρείς ασθενείς είχαν υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τις υπέρβαρες – παχύσαρκες ασθενείς, που έχουν περιγραφεί σε άλλες μελέτες (Hoellen et al., 2014). Σύμφωνα με



άλλες συμπεριλαμβανόμενες συμμεταβλητές, βρέθηκε ότι το ιστορικό εκτομής του τραχήλου της μήτρας, ή ανωμαλίες της μήτρας ή η υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος της μήτρας, καθώς και η αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενείχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό στην ομάδα γυναικών μετά από IVF / ICSI (170,171).

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην μελέτη της Wu και των συνεργατών της (2019), οι οποίοι για την απόκτηση μίας κοινής γνώσης της επίδρασης της IVF στις εκβάσεις του τοκετού, συνέκριναν τα αποτελέσματα δύο διαφορετικών IVF εργαστηρίων σε δύο διαφορετικές χώρες (Αριζόνα και Κίνα). Πιο συγκεκριμένα, τα συγκριτικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η ηλικία των ασθενών που υποβάλλονταν σε IVF ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών που συνέλαβαν αυθόρμητα, και στις δύο χώρες. Επίσης, για τις γυναίκες που συνέλαβαν μετά από IVF / ICSI, ήταν πολύ πιο πιθανό να είναι άτοκες και να έχουν υποβληθεί σε σημαντικά περισσότερες διαδικασίες εκτομής του τραχήλου της μήτρας, εκτομές του διαφράγματος της μήτρας και άλλες συγγενείς δυσπλασίες από τις γυναίκες που συνέλαβαν αυθόρμητα (231).

Τέλος, οι αναλύσεις της Luke και των συνεργατών της (2017) υπέδειξαν ότι σε σύγκριση με τις γόνιμες γυναίκες, οι υπογόνιμες γυναίκες και οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εξωσωματική γονιμοποίηση έτειναν να είναι μεγαλύτερες σε ηλικία, να έχουν περισσότερες προϋπάρχουσες χρόνιες παθήσεις και να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Αυτά τα ευρήματα επεκτείνουν τα αποτελέσματα της αρχικής ανάλυσης (Declercq et al., 2015), η οποία περιόρισε τις δυσμενείς εκβάσεις μόνο όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης, την μικρότερη ηλικία κύησης και τον περιγεννητικό θάνατο, αποδεικνύοντας ότι σε σύγκριση με τις γόνιμες γυναίκες, οι γυναίκες με υπογονιμότητα ή οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με IVF διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών επιπλοκών, όπως για παράδειγμα κίνδυνο για διαβήτη κύησης, υπέρτασης εγκυμοσύνης, αιμορραγίας της μήτρας, επιπλοκών του πλακούντα, καισαρικής τομής, και βρεφών που διατρέχουν μεγαλύτερο



κίνδυνο για πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, πολύ πρόωρο τοκετό, γενετικές ανωμαλίες και νεογνικό θάνατο, μεταξύ άλλων (179)(180).

Οι παραπάνω παράγοντες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και μπορούν να επηρεάσουν από κοινού την επίπτωση του πρόωρου τοκετού. Η συχνότητα και το μέγεθος των κινδύνων ανεπιθύμητων εκβάσεων στις ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε ART των παραπάνω μελετών συνάδουν με προηγούμενα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες (Boulet et al., 2016; DoPierala et al., 2016; Farhi et al., 2013; Fuchs et al., 2018; Hayashi et al., 2012; Maman et al., 1998; Marino et al., 2014; Opdahl et al., 2015; Slack et al., 2019; Qin et al., 2016) και μετά – αναλύσεις (Jackson et al., 2004; McDonald et al., 2009; Pinborg et al., 2013; Qin et al., 2016).

## Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, παρόλο τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, η πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι η επίπτωση του πρόωρου τοκετού είναι σημαντικά υψηλότερη στις ομάδες γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία μέσω ART. Επιπρόσθετα, προτάθηκε ότι ένας συνδυασμός ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία της μητέρας, ο τοκετός αρσενικού – γένους νεογνού, το κάπνισμα, το ιστορικό καισαρικής τομής, οι διάφοροι τύποι εμβρυομεταφοράς, το ιστορικό επεμβατικών διαδικασιών στην μήτρα και στον τράχηλο της μήτρας, καθώς και τα πρωτόκολλα διέγερσης, μεταξύ άλλων, θέτουν τον πληθυσμό των γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπείες μέσω ART σε υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Επίσης βρέθηκε ότι, η IVF/ICSI αντιπροσωπεύει έναν μοναδικό παράγοντα κινδύνου για πρώιμο και όψιμο αυθόρμητο πρόωρο τοκετό ακόμη και μετά την προσαρμογή των προαναφερόμενων παραγόντων κινδύνου. Επομένως, η διαχείριση των εγκύων – γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπείες ART πρέπει να συμπεριλαμβάνει συμβουλευτική και παρακολούθηση που να λαμβάνει υπόψη τόσο τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό όσο και τον κίνδυνο για δυσμενείς προγεννητικές, περιγεννητικές και μεταγεννητικές εκβάσεις.

