

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ  
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΣΤΟΥΣ  
ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ**

**ASSOCIATION OF ASSISTED REPRODUCTION  
TECHNIQUES WITH AUTISTIC SPECTRUM IN  
OFFSPRING  
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ  
**ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ ΜΑΡΙΑ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ  
Στεφανίδης Ιωάννης (Επιβλέπων)  
Δοξάνη Χρυσούλα  
Ζιντζαράς Ηλίας

ΛΑΡΙΣΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020

## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας αυτόν τον κύκλο των μεταπτυχιακών μου σπουδών, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές που συμμετείχαν στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, οι οποίοι με βοήθησαν να διευρύνω τους ορίζοντες της εκπαιδευτικής μου πορείας.

Ιδιαίτερος θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κ. Στεφανίδη Ιωάννη, κ. Δοξάνη Χρυσούλα και κ. Ζιντζαρά Ηλία για τα εποικοδομητικά τους σχόλια με τα οποία συνέβαλαν στη βελτίωση του περιεχομένου.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον αξιότιμο συνάδελφο Παιδίατρο κ. Κατσάρα Γεώργιο για την καθοριστική και πολύτιμη συμβολή του στο σχεδιασμό, τη στατιστική ανάλυση και την επεξεργασία των δεδομένων και στην φίλη μαθηματικό Ταλιμτζή Περσεφόνη για την βοήθεια που πρόσφερε με τις συμβουλές και τα σχόλια της. Η συμβολή τους τόσο στην εγκυρότητα της μετα-ανάλυσης ως συνερευνητές για την εξαγωγή των δεδομένων καθώς και η υποστήριξη τους σε όλη τη διαδικασία της έρευνας και συγγραφής ήταν καθοριστική στην ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Ευχαριστίες</b> .....	2
<b>Περίληψη</b> .....	5
Abstract.....	7
<b>Εισαγωγή</b> .....	9
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	11
<b>ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ</b> .....	12
<b>Ορισμός υπογονιμότητας</b> .....	12
<b>Επιδημιολογικά στοιχεία υπογονιμότητας</b> .....	12
<b>Κατηγορίες και αίτια υπογονιμότητας</b> .....	13
<b>ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ</b> .....	15
<b>Ιστορική αναδρομή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής</b> .....	15
<b>Ορισμός και τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής</b> .....	16
<b>ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΙΣΜΟΥ</b> .....	18
<b>ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ</b> .....	20
<b>Ορισμός και ιστορική αναδρομή διαταραχής αυτιστικού φάσματος</b> .....	20
<b>Διάγνωση διαταραχής αυτιστικού φάσματος</b> .....	20
<b>Επιδημιολογικά στοιχεία και θεραπευτικές παρεμβάσεις της ΔΑΦ</b> .....	23
<b>Αιτιοπαθογένεια διαταραχής αυτιστικού φάσματος</b> .....	24
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	27
<b>ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΣΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ</b> .....	28
<b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....	28
<b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	28
<b>ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	28
<b>Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών</b> .....	29
<b>Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών</b> .....	30
<b>Επιλογή μελετών</b> .....	31
<b>Εξαγωγή Δεδομένων</b> .....	32
<b>Ανασκόπηση - Ποιοτική Σύνθεση Δεδομένων</b> .....	33
<b>Μετα-ανάλυση - Ποσοτική Σύνθεση Δεδομένων</b> .....	34
<b>ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ</b> .....	34
<b>Χαρακτηριστικά μελετών</b> .....	35
<b>Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών</b> .....	35

<b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ .....</b>	<b>38</b>
<b>Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος στους απογόνους. ....</b>	<b>38</b>
<b>ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>	<b>40</b>
<b>Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους. ....</b>	<b>40</b>
<b>Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων. ....</b>	<b>49</b>
<b>ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ .....</b>	<b>53</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>90</b>
<b>Περιορισμοί της μελέτης.....</b>	<b>93</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>95</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>96</b>
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ .....</b>	<b>110</b>
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....</b>	<b>111</b>
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΩΝ.....</b>	<b>116</b>

## **Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με το αυτιστικό φάσμα στους απογόνους.**

### **Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση**

#### **Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Ο επιπολασμός της διαταραχής του αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) παρατηρείται να διαγράφει ανοδική πορεία τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Έρευνες έχουν δείξει πως οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνεται να αποτελούν παράγοντα για την εμφάνιση ΔΑΦ στα νεογνά που γεννιούνται.

**Στόχος:** Η διερεύνηση, μέσω συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχής αυτιστικού φάσματος στους απογόνους.

**Υλικό και Μεθοδολογία:** Το δείγμα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης αποτέλεσαν 14 καταληκτικές μελέτες, οι οποίες προέκυψαν από 587 αρχικές μελέτες – αποτέλεσμα συστηματοποιημένης βιβλιογραφικής αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Η συγκέντρωση, ο συνδυασμός και η σύνοψη των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση καθώς και η μετέπειτα ποσοτική σύνθεση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με ποιοτικό τρόπο. Η διενέργεια της μετα-ανάλυσης, έγινε χρησιμοποιώντας το STATA13, ο έλεγχος ετερογένειας των μελετών έγινε με το  $I^2$  test. Η κύρια ανάλυση καθώς και οι επιμέρους αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων (Random Effect Model) λόγω της ανομοιογένειας των χαρακτηριστικών των μελετών. Η διερεύνηση της ετερογένειας έγινε προχωρώντας σε ανάλυση σε υποομάδες σύμφωνα με τη γεωγραφική προέλευση και τον τύπο της μελέτης, ενώ στις περιπτώσεις που δεν υπήρξε σημαντική μείωση της ετερογένειας προχωρήσαμε σε περαιτέρω διερεύνηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών γραφικά, χρησιμοποιώντας το Galbraith plot. Επιπλέον διεξήγαμε ανάλυση ευαισθησίας, αφαιρώντας κάθε φορά μία μελέτη προκειμένου να προσδιορίσουμε τη σχετική επίδραση της κάθε μελέτης στο συνολικό μέγεθος αποτελέσματος. Ο έλεγχος για σφάλμα δημοσίευσης έγινε με τη διενέργεια του Funnel plot και Egger test. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική

μέθοδος “trim and fill” για την εκτίμηση του αριθμού των υποθετικών μη δημοσίευτων μελετών που έλλειπαν λόγω πιθανών σφαλμάτων δημοσίευσης και εφαρμόστηκε η εντολή σύνταξης metrim του προγράμματος STATA.

**Αποτελέσματα:** Η συστηματική ανασκόπηση των 15 μελετών που δεν έλεγξαν για συγχυτικούς παράγοντες έδειξε θετική συσχέτιση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον κίνδυνο απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος, ενώ ο έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες έδειξε να μειώνει τη συσχέτιση αυτή χωρίς όμως να την αρνητικοποιεί. Η συστηματική ανασκόπηση των 4 μελετών που εστίασαν στους απογόνους απλών κυήσεων ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος, ενώ ο έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες μείωσε τη συσχέτιση αυτή χωρίς να την αρνητικοποιεί. Η μετα-ανάλυση του υποσυνόλου των ανωτέρω μελετών επιβεβαίωσε τη θετική συσχέτιση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με ΔΑΦ σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $p=0.001$ ), πλην της συσχέτισης των απογόνων απλών κυήσεων από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, όπου ( $p=0.592$ ).

**Συμπεράσματα:** Βρέθηκε θετική συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους. Όσον αφορά στους απογόνους απλών κυήσεων, η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώνεται καθώς και επί ελέγχου των μελετών για συγχυτικούς παράγοντες. Η μελλοντική διερεύνηση και ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ΔΑΦ καθώς και των μοριακών μηχανισμών των διαδικασιών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα συμβάλει στην κατανόηση και ερμηνεία της αιτιώδους συνάφειάς τους, προκειμένου να περιοριστούν τα ποσοστά της ΔΑΦ που οφείλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

## Association of assisted reproduction techniques with autistic spectrum in offspring. Systematic Review and Meta-analysis

### Abstract

**Introduction:** The prevalence of autism spectrum disorder (ASD) has been on rise over the last two decades. Research has shown that assisted reproduction techniques appear to be an important factor in the development of ASD in offspring.

**Subject:** To investigate through, a systematic review and meta-analysis, the association between the assisted reproduction techniques with the risk of developing Autism Spectrum Disorder in offspring.

**Materials and Methods:** The study sample of the systematic review and meta-analysis consisted of 14 final studies that resulted from 587 initial studies – result of a structured literature search in PubMed and Scopus databases. Then the concentration, the combination and the summary of the studies, included in this systematic review, took place in a qualitative way, and then followed the quantitative composition of the data. To conduct the meta-analysis we used STATA 13, we controlled the heterogeneity of the studies with  $I^2$  test. The main analysis, as well as the sub-analysis were performed using the Random Effect Model due to the heterogeneity of the studies. Heterogeneity was investigated using sub-group analysis according to geographical origin of study and study type ,while in cases where there was no significant reduction in heterogeneity we proceeded to further investigate the heterogeneity between the studies graphically, using the Galbraith plot. In addition, we performed a sensitivity analysis, by excluding each one of the analyzed studies at a time, in order to determine the relative effect of each study on the overall outcome size. We checked for publication bias with Funnel Plot and Egger test. In addition, the non-parametric **“trim and fill”** method was used to estimate the number of hypothetical unpublished studies that were missing due to possible publication bias and the command syntax, metrim of STATA was applied.

Results: The systematic review of 15 studies that did not check for confounding factors, showed a positive correlation between assisted reproductive techniques and the risk of having an offspring with Autism Spectrum Disorder, while screening for confounding factors showed a reduction in this correlation, without eliminating it. The systematic review of 4 studies that deal with singletons, showed a positive correlation between assisted reproduction and the risk of having an offspring with Autism Spectrum Disorder, while screening for confounding factors reduced this correlation without eliminating it. The meta-analysis of subset of these studies confirmed the positive correlation of assisted reproduction techniques and the risk of having offspring with ASD to a statistically significant result ( $p=0.001$ ), expected from the correlation of singletons attempts ( $p=0.592$ ).

Conclusions: We found positive correlation between assisted reproduction and the risk of having offspring with Autism Spectrum Disorder. In the case of singletons, this relationship is not confirmed as well as on the control of studies on confusing factors. The future investigation and analysis of pathophysiologic mechanisms of ASD, as well as the molecular mechanisms of assisted reproduction processes will contribute to understanding and interpreting their causal relevance, in order to reduce the percentages of ASD due to assisted reproduction techniques.



## Εισαγωγή

Το ποσοστό των παιδιών που γεννιούνται με διαταραχή αυτιστικού φάσματος σύμφωνα με πρόσφατη αμερικανική μελέτη φαίνεται να είναι 1:68 παιδιά<sup>1</sup>. Η διαταραχή αυτή που συνοδεύει τα παιδιά εφόρου ζωής δημιουργεί σημαντικά προβλήματα σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς και άλλους τομείς της καθημερινής ζωής περιορίζοντας σε σημαντικό βαθμό την καθημερινή ζωή του ατόμου<sup>2,3</sup>. Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί ωστόσο η ακριβής πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως με γενετικούς, περιγεννητικούς καθώς και περιβαλλοντικούς παράγοντες να συμβάλλουν στην εμφάνιση της στα παιδιά. Δημοσιευμένες μελέτες της τελευταίας δεκαπενταετίας έχουν εξετάσει την πιθανή συσχέτιση του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και αρκετές από αυτές είναι σε μεγάλο βαθμό καθησυχαστικές ωστόσο υπάρχουν και μελέτες με επαρκή στοιχεία όπως αυτή των Christine Fountain και συν.<sup>4</sup> που κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι μητέρες ηλικίας 20-34 χρονών που κυοφορούν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζουν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με διαταραχή αυτιστικού φάσματος<sup>5,6</sup>. Συνεπώς οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνεται να εμφανίζουν πιθανή αιτιώδη συνάφεια με την εμφάνιση διαταραχής αυτιστικού φάσματος στους απογόνους χωρίς να γνωρίζουμε πλήρως αν ο αυξημένος κίνδυνος είναι αποτέλεσμα του υποκείμενου αίτιου στειρότητας ή των πολυδύναμων κυήσεων ή οφείλονται εξ' ολοκλήρου στις μοναδικές διαδικασίες που πραγματοποιούνται κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση προκειμένου να επιτευχθεί η σύλληψη του εμβρύου<sup>26-28</sup>.

**Στόχος:** της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχής αυτιστικού φάσματος στους απογόνους.

Στο γενικό μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας, γίνεται αναφορά στην υπογονιμότητα και στη διαταραχή αυτιστικού φάσματος μέσω μιας σύντομης ανασκόπησης των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών τους και των παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον γίνεται αναφορά στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ως τρόπος αντιμετώπισης της υπογονιμότητας καθώς και της πιθανής συσχέτισή της με την απόκτηση απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος.

Στο ειδικό μέρος περιγράφονται τα βήματα της παρούσας ερευνητικής εργασίας. Η μεθοδολογία, το υλικό, η στατιστική ανάλυση, τα ευρήματα που προέκυψαν καθώς και ο σχολιασμός τους και τα συμπεράσματα.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ**

### **Ορισμός υπογονιμότητας**

Η υπογονιμότητα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελεί διαταραχή της υγείας η οποία χρήζει αντιμετώπιση<sup>7</sup>.

Ως υπογονιμότητα σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό που δόθηκε από την Διεθνή Επιτροπή Παρακολούθησης της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ορίζεται η αδυναμία από ένα ζευγάρι να επιτύχει σύλληψη και τεκνοποίηση μετά από δώδεκα ή περισσότερους μήνες τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς αντισυλληπτική προστασία<sup>8</sup>.

Ο όρος υπογονιμότητα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά με τον όρο στειρότητα με τη διαφορά ότι ο ορισμός της υπογονιμότητας βασίζεται σε περιορισμένη χρονική περίοδο ενώ ο ορισμός της στειρότητας υποδηλώνει μια μόνιμη κατάσταση στην οποία λόγω κάποιας ανατομικής παραλλαγής ή χειρουργικής επέμβασης καθίσταται αδύνατη η τεκνοποίηση<sup>9</sup>.

### **Επιδημιολογικά στοιχεία υπογονιμότητας**

Η υπογονιμότητα - στη δεύτερη δεκαετία της νέας χιλιετίας - παραμένει ένα ειδικό και ιδιαίτερο πρόβλημα καθώς αφορά πάντα δύο άτομα ταυτόχρονα, τόσο την γυναίκα όσο και τον άνδρα, γεγονός που προσελκύει το ενδιαφέρον της παγκόσμιας ιατρικής επιστημονικής κοινότητας<sup>9,10</sup>.

Ο επιπολασμός της υπογονιμότητας φαίνεται να παρουσιάζει ανοδική πορεία τις τελευταίες δεκαετίες, με τον εκτιμώμενο αριθμό των υπογόνιμων ζευγαριών το 1990 να υπολογίζεται στα 42 εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως, ενώ το 2010 ο αριθμός αυτός να φτάνει τα 48,5 εκατομμύρια<sup>11</sup>.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υπογονιμότητα αφορά το 8-12% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας φαίνεται να είναι 1:7 ζευγάρια στις δυτικές κοινωνίες και 1:4 ζευγάρια στις αναπτυσσόμενες κοινωνίες<sup>12</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάποιες χώρες όπως στη νοτιοανατολική και κεντρική Αφρική, την κεντρική και ανατολική Ευρώπη

και την κεντρική Ασία τα ποσοστά επιπολασμού της υπογονιμότητας μπορούν να φτάσουν το 30% του πληθυσμού<sup>9</sup>.

### **Κατηγορίες και αίτια υπογονιμότητας**

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε δύο επιμέρους κατηγορίες: την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή. Ως πρωτοπαθής ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει και να τεκνοποιήσει, χωρίς προηγουμένως να έχει προηγηθεί άλλη σύλληψη, παρά τις τακτικές ελεύθερες επαφές. Δευτεροπαθής θεωρείται όταν έχει προηγηθεί στο παρελθόν εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από την έκβασή της. Η δευτεροπαθής υπογονιμότητα αποτελεί και τη συχνότερη μορφή παγκοσμίως<sup>11</sup>.

Τα αίτια της υπογονιμότητας στο 1/3 των περιπτώσεων αφορούν τη γυναίκα, το υπόλοιπο 1/3 αφορά τον άνδρα, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις είναι συνδυασμός των παραπάνω ή αγνώστου αιτιολογίας<sup>12</sup>.

Οι πιο συχνοί παράγοντες που αφορούν τις γυναίκες είναι η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ενδομητρίωση, τα ινομυώματα της μήτρας και οι ενδομήτριοι πολύποδες<sup>13</sup>.

Στους ανδρικούς παράγοντες οι πιο συχνές αιτίες είναι η ορχική ανεπάρκεια, οι μετα-ορχικές βλάβες όπως εκσπερματική δυσλειτουργία και η απόφραξη της εκφορητικής οδού του σπέρματος. Παράγοντες που ευθύνονται για την υπογονιμότητα και στα δύο φύλα είναι ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, η υπερπρολακτιναιμία, η κυστική ίνωση, οι φλεγμονές του γενετικού και πυελικού συστήματος με πιο συχνούς μολυσματικούς παράγοντες να είναι τα *Chlamydia Trachomatis* και η *Neisseria gonorrhoea*, οι συστηματικές παθήσεις όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο σύγχρονος τρόπος ζωής όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η διατροφή, το άγχος<sup>13</sup>.