## Βιβλιογραφία

1. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births, Hannah Blencowe, Simon Cousens , Doris Chou, Mikkel Oestergaard,<sup>2</sup>Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, and Joy Lawn, 2013
2. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes, Roberto Romero, Sudhansu K. Dey, and Susan J. Fisher, 2014
3. Epidemiology and causes of preterm birth, Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, Roberto Romero, 2008
4. Preterm birth, WHO, 2016 [www.who.com](http://www.who.com)
5. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor, Ekkehard Schleußner, Prof. Dr. med, 2013
6. Risk Factors for premature birth in a hospital, Margarita E. Ahumada-Barrios and German F. Alvarado, 2016
7. Maternal and neonatal epidemiological features in clinical subtypes of preterm-birth, lucas G. Gimenez, Hugo B. Krupitzki, Allison M. Momany, Juan A. Gili, Fernando A. Poletta, Hebe Campaña, Viviana R. Cosentino, César Saleme, Mariela Pawluk, Jeffrey C. Murray, Eduardo E. Castilla, Enrique C. Gadow, and Jorge S. Lopez-Camelo, 2016
8. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis, Chun-Chih Peng, Jui-Hsing Chang, Hsiang-Yu Lin, Po-Jen Cheng, Bai-Horng Su', 2017
9. Sterile and Microbial-associated Intra-amniotic Inflammation in Preterm Predator Rupture of Membranes, Roberto Romero, MD, D.Med.Sci., Jezid Miranda, and Yeon Mee Kim, 2015
10. The Frequency and Clinical Significance of Intra-amniotic Inflammation in Women With Preterm Uterine Contractility but Without Cervical Change: Do the Diagnostic Criteria for Preterm Labor Need to be Changed?, Sun Min KIM, MD,<sup>1</sup> Roberto ROMERO, MD,<sup>2</sup> JoonHo LEE, MD,<sup>1</sup> Seung Mi LEE, MD,<sup>1</sup> Chan-Wook PARK, MD, PhD,<sup>1</sup> Joong Shin PARK, MD, PhD,<sup>1</sup> and Bo Hyun YOON, 2012
11. Amniotic Fluid Infection in Preterm Pregnancies with Intact Membranes, Tarja Myntti, Leena Rahkonen, Irmeli Nupponen, Anu

- Pätäri-Sampo, Minna Tikkanen, Timo Sorsa, Juuso Juhila, Sture Andersson, Jorma Paavonen, and Vedran Stefanovic, 2017
12. Effect of premature rupture of membranes on maternal infections and outcome of preterm infants, Wu T1, Shi J, Bao S, Qu Y, Mu DZ., 2017
  13. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance, chong Jai Kim, Roberto Romero, Piya Chaemsaitong, Noppadol Chaiyasit, Bo Hyun Yoon, MD, and Yeon Mee Kim, 2015
  14. Predictive value of procalcitonin or c-reactive protein for subclinical intrauterine infection in patients with premature rupture of membranes (PROM), Kemin Li, Haiyan Yu, Xiaodong Wang, and Xinghui Liu, 2016
  15. Premature labour with or without preterm premature rupture of membranes: maternal, obstetric and neonatal features, Brandão AM1, Domingues AP1, Fonseca EM1, Miranda TM1, Belo A2, Moura JP, 2015
  16. Prelabour rupture of membranes (PROM) at term: prognostic factors and neonatal consequences, Yasmina A1, Barakat A1., 2017 [≡](#)
  17. Amniotic Fluid Metabolomic Analysis in Spontaneous Preterm Birth, Ramkumar Menon, PhD, corresponding author<sup>1</sup> Janice Jones, PhD,<sup>2</sup> Phillip R. Gunst, PhD,<sup>2</sup> Marian Kacerovsky, MD, PhD,<sup>3,4</sup> Stephen J. Fortunato, MD,<sup>3,4</sup> George R. Saade, MD,<sup>1</sup> and Sanmaan Basraon, 2014
  18. Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome, Aviram A1, Salzer L, Hirsch L, Ashwal E, Golan G, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y, 2015
  19. Polyhydramnios - frequency of congenital anomalies in relation to the value of the amniotic fluid index, Kornacki J1, Adamczyk M, Wirstlein P, Osiński M, Wender-Ożegowska E, 2017,
  20. Perinatal outcome in pregnancy with polyhydramnios in comparison with normal pregnancy in department of obstetrics at Shiraz University of Medical Sciences, Asadi N1, Khalili A2, Zarei Z3, Azimi A3, Kasraeian M1, Foroughinia L1, Salehi A4, Ravanbod HR3, Davoodi S2, Vafaei H1., 201

21. Placental growth factor and pre-eclampsia, Chau K1, Hennessy A1, Makris A, 2017
22. Headache and pregnancy: a systematic review, Negro A1, Delaruelle Z2, Ivanova TA3, Khan S4, Ornello R5, Raffaelli B6, Terrin A7, Reuter U6, Mitsikostas DD8; European Headache Federation School of Advanced Studies, 2017
23. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol, Maher GM1,2, O'Keeffe GW1,3, Kenny LC1,4, Kearney PM2, Dinan TG5,6, Khashan AS, 2017,
24. Akt/mTOR Role in Human Foetoplacental Vascular Insulin Resistance in Diseases of Pregnancy, Villalobos-Labra R1, Silva L1,2, Subiabre M1, Araos J1, Salsoso R1,3, Fuenzalida B1, Sáez T1,2, Toledo F1,4, González M5, Quezada C6, Pardo F1,7, Chiarello DI1, Leiva A1, Sobrevia L, 2017
25. High prevalence of diabetes and abnormal glucose tolerance in Thai women with previous gestational diabetes mellitus, Wanthong S1, Lertwattanak R1, Sunsaneevithayakul P2, Sriussadaporn S1, Vannasaeng S1, Sriwijitkamol A, 2017
26. Estimation of preterm labor immediacy by nonlinear methods, Iker Malaina, Luis Martinez, Roberto Matorras, Carlos Bringas, Larraitz Aranburu, Luis Fernández-Llebrez, Leire Gonzalezltziar Arana, Martín-Blas Pérez, and Ildefonso Martínez de la Fuente, 2017
27. Maternal and neonatal epidemiological features in clinical subtypes of preterm-birth, Lucas G. Gimenez, Hugo B. Krupitzki, Allison M. Momany, Juan A. Gili, Fernando A. Poletta, Hebe Campaña, Viviana R. Cosentino, César Saleme, Mariela Pawluk, Jeffrey C. Murray, Eduardo E. Castilla, Enrique C. Gadow, and Jorge S. Lopez-Camelo, 2016
28. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies, Boyle AK1, Rinaldi SF2, Norman JE3, Stock SJ, 2017
29. Home uterine monitoring for detecting preterm labour, Christine Urquhart, Rosemary Currell, Françoise Harlow, Liz Callow, 2017  
www.cochrane.com

30. Preventing hypothermia in preterm newborns – simple principles for a complicated task, Jamil Pedro de Siqueira, Caldas, Fernanda de Castro, Millen, Juliana Fernandes de Camargo, Paula Almeida Cavalcanti, Castro, Ana Letícia da Fonseca, Camilo, Sérgio Tadeu Martins, Marba, 2017,
31. Readiness of hospitals to provide Kangaroo Mother Care (KMC) and documentation of KMC service delivery: Analysis of Malawi 2014 Emergency Obstetric and Newborn Care (EmONC) survey data, Chavula K1, Likomwa D1, Valsangkar B2, Luhanga R1, Chimtembo L1, Dube Q3, Gobezie WA4, Guenther T, 2017
32. Effect of Kangaroo Care Combined with Music on the Mother-premature Neonate Attachment: A Randomized Controlled Trial, Vahdati M1, Mohammadzadeh M2, Talakoub S, 2017
33. Australian Government National Health and Medical Research Council. Ethical guidelines on the use of assisted reproductive technology in clinical practice and research (2007). 2007. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/e78>. Accessed on February 25, 2013.
34. Australian Government National Health and Medical Research Council. Ethical guidelines on the use of assisted reproductive technology in clinical practice and research (2007). 2007. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/e78>. Accessed on February 25, 2013.
35. Apnea of prematurity - characteristic and treatment, Article in Polish; Abstract available in Polish from the publisher] Goryniak A1, Szczęśniak A1, Śleboda D1, Dołęgowska B, 2017
36. Predictive Factors for Efficacy and Safety of Prophylactic Theophylline for Extubation in Infants with Apnea of Prematurity. Kondo T1,2, Kondo Y1, Orita Y3, Mitarai F1, Ishitsuka Y1, Irikura M4, Shimodozono Y5, Douchi T3, Takeda Y2, Irie T1, 2016
37. Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes, Bin YS1,2, Cistulli PA2,3,4, Ford JB1, 2016

38. Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants, Armanian AM<sup>1</sup>, Iranpour R<sup>2</sup>, Faghihian E<sup>3</sup>, Salehimehr N, 2016
39. Effect of caffeine citrate on early pulmonary function in preterm infants with apnea, Yu M<sup>1</sup>, Huang JH, Zhu R, Zhang XZ, Wu WY, Wen XH, 2016
40. Effects of caffeine treatment for apnea of prematurity on cortical speech-sound differentiation in preterm infants, Maitre NL<sup>1</sup>, Chan J<sup>2</sup>, Stark AR<sup>2</sup>, Lambert WE<sup>3</sup>, Aschner JL<sup>4</sup>, Key AP, 2015
41. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants, David J Henderson-Smart, Peter A Steer, 2010
42. Clinical course in infants diagnosed with transient tachypnea of newborn: A clinical trial assessing the role of conservative versus conventional management, Dehdashtian M<sup>1</sup>, Aletayeb M<sup>2</sup>, Malakian A<sup>2</sup>, Aramesh MR<sup>2</sup>, Malvandi H, 2017
43. Acute respiratory distress syndrome in a neonate due to possible transfusion-related acute lung injury, Maria A<sup>1</sup>, Agarwal S<sup>2</sup>, Sharma A, 2017
44. Impact of antenatal corticosteroids on frequency and mortality due to respiratory distress syndrome in preterm neonates, Shahzad F<sup>1</sup>, Umar N, 2016
45. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial, Crowther CA<sup>1,2,3</sup>, Ashwood P<sup>2,3</sup>, McPhee AJ<sup>2,4</sup>, Flenady V<sup>5</sup>, Tran T<sup>2,6</sup>, Dodd JM<sup>2,3</sup>, Robinson JS<sup>2,3</sup>; PROGRESS Study Group, 2016
46. Ropivacaine versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams, Chun J<sup>1</sup>, Sung SI<sup>2</sup>, Ho YH<sup>2</sup>, Kim J<sup>2</sup>, Park GY<sup>3</sup>, Yoon SA<sup>4</sup>, Ahn SY<sup>2</sup>, Chang YS<sup>2</sup>, Park WS, 2017
47. Cognitive performance of premature infants: association between bronchopulmonary dysplasia and cognitive skills. Cross-sectional study, de Mello RR<sup>1</sup>, Rodrigues Reis AB<sup>2</sup>, da Silva KS, 2017

48. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors, Brener Dik PH1, Niño Gualdrón YM2, Galletti MF2, Criolioli CM2, Mariani GL, 2017
49. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications, Elsayed YN, Fraser D, 2017
50. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109:967–77
51. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807–16.
52. Individualized ibuprofen treatment using serial B-type natriuretic peptide measurement for symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants, Shin J1, Lee EH1, Lee JH1, Choi BM1, Hong YS, 2017
53. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Arlettaz R, 2017
54. Peritoneal drainage is associated with higher survival rates for necrotizing enterocolitis in premature, extremely low birth weight infants, Tashiro J1, Wagenaar AE1, Perez EA1, Sola JE, 2017
55. A Single Institution Study of Umbilical Vein Complications and Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants, Shah M, Phillips MR, Klein M, Marzinsky A, Rice C, Laughon M, Lee S, 2017
56. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis, Feldens L1, Souza JCK2, Fraga JC, 2017
57. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109:967–77.
58. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review, Esposito F1, Mamone R1, Di Serafino M2, Mercogliano C3, Vitale V4, Vallone G5, Oresta P, 2017