<b>Πίνακας 1. Αίτια υπογονιμότητας ανάλογα με το φύλο.</b>
<b>ΓΥΝΑΙΚΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια</li> <li>• Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών</li> <li>• Ενδομητρίωση</li> <li>• Ινομύματα μήτρας</li> <li>• Ενδομήτριοι πολύποδες</li> </ul>
<b>ΑΝΔΡΑΣ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανοσολογική αντίδραση στο σπέρμα (αυτοανοσία σπέρματος)</li> <li>• Φυσιολογικό σπέρμα με λειτουργικές διαταραχές</li> <li>• Πρωτοπαθής ορχική ανεπάρκεια</li> <li>• Αποφρακτική αζωοσπερμία</li> <li>• Ολιγοσπερμία</li> <li>• Ασθενοσπερμία</li> <li>• Τερατοζωοσπερμία</li> <li>• Κιρσοκήλη</li> <li>• Παθήσεις-Κακώσεις όρχεων (ορχίτιδα μετά από παρωτίτιδα, συστροφή όρχεως)</li> <li>• Καρκίνος όρχεως</li> <li>• Διαταραχές σεξουαλικής δυσλειτουργίας</li> <li>• Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου</li> <li>• Αγενεσία ή απόφραξη επιδιδυμίδας</li> <li>• Οπισθοδρομική εκσπερμάτωση</li> </ul>
<b>ΚΑΙ ΣΤΑ ΔΥΟ ΦΥΛΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδένωμα υπόφυσης</li> <li>• Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός</li> <li>• Υπερπρολακτιναιμία</li> <li>• Χρόνιες συστηματικές παθήσεις ( καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, κυστική ίνωση)</li> <li>• Σύγχρονος τρόπος ζωής</li> </ul>

Όλα τα ζευγάρια που επιθυμούν μία εγκυμοσύνη δεν θα μπορέσουν να το επιτύχουν με φυσική σύλληψη, αλλά ένα ποσοστό από αυτά θα χρειαστεί να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια για τη διερεύνηση και επίλυση των προβλημάτων γονιμότητας<sup>14</sup>. Οι κοινωνικές και δημογραφικές επιπτώσεις δεν είναι οι μόνες που έχουν επισημανθεί καθώς αυτές επεκτείνονται και στον τομέα της ψυχικής υγείας όπου καταγράφονται σοβαρά περιστατικά άγχους και κατάθλιψης<sup>15</sup>.

Η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής συστήνει σε ένα υπογόνιμο ζευγάρι την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και καθοδήγησης μετά από ένα χρόνο ανεπιτυχών προσπαθειών σύλληψης. Όταν όμως η γυναίκα ξεπερνά το 35<sup>0</sup> έτος της ηλικίας, το χρονικό διάστημα μειώνεται στο μισό. Σε περίπτωση ύπαρξης γνωστής αιτιολογίας ή ιστορικού παραγόντων κινδύνου καθίσταται επιτακτική η ανάγκη για αναζήτηση θεραπείας<sup>16</sup>. Οι βασικές στρατηγικές θεραπείας της υπογονιμότητας περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική, τη χειρουργική και την υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία<sup>10</sup>.

## **ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ**

Η δυνατότητα πρόσβασης στις θεραπείες υπογονιμότητας και υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελούν ένα σημείο πρόκλησης και συνεχούς αναβάθμισης για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας<sup>17</sup>. Η θεραπεία της υπογονιμότητας θα πρέπει να είναι στοχευμένη στην ακριβή διαγνωσμένη αιτία της εκάστοτε περίπτωσης, εφαρμόζοντας μεθόδους που εγγυώνται την υψηλότερη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης και τοκετού. Η πρόοδος και οι εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι αξιοσημείωτες με αποτέλεσμα την επιτυχή θεραπεία προηγούμενων μη αντιμετωπίσιμων περιστατικών<sup>10</sup>.

## **Ιστορική αναδρομή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής**

Το 1978, αποτέλεσε τη χρονιά ορόσημο στον κλάδο της αναπαραγωγικής ιατρικής, καθώς τη χρονιά αυτή γεννήθηκε στην Αγγλία από την ομάδα των Steptoe και Edwards, η Louise Brown το πρώτο παιδί με εξωσωματική γονιμοποίηση ή αλλιώς «το παιδί του σωλήνα». Στη συνέχεια τον Οκτώβριο του 1978 και τον Ιανουάριο του 1979 δύο ακόμα παιδιά γεννήθηκαν στην Αγγλία με εξωσωματική γονιμοποίηση ενώ μετά από τρία χρόνια καταγράφηκε η πρώτη γέννηση με εξωσωματική γονιμοποίηση στην Αμερική. Η νέα αυτή εξέλιξη έδωσε ελπίδα στα ενδιαφερόμενα ζευγάρια που αντιμετώπιζαν το πρόβλημα της υπογονιμότητας καταγράφοντας πλέον 5 εκατομμύρια γεννήσεις ετησίως. Η επικύρωση ήρθε το 2010 με την απονομή του βραβείου Νομπελ στον Robert G Edwards<sup>18,19</sup>. Το αυξανόμενο ενδιαφέρον

των υπογόνιμων ζευγαριών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή οδήγησε τους επιστήμονες στην αναζήτηση και βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών που προσφέρουν. Η ταυτόχρονη εξέλιξη στον τομέα της γενετικής, της κυτταρικής βιολογίας και της φαρμακολογίας συμβάλλει στο να επιτευχθεί η γονιμοποίηση σε ένα ασφαλέστερο και ελεγχόμενο περιβάλλον<sup>18</sup>.

### **Ορισμός και τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής**

Πολλοί ορισμοί που χρησιμοποιούνται στην ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (MAR) εμφανίζουν μερικές διαφοροποιήσεις, καθιστώντας δύσκολη την τυποποίηση και τη σύγκριση διάφορων διαδικασιών σε διαφορετικές χώρες και περιοχές<sup>8</sup>.

Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό που δόθηκε από τη Διεθνή Επιτροπή Παρακολούθησης της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο όρος τεχνικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART) περιλαμβάνει το σύνολο των ιατρικών διαδικασιών και θεραπειών που έχουν ως στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης.

Η βασική αρχή των πρακτικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας περιλαμβάνει τον *in vitro* (εργαστηριακό) χειρισμό ωαρίων, σπερματοζωαρίων και εμβρύων<sup>20</sup>.

Το κέντρο ελέγχου και πρόληψης των ασθενειών (Center for Disease Control and Prevention - CDC) των ΗΠΑ ορίζει ως ART όλες τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που επεμβαίνουν ταυτόχρονα στους γαμέτες και των δύο φίλων ενώ δεν περιλαμβάνει τις θεραπείες που παρεμβαίνουν μόνο στο σπέρμα όπως την ενδομήτρια ή τεχνητή σπερματέγχυση ή φαρμακευτικές θεραπείες ωοθηκικής διέγερσης οι οποίες όμως δεν ακολουθούνται από ωοληψία. Η πιο διαδεδομένη, αποτελεσματική και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) η οποία περιλαμβάνει τη λήψη ωαρίων συνήθως μετά από ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση, τη χειρουργική αναρρόφηση των ωοκυττάρων, την επεξεργασία των γαμετών στο εργαστήριο και τη μεταφορά των γονιμοποιημένων πλέον ωαρίων στην μήτρα. Ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί και βρίσκονται σε εφαρμογή και άλλες τεχνικές όπως η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT-Gamete



Intrafallopian Transfer), η ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγών (ZIFT-Zygote Intrafallopian Transfer) και η σαλπγγική μεταφορά εμβρύων (TET-Tubal Embryo Transfer). Επιμέρους πρακτικές που ενισχύουν την αποτελεσματικότητα των παραπάνω μεθόδων είναι η υποβοηθούμενη εκκόλαψη, η καλλιέργεια βλαστοκύστης, η κρυοσυντήρηση ωαρίων, σπερματοζωαρίων, βλαστοκύστεων, εμβρύων και η συγκαλλιέργεια αυτόλογων επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου και εμβρύου. Επιπροσθέτως υπάρχουν επικουρικές τεχνικές που συμβάλλουν στην αποτελεσματικότητα της λήψης και της επεξεργασίας του σπέρματος όπως η βιοψία των όρχεων (TESE- Testicular Sperm Extraction), η μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα (MESA- Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration) καθώς και η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση ενός σπερματοζωαρίου (ICSI- Intracytoplasmic Sperm Injection)<sup>8,21-23</sup>. Στην Ευρώπη από τις τεχνικές της ART περιλαμβάνονται όσες θεραπείες επεμβαίνουν στα ωάρια ενώ αποκλείεται η τεχνητή σπερματέγχυση<sup>24</sup>.

**Πίνακας 2.** Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

- Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF-In vitro fertilization)
- Ενδομήτρια γονιμοποίηση (IUI-Intrauterine insemination)
- Ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT-Gamete Intrafallopian Transfer)
- Ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγών (ZIFT-Zygote Intrafallopian Transfer)
- Σαλπγγική μεταφορά εμβρύων (TET-Tubal Embryo Transfer)
- Υποβοηθούμενη εκκόλαψη
- Καλλιέργεια βλαστοκύστης
- Κρυοσυντήρηση ωαρίων, σπερματοζωαρίων, βλαστοκύστεων
- Συγκαλλιέργεια αυτόλογων επιθηλιακών κυττάρων ενδομητρίου και εμβρύου
- Βιοψία όρχεων ( TESE-Testicular sperm extraction)
- Μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα (MESA-Microsurgical epididymal sperm aspiration)
- Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI-Intracytoplasmic sperm injection)
- Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση και Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (PGD-Preimplantation Genetic Diagnosis, PGT-Preimplantation Genetic Test)

Ο κλάδος της αναπαραγωγικής ιατρικής έχει παρουσιάσει αλματώδη εξέλιξη τα τελευταία 40 χρόνια στην παροχή νέων θεραπειών στα ενδιαφερόμενα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της υπογονιμότητας. Περισσότερα από 8 εκατομμύρια παιδιά έχουν γεννηθεί με εξωσωματική γονιμοποίηση ή άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής<sup>22</sup>.

## **ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΙΣΜΟΥ**

Ωστόσο, ο τομέας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν παύει να είναι πρωτόγνωρος, με αποτέλεσμα να υπάρχουν λίγες μελέτες και συμπεράσματα, που αφορούν την πιθανή ύπαρξη αυξημένου κινδύνου να αντιμετωπίζουν κάποιο πρόβλημα υγείας, τα παιδιά που γεννιούνται με εξωσωματική γονιμοποίηση σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννιούνται με φυσιολογική σύλληψη<sup>22</sup>. Οι μελέτες αυτές προσελκύουν το ενδιαφέρον της ιατρικής επιστημονικής κοινότητας καθώς απασχολεί μεγάλο ποσοστό των ζευγαριών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι κυήσεις που προκύπτουν από εξωσωματική γονιμοποίηση διαφέρουν από αυτές που προκύπτουν από φυσιολογική σύλληψη και μπορούν να επηρεάσουν την υγεία και την μετέπειτα ευημερία των παιδιών<sup>25</sup>. Τα δυσμενή αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν ήταν σαφέστερα τεκμηριωμένα για κινδύνους που σχετίζονται με την περιγεννητική υγεία. Ωστόσο δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως εάν οι παρατηρούμενοι αυτοί αυξημένοι κίνδυνοι είναι αποτέλεσμα του υποκείμενου αίτιου στειρότητας ή των πολυδύναμων κυήσεων ή οφείλονται εξ' ολοκλήρου στις μοναδικές διαδικασίες που πραγματοποιούνται κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση προκειμένου να επιτευχθεί η σύλληψη του εμβρύου. Έτσι έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των πρόωρων τοκετών, των εισαγωγών σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN), του ποσοστού της περιγεννητικής θνησιμότητας, των νεογνών που γεννιούνται με χαμηλό βάρος γέννησης και αυτών που πάσχουν από συγγενείς ανωμαλίες καθώς και σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της διανοητικής καθυστέρησης και διαταραχών του φάσματος του αυτισμού<sup>26-28</sup>.

Σε πολλές μελέτες που διεξήχθησαν μέχρι σήμερα η παρατήρηση των εκβάσεων για την πρώιμη νευροαναπτυξιακή υγεία, την μετέπειτα γνωστική λειτουργία, τη σχολική επίδοση, τη φυσική ανάπτυξη και τη ψυχοκοινωνική υγεία προέκυψαν να είναι ισοδύναμες με αυτές των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογική σύλληψη ωστόσο υπάρχουν και άλλες μελέτες με επαρκή στοιχεία που αντικρούουν τα παραπάνω δεδομένα και έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλική βλάβη, άλλες νευρολογικές βλάβες καθώς και για νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως αυτή της ΔΑΦ. Αξίζει να σημειωθεί ότι τις τελευταίες δύο δεκαετίες ο επιπολασμός του αυτιστικού φάσματος έχει αυξηθεί σημαντικά, ωστόσο η παθογένεση παραμένει άγνωστη<sup>6,27,29</sup>.

**Πίνακας 3.** Περιγεννητικοί κίνδυνοι και μακροπρόθεσμες παιδιατρικές εκβάσεις που σχετίζονται με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία.

- Πολυδύναμες κυήσεις
- Πρόωρη ρήξη αμνιακού σάκου
- Πολυϋδράμνιο
- Ολιγοϋδράμνιο
- Συγγενείς δυσπλασίες
- Χαμηλό βάρος γέννησης
- Προωρότητα
- Νεογνό μικρό για την ηλικία κύησης
- Περιγεννητική θνησιμότητα
- Περιγεννητικές κακώσεις
- Καισαρική τομή
- Συμφυτικός ή διεισδυτικός πλακούντας
- Πρόδρομος πλακούντας
- Αποκόλληση πλακούντα
- Προεκλαμψία
- Αιμορραγία μετά τον τοκετό
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Εγκεφαλική παράλυση
- Επιληψία
- Παιδικός καρκίνος
- Νευροαναπτυξιακές διαταραχές (αυτισμός)
- Συμπεριφοριστικές διαταραχές (διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας)

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ**

### **Ορισμός και ιστορική αναδρομή διαταραχής αυτιστικού φάσματος**

Ο όρος αυτισμός ή διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) περιλαμβάνει ένα σύνολο ετερογενών νευροαναπτυξιακών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από σοβαρές δυσκολίες στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση καθώς και από στερεότυπες ή επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και ενδιαφέροντα<sup>30,31</sup>. Η λέξη αυτισμός προέρχεται από τον αρχαίο ελληνικό όρο «έαυτισμός» που σημαίνει «αυτός που κλείνεται στον εαυτό του, που είναι απόμακρος από την πραγματικότητα»<sup>32</sup>.

Το 1943, ο παιδοψυχίατρος Leo Kanner γεννημένος στην Αυστροουγγαρία, ήταν αυτός που περιέγραψε για πρώτη φορά τον αυτισμό κάνοντας αναφορά για ένα σύμπλεγμα ιδιαίτερων συμπεριφορών που παρατήρησε στη μελέτη του, που συμμετείχαν έντεκα παιδιά ηλικίας από δύο έως έντεκα χρονών. Έτσι, ανέφερε την απροθυμία του βρέφους να το πάρει αγκαλιά ο γονιός-μητέρα, τη μη ανταπόκριση στη βλεμματική επαφή, τη μειωμένη και γενικευμένη ικανότητα αναγνώρισης και αποδοχής άλλων προσώπων εκτός των γονέων ή του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος, την επιμονή διατήρησης κάποιων επαναλαμβανόμενων στερεότυπων μοτίβων στην καθημερινότητα τους, την ηχολαλία και την έλλειψη ενδιαφέροντος για τη δημιουργία και ανάπτυξη κοινωνικών αλληλεπιδράσεων με άλλα παιδιά<sup>33,34</sup>. Το 1944 ο Hans Asperger δημοσιεύει ένα άρθρο όπου περιγράφει τον όρο «αυτιστική ψυχοπάθεια», περιγράφοντας παιδιά που είχαν κυρίως δυσκολίες με μη λεκτική επικοινωνία και συναφείς κοινωνικές δεξιότητες και συνέβαλε με το άρθρο αυτό στην εργασία του Kanner πάνω στην αποσαφήνιση του ορισμού του αυτισμού καθώς περιέγραφε τα ίδια συμπτώματα με αυτά του Kanner, αλλά σε παιδιά με υψηλότερου βαθμού λειτουργικότητα<sup>34</sup>.

### **Διάγνωση διαταραχής αυτιστικού φάσματος**

Ο αυτισμός ως επικυρωμένη ιατρική διάγνωση εντάχθηκε για πρώτη φορά στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) τρίτη έκδοση, όπου περιγράφηκε η υποομάδα διάχυτων αναπτυξιακών διαταραχών (PDD-Pervasive Developmental Disorder)<sup>2,35</sup>. Το

DSM-5(2013), αποτέλεσμα των μετέπειτα τροποποιήσεων και αναθεωρήσεων, διέυρνε τον ορισμό και ταυτόχρονα τον περιορισμό της ειδικότητας των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τον αυτισμό θέτοντας αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια. Οι αναθεωρήσεις αυτές είχαν ως αποτέλεσμα τη σύμπτυξη διαγνώσεων όπως Αυτιστική Διαταραχή, σύνδρομο Asperger και Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή Μη Αλλιώς Καθορισμένη σε δύο μεγάλες κατηγορίες αυτή της Διαταραχής στο Αυτιστικό Φάσμα και της Διαταραχής στην Κοινωνική Επικοινωνία<sup>3</sup>. Για τη διάγνωση της ΔΑΦ δεν υφίστανται ιατρικοί βιοδείκτες. Τα κριτήρια διάγνωσης για την ένταξη ενός παιδιού στη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος στηρίζονται στις παρακάτω βασικές ενδείξεις, επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και στην κοινωνική αλληλεπίδραση, επαναλαμβανόμενα και περιορισμένα πρότυπα συμπεριφοράς και ενδιαφερόντων, τα οποία προκύπτουν κατά την παρούσα εξέταση ή από τη λήψη του ιστορικού. Η αρχική διάγνωση της Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος τίθεται κατά την παιδική ηλικία, κατά μέσο όρο στην ηλικία των 1-3 ετών, με παρουσία ιδιαίτερων και εμφανών γνωρισμάτων. Ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις παιδιών που αναπτύσσονται ομαλά μέχρι τη νηπιακή ηλικία όπου και παύουν να εξελίσσουν τις δεξιότητές τους ή ακόμη και χάνουν ορισμένες από τις προηγούμενες<sup>1</sup>. Βασική ιδιαιτερότητα αυτής της διαταραχής είναι ότι δεν διακρίνεται από βασικά παγιωμένα χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα να μην γίνεται γρήγορα αντιληπτή από τους γονείς και το οικείο οικογενειακό περιβάλλον συμβάλλοντας στην καθυστέρηση της διάγνωσης<sup>36-38</sup>. Η διάγνωση πραγματοποιείται από ειδικούς επαγγελματίες υγείας, παρακολουθώντας τα παιδιά από την ηλικία περίπου των 9 μηνών και περιλαμβάνει νευρολογικούς, γενετικούς, ακουστικούς, οπτικούς και άλλους ιατρικούς ελέγχους<sup>39</sup>. Διαγνωστικά εργαλεία αξιολόγησης χρησιμοποιούνται όπως το Διαγνωστικό Πρόγραμμα Παρακολούθησης Αυτισμού (ADOS) και Διαγνωστική Συνέντευξη Αυτισμού (ADI)<sup>39-41</sup>.