59. Surgical management of Necrotizing Enterocolitis in an Incredibly Low Birth Weight infant and review of the Literature,zangari A1, Noviello C2, Nobili S2, Cobellis G2, Gulia C3, Piergentili R4, Gigli S5, Carnielli V,2017
60. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants,Ratra D1, Akhundova L2, Das ,2017,
61. AJO Centennial: Evolving concepts in the management of retinopathy of prematurity,Sternberg P Jr1, Durrani AK,2017
62. J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Femaleobesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. Fertil Steril 2010;93:447–54.
63. Ante-, peri- and postnatal factors associated with trventricular hemorrhage in very premature infants,Poryo M1, Boeckh JC2, Gortner L3, Zemlin M3, Duppré P4, Ebrahimi-Fakhari D4, Wagenpfeil S5, Heckmann M6, Mildenberger E7, Hilgendorff A8, Flemmer AW8, Frey G9, Meyer S,2017
64. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets,Garton T1, Hua Y1, Xiang J1, Xi G1, Keep RF1,2017
65. Cranial ultrasound-based prediction of post hemorrhagic hydrocephalus outcome in premature neonates with intraventricular hemorrhage,Tabrizi PR, Obeid R, Mansoor A, Ensel S, Cerrolaza JJ, Penn A, Linguraru MG,2017
66. Davies GA, Maxwell C, McLeod L; SOGC Maternal Fetal MedicineCommittee; SOGC Clinical Practice Obstetrics. Obesity in pregnancy.Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Guideline, No. 239, February 2010. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:165–73.
67. A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants,Coskun Y1, Isik S2, Bayram T3, Urgun K2, Sakarya S3, Akman I,2017
68. Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants,Wells JT1, Ment LR,1995

69. The value of real-time continuous glucose monitoring in premature infants of diabetic mothers. Saw HP<sup>1</sup>, Yao NW, Chiu CD<sup>3</sup>, Chen JY, 2017
70. Continuous Glucose Monitoring in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial, Galderisi A<sup>1,2</sup>, Facchinetti A<sup>3</sup>, Steil GM<sup>4</sup>, Ortiz-Rubio P<sup>4</sup>, Cavallin F<sup>5</sup>, Tamborlane WV<sup>2</sup>, Baraldi E<sup>6</sup>, Cobelli C<sup>3</sup>, Trevisanuto D, 2017
71. Continuous glucose monitoring in preterm infants: evaluation by a modified Clarke error grid, Tiberi E<sup>1</sup>, Cota F<sup>2</sup>, Barone G<sup>3</sup>, Perri A<sup>4</sup>, Romano V<sup>5</sup>, Iannotta R<sup>6</sup>, Romagnoli C<sup>7</sup>, Zecca E, 2016
72. Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion, Peymaneh Alizadeh Taheri, Mandana Sadeghi, and Negar Sajjadian, 2014
73. Update on phototherapy in jaundiced neonates, Ebbesen F<sup>1</sup>, Hansen TWR<sup>2</sup>, Maisels MJ, 2017
74. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011;95:959–63.
75. Nakashima A, Araki R, Tani H, Ishihara O, Kuwahara A, Irahara M, et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. *Fertil Steril* 2013;99:450–5.
76. Patched Skin Bilirubin Assay to Monitor Neonates Born Extremely Preterm Undergoing Phototherapy, De Luca D<sup>1</sup>, Dell'Orto V, 2017
77. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia, Lai NM<sup>1</sup>, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF, 2017
78. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age, Vohr BR<sup>1</sup>, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole WK, 2006
79. Behavioral Problems and Socioemotional Competence at 18 to 22 Months of Extremely Premature Children, Peralta-Carcelen M<sup>1</sup>, Carlo

- WA2, Pappas A3, Vaucher YE4, Yeates KO5, Phillips VA2, Gustafson KE6, Payne AH7, Duncan AF8, Newman JE9, Bann CM9; Follow Up Committee of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network,2017
80. Developmental outcomes of extremely preterm infants born to adolescent mothers, Hoffman L1, Bann C2, Higgins R3, Vohr B4; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network,2015
81. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S; Leiden Artificial Reproductive Techniques Follow-up Project (L-art-FUP). Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril* 2008;89:1133–46. 82 | JANUARY JOGC JANVIER 2014 SOGC Clinical Practice Guidelines
82. Belva F, De Schrijver F, Tournaye H, Liebaers I, Devroey P, Haentjens P, et al. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using nonejaculated sperm. *Hum Reprod* 2011;26:1752–8.
83. Μαμόπουλος Α. Παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού. Γ΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης 2003, <http://iatrikionline.gr>
84. Περιστέρη Β- Αυτζόγλου. Διατροφή του πρόωρου νεογνού. Νεογνολογικό τμήμα ΕΣΥ. Ιπποκράτειο ΓΝΠ, 2003, <http://iatrikionline.gr>
85. Ασημακόπουλος Ε. Η συμβολή των υπερήχων στην πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων. Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, <http://www.iatrikionline.gr>
86. Σαλαμαλέκης Ε. Πρόωρος τοκετός, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Επιστημονικός Διευθυντής ΓΑΙΑ <http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/images/pdf/Salamalekis.pdf>
87. European Lung Foundation, Πρόωρος τοκετός και πνεύμονες [http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures\\_Reports\\_Factsheets\\_Position\\_Papers/EFL\\_Factsheets/Greek-preterm-birth.pdf](http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures_Reports_Factsheets_Position_Papers/EFL_Factsheets/Greek-preterm-birth.pdf)