**Πίνακας 4.** Κριτήρια διάγνωσης Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5).<sup>2,3</sup>

	<b>Κοινωνική επικοινωνία</b>	<b>Περιορισμένη επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά</b>
<b>Κριτήρια</b>	Επίμονα ελλείματα στην κοινωνική επικοινωνία και την αλληλεπίδραση σε διαφορετικά περιβάλλοντα με βάση την εξέταση ή από τη λήψη ιστορικού, τα οποία δεν οφείλονται σε γενικευμένη αναπτυξιακή καθυστέρηση και εκδηλώνονται και με τα τρία από τα ακόλουθα:	Περιορισμένες επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές ενδιαφέροντα και δραστηριότητες όπως εκδηλώνονται τουλάχιστον με δύο από τους παρακάτω τρόπους:
<b>Συμπτώματα και παραδείγματα</b>	Ελλείματα κοινωνικής και συναισθηματικής αμοιβαίας αλληλεπίδρασης και αδυναμία κοινωνικής προσέγγισης και συζήτησης. Ελλείματα σε μη λεκτικές κοινωνικές συμπεριφορές που χρησιμοποιούνται για κοινωνικές αλληλεπιδράσεις όπως έλλειψη βλεμματικής επαφής, δυσκολία στην χρήση χειρονομιών, εκφράσεων προσώπου και μη λεκτικής επικοινωνίας. Ελλείματα στην ανάπτυξη και διατήρηση διαπροσωπικών σχέσεων, που κυμαίνονται από δυσκολίες προσαρμογής της συμπεριφοράς προκειμένου να ενταχθεί σε διάφορα κοινωνικά πλαίσια και να δημιουργήσει φιλικές σχέσεις μέχρι την πλήρη απροθυμία για νέες κοινωνικές γνωριμίες.	Επαναλαμβανόμενος στερεότυπος λόγος, στερεότυπες κινήσεις ή χρήση αντικειμένων.  Υπερβολική προσκόλληση σε δραστηριότητες της καθημερινότητας, τελετουργικά πρότυπα λεκτικής ή μη λεκτικής συμπεριφοράς ή έντονη αντίσταση στην αλλαγή.  Ιδιαίτερα εντοπισμένα και περιορισμένα ενδιαφέροντα.  Υπερ/Υπο αντιδραστικότητα σε αισθητήρια ερεθίσματα ή ασύνηθες ενδιαφέρον σε αισθητηριακά ερεθίσματα του περιβάλλοντος.
<b>Ειδικότερα</b>	<p>Τα συμπτώματα πρέπει να υπάρχουν κατά την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο. Τα συμπτώματα προκαλούν σημαντικά προβλήματα σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς και άλλους τομείς της καθημερινής ζωής, περιορίζοντας σε σημαντικό βαθμό την καθημερινή ζωή του παιδιού.</p> <p>Το χρονικό διάστημα στο οποίο θα γίνει εμφανής η αδυναμία κοινωνικών αλληλεπιδράσεων εξαρτάται από τα ατομικά χαρακτηριστικά του παιδιού καθώς και από το κοινωνικό περιβάλλον του.</p> <p>Οι εκδηλώσεις της ΔΑΦ ποικίλλουν ανάλογα με την βαρύτητα της αυτιστικής κατάστασης, το νευροαναπτυξιακό επίπεδο και την ηλικία του παιδιού. Μπορεί να συνυπάρχει ή και όχι διανοητική καθυστέρηση. Μπορεί να συνυπάρχει ή και όχι γλωσσική δυσλειτουργία. Μπορεί να συσχετίζεται με κάποιο γνωστό ιατρικό, γενετικό ή περιβαλλοντικό παράγοντα. Μπορεί να συσχετίζεται με κάποια άλλη νευροαναπτυξιακή διαταραχή, πνευματική ή γνωσιακή-συμπεριφοριστική διαταραχή</p>	

## **Επιδημιολογικά στοιχεία και θεραπευτικές παρεμβάσεις της ΔΑΦ**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) 1:160 παιδιά γεννιέται στο φάσμα του αυτισμού ενώ πρόσφατη αμερικανική μελέτη εκτιμά πως το ποσοστό αυτό είναι 1:68 παιδιά<sup>42</sup>. Η διαταραχή αυτή είναι 3-4 φορές συχνότερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια. Τα κορίτσια παρουσιάζουν λιγότερο εμφανή συμπτώματα και εκδηλώσεις συγκριτικά με τα αγόρια<sup>43</sup>. Το 50% των γονέων εκτιμάται πως παρατηρεί την παράξενη συμπεριφορά του παιδιού τους για πρώτη φορά στην ηλικία των 18 μηνών ενώ ένα μεγαλύτερο ποσοστό στην ηλικία των 24 μηνών<sup>44,45</sup>.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΔΑΦ είναι πολύ περιορισμένες λόγω της μεγάλης ετερογένειας που παρουσιάζει η κλινική εικόνα των ατόμων καθώς και της διαφορετικής τους βαρύτητας<sup>46</sup>. Η βασική και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική φαίνεται αυτή των συμπεριφορικών παρεμβάσεων από τα πρώτα κιόλας παιδικά χρόνια, μέσα από συνεδρίες με εξειδικευμένα άτομα<sup>47</sup>. Η Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration-FDA) έχει εγκρίνει δύο φαρμακευτικά προϊόντα τη ρισπεριδόνη και την αριπιπραζόλη, για τη θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ASD. Τα δύο αυτά αντιψυχωσικά εγκρίθηκαν το 2006 και το 2009 αντίστοιχα για την συμπτωματική θεραπεία της ευερεθιστότητας, συμπεριλαμβανομένης της επιθετικότητας και του αυτοτραυματισμού<sup>48</sup>.

Σημαντικό πλήθος μελετών έχει παρατηρήσει πως η ΔΑΦ συχνά συνυπάρχει με άλλες παθήσεις όπως, νευρολογικές-νευροαναπτυξιακές (επιληψία, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, μαθησιακές δυσκολίες, οζώδης σκλήρυνση), γενετικές (σύνδρομο εύθραυστου Χ, σύνδρομο Landau-Kleffner, σύνδρομο Williams, σύνδρομο Tourette, ψυχιατρικές (κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχή ύπνου)<sup>49</sup>.

## **Αιτιοπαθογένεια διαταραχής αυτιστικού φάσματος**

Η ακριβής αιτιοπαθογένεια της ΔΑΦ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και θεωρείται πολυπαραγοντική με γενετικούς, περιγεννητικούς καθώς και περιβαλλοντικούς παράγοντες να συμβάλλουν στην εμφάνιση της στα παιδιά<sup>5</sup>. Σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες, μελέτες σε δίδυμα δείχνουν υψηλά ποσοστά κληρονομικότητας που ξεπερνούν το 80%<sup>50</sup>. Η κληρονομικότητα αυτή παρουσιάζεται στο πλαίσιο της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς τα μονοζυγωτικά δίδυμα δεν παρουσιάζουν ποτέ 100% συμφωνία ως προς την εμφάνιση ΔΑΦ<sup>51</sup>. Οι de novo μεταλλάξεις ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων παίζουν εξέχοντα ρόλο στην αιτιοπαθογένεια με σχεδόν 40.000 γονίδια που κωδικοποιούν ρυθμιστικές και λειτουργικές πρωτεΐνες να συμμετέχουν στους μοριακούς μηχανισμούς εμφάνισης διαταραχών αυτιστικού φάσματος. Η γενωμική αποτύπωση, οι επιγενετικές μεταβολές όπως η μεθυλίωση, η καρβοξυλίωση και η αποκαρβοξυλίωση του γενετικού κώδικα αποτελούν από τους πιο συχνά μελετώμενους μηχανισμούς που συμβάλουν στην ανάπτυξη νευροαναπτυξιακών διαταραχών<sup>52,53</sup>. Μεγάλος αριθμός μελετών κατάφερε να συσχετίσει συγκεκριμένες αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν στις παρακάτω χρωμοσωμικές περιοχές 1q21, 2q37, 7q11.23, 15q11-13, 16p11.2, 17p11.2, 22q11.2 και 22q13 με την εμφάνιση της διαταραχής του αυτισμού. Οι γενωμικές αυτές διαταραχές υπολογίζεται πως εντοπίζονται σε τουλάχιστον 10% του ποσοστού των αυτιστικών ατόμων μετά από υψηλής ευκρίνειας ανάλυση ολόκληρου του γενετικού υλικού με τεχνολογίες βασισμένες σε μικροσυστοιχίες γονιδίων<sup>54</sup>. Ακόμη αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να μελετηθεί ο λεγόμενος «άξονας εγκεφάλου-εντέρου» προκειμένου να αποκαλυφθεί ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην μεταγεννητική ανάπτυξη και ωρίμανση του ανοσοποιητικού και ενδοκρινικού συστήματος ελέγχου του κεντρικού νευρικού συστήματος, της εγκεφαλικής λειτουργίας και συμπεριφοράς<sup>55</sup>. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν παρατηρήσει στο μικροβίωμα αυτιστικών ατόμων υποσυγκέντρωση *Firmicutes* βακτηρίων, *Actinobacteria* και συγκεκριμένα το γένος *Bifidobacteria* ενώ υψηλή είναι η συγκέντρωση *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Propionibacterium* και *Clostridium*<sup>46,56,57</sup>.



Εξίσου σημαντική φαίνεται πως είναι και η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση δυσλειτουργίας στον αναπτυσσόμενο ανθρώπινο εγκέφαλο είτε μέσω αλλοιώσεων του γονιδιώματος είτε με απευθείας τοξική επίδραση<sup>58</sup>. Η Εθνική Αμερικανική Εταιρεία Επιστημών (NAS) εκτιμά πως το 3% όλων των νευρο-συμπεριφορικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της ΔΑΦ προκαλούνται άμεσα από την έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες και ότι ένα 25% προκαλείται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιβαλλοντικών και κληρονομικών γενετικών παραγόντων<sup>59</sup>. Τα τελευταία χρόνια, 80.000 νέες συνθετικές χημικές ουσίες έχουν ανακαλυφθεί από τις οποίες μόνο το 20% έχουν μελετηθεί για πιθανή συσχέτιση με τη ΔΑΦ<sup>60,61</sup>. Έτσι πολλές τοξικές ουσίες όπως φυτοφάρμακα, πολυχλωριωμένα διφαινύλια, διαλύτες, τολουόλιο, τοξικά απόβλητα και βαρέα μέταλλα όπως ο υδράργυρος, ο μόλυβδος και το αρσενικό δρουν νευροτοξικά στον αναπτυσσόμενο ανθρώπινο εγκέφαλο δημιουργώντας νευροαναπτυξιακές διαταραχές<sup>62-64</sup>. Επιπλέον η δυσλειτουργική ανοσολογική δραστηριότητα τόσο εκ γενετής όσο και επίκτητη καθώς και το οξειδωτικό στρες φαίνεται να συμβάλλουν στους μηχανισμούς ανάπτυξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης και της ΔΑΦ. Διαταραχές στην ανοσορυθμιστική λειτουργία καθώς και το οξειδωτικό στρες φαίνεται να συμβάλλουν στους παθογενετικούς μηχανισμούς εμφάνισης ΔΑΦ<sup>65</sup>. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν επισημάνει τις χαμηλές τιμές συγκέντρωσης γλουταθειόνης με τις ταυτόχρονες υψηλές τιμές οξειδωμένης γλουταθειόνης που παρατηρούνται στα άτομα με αυτισμό και τη συσχέτιση τους με τη σοβαρότητα της ΔΑΦ. Επιπλέον διερευνάται η συσχέτιση της χαμηλής συγκέντρωσης φολλικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο λόγω του άλφα αυτοαντισώματος του υποδοχέα του φολλικού ή της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας με τα χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης<sup>66-69</sup>. Μελέτες σε άτομα με αυτισμό έχουν αναφέρει ενδείξεις ανοσοανεπάρκειας και φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής των γονιδίων του ανοσοποιητικού συστήματος με αυξημένες συγκεντρώσεις του παράγοντα άλφα νέκρωσης όγκου (TNF-α) σε λεμφοκύτταρα και αμνιακό υγρό, αυξημένες συγκεντρώσεις ανοσοποιητικών πρωτεϊνών στο πλάσμα όπως κυτοκίνες, χημειοκίνες, ιντερλευκίνες, μορίων προσκόλλησης και αυξητικών

παραγόντων<sup>70-72</sup>. Η μητρική περιγεννητική λοίμωξη από βακτήρια και ιούς φαίνεται πως οδηγεί σε πρώιμη ανοσορρύθμιση η οποία μπορεί να εμπλέκεται με τη σειρά της στην εμφάνιση αυτισμού<sup>73</sup>. Επιπλέον παρατηρείται πως παράγοντες όπως η ηλικία και προβλήματα υγείας των γονέων, οι περιγεννητικές κακώσεις, το χαμηλό βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης, ο πρόωρος τοκετός και ο τρόπος σύλληψης του εμβρύου εμφανίζουν συσχέτιση με την εμφάνιση ΔΑΦ<sup>74</sup>. Πολλές μελέτες είναι σε μεγάλο βαθμό καθυστερημένες όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες με επαρκή στοιχεία όπως αυτή των Christine Fountain και συν.<sup>4</sup> που πραγματοποίησαν στην Καλιφόρνια μια μελέτη κοορτής με 5.926.251 βρέφη και κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι μητέρες ηλικίας 20-34 χρονών που κυοφορούν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζουν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Επιπλέον έρευνες που θα μελετήσουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνικής και του κινδύνου εμφάνισης αυτισμού προκειμένου να διασαφηνίσουν τα μέχρι στιγμής αντικρουόμενα αποτελέσματα αναμένονται, καθώς τα παρατηρούμενα ποσοστά αυτιστικών παιδιών διαγράφουν ανοδική πορεία. Η κατανόηση των αιτιών της ΔΑΦ αποτελεί σημαντικό στόχο καθώς θα συμβάλλει στην εξάλειψη ακόμη και του μικρού αλλά σημαντικού παρατηρούμενου ποσοστού γέννησης παιδιών με διαταραχές αυτιστικού φάσματος<sup>4,6</sup>.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# **ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΣΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ**

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διενέργεια συστηματικής βιβλιογραφικής αναζήτησης καθώς και η ποιοτική ανάλυση και παρουσίαση (ανασκόπηση), καθώς και η ποσοτική ανάλυση και παρουσίαση (μετα-ανάλυση) όλων των δημοσιευμένων κλινικών δεδομένων που αφορούν στη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος<sup>75,76</sup>.

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η διενέργεια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έγινε με βάση τις αρχές του Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement (PRISMA)<sup>77</sup>.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε, βασίστηκε στους εξής κεντρικούς άξονες:

- Αρχικά επιλέχθηκαν οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση της υπό αξιολόγησης βιβλιογραφίας σε προκαθορισμένες βάσεις δεδομένων.
- Στη συνέχεια ορίστηκαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (inclusion- exclusion criteria) που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των μελετών (π.χ. είδος και χαρακτηριστικά μελετών, χαρακτηριστικά παρέμβασης, χαρακτηριστικά πληθυσμού, μονάδα μέτρησης αποτελέσματος που επιδιώκεται να αξιολογηθεί, χρονικοί περιορισμοί, γλώσσα κ.ά.). Η στρατηγική ηλεκτρονικής αναζήτησης των μελετών στις προεπιλεγμένες βάσεις δεδομένων με συνδυαστική χρήση των λέξεων-κλειδιά και συνωνύμων τους περιγράφεται λεπτομερώς στο παράρτημα 1.

- Έγινε η επιλογή των κατάλληλων μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, σε δύο διαδοχικά και προσχεδιασμένα στάδια. Η βιβλιογραφική αναζήτηση ήταν συστηματική και αναλυτική και για αυτό τον σκοπό σχεδιάστηκε το διάγραμμα ροής που απεικονίζει την εξέλιξη της αναζήτησης από τον αρχικό συνολικό αριθμό μελετών στον τελικό καταληκτικό αριθμό αυτών (Εικόνα 1).

- Έπειτα, οι απαραίτητες και σχετικές με την διεξαχθείσα μελέτη πληροφορίες εξήχθησαν και ομαδοποιήθηκαν βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων και πεδίων ώστε να είναι απλοποιημένη και ευνόητη η σύγκρισή τους.

- Τέλος, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των παραπάνω δεδομένων, η σύγκριση μεταξύ τους, ο συνδυασμός και η ανάλυσή τους με απώτερο στόχο την διεξαγωγή τελικών συμπερασμάτων.

Για την εκπόνηση μιας έγκυρης, συστηματικής, τεκμηριωμένης και σωστά δομημένης μελέτης τα παραπάνω βήματα σχεδιασμού και υλοποίησης συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων είναι απαραίτητα.

### **Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών**

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus και για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν τόσο λέξεις-κλειδιά σε μορφή ελεύθερων όρων όσο και οι σχετικοί όροι ταξινόμησης των βιβλιογραφικών βάσεων (Medical Subject Headings, MeSH), όπου αυτοί ήταν διαθέσιμοι. Οι λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν, διαχωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, σε αυτές που αφορούν στο είδος της παρέμβασης (έκθεσης) και το αποτέλεσμα της παρέμβασης (έκβασης). Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

<b>Πίνακας 5. Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση.</b>	
<b>Έκθεση</b>	<b>Έκβαση</b>
<i>in vitro fertilization</i>	<i>autism</i>
<i>fertilization</i>	<i>autistic</i>
<i>infertility</i>	<i>Asperger syndrome</i>
<i>Assisted reproductive technologies</i>	<i>Rett syndrome</i>
<i>intracytoplasmic sperm injection</i>	<i>Developmental disorder</i>

Ο συνδυασμός των λέξεων έγινε με τη χρήση των όρων "and", "or". Οι συνώνυμες λέξεις-κλειδιά της κάθε ομάδας συνδυάστηκαν μεταξύ τους με τον λογικό τελεστή "OR" ενώ μεταξύ τους οι ομάδες συνδυάστηκαν με τον λογικό τελεστή "AND". Επίσης, στο τέλος της αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν και τα φίλτρα της γλώσσας (English) και του υπό εξέταση πληθυσμού (humans), ενώ δεν τέθηκε κάποιος περιορισμός ως προς την χρονολογία δημοσίευσης.

### **Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών**

Όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές συγκεντρώθηκαν με τη βοήθεια προσχεδιασμένης φόρμας σε λογιστικά φύλλα του Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Washington, U.S.A.). Η αξιολόγηση βασίστηκε στα προεπιλεγμένα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 6.

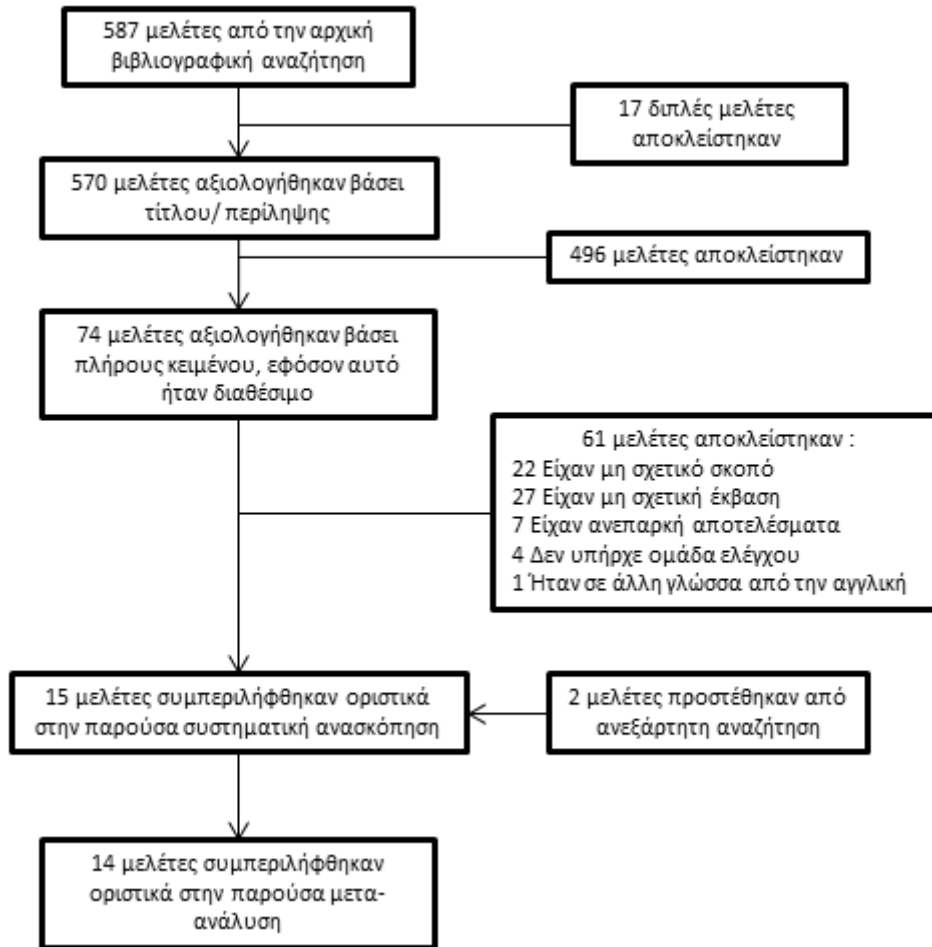
<b>Πίνακας 6. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού.</b>		
	<b>Κριτήρια ένταξης</b>	<b>Κριτήρια αποκλεισμού</b>
<b>Ορισμός</b>	υποβοηθούμενες αναπαραγωγικές τεχνικές (in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection)	φυσική σύλληψη
<b>Μελέτες</b>	πασχόντων-μαρτύρων (case-control), κοορτής (cohort)	χωρίς ομάδα ελέγχου
<b>Έκβαση</b>	διαταραχές αυτιστικού φάσματος	οτιδήποτε άλλο
<b>Γλώσσα</b>	αγγλική	οποιαδήποτε άλλη

## **Επιλογή μελετών**

Δύο ερευνητές ανεξάρτητα έλεγξαν τις καταγραφές που προέκυψαν μετά από την αναζήτηση και την απόρριψη των διπλών εγγραφών βάσει των προεπιλεγμένων κριτηρίων ενώ η αξιολόγηση ολοκληρώθηκε σε δύο στάδια. Επιπρόσθετα, ένας τρίτος ανεξάρτητος ερευνητής συνέβαλε στην αξιολόγηση των μελετών με σκοπό την επίλυση τυχόν διαφορών μεταξύ των δύο ερευνητών. Αρχικά οι ερευνητές προχώρησαν στην αξιολόγηση των μελετών βάσει τίτλου/περίληψης ως προς την καταλληλότητά τους προκειμένου να ενταχθούν στην ανασκόπηση. Επομένως μελέτες στις οποίες ο τίτλος ή η περίληψη δεν ήταν σχετικά με το θέμα της ανασκόπησης, εξαιρέθηκαν. Εν συνεχεία, οι αποκλεισμένες μελέτες διακρίθηκαν σε δύο βασικές κατηγορίες, σε εκείνες στις οποίες ο τίτλος ή/και η περίληψη ήταν ευδιάκριτα μη σχετικά με το θέμα της ανασκόπησης και σε εκείνες οι οποίες ήταν σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης αλλά απορρίφθηκαν λόγω ενός ή περισσότερων κριτηρίων (π.χ. λόγω γλώσσας, είδους μελέτης, είδους παρέμβασης κ.ά.).

Στις περιπτώσεις εκείνες που οι πληροφορίες των τίτλων/περιλήψεων των συγκεκριμένων μελετών δεν ήταν επαρκείς για να ληφθεί η τελική απόφαση, οι μελέτες αυτές πέρασαν στο δεύτερο στάδιο της αξιολόγησης. Στο δεύτερο στάδιο αξιολόγησης πέρασαν και οι μελέτες των οποίων οι τίτλοι ή/και οι περιλήψεις πληρούσαν τα προεπιλεγμένα κριτήρια. Εν συνεχεία, αναζητήθηκαν και αξιολογήθηκαν τα πλήρη κείμενα των μελετών. Μελέτες που δεν διέθεταν πλήρες κείμενο ή που χαρακτηρίστηκαν από ελλειπίες πληροφορίες ή δεν ήταν σαφής η σχετικότητά τους με το θέμα της ανασκόπησης ή δεν πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας και κατά το στάδιο αξιολόγησης του πλήρους κειμένου, αποκλείστηκαν.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την αξιολόγηση και επιλογή των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση, με τα αποτελέσματα κάθε σταδίου ξεχωριστά, παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης**

### **Εξαγωγή Δεδομένων**

Η εξαγωγή των δεδομένων είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα απαραίτητα και σχετικά με την παρούσα μελέτη δεδομένα συλλέγονται και ομαδοποιούνται, βάσει μιας τυποποιημένης φόρμας εξαγωγής δεδομένων από δύο ανεξάρτητους μελετητές. Η εξαγωγή των δεδομένων οφείλει να είναι όσο το δυνατόν αμερόληπτη και αξιόπιστη, παρόλα αυτά υπόκειται στην υποκειμενική ανθρώπινη κρίση. Για αυτόν τον λόγο, η συμβολή ενός τρίτου μελετητή κρίθηκε απαραίτητη ως προς την διευκρίνιση πιθανών αντιφάσεων μεταξύ των δύο αρχικών μελετητών.



Η συγκεκριμένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την παρούσα μελέτη, σχεδιάστηκε με σκοπό την κωδικοποίηση των απαιτούμενων πληροφοριών των υπό εξέταση μελετών. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συνοχή των δεδομένων που αποσπάστηκαν ούτως ώστε να διασφαλιστεί ότι οι μελετητές ερμήνευσαν τις πληροφορίες με τον ίδιο τρόπο, ελαχιστοποιώντας έτσι τυχόν λάθη κατά τη διαδικασία αυτή.

Η εξαγωγή των δεδομένων των μελετών αφορούσε τις εξής πληροφορίες:

- ✓ γενικά χαρακτηριστικά μελέτης (συγγραφέας, έτος δημοσίευσης μελέτης, χώρα)
- ✓ είδος μελέτης (ασθενών-μαρτύρων, κοορτής)
- ✓ χρονική περίοδος των μελετών
- ✓ έκθεση (ART, IVF, IO, ICSI κ.ά.)
- ✓ χαρακτηριστικά πληθυσμού (όλοι οι απόγονοι, τελειόμηνα νεογνά, πρόωρα νεογνά, απόγονοι απλών κυήσεων, απόγονοι πολύδυμων κυήσεων, άρρεν νεογνά, θήλυ νεογνά)
- ✓ μονάδες μέτρησης αποτελεσμάτων (RRs, ORs και CIs 95%)
- ✓ αποτελέσματα (αυτιστικό φάσμα, αυτισμός, σύνδρομο Asperger, παιδικός αυτισμός)
- ✓ παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα (ηλικία, φύλο, φυλή, κοινωνικοοικονομική κατάσταση κ.ά.)

### **Ανασκόπηση - Ποιοτική Σύνθεση Δεδομένων**

Η ανασκόπηση – ποιοτική σύνθεση των δεδομένων περιλαμβάνει τη συγκέντρωση, τον συνδυασμό και τη σύνοψη των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Οι απαιτούμενες πληροφορίες αποσπάστηκαν από τις πρωτογενείς μελέτες με ποιοτικό και συστηματικό τρόπο, βάσει του ερευνητικού ερωτήματος και των προεπιλεγμένων κριτηρίων.

## **Μετα-ανάλυση - Ποσοτική Σύνθεση Δεδομένων**

Η μετα-ανάλυση – ποσοτική σύνθεση των δεδομένων έγινε με το STATA 13<sup>78</sup>.

Έγινε έλεγχος για ετερογένεια των μελετών με  $I^2$  test. Τιμές  $I^2$  30-60% θεωρήθηκαν ως ενδιάμεσου βαθμού, ενώ τιμές  $>75\%$ , ( $p<0.10$ ) θεωρήθηκαν ως υψηλού βαθμού ετερογένεια<sup>79</sup>. Η κύρια ανάλυση καθώς και οι επιμέρους αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων (Random Effect Model) λόγω της ανομοιογένειας των χαρακτηριστικών των μελετών<sup>80</sup>. Η διερεύνηση της ετερογένειας έγινε προχωρώντας σε ανάλυση σε υποομάδες σύμφωνα με τη γεωγραφική προέλευση και τον τύπο μελέτης, ενώ στις περιπτώσεις που δεν υπήρξε σημαντική μείωση της ετερογένειας προχωρήσαμε σε περαιτέρω διερεύνηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών γραφικά, χρησιμοποιώντας το Galbraith plot<sup>81,82</sup>. Επιπλέον διεξήγαμε ανάλυση ευαισθησίας, αφαιρώντας κάθε φορά μία μελέτη προκειμένου να προσδιορίσουμε τη σχετική επίδραση της κάθε μελέτης στο συνολικό μέγεθος αποτελέσματος<sup>82</sup>.

Έγινε έλεγχος για σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) σχεδιάζοντας το funnel plot και χρησιμοποιώντας το Egger test. Στο Egger test, όταν  $p<0.05$  υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης<sup>83</sup>. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική μέθοδος “trim and fill” για την εκτίμηση του αριθμού των υποθετικών μη αδημοσίευτων μελετών που έλλειπαν λόγω πιθανών σφαλμάτων δημοσίευσης και εφαρμόστηκε η εντολή σύνταξης metrim του προγράμματος STATA<sup>84</sup>.

## **ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ**

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και εκτελέστηκε σύμφωνα με τις ηθικές αρχές του Κώδικα της Νυρεμβέργης, της Διακήρυξης του Ελσίνκι, καθώς και του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας της Ελληνικής Νομοθεσίας (Ν.3418/05)<sup>85-87</sup>.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης με θέμα: «Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με το αυτιστικό φάσμα στους απογόνους. Συστηματική

Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση» κατέληξε σε 570 μελέτες, μετά και τον αποκλεισμό των διπλών μελετών. Από αυτές, 496 μελέτες αποκλείστηκαν κατά τη διαδικασία της πρώτης αξιολόγησης βάσει τίτλου/ περίληψης. Από τις 74 μελέτες που αξιολογήθηκαν και βάσει πλήρους κειμένου, οι 13 πληρούσαν τα κριτήρια προκειμένου να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Προστέθηκαν 2 ακόμη μελέτες ύστερα από ανεξάρτητη αναζήτηση. Από τις 15 τελικές μελέτες, οι 14 κρίθηκαν κατάλληλες για να ενταχθούν στη μετα-ανάλυση των δεδομένων. Η στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας παρουσιάζεται λεπτομερώς στο διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης (Εικόνα 1)

### **Χαρακτηριστικά μελετών**

Από τις τελικές μελέτες, 7 μελέτες ήταν κοορτής<sup>4,88-93</sup> και 8 μελέτες ήταν ασθενών-μαρτύρων<sup>94-101</sup> (Πίνακας 7). Αναφορικά με τη χώρα στην οποία πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες βρέθηκε ότι 6 μελέτες διεξήχθησαν στην Ευρώπη<sup>88,91-95</sup>, 5 στις ΗΠΑ<sup>4,89,96,97,99</sup>, 2 στο Ισραήλ<sup>90,101</sup>, 1 στην Ιαπωνία<sup>100</sup> και 1 στην Τουρκία<sup>98</sup>. Σχετικά με τον τύπο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προέκυψε ότι 8 μελέτες εξέτασαν ως έκθεση όλα τα είδη υποβοηθούμενης γονιμοποίησης, 7 μελέτες εξέτασαν την εξωσωματική γονιμοποίηση, ενώ 3 μελέτες εξέτασαν μόνο την εξωσωματική σε συνδυασμό με την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος ή την επαγόμενη ωορρηξία<sup>92,100,101</sup>.

### **Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών**

Η αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μη τυχαιοποιημένων μελετών που συμμετείχαν στην μετα-ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης *Newcastle-Ottawa quality assessment scale*. Το ανώτερο σκορ με το οποίο μπορεί να βαθμολογηθεί μία μελέτη είναι το 9. Μια μελέτη με σκορ πάνω από 7 χαρακτηρίζεται ως υψηλού βαθμού μεθοδολογικής ποιότητας, ενώ με σκορ 4-7 ενδιάμεσου βαθμού και 0-3 χαμηλού βαθμού<sup>102</sup>. Από τις τελικές μελέτες, 6 μελέτες κρίθηκαν ως υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας<sup>88,91,92,94-96</sup>, 5 μελέτες ως ενδιάμεσης<sup>4,89,90,93,99</sup> και 4 ως χαμηλής<sup>97,98,100,101</sup>.

**Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά μελετών.**

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Χρονικό διάστημα	Τύπος υποβοηθούμενης σύλληψης	Έκβαση	Αξιολόγηση μεθοδολογίας*
Sandin S. 2013 <sup>88</sup>	Sweden	Cohort	1982-2007	IVF	Autistic disorder	9
Fountain C. 2015 <sup>4</sup>	USA	Cohort	1997-2007	ART	Autism	6
Lehti V. 2013 <sup>94</sup>	Finland	Case-Control	1991-2005	IVF	ASD	8
Maimburg R.D. 2007 <sup>95</sup>	Denmark	Case-Control	1990-1999	ART	Infantile Autism	8
Diop H. 2019 <sup>89</sup>	USA	Cohort	2004-2010	ART	ASD	6
Davidovitch M. 2018 <sup>90</sup>	Israel	Cohort	1999-2008	IVF	ASD	5
Schieve L.A. 2017 <sup>96</sup>	USA	Case-Control	NM	ART	ASD	7
Svahn M.F. 2015 <sup>91</sup>	Denmark	Cohort	1969-2006	ART	ASD	8
Kamowski- Shakibai M.T. 2015 <sup>97</sup>	USA	Case-Control	NM	ART	ASD	2
<b>Özbaran B.</b> 2013 <sup>98</sup>	Turkey	Case-Control	NM	ART	Autism	3
Lyll K. 2012 <sup>99</sup>	USA	Case-Control	NM	ART	ASD	6
<b>Hvidtjørn D.</b> 2011 <sup>92</sup>	Denmark	Cohort	1995-2003	IVF or OI	ASD	7
Klemetti R. 2006 <sup>93</sup>	Finland	Cohort	1996-1999	IVF	More than ASD	6
Shimada T. 2012 <sup>100</sup>	Japan	Case-Control	2006-2009	IVF/ ICSI	ASD	2
Zachor D.A. 2011 <sup>101</sup>	Israel	Case-Control	1995-2002	IVF and ICSI	ASD	2

\* Assessment tool: Newcastle-Ottawa quality assessment scale.<sup>102</sup>

Οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησαν τις συσχετίσεις που θέλουμε να διερευνήσουμε έχοντας λάβει υπόψη διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας, ηλικία κύησης, συνήθειες και παθολογία μητέρας (Πίνακας 8). Οι σχετικοί λόγοι (ORs), που υπολογίζονται στις συγχρονικές, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες και οι σχετικοί κίνδυνοι (RRs), που υπολογίζονται σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες εκτός από τις αναδρομικές, εμφανίζουν μικρές αριθμητικές διαφορές, εκτός και αν παρατηρείται μεγάλη παρέκταση. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος αυτισμού ήταν χαμηλός, οι σχετικοί κίνδυνοι και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95%CI) χρησιμοποιήθηκε ως συνοπτικό στατιστικό στοιχείο για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και του κινδύνου εμφάνισης αυτισμού στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσή μας<sup>103,104</sup>.