88. Ε. Διαμαντή, Πρόωρα νεογνά,  
<http://www1.med.auth.gr/depts/nicu1/neognologia/7epidiamanproora.pdf>
89. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης Ιατρική σχολή Β. Δρόσου-Αγακίδου, Ενδομήτριες και περιγεννητικές λοιμώξεις,  
<http://www1.med.auth.gr>
90. Α. Μαμόπουλος, Α. Δανιηλίδης, Πρόωρος τοκετός, Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία Θεσσαλονίκης, 2014  
<http://obgynth.gr/prwtokola-sth-maieutikh/54-thromvoemvolikh-nosos-kai-kyhsh-6>
91. Πρόωρος τοκετός – Τοκόλυση, Μάρτιος 2014, Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία [http://www.hsog.gr/files/prooros\\_toketos-tokolusi.pdf](http://www.hsog.gr/files/prooros_toketos-tokolusi.pdf)
92. Νεογνικές Λοιμώξεις, Β. Δρόσου-Αγακίδου Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης Ιατρική σχολή <http://www1.med.auth.gr>
93. Ανοικτός αρτηριακός πόρος στη νεογνική περίοδο, Κ. Παπαγεωργίου, Ε. Τσιβίκη, 2009, <http://www.mednet.gr/archives/2010-1/pdf/66.pdf>
94. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82:1514–20.
95. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–63.
96. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(5):449–59.
97. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–8.
98. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a

- systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009;15:45–55.
99. Ombélet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project. Hum Reprod Update 2005;11:3–14.
100. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ 2004;328:261.
101. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. Am J Obstet Gynecol 2005;193:141–52
102. Προεκλαμψία στην εγκυμοσύνη, Ηλία Ι. Χιντιπά,2012  
[http://www.iatrikokentro.gr/iatrikoskosmos/sites/default/files/articles/11\\_xintipas.pdf](http://www.iatrikokentro.gr/iatrikoskosmos/sites/default/files/articles/11_xintipas.pdf)
103. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης, Παρασκευή Μεντζελοπούλου ,2011 <http://www.gaiamaternity.gr/sites/default/files/images/9%20-%20MENTZELOPOULOU%28GAIA%29.pdf>
104. Νευροαναπτυξιακή έκβαση πρόωρων νεογνών, Νευροαναπτυξιακή έκβαση πρόωρων νεογνών,2013,  
<http://www.mednet.gr/archives/2014-3/pdf/272.pdf>
105. Πρόωρος τοκετός, ΤΕΙ Κρήτης, <https://eclass.teicrete.gr/>
106. Τοκολιτική θεραπεία κατά την κύηση, ,Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία,2015, <http://www.eeai.gr/wp-content/uploads/2014/06/1-tokolitiki-therapeia-kata-tin-kyhsh.pdf>
107. 15 million preterm births annually: what has changed this year?, Mary V Kinney, Joy E Lawn, Christopher P Howson, José Belizan 2012,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
108. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth, Di Renzo GC<sup>1</sup>, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, Lamont R, Mikhailov A,



- Montenegro N, Radunovic N, Robson M, Robson SC, Sen C, Shennan A, Stamatian F, Ville Y,2011
109. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor, Ekkehard Schleußner, Prof. Dr. med, 2013
110. Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates, Piris Borregas S1, López Maestro M1, Torres Valdivieso MJ1, Martínez Ávila JC1, Bustos Lozano G1, Pallás Alonso CR, 2017
111. Alexander GR, Slay Wingate M, Salihu H, Kirby RS. Fetal and neonatal mortality risks of multiple births. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:1–16. vii
112. Preterm infants who are prone to distress: differential effects of parenting on 36-month behavioral and cognitive outcomes, Poehlmann J1, Hane A, Burnson C, Maleck S, Hamburger E, Shah PE, 2012
113. Health related quality of life after extremely preterm birth: a matched controlled cohort study, Vederhus BJ1, Markestad T, Eide GE, Graue M, Halvorsen T, 2010
114. Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood, Baumgardt M1, Bucher HU, Mieth RA, Fauchère JC, 2012
115. Wen SW, Leader A, White RR, Léveillé MC, Wilkie V, Zhou J, et al. A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:160–5.
116. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346:725–30.
117. Duffy CR, 2021. Multifetal Gestations and Associated Perinatal Risks. *Neoreviews* 2021;22(11):e734-e746
118. American College of Obstetricians, Gynecologists' Committee on Practice Bulletins and Simhan HN, 2016. Practice Bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstetrics and Gynecology* 2016;4(128):e155-e164

119. Σαλαμαλέκης Ε.Ε., Παθολογία της Κύησης, Τόμος Ι, Mendor Editions S.A., Αθήνα, 2008
120. Δαυίδ Χ. Ρούσος, Μαιευτική και γυναικολογία, Εκδόσεις Τζιόλα, Θεσσαλονίκη 2015
121. Lowdermilk Perry Cashion, Νοσηλευτική Μητρότητας, Εκδόσεις Λαγός, Αθήνα 2013
122. Γεώργιος Κρεατσάς <<Γυναικολογία και Μαιευτική, Εκδόσεις, Πασχαλίδης, Αθήνα 2009
123. Benard Valman Roslyn Thomas, ABC Πρώτου χρόνου ζωής, Εκδόσεις, Παρισιάνου, 2009 Αθήνα
124. Νικόλαος Πράπας, Κύηση υψηλού κινδύνου, Εκδόσεις, Πασχαλίδης, Αθήνα 2010
125. Χρήστος Κώσταλος, Νεογέννητο υψηλού κινδύνου, Εκδόσεις, Λίτσας, 2015 Αθήνα
126. Φανή Ανατολίτου, Βασιλική Δρόσου, Ιωάννης Καπετανάκης, Γεώργιος Λιόσης, Γεώργιος Μητσιάκος, Ηλιτόμνημον, Το ταξίδι του πρόωρου νεογνού, Εκδότης Focus on Health .Ε.Π.Ε., Αθήνα 2015
127. Ιατράκης Γεώργιος, Μαιευτικά Προβλήματα και Λύσεις, Εκδόσεις σύνδεσμος ελληνικών ακαδημαϊκών βιβλιοθηκών, Αθήνα 2015
128. 17 Νοεμβρίου Παγκόσμια ημέρα προωρότητας <http://iatronet.gr/yegeia-paidiatriki/article/38494/17-noemvriou-pagkosmia-imeras-prowrotitas.html>
129. Bai F, Wang DY, Fan YJ, Qiu J, Wang L, Dai Y, et al. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016. Hum Reprod 2020;35:446–52.
130. Ban Frangez H., S. Korosec, I. Verdenik, V. Kotar, U. Kladnik, and E. Vrtacnik Bokal, "Preterm delivery risk factors in singletons born after in vitro fertilization procedures," European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, vol. 176, no. 1, pp. 183–186, 2014
131. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. Fertil Steril 2016;106:1363–9.e1
132. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B,



- Bernson D, Copeland G, Bailey MA, Jamieson DJ, Kissin DM. Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000–2010. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(6):e154934. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
133. Bu Z, Zhang J, Hu L, Sun Y (2020). Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology: An Analysis of More Than 20,000 Singleton Newborns. *Frontiers in Endocrinology* 2020;11:1-5
134. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2018) 51:43–53. doi: 10.1002/uog.18930
135. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, et al., 2020. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta – analysis of cohort studies. *The Journal of Maternal – Fetal and Neonatal Medicine* doi.org/10.1080/1467058.2020.1771690
136. 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1130
137. D’Angelo D, Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia I (2011) Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril* 96:314–320
138. 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. doi: 10.1093/humupd/dmu001
139. Dar S, Librach CL, Gunby J, Bissonnette F, Cowan L. 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. doi: 10.1093/humrep/des448
140. Das S, Blake D, Farquhar C, Seif M (2009) Assisted hatching on

- assisted conception (IVF and ICSI). Cochrane database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001894.pub4>
141. De Vos A, Santos-Ribeiro S, Van Landuyt L, Van de Velde H, Tournaye H, Verheyen G. Birthweight of singletons born after cleavage-stage or blastocyst transfer in fresh and warming cycles. *Hum Reprod* (2018) 33:196–201. doi: 10.1093/humrep/dex361
142. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, Hoang L, Kotelchuck M, Stern JE, Hornstein MD. Perinatal Outcomes Associated with Assisted Reproductive Technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertility and Sterility* 2015; 103:888-895.
143. Desmyttere S, De Rycke M, Staessen C, Liebaers I, De Schrijver F, Verpoest W, et al. Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD. *Hum Reprod* 2012;27:288–93.
144. DoPierala AL, Bhatta S, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. Obstetric consequences of subfertility: A retrospective study. *BJOG*. 2016;123:1320–8. [PubMed] [Google Scholar]
145. Dunietz GL, Holzman C, McKane P, Li C, Boulet SL, Todem D et al (2015) Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril* 103:974–979
146. Eldar-Geva T, Srebnik N, Altarescu G, Varshaver I, Brooks B, Levy-Lahad E, et al. Neonatal outcome after preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2014;102:1016–21.
147. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R, Lerner-Geva L. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2013;26:454–461. [PubMed] [Google Scholar]
148. Feldman B, Orvieto R, Weisel M, Aizer A, Meyer R, Haas J, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies conceived after preimplantation genetic testing for monogenetic diseases. *Obstet Gynecol* 2020;136:782–91.
149. Feng G, Zhang Bo, Zhou H, et al. Comparable clinical outcomes and live births after single vitrified-warmed and fresh blastocyst transfer. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(5): 466–473, doi: 10.1016/j.rbmo.2012.07.008,

indexed in Pubmed: 22995746.

150. Fishel S. First in vitro fertilization baby—This is how it happened. *Fertility and Sterility*. 2018;110(1):5-11
151. Forman EJ, Tao X, Ferry KM, Taylor D, Treff NR, Scott RT Jr. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates. *Hum Reprod* 2012;27:1217–22.
152. Forman EJ, Werner MD, Scott RT. Extended culture and the risk of preterm delivery in singletons: confounding by indication? *Hum Reprod* (2013) 28:2021. doi: 10.1093/humrep/det134
153. Frydman R. Development of assisted reproductive medicine in Europe. *Fertility and Sterility*. 2018;110(1):12-13
154. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PloS One* (2018) 13: e191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002
155. Garcia JE, Rosenwaks Z. Development of in vitro fertilization in the United States: A conversation between Zev Rosenwaks and Jairo E Garcia. *Fertility and Sterility*. 2018;110(1):14-18
156. Ginstrom Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(3): 378.e1–378.e10, doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.040, indexed in Pubmed:26928152.
157. Goldenberg R.L., J. F. Culhane, J. D. Iams, and R. Romero, “Epidemiology and causes of preterm birth,” *The Lancet*, vol. 371, no. 9606, pp. 75–84, 2008.
158. Hasson J, Limoni D, Malcov M, Frumkin T, Amir H, Shavit T, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies conceived after preimplantation genetic diagnosis: cohort study and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017;35:208–18.
159. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertility and Sterility*. 2012;98:922–