<b>Πίνακας 8. Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης αυτιστικής διαταραχής απογόνων από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σχέση με τους απογόνους από φυσιολογική σύλληψη.</b>					
<b>Συγγραφέας (Έτος)</b>	<b>Χώρα</b>	<b>Ομάδα παρέμβασης/ Ασθενείς N (%)</b>	<b>Ομάδα ελέγχου/ Μάρτυρες N (%)</b>	<b>Crude RR (95% CI)</b>	<b>Adjusted RR (95% CI)</b>
<b>Όλοι οι απόγονοι</b>					
Sandin S. 2013	Sweden	30959	2510166	1.22 (1.01-1.49)	1.14 (0.94-1.39) <sup>a</sup>
Fountain C. 2015	USA	48865	5877386	1.79 (1.63-1.95)	1.713 (1.551-1.892) <sup>b</sup>
Lehti V. 2013	Finland	4164	16353	1.1 (0.8-1.5)	0.9 (0.7-1.3) <sup>c</sup> *
Maimburg R.D. 2007	Denmark	473	473	0.41 (0.19-0.89)	0.37 (0.14-0.98) <sup>d</sup> *
Diop H. 2019	USA	10147	441898	1.20 (1.00-1.45)	1.08 (0.89-1.31) <sup>e</sup> *
Schieve L.A. 2017	USA	26	30	1.3 (0.7-2.2)	1.3 (0.7-2.4) <sup>f</sup> *
Svahn M.F. 2015	Denmark	124269	2288452	NM	1.06 (0.99-1.13) <sup>g</sup>
Kamowski-Shakibai M.T. 2015	USA	8	5	1.73 (0.33-9.08)*	NM
<b>Özbaran B. 2011</b>	Turkey	3	67	0.49 (0.04-5.61)	NM
Lyall K. 2012	USA	12	463	1.31 (0.69-2.48)	0.85 (0.40-1.78) <sup>h</sup> *
<b>Hvidtjørn D. 2009</b>	Denmark	33139	555828	1.25 (1.09-1.43)	1.13 (0.97-1.31) <sup>i</sup>
Klemetti R. 2006	Finland	3737	188298	1.18 (0.98-1.41)	1.18 (0.98-1.41) <sup>j</sup> *
Shimada T. 2012	Japan	467	100118	1.84 (1.18-2.85)	NM
Zachor D.A. 2011	Israel	285	53080	2.78 (1.81-4.27)	NM
<b>Πρώωρα νεογνά</b>					
Sandin S. 2013	Sweden	5942	143688	NM	1.10 (0.78-1.54) <sup>a</sup>
Diop H. 2019	USA	NM	NM	1.57 (1.41-1.75)	1.31 (1.17-1.47) <sup>e</sup> *
<b>Τελειόμηνα νεογνά</b>					
Sandin S. 2013	Sweden	25017	2366478	NM	1.00 (0.79-1.28) <sup>a</sup>
Schieve L.A. 2017	USA	NM	NM	NM	1.5 (0.7-3.2) <sup>f</sup> *
<b>Απόγονοι απλών κυήσεων</b>					
Sandin S. 2013	Sweden	22228	2455493	0.96 (0.74-1.26)	0.89 (0.68-1.17) <sup>a</sup>
Lehti V. 2013	Finland	NM	NM	1.2 (0.9-1.7)	1.0 (0.7-1.5) <sup>c</sup> *
Schieve L.A. 2017	USA	NM	NM	NM	0.6 (0.2-1.8) <sup>f</sup> *
Klemetti R. 2006	Finland	2930	186216	1.03 (0.82-1.29)	1.03 (0.82-1.30) <sup>j</sup> *
<b>Πρώωρα νεογνά απλών κυήσεων</b>					
Sandin S. 2013	Sweden	1844	120702	NM	0.71 (0.34-1.50) <sup>a</sup>
<b>Τελειόμηνα νεογνά απλών κυήσεων</b>					
Sandin S. 2013	Sweden	20384	2334791	NM	0.89 (0.67-1.19) <sup>a</sup>
<b>Απόγονοι πολλαπλών κυήσεων</b>					
Klemetti R. 2006	Finland	807	2084	0.91 (0.57-1.45)	0.95 (0.59-1.52) <sup>j</sup> *
<b>Άρρεν απόγονοι</b>					
Davidovitch M. 2018	Israel	975	107573	1.00 (0.62-1.06)	0.704 (0.375- 1.323) <sup>f</sup>
<b>Hvidtjørn D. 2009</b>	Denmark	NM	NM	1.18 (1.01-1.37)	1.07 (0.91-1.27) <sup>i</sup>
<b>Θήλυ απόγονοι</b>					
<b>Hvidtjørn D. 2009</b>	Denmark	NM	NM	1.55 (1.14-2.10)	1.32 (0.93-1.88) <sup>i</sup>

\* Οι εκβάσεις μετρήθηκαν ως λόγοι σχετικών πιθανοτήτων [odds ratio (OR)] μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου/αναφοράς). Επίσης οι εκβάσεις για την κάθε ομάδα εκφράστηκαν ως ποσοστά %. Για κάθε μέτρο σχέσης υπολογίστηκε το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval - CI).

<sup>a</sup> Προσαρμοσμένος για φύλο, ηλικία, έτος γέννησης, πατρική ηλικία, μητρική ηλικία, μητρικό ψυχιατρικό ιστορικό κατά τη γέννηση απογόνων, πατρικό ψυχιατρικό ιστορικό κατά τη γέννηση απογόνων.

<sup>b</sup> Προσαρμοσμένος για έτος γέννησης, φύλο του βρέφους και εκπαίδευση και ιθαγένεια της μητέρας.

<sup>c</sup> Προσαρμοσμένος για μητρική ηλικία, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ηλικία κύησης.

<sup>d</sup> Προσαρμοσμένος για μητρική ηλικία, χώρα προέλευσης μητέρας, πολλαπλότητα, βάρος γέννησης, ηλικία κύησης και γενετικό ελάττωμα.

<sup>e</sup> Προσαρμοσμένος για μητρικά δημογραφικά (μητρική πατρική ηλικία, φυλή, εκπαίδευση, οικογενειακή κατάσταση, ιθαγένεια), ασφάλιση, κάπνισμα, προγεννητική φροντίδα, φύλο, μέθοδος τοκετού, χρόνια και υπέρταση εγκυμοσύνης, κύησης και χρόνιος διαβήτης, ισχιακή προβολή.

<sup>f</sup> Προσαρμοσμένος για μητρική ηλικία κατά τη γέννηση, μητρική εκπαίδευση κατά τη γέννηση, μητρική φυλή-εθνικότητα δείκτη γεννήσεως και φύλο παιδιών.

<sup>g</sup> Προσαρμοσμένος για έτος γέννησης, σειρά γεννήσεων, φύλο, μητρική ηλικία κατά τη γέννηση, πατρική ηλικία κατά τη γέννηση και γενετικό ψυχιατρικό ιστορικό.

<sup>h</sup> Προσαρμοσμένος για μητρική και πατρική ηλικία, φυλή, εισόδημα και σειρά γεννήσεων.

<sup>i</sup> Προσαρμοσμένος για μητρική ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, κάπνισμα, σωματικό βάρος και πολλαπλότητα.

<sup>j</sup> Προσαρμοσμένος για κοινωνικοοικονομική κατάσταση μητέρας.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

### Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος στους απογόνους.

Συνολικά 15 μελέτες εξέτασαν τη συσχέτιση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους<sup>4,88,97-101,89-96</sup>. Οι 13 μελέτες που δεν έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 0,41-2,78 φορές περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος<sup>4,88,99-101,89,92-98</sup>. Σε 10 μελέτες ο έλεγχος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες με κοινούς κατά βάση την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης έδειξε ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού σε 0,37-1,71 φορές χωρίς ωστόσο να τον αρνητικοποιεί<sup>4,88,89,91-96,99</sup>.

Οι Sandin S. και συν. (2013) και Diop H. και συν. (2019) έδειξαν πως τα πρόωρα νεογνά υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,57 φορές περισσότερο κίνδυνο από τα πρόωρα φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος<sup>88,89</sup>. Ο έλεγχος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες με κοινούς κατά βάση την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης δεν φάνηκε να τροποποιεί σημαντικά τη σχέση καθώς ο κίνδυνος βρέθηκε να είναι 1,10-1,31 φορές χωρίς ωστόσο να τον αρνητικοποιεί.

Οι Sandin S. και συν. (2013) και Schieve L.A. και συν. (2017) έδειξαν πως τα τελειόμηνα νεογνά υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1-1,5 φορές περισσότερο κίνδυνο από τα τελειόμηνα φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος ελέγχοντας βασικούς συγχυτικούς παράγοντες όπως την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης<sup>88,96</sup>.

Συνολικά 4 μελέτες εστίασαν στους απογόνους απλών κυήσεων από υποβοηθούμενη γονιμοποίηση<sup>88,93,94,96</sup>. Οι 3 μελέτες που δεν έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, έδειξαν πως οι απόγονοι απλών κυήσεων από υποβοηθούμενη γονιμοποίηση έχουν 0,96-1,2 φορές περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους από φυσιολογική σύλληψη να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος<sup>88,93,94</sup>. Οι 4 μελέτες όμως μετά τον έλεγχο για βασικούς

συγχευτικούς παράγοντες έδειξαν πως ο κίνδυνος είναι 0,6-1,03 φορές, γεγονός που δείχνει πως μειώνεται σε κάποιο βαθμό, αλλά δεν μεταβάλλεται σημαντικά.

Οι Sandin S. και συν. (2013) ελέγχοντας για συγχευτικούς παράγοντες όπως την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης έδειξαν πως τα πρόωρα νεογνά απλών κυήσεων από υποβοηθούμενη γονιμοποίηση έχουν 0,71 φορές περισσότερο κίνδυνο από τα πρόωρα νεογνά απλών κυήσεων από φυσιολογική σύλληψη να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, ενώ τα αντίστοιχα τελειόμηνα έχουν 0,89 φορές περισσότερο κίνδυνο<sup>88</sup>.

Οι Klemetti R. και συν. (2006) έδειξαν πως οι απόγονοι πολύδυμων κυήσεων από υποβοηθούμενη γονιμοποίηση έχουν 0,91 φορές περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους πολύδυμων κυήσεων από φυσιολογική σύλληψη να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Η σχέση αυτή δεν φάνηκε να μεταβάλλεται σημαντικά μετά τον έλεγχο για συγχευτικούς παράγοντες καθώς ο κίνδυνος υπολογίστηκε πως είναι 0,95<sup>93</sup>.

Όσον αφορά στο φύλο, οι Davidovitch M. και συν. (2018) και Hvidtjørn D. και συν. (2009) έδειξαν πως οι άρρεν απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1-1,18 φορές περισσότερο κίνδυνο από τους άρρεν απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, με τον κίνδυνο αυτόν να μειώνεται ελάχιστα σε 0,7-1,07 φορές, μετά τον έλεγχο για συγχευτικούς παράγοντες. Οι Hvidtjørn D. και συν. (2009) έδειξαν πως τα θήλεα έχουν 1,55 φορές περισσότερο κίνδυνο, ενώ μειώνεται στο 1,32 όταν ελέχθησαν συγχευτικοί παράγοντες<sup>90,92</sup>.

## **ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ**

Από τις ανωτέρω συσχετίσεις, λόγω περιορισμένων μελετών (<3), μπόρεσαν να μετα-αναλυθούν μόνο οι ομάδες των μελετών που εξέτασαν την συσχέτιση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους και στους απογόνους απλών κυήσεων.

### **Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους.**

Για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους χρησιμοποιήσαμε 13 μελέτες<sup>4,88,99-101,89,92-98</sup> οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) και 10 μελέτες<sup>4,88,89,91-96,99</sup> που έκαναν έλεγχο για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες με κοινούς κατά βάση την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης (adjusted RRs) [βλ. Πίνακα 9 και 10].

Τα αποτελέσματά της μετα-ανάλυσης της ομάδας των 13 μελετών, οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες, μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,34 φορές (95% ΔΕ: 1,13-1,60) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος [βλ. Πίνακα 9 και Γράφημα 1 (forest plot)].

Από το Γράφημα 1 και 2 φαίνεται πως η μελέτη των Fountain C. και συν.<sup>4</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Η ομάδα αυτή των μελετών δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.257$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 3 (funnel plot)].

Στην ομάδα αυτή από τη σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών προκύπτει υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=80.6\%$ ,  $p<0.001$ ). Για τη διερεύνηση της ετερογένειας διεξήχθη ανάλυση κατά υπο-ομάδες με βάση το είδος των μελετών και τη γεωγραφική περιοχή προέλευσης των μελετών.



## Ανάλυση υποομάδων

### ➤ Είδη μελετών

Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το είδος σχεδιασμού της μελέτης. Την πρώτη ομάδα αποτέλεσαν οι μελέτες που ήταν σχεδιασμένες κοορτής<sup>4,88,89,92,93</sup> και την δεύτερη ομάδα οι μελέτες που ήταν σχεδιασμένες πασχόντων-μαρτύρων<sup>94-101</sup>.

Στην πρώτη ομάδα των μελετών που ήταν σχεδιασμένες κοορτής, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 5 μελέτες<sup>4,88,89,92,93</sup> οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) [βλ. Πίνακα 9].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών, μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,32 φορές (95% ΔΕ: 1,08-1,62) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μη έχοντας λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 9 και Γράφημα 4 (forest plot)].

Από το Γράφημα 4 φαίνεται πως η μελέτη των Fountain C. και συν.<sup>4</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών κοορτής που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή των μελετών παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=89.4\%$ ,  $p<0.001$ ) [βλ. Γράφημα 4 (forest plot)], επιπλέον παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.022$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 5 (funnel plot)].

Στην ομάδα των μελετών που ήταν σχεδιασμένες πασχόντων-μαρτύρων, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 8 μελέτες<sup>94-101</sup>, οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) [βλ. Πίνακα 9].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών, μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,31 φορές (95% ΔΕ: 0,88-1,97) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να

εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μη έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 9 και Γράφημα 6 (forest plot)].

Από το Γράφημα 6 φαίνεται πως η μελέτη των Lethi V. και συν.<sup>94</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών πασχόντων-μαρτύρων που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=71\%$ ,  $p=0.001$ ) [βλ. Γράφημα 6 (forest plot)], ενώ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.588$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 7 (funnel plot)].

#### ➤ Γεωγραφική περιοχή προέλευσης μελετών

Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή προέλευσης των μελετών. Την πρώτη ομάδα αποτέλεσαν οι μελέτες από την Ευρώπη<sup>88,92-95</sup>. Τη δεύτερη ομάδα οι μελέτες από την Αμερική<sup>4,89,96,97,99</sup>, ενώ την τρίτη ομάδα οι μελέτες από την Ασία<sup>98,100,101</sup>.

Στην ομάδα των ευρωπαϊκών πληθυσμών, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 5 μελέτες<sup>88,92-95</sup>, οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) [βλ. Πίνακα 9].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης στην Ευρώπη έχουν 1,16 φορές (95% ΔΕ: 1,00-1,34) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μη έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 9 και Γράφημα 8 (forest plot)].

Από το Γράφημα 8 φαίνεται πως η μελέτη των Hvidtjørn D. και συν.<sup>92</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε ενδιάμεσου βαθμού ετερογένεια ( $I^2=50.8\%$ ,  $p=0.087$ ) [βλ. Γράφημα 8 (forest plot)], ενώ παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.020$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 9 (funnel plot)].

Στην ομάδα των μελετών από την Αμερική, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 5 μελέτες,<sup>4,89,96,97,99</sup> οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) [βλ. Πίνακα 9].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης στην Αμερική έχουν 1,44 φορές (95% ΔΕ: 1,09-1,90) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μη έχοντας λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 9 και Γράφημα 10 (forest plot)].

Από το Γράφημα 9 φαίνεται πως η μελέτη των Fountain C. και συν.<sup>4</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=74.4\%$ ,  $p=0.004$ ) [βλ. Γράφημα 10 (forest plot)], ενώ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.407$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 11 (funnel plot)].

Στις μελέτες που διεξήχθησαν στην Ασία, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχών αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 3 μελέτες<sup>98,100,101</sup>, οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) [βλ. Πίνακα 9].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης στην Ασία έχουν 2,16 φορές (95% ΔΕ: 1,39-3,37) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μη έχοντας λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 9 και Γράφημα 12 (forest plot)].

Από το Γράφημα 12 φαίνεται πως η μελέτη των Zachor D. και συν.<sup>101</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε ενδιάμεσου βαθμού ετερογένεια ( $I^2=37.3\%$ ,  $p=0.203$ ) [βλ. Γράφημα 12 (forest plot)], επιπλέον δεν

παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.512$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 13 (funnel plot)].

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κατά υποομάδες δείχνουν πως δεν υπήρξε αποτελεσματική μείωση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών [βλ. Πίνακα 9]. Συνεπώς δημιουργήθηκε το γράφημα Galbraith plot για να διερευνηθεί και γραφικά η πηγή της ετερογένειας.

Από το Γράφημα 14 (Galbraith plot) παρατηρούμε ότι τρεις μελέτες, αυτές των Fountain C. και συν.<sup>74</sup>, των Zachor D.A. και συν.<sup>97</sup> και των Maimburg R.D. και συν.<sup>91</sup> βρίσκονται εκτός των διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι αυτές οι τρεις οι μελέτες αποτελούν τη βασική πηγή ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Επαναλαμβάνοντας την ανάλυση έχοντας εξαιρέσει τις τρεις αυτές μελέτες παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει ετερογένεια ( $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.852$ ) [βλ.Γράφημα 15 (forest plot)] και επιπλέον δεν υπάρχει ένδειξη ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.660$ ) κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 16 (funnel plot)].

Επομένως παρατηρούμε ότι μετά την αφαίρεση των τριών μελετών η ετερογένεια εξαλείφεται και η συσχέτιση μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου εμφάνισης διαταραχής αυτιστικού φάσματος παραμένει στατιστικά σημαντική καθώς οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,23 φορές (95% ΔΕ: 1,14-1,33 με  $p<0.001$ ) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος [βλ.Γράφημα 15 (forest plot)].

Για την μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους στην ομάδα μελετών που έκαναν έλεγχο για διάφορους συγγενικούς παράγοντες με κοινούς κατά βάση την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης, χρησιμοποιήσαμε 10 μελέτες<sup>4,88,89,91-96,99</sup> [βλ. Πίνακα 10].

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,12 φορές (95% ΔΕ: 0,94-1,34) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή

αυτιστικού φάσματος, έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 10 και Γράφημα 17 (forest plot)].

Από το Γράφημα 17 και 18 φαίνεται πως η μελέτη των Fountain C. και συν.<sup>4</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Η ομάδα αυτή των μελετών παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.032$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 19a (funnel plot)]. Έτσι χρησιμοποιήσαμε τη μη παραμετρική μέθοδο “trim and fill” για να εκτιμηθεί ο αριθμός των υποθετικών μη δημοσιευμένων μελετών που έλλειπαν δημιουργώντας την ασυμμετρία στο funnel plot και να αξιολογηθούν οι πιθανές επιπτώσεις της μεροληψίας της δημοσίευσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν υποθετικές αρνητικές αδημοσίευτες μελέτες και ότι τα προκύπτοντα δεδομένα παρέμειναν αμετάβλητα. Επομένως η εγκυρότητα της προαναφερθείσας συσχέτισης δεν προκύπτει τεχνηέντως λόγω υποθετικών μη δημοσιευμένων αρνητικών μελετών [βλ. Γράφημα 19b-(funnel plot with trim and fill)].

Στην ομάδα αυτή από τη σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών προκύπτει υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=84.3\%$ ,  $p<0.001$ ). Για τη διερεύνηση της ετερογένειας διεξήχθη ανάλυση κατά υποομάδες με βάση το είδος των μελετών και τη γεωγραφική περιοχή προέλευσης των μελετών.

### Ανάλυση υποομάδων

#### ➤ Είδη μελετών

Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τύπο σχεδιασμού της μελέτης. Την πρώτη ομάδα αποτέλεσαν οι μελέτες που ήταν σχεδιασμένες κοορτής<sup>4,88,89,91-93</sup> και τη δεύτερη ομάδα οι μελέτες που ήταν σχεδιασμένες πασχόντων-μαρτύρων<sup>94-96,99</sup>.

Στην πρώτη ομάδα μελετών, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 6 μελέτες<sup>4,88,89,91-93</sup> οι οποίες είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs) [βλ. Πίνακα 10].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,21 φορές (95% ΔΕ: 1,00-1,46) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 10 και Γράφημα 20 (forest plot)].

Από το Γράφημα 20 φαίνεται πως η μελέτη των Fountain C. και συν.<sup>4</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=88.7\%$ ,  $p<0.001$ ) [βλ. Γράφημα 20 (forest plot)], επιπλέον παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.007$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 21 (funnel plot)].

Στην ομάδα μελετών που ήταν σχεδιασμένες πασχόντων-μαρτύρων, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 4 μελέτες<sup>94-96,99</sup>, οι οποίες είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs) [βλ. Πίνακα 10].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών, μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 0,87 φορές (95% ΔΕ: 0,61-1,26) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Γράφημα 22 (forest plot)].

Από το Γράφημα 22 φαίνεται πως η μελέτη των Lethi V. και συν.<sup>94</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε ενδιάμεσου βαθμού ετερογένεια ( $I^2=34.7\%$ ,  $p=0.204$ ) [βλ. Γράφημα 22 (forest plot)], επιπλέον δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.613$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 23 (funnel plot)].

➤ Γεωγραφική περιοχή προέλευσης μελετών

Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την περιοχή προέλευσης των μελετών. Την πρώτη ομάδα αποτέλεσαν οι μελέτες από την Ευρώπη<sup>88,91-95</sup> ενώ τη δεύτερη ομάδα οι μελέτες από την Αμερική<sup>4,89,91,99</sup>.

Στις μελέτες από την Ευρώπη, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 6 μελέτες<sup>88,91-95</sup>, οι οποίες είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs) [βλ. Πίνακα 10].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης στην Ευρώπη έχουν 1,09 φορές (95% ΔΕ: 0,98-1,21) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, έχοντας λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Γράφημα 24 (forest plot)].

Από το Γράφημα 24 φαίνεται πως η μελέτη των Hvidtjørn D. και συν.<sup>92</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε ενδιάμεσου βαθμού ετερογένεια ( $I^2=32.7\%$ ,  $p=0.191$ ) [βλ. Γράφημα 24 (forest plot)], ενώ παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.011$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 25 (funnel plot)].

Στην ομάδα των μελετών από την Αμερική, η μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, περιλάμβανε 4 μελέτες<sup>4,89,91,99</sup>, οι οποίες είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs) [βλ. Πίνακα 10].

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα μελετών μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης στην Αμερική έχουν 1,27 φορές (95% ΔΕ: 0,89-1,81) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, έχοντας λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Γράφημα 26 (forest plot)].

Από το Γράφημα 26 φαίνεται πως η μελέτη των Fountain C. και συν.<sup>4</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού ετερογένεια ( $I^2=85\%$ ,  $p<0.001$ ) [βλ. Γράφημα 26 (forest plot)], ενώ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.355$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 27 (funnel plot)].

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κατά υποομάδες δείχνουν πως δεν υπήρξε αποτελεσματική μείωση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών [βλ. Πίνακα 10]. Συνεπώς δημιουργήθηκε το γράφημα Galbraith plot για να διερευνηθεί και γραφικά η πηγή της ετερογένειας.

Από το Γράφημα 28 (Galbraith plot) παρατηρούμε ότι δύο μελέτες, αυτές των Fountain C. και συν.<sup>74</sup> και των Maimburg R.D. και συν.<sup>95</sup> βρίσκονται εκτός των διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι μελέτες αυτές αποτελούν τη βασική πηγή ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Επαναλαμβάνοντας την ανάλυση και έχοντας εξαιρέσει αυτές τις μελέτες παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει ετερογένεια ( $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.847$ ) [βλ. Γράφημα 29 (forest plot)] και επιπλέον δεν υπάρχει ένδειξη ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.403$ ) κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 30 (funnel plot)].

Επομένως παρατηρούμε ότι μετά την αφαίρεση των δύο μελετών η ετερογένεια εξαλείφεται και επιπλέον η συσχέτιση μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου εμφάνισης διαταραχής αυτιστικού φάσματος γίνεται στατιστικά σημαντική καθώς οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,10 φορές (95% ΔΕ: 1,02-1,19 με  $p=0,011$ ) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος [βλ. Γράφημα 29 (forest plot)].



## **Συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων.**

Για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων χρησιμοποιήσαμε 3 μελέτες<sup>88,93,94</sup> οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) και 4 μελέτες<sup>88,93,94,96</sup> που έκαναν έλεγχο για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες με κοινούς κατά βάση την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης (adjusted RRs) [βλ. Πίνακα 11].

Τα αποτελέσματά της μελέτης της συσχέτισης στην ομάδα των 3 μελετών<sup>88,93,94</sup>, οι οποίες δεν είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες, μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1,04 φορές (95% ΔΕ: 0,90-1,21) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μη έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Γράφημα 31 (forest plot)].

Από το Γράφημα 31 και 32 φαίνεται πως η μελέτη των Klemetti R. και συν.<sup>93</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που δεν έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια ( $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.568$ ) [βλ. Γράφημα 31 (forest plot)], επιπλέον δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.561$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 33 (funnel plot)].

Για τη μελέτη της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχών αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, χρησιμοποιήσαμε 4 μελέτες<sup>88,93,94,96</sup>, οι οποίες είχαν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs) με κοινούς κατά βάση την ηλικία, τη φυλή της μητέρας και την ηλικία κύησης [βλ. Πίνακα 11].

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 0,96 φορές (95% ΔΕ: 0,82-1,13) περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος, έχοντας λάβει υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες [βλ. Πίνακα 11 και Γράφημα 34 (forest plot)].

Από το Γράφημα 34 και 35 φαίνεται πως η μελέτη των Klemetti R. και συν.<sup>93</sup> επηρεάζει περισσότερο το pooled RR των μελετών που έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Στην ομάδα αυτή δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια ( $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.705$ ) [βλ. Γράφημα 34 (forest plot)], επιπλέον δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης (Egger Test  $p=0.295$ ), κάτι που επιβεβαιώνεται και από το αντίστοιχο funnel plot [βλ. Γράφημα 36 (funnel plot)].

**Πίνακας 9: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, χωρίς έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες.**

Groups	Studies	Test of association				Heterogeneity			Publication Bias	
		RR (95% CI)	p-value	Model	Z	$\chi^2$	p-value	I <sup>2</sup> (%)	Egger	Begg
Total studies	13	1.34 (1.13-1.60)	0.001	RE	3.29	61.97	<0.001	80.6	0.257	0.464
Subgroup analyses										
Study design										
cohort	5	1.32 (1.08-1.62)	0.007	RE	2.68	37.71	<0.001	89.4	0.022	0.624
case-control	8	1.31 (0.88-1.97)	0.185	RE	1.33	24.13	0.001	71.0	0.588	0.458
Region										
Europe	5	1.16 (1.00-1.34)	0.048	RE	1.98	8.13	0.087	50.8	0.020	0.050
America	5	1.44 (1.09-1.90)	0.011	RE	2.53	15.62	0.004	74.4	0.407	0.624
Asia	3	2.16 (1.39-3.37)	0.001	RE	3.42	3.19	0.203	37.3	0.512	0.117
After removing three studies	10	1.23 (1.14-1.33)	0.000	RE	5.14	4.79	0.852	0.0	0.660	0.788

**Πίνακας 10: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, με έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες.**

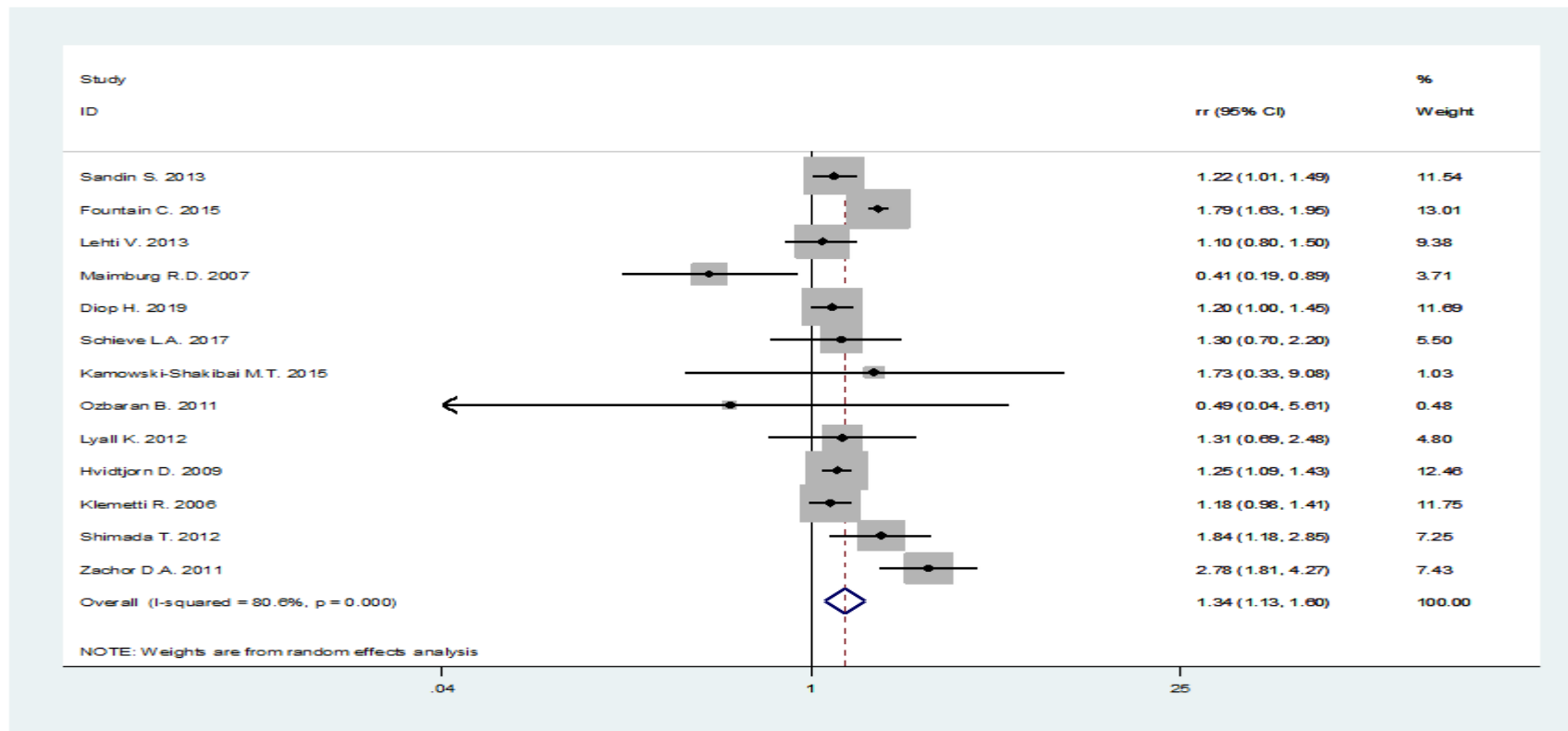
Groups	Studies	Test of association				Heterogeneity			Publication Bias	
		RR (95% CI)	p-value	Model	Z	$\chi^2$	p-value	I <sup>2</sup> (%)	Egger	Begg
Total studies	10	1.12 (0.94-1.34)	0.207	RE	1.26	57.37	<0.001	84.3	0.032	0.421
Subgroup analyses										
Study design										
cohort	6	1.21 (1.00-1.46)	0.055	RE	1.92	44.18	<0.001	88.7	0.007	0.851
case-control	4	0.87 (0.61-1.26)	0.473	RE	0.72	4.60	0.204	34.7	0.613	0.174
Region										
Europe	6	1.09 (0.98-1.21)	0.130	RE	1.51	7.43	0.191	32.7	0.011	0.091
America	4	1.27 (0.89-1.81)	0.185	RE	1.33	19.95	<0.001	85.0	0.355	0.497
After removing two studies	8	1.10 (1.02-1.19)	0.011	RE	2.54	3.39	0.847	0.0	0.403	0.458

**Πίνακας 11: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κήσεων, χωρίς έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) και με έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs).**

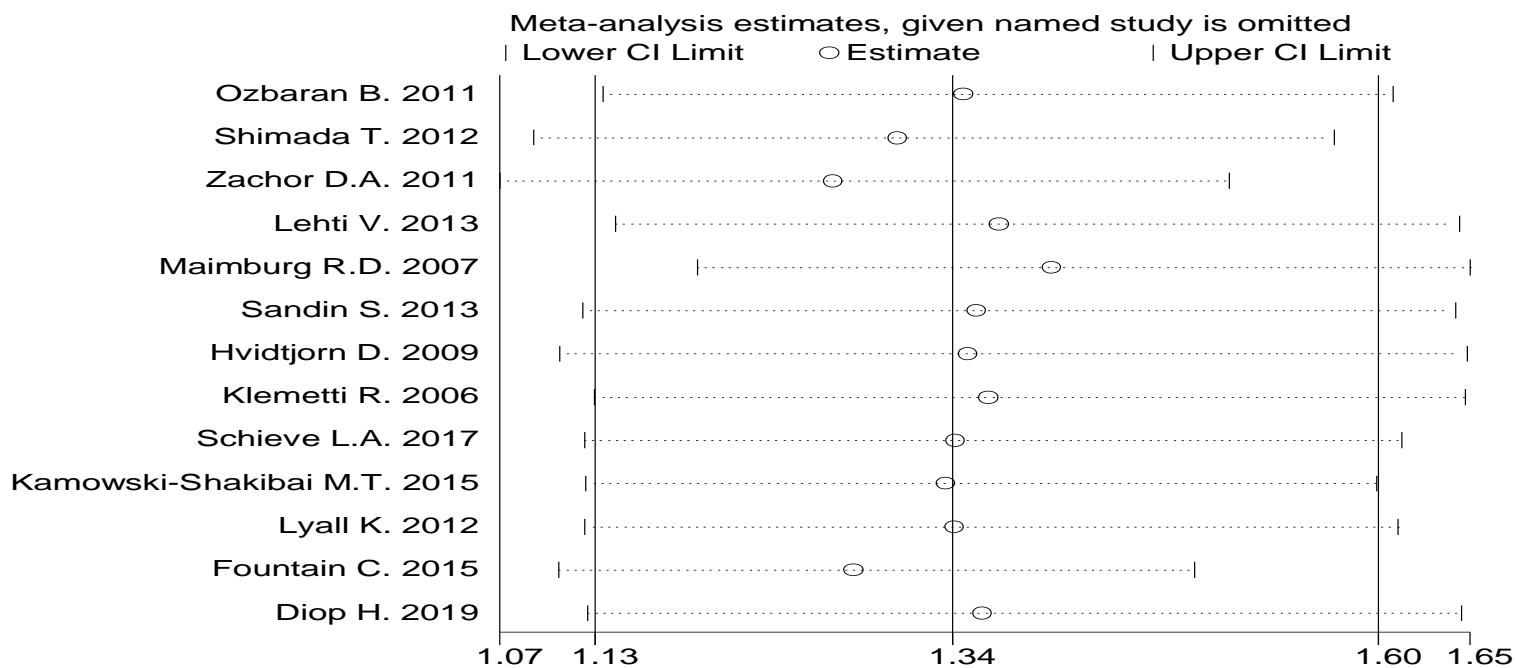
Groups	Studies	Test of association				Heterogeneity			Publication Bias	
		RR (95% CI)	p-value	Model	Z	$\chi^2$	p-value	I <sup>2</sup> (%)	Egger	Begg
Total studies (crude RRs)	3	1.04 (0.90-1.21)	0.592	RE	0.54	1.13	0.568	0.00	0.561	0.602
Total studies (adjusted RRs)	4	0.96 (0.82-1.13)	0.654	RE	0.45	1.40	0.705	0.00	0.295	0.174

## ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

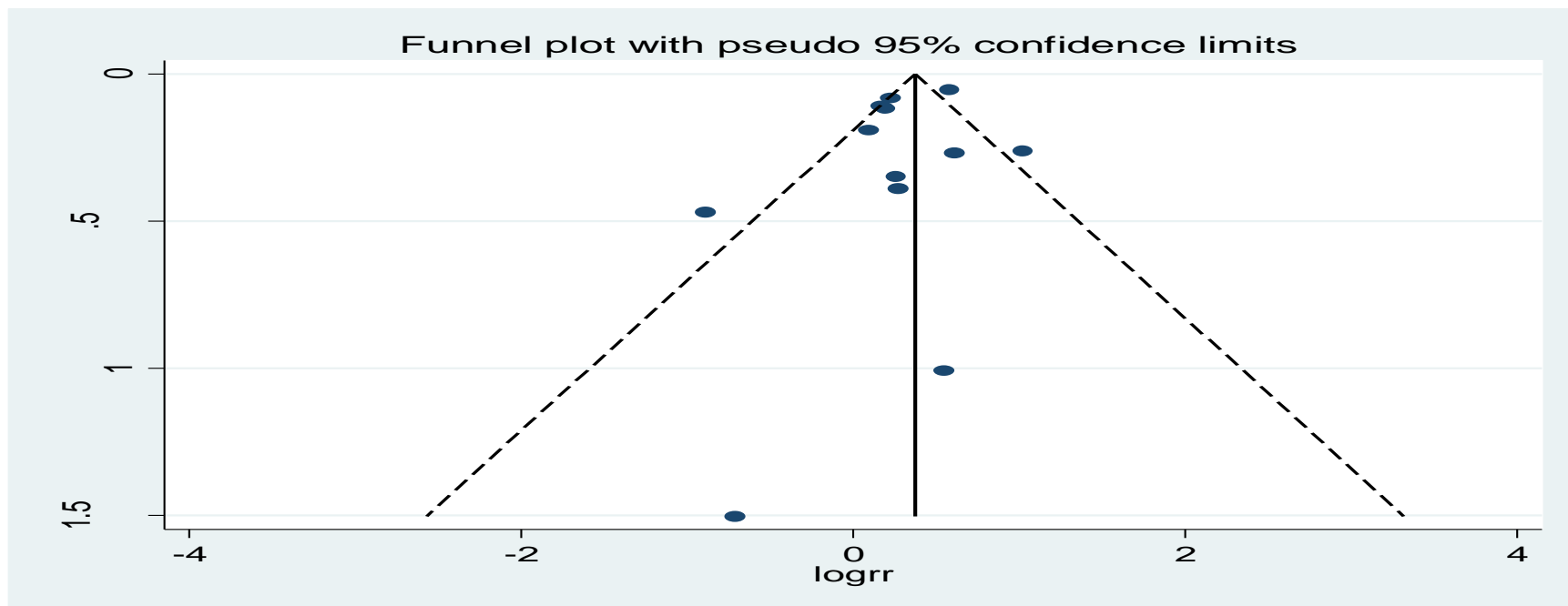
**Γράφημα 1:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



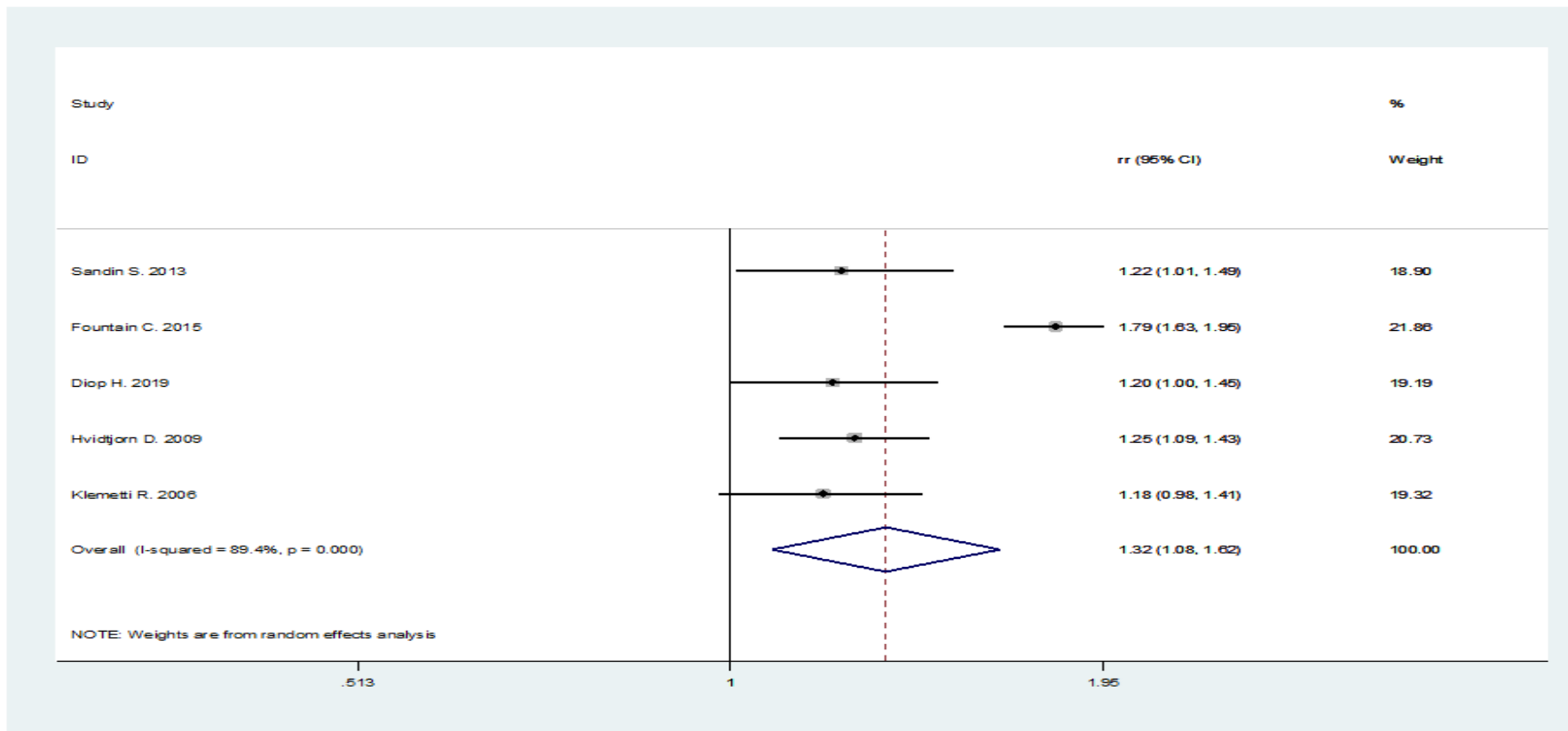
**Γράφημα 2:** Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs).



**Γράφημα 3:** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).

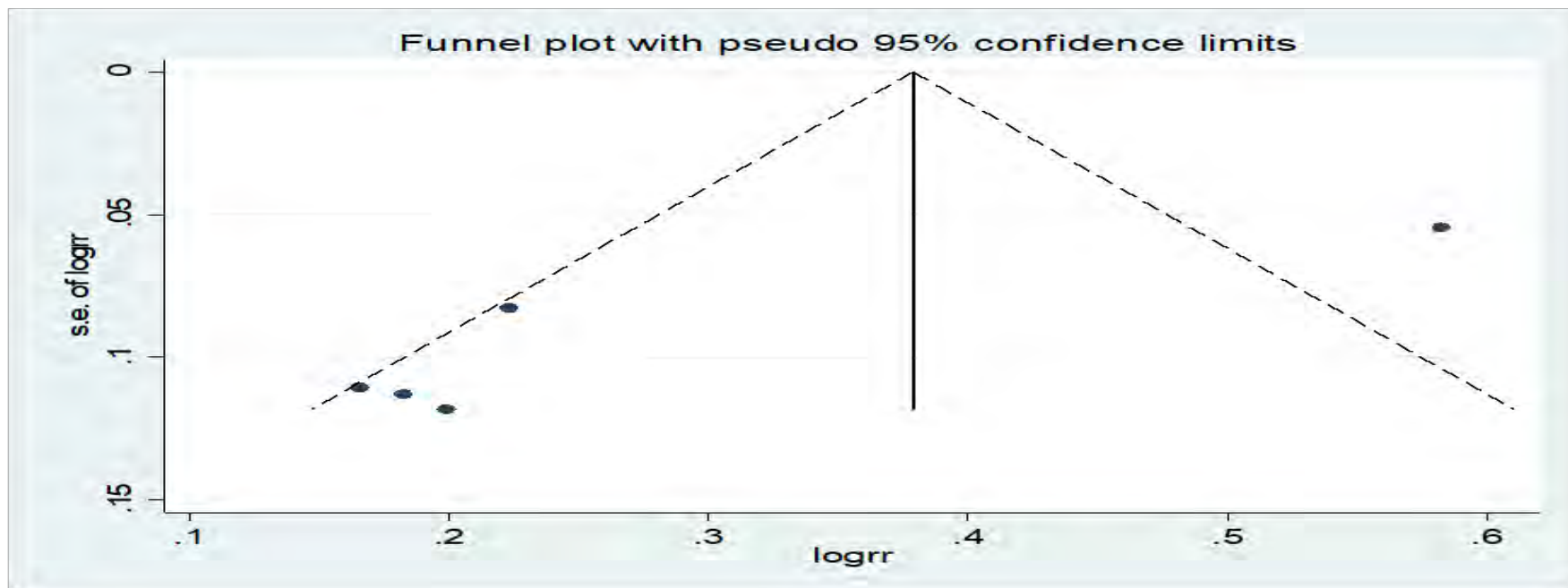


**Γράφημα 4:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).

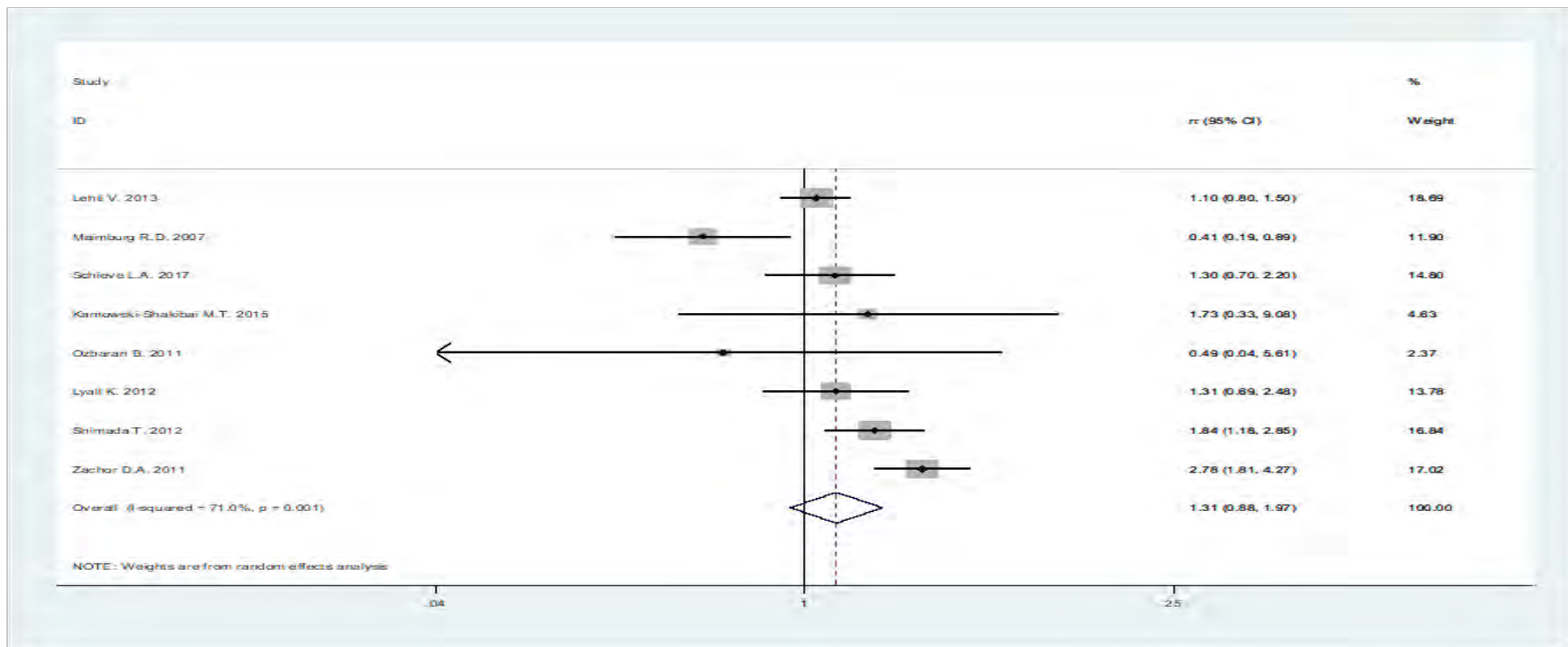




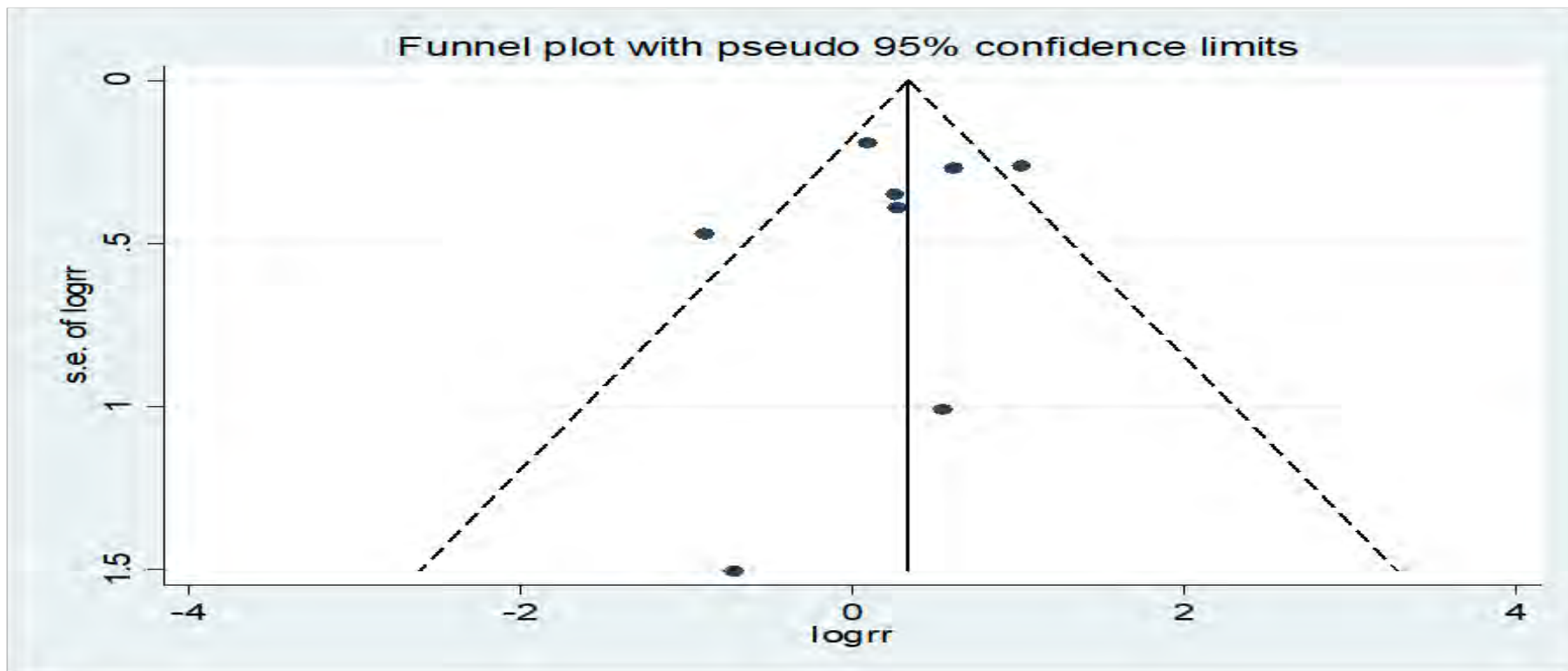
**Γράφημα 5:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



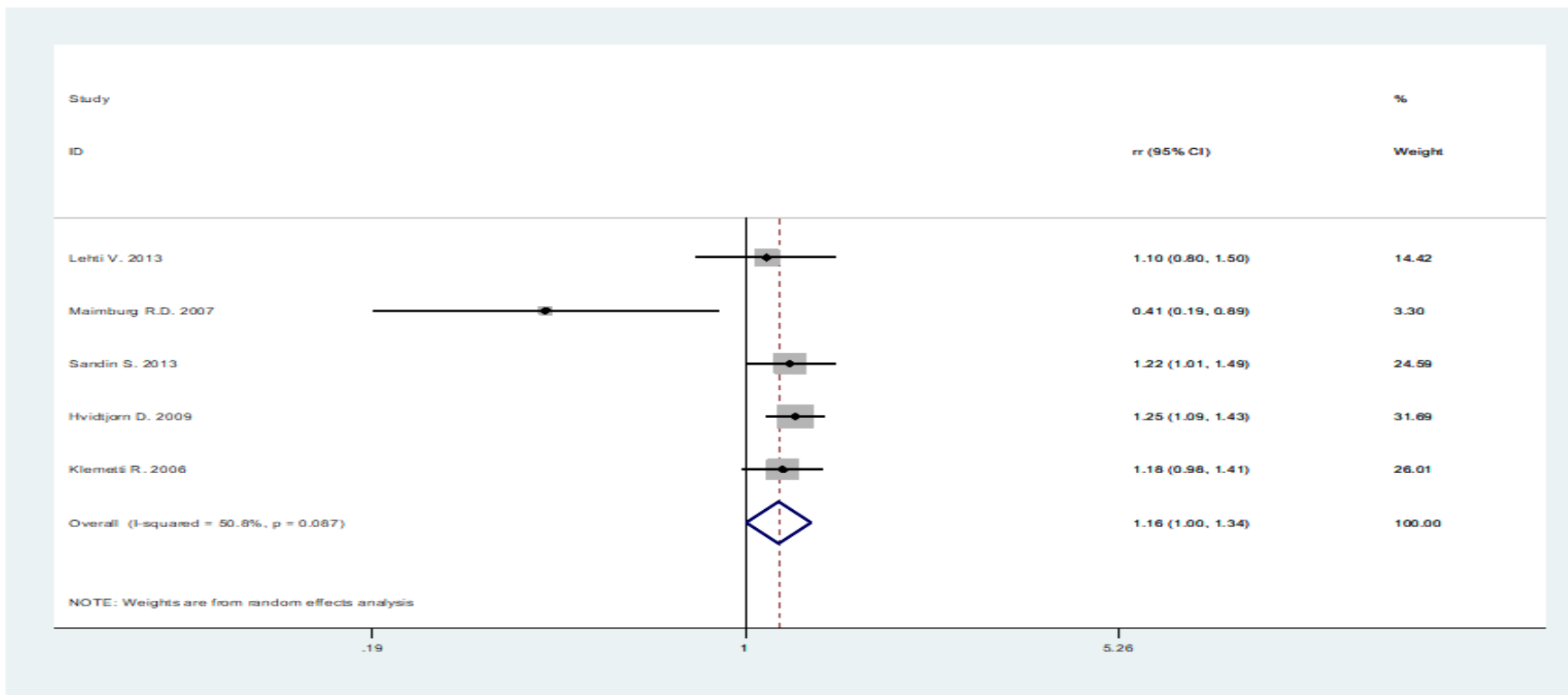
**Γράφημα 6:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