## 8. [PubMed] [Google Scholar]

160. He H, Jing S, Lu CF, Tan YQ, Luo KL, Zhang SP, et al. Neonatal outcomes of live births after blastocyst biopsy in preimplantation genetic testing cycles: a follow-up of 1,721 children. *Fertil Steril* 2019;112:82–8
161. Helmerhorst F.M., D. A. M. Perquin, D. Donker, and M. J.N. C. Keirse, “Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies,” *British Medical Journal*, vol. 328, no. 7434, pp. 261–264, 2004.
162. Henningsen A.K.A, A. Pinborg, O. Lidegaard, C. Vestergaard, J. L. Forman, and A. N. Andersen, “Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study,” *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 3, pp. 959–963, 2011.
163. Hoellen F., A. Hornemann, C. Haertel et al., “Does maternal underweight prior to conception influence pregnancy risks and outcome?” *In Vivo*, vol. 28, no. 6, pp. 1165–1170, 2014.
164. Hou W, Shi G, Liu Y, et al., 2021. Impact of preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a systematic review and meta – analysis.
165. 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(1): 128–133, doi:10.1016/j.fertnstert.2013.09.025, indexed in Pubmed: 24268706.
166. Jackson R, Gibson K, Wu Y, Croughan M (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103:551–563
167. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103:551–63. [PubMed] [Google Scholar]
168. Jacques A, Amor D, Baker H, Healy D, Ukoumunne O, Breheny S et al (2010) Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 94(7):2674–2679

169. Jakobsson M., M. Gissler, A. Tiitinen, J. Paavonen, and A.-M. Tapper, "Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries," *Human Reproduction*, vol. 23, no. 10, pp. 2252–2255, 2008. *Fertility and Sterility* 2021;1(3):1-10
170. Jancar N, Ponikvar BM, Tomsic S, et al. (2018). Is IVF/ICSI an Independent Risk Factor for Spontaneous Preterm Birth in Singletons? A Population – Based Cohort Study
171. Jancar N, Ponikvar BM, Tomsic S, et al., 2018. Is IVF / ICSI an independent risk factor for spontaneous preterm birth in singletons? A population – based cohort study. *BioMed Research International* 2018;2:1-8 DOI: 10.1155/2018/7124362
172. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod BioMed Online* (2018) 36:94–101. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.009
173. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health* (2013) 10:2296–335. doi: 10.3390/ijerph10062296
174. Koudstaal J, Braat DDM, Bruinse HW, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1819–1825.
175. Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, Greenland P, Shah SJ (2019) Long-term cardiovascular risks associated with adverse pregnancy outcomes. *J Am Coll Cardiol* 73(16):2106–2116
176. Li C, Chen D, Yu H, et al. 2021. The perinatal outcomes of frozen – thawed blastocyst transfer are better than fresh blastocyst transfer: a systematic review and meta – analysis. *Ginekol Pol* 2021 doi: 10.5603/GP.a2021.0159
177. Li M, Kort J, Baker VL. Embryo biopsy and perinatal outcomes of singleton pregnancies: an analysis of 16,246 frozen embryo transfer cycles reported in the Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:500.e1–18.
178. Lu M-M, Wen Y-X, Liu Y-L, Ding C-H, Zhou C-Q, Xu Y-W.

- Trophectoderm biopsy reduces the level of serum beta-human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Fertil Steril* 2020;114:801–8.
179. Luke B, Gopal D, Cabral H, et al., 2017. Pregnancy, birth and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;(1):1-24 DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.006
  180. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: Effects of maternal fertility status and infant gender combinations. *The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017 (in 26 press).
  181. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* (2012) 98:368– 77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.019
  182. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril* (2016) 106:1703–8. doi: 10.1016/ j.fertnstert.2016.08.047
  183. Makhijani R, Bartels CB, Godiwala P, Bartolucci A, DiLuigi A, Nulsen J, et al. Impact of trophectoderm biopsy on obstetric and perinatal outcomes following frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2021;36:340–8.
  184. MakW, Kondapalli LA, Celia G, Gordon J, DiMattinaM, Payson M. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF. *Hum Reprod* (2016) 31:789–94. doi: 10.1093/humrep/dew024
  185. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertility and Sterility*. 1998;70:240–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  186. 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. doi: 10.1093/humrep/dez133
187. Marcus S. Provides a summary of the complications associated with IVF pregnancies compared to natural conception. *In vitro Fertilization*. 2015. <http://www.ivf-infertility.com/ivf/standard/outcome.php>
  188. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLOS ONE*. 2014;9:e80398. doi: 10.1371/journal.pone.0080398. **[PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]**
  189. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A (2005) Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 27:449–459
  190. McDonald S.D., Z. Han, S. Mulla, K. E. Murphy, J. Beyene, and A. Ohlsson, "Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 146, no. 2, pp. 138–148, 2009.
  191. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A, on behalf of the Knowledge Synthesis Group Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146:138–148. **[PubMed] [Google Scholar]**
  192. Messerlian C, Maclagan L, Basso O (2013) Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod* 28(1):125–137
  193. Narvaez JL, Chang J, Boulet SL, Davies MJ, Kissin DM. Trends and correlates of the sex distribution among US assisted reproductive technology births. *Fertil Steril* 2019;112:305–14.
  194. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, Wennerholm UB, Gissler M, Skjærven R, Romundstad LB. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: A cohort study from the CoNARTaS group. *Human Reproduction*. 2015;30:1724–31. **[PubMed] [Google Scholar]**