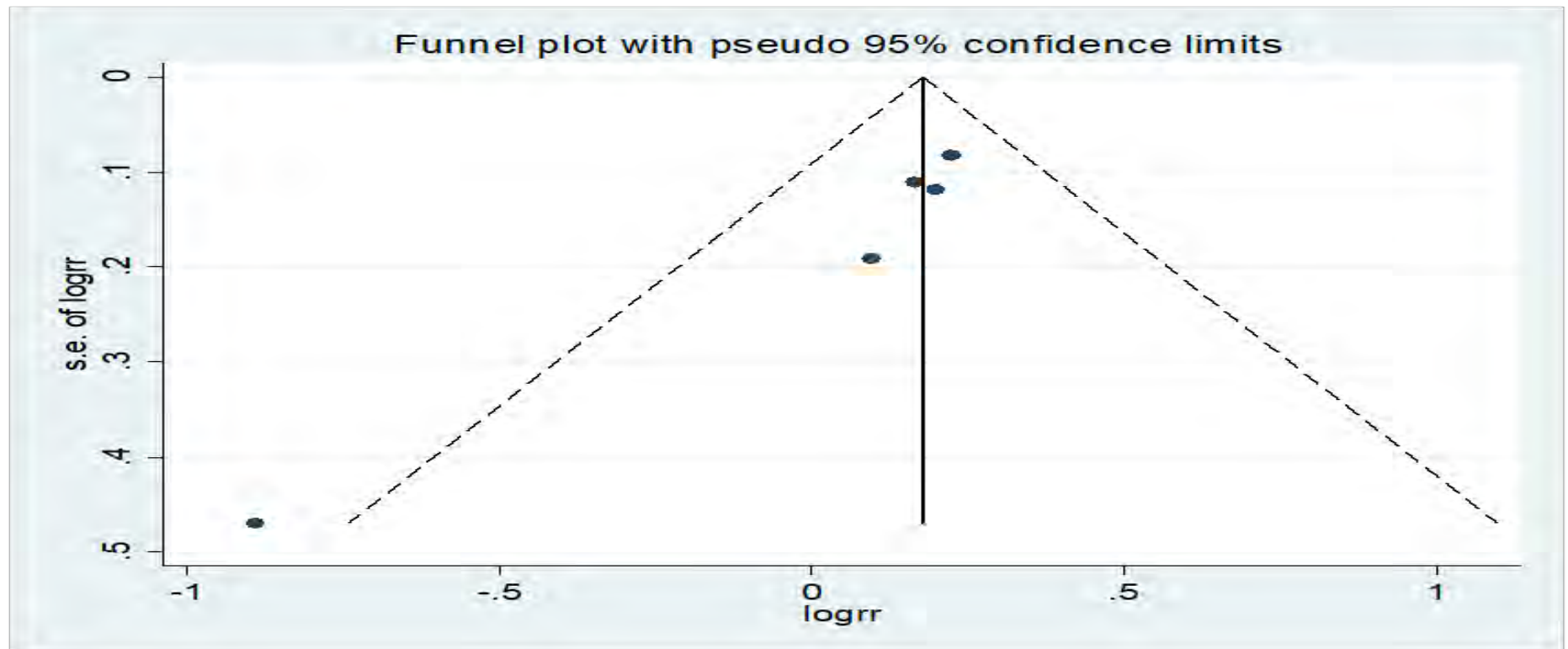
**Γράφημα 7:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



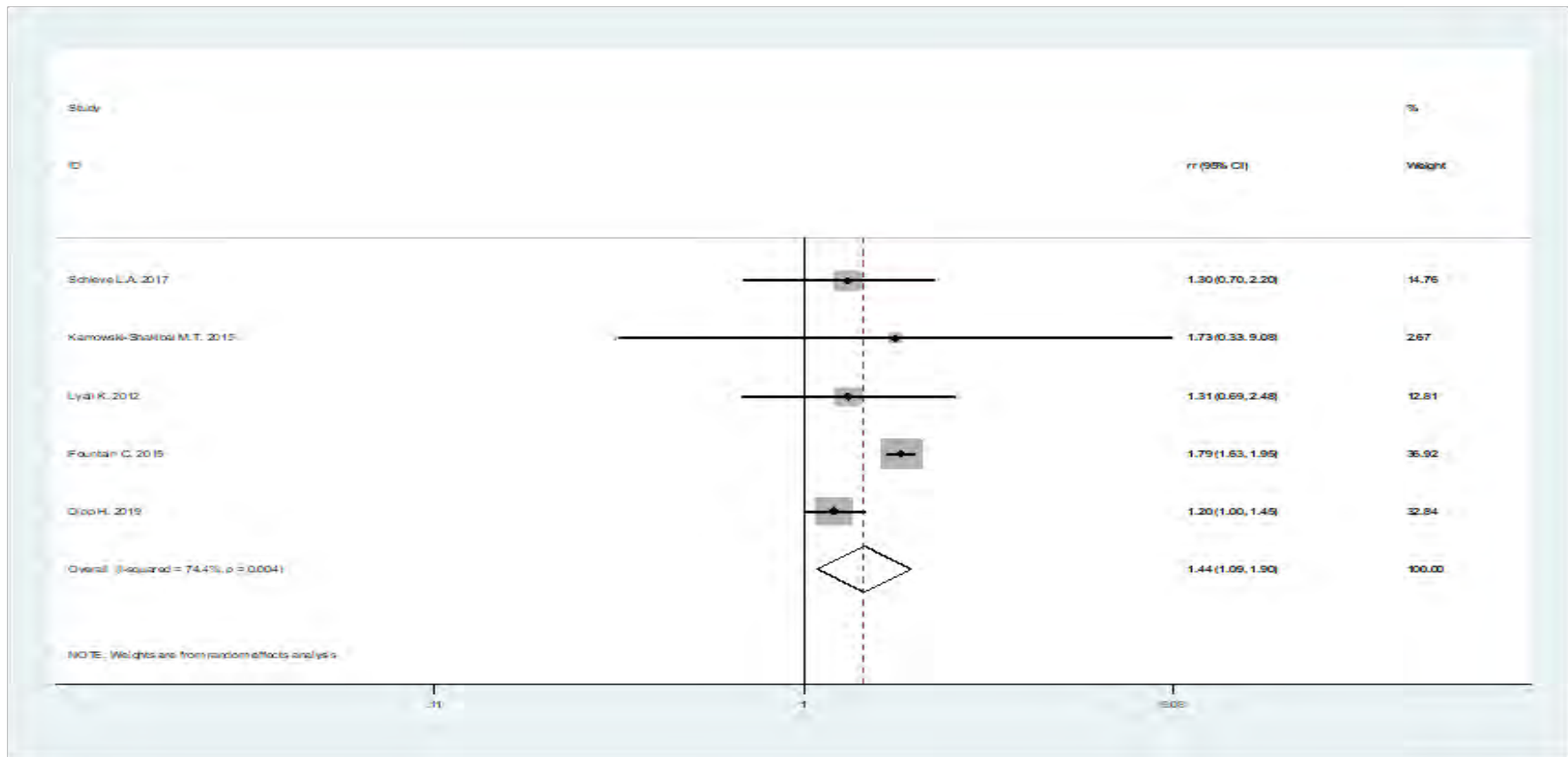
**Γράφημα 8:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



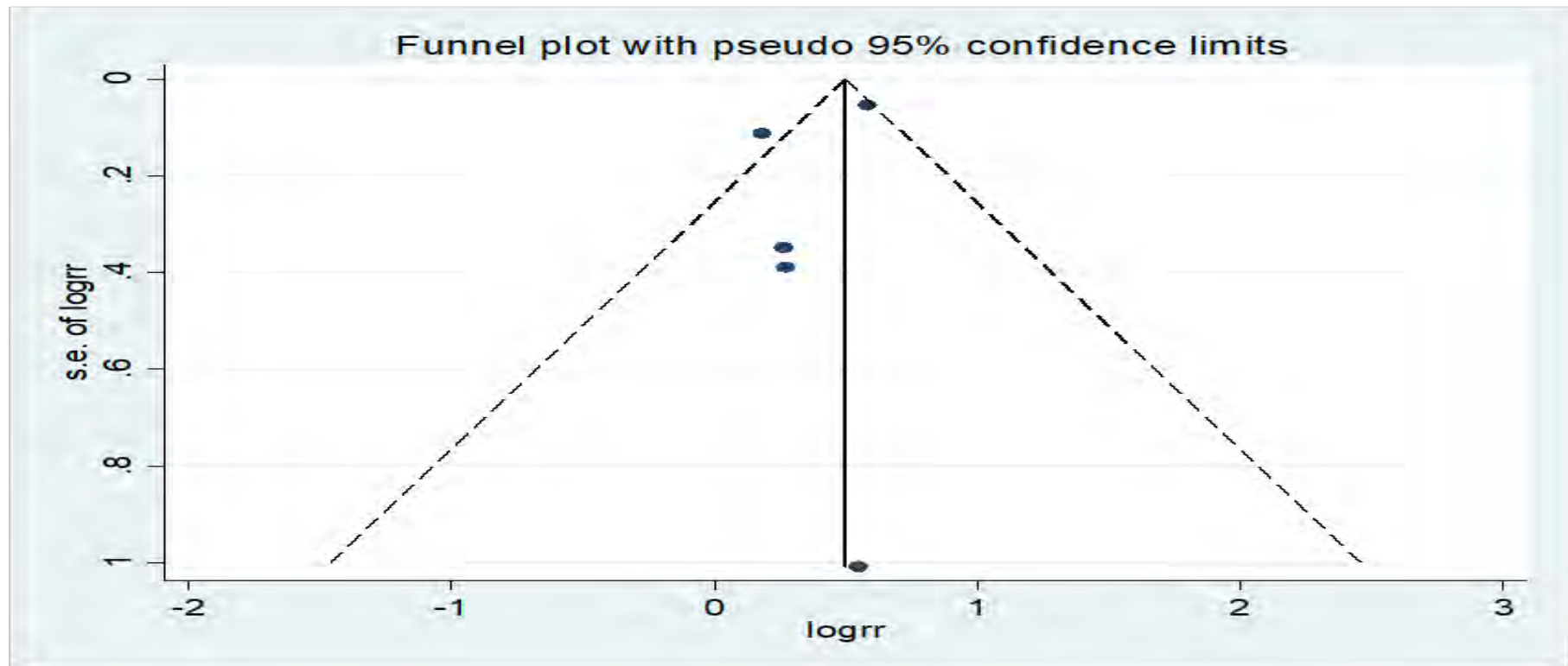
**Γράφημα 9:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



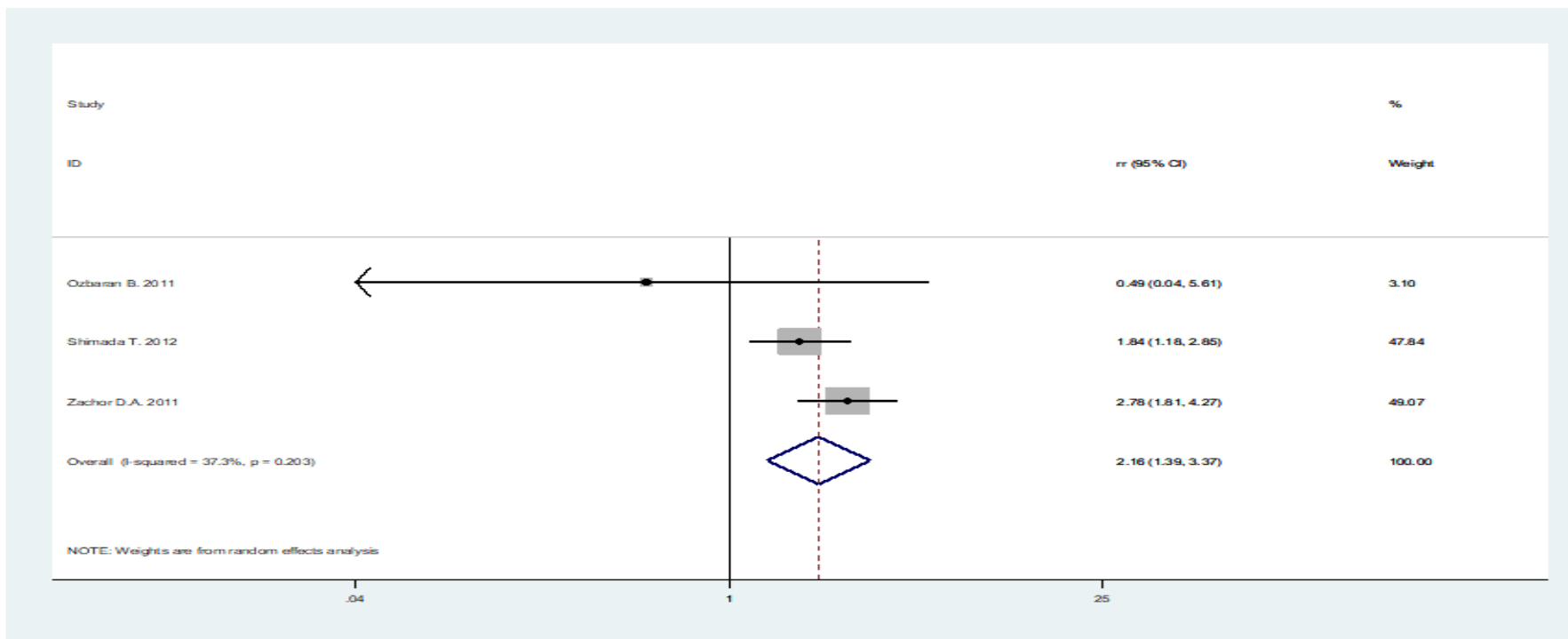
**Γράφημα 10:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



**Γράφημα 11:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).

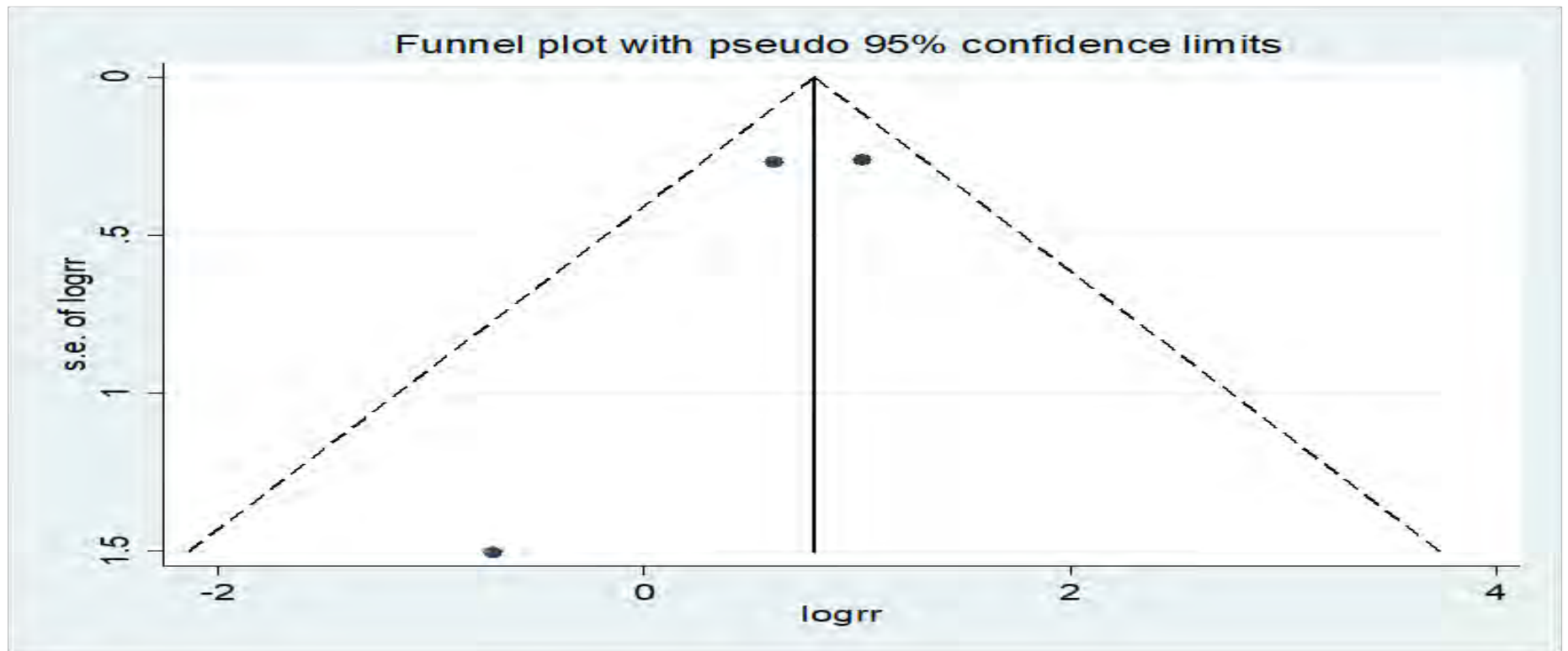


**Γράφημα 12:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ασία, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).

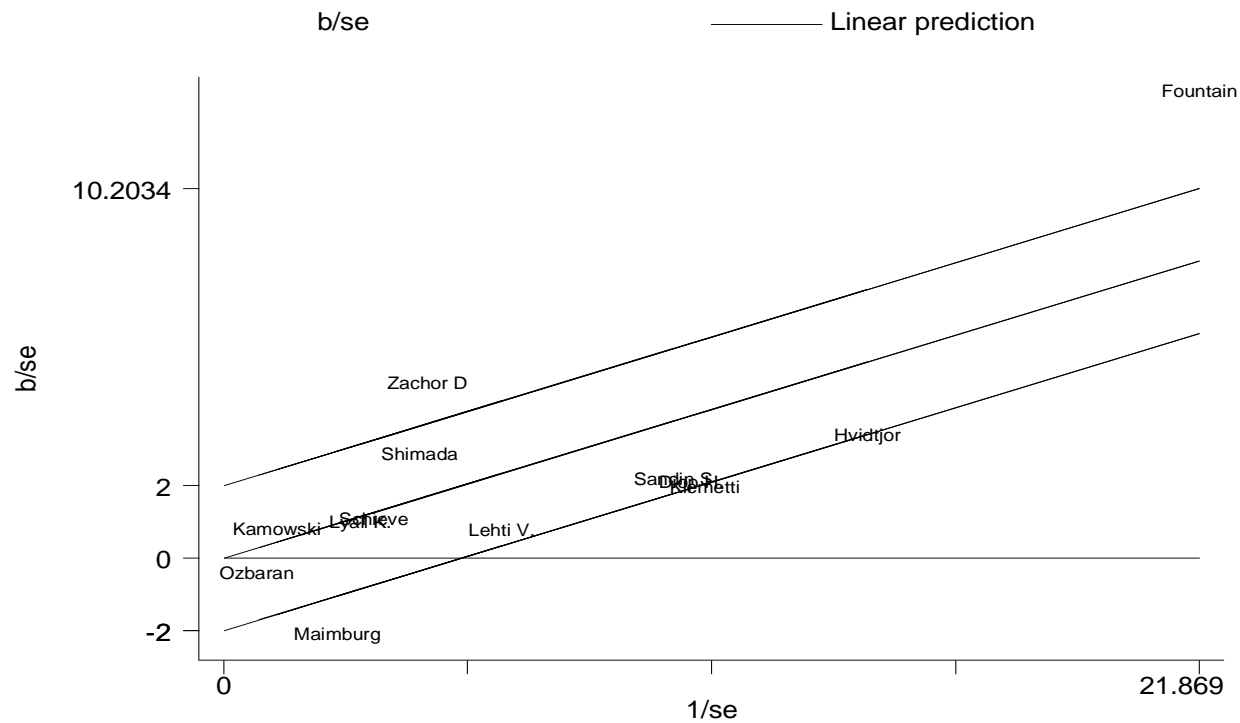