195. Ozgur K, Berkkanoglu M, Bulut H, et al. Perinatal outcomes after fresh versus vitrified-warmed blastocyst transfer: retrospective analysis. *Fertil Steril*. 2015; 104(4): 899–907.e3, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.031, indexed in Pubmed: 26211882
196. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A (2012) Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18:485–503
197. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, et al. Comparison of perinatal outcomes following fresh and frozen-thawed blastocyst transfer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 135(1): 96–100, doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.007, indexed in Pubmed: 27388034.
198. Perri T, Chen R, Yoeli R, et al. Clinical assisted reproduction: are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet*. 2001;18(5):245–249.
199. Pinborg A, “IVF/ICSI twin pregnancies: Risks and prevention,” *Human Reproduction Update*, vol. 11, no. 6, pp. 575–593, 2005.
200. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;19:87–104. **[PubMed] [Google Scholar]**
201. Pinborg A., U. B. Wennerholm, L. B. Romundstad et al., “Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and metaanalysis,” *HumanReproductionUpdate*, vol. 19, no. 2, pp. 87–104, 2013.
202. Pinborg A., U. B. Wennerholm, L. B. Romundstad et al., “Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and metaanalysis,” *HumanReproductionUpdate*, vol. 19, no. 2, pp. 87–104, 2013.
203. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertility and Sterility*. 2016;105:73–85. **[PubMed] [Google Scholar]**

204. Rallis A, Tremellen K. Controlled ovarian hyper-stimulation during IVF treatment does not increase the risk of preterm delivery compared to the transfer of frozen-thawed embryos in a natural cycle. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* (2013) 53:165–9. doi: 10.1111/ajo.12063
205. Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, et al. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril*. 1997;67(6):1077–1083.
206. Roeca C, Johnson R, Carlson N, Polotsky AJ. Preimplantation genetic testing and chances of a healthy live birth amongst recipients of fresh donor oocytes in the United States. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:2283–92.
207. Romundstad L.B., P. R. Romundstad, A. Sunde et al., “Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study,” *The Lancet*, vol. 372, no. 9640, pp. 737–743, 2008.
208. Roy TK, Bradley CK, Bowman MC, et al. Single-embryo transfer of vitrified-warmed blastocysts yields equivalent live-birth rates and improved neonatal outcomes compared with fresh transfers. *Fertil Steril*. 2014; 101(5): 1294–1301, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.046, indexed in Pubmed: 24582521.
209. Sacchi L, Albani E, Cesana A, Smeraldi A, Parini V, Fabiani M, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy improves clinical, gestational, and neonatal outcomes in advanced maternal age patients without compromising cumulative live-birth rate. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2493–504.
210. Santi E, Nencini G, Cerni A, Greco P, Spelzini F, Tormentino B, et al. The PLART study: incidence of preterm labor and adverse pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques-a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* (2019) 300:911–6. doi: 10.1007/s00404-019-05261-2
211. Sazonova A., K. Kallen, A. Thurin-Kjellberg, U.-B. Wennerholm, and C. Bergh, “Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer,” *Human Reproduction*, vol. 26, no. 2, pp. 442–450, 2011.
212. Schieve L, Meikle S, Ferre C, Peterson H, Jeng G, Wilcox L (2002) Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 346:731–737

213. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli ACJ, et al. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings. *Fertil Steril*. 2016;105(3):590–598.
214. Shaia K, Truong T, Pieper C, Steiner A. Pre-implantation genetic testing alters the sex ratio: an analysis of 91,805 embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:1117–22.
215. Shavit T, Oron G, Weon-Young S, et al. Vitrified-warmed single-embryo transfers may be associated with increased maternal complications compared with fresh singleembryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(1): 94–102, doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.016, indexed in Pubmed: 28427857.
216. Shi W, Zhang W, Li N, Xue X, Liu C, Qu P, 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) 38:967–78. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.031
217. Slack E, Best KE, Rankin J, Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth* (2019) 19:434. doi: 10.1186/s12884-019-2585-z
218. Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, Kamath MS. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles. *Hum Reprod* 2017;32:432–8.
219. 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. doi: 10.1093/humrep/dev076
220. Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y. 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. doi: 10.1093/humrep/dew184
221. Swanson K, Huang D, Kaing A, Blat C, Rosenstein MG, Mok-Lin E, et al. Is preimplantation genetic testing associated with increased risk of abnormal placentation after frozen embryo transfer? *Am J Perinatol*

- 2021;38:105–10.
222. Tan SL, Doyle P, Campbell S, et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(3):778–784.
223. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, et al. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol.* 1995;86(2):188–192.
224. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(6):1411–1416.
225. Trounson A. Development of in vitro fertilization in Australia. *Fertility and Sterility.* 2018;110(1):19-24
226. Vannuccini S., V. L. Clifton, I. S. Fraser et al., “Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome,” *Human Reproduction Update*, vol. 22, no. 1, pp. 104–115, 2016.
227. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, et al. Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol.* 1995;86(6):906–910.
228. 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.
229. Wennerholm U-B, Soderstrom- Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren K-G, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: A systematic review of outcome data. *Human Reproduction.* 2009;24(9):2158-2172
230. Wikland M, Hardarson T, Hillensjo T, et al. Obstetric outcomes after transfer of vitrified blastocysts. *Hum Reprod.* 2010; 25(7): 1699–1707, doi:10.1093/humrep/deq117, indexed in Pubmed: 20472913
231. Wu L, Qin J, Zhang D, et al., 2019. Effect of assisted reproductive technology (ART) on babies born: compared by IVF laboratories of two countries. *Embryology Theory and Practice* 2019;1(2):1-12
232. Zakharova EE, Zaletova VV, Krivokharchenko AS. Biopsy of human morula-stage embryos: outcome of 215 IVF/ICSI cycles with PGS. *PLoS One*

2014;9:e106433.

233. Zhang WY, von Versen-Hoynck F, Kappahn KI, Fleischmann RR, Zhao Q, Baker VL. Maternal and neonatal outcomes associated with trophoctoderm biopsy. *Fertil Steril* 2019;112:283–90.e2.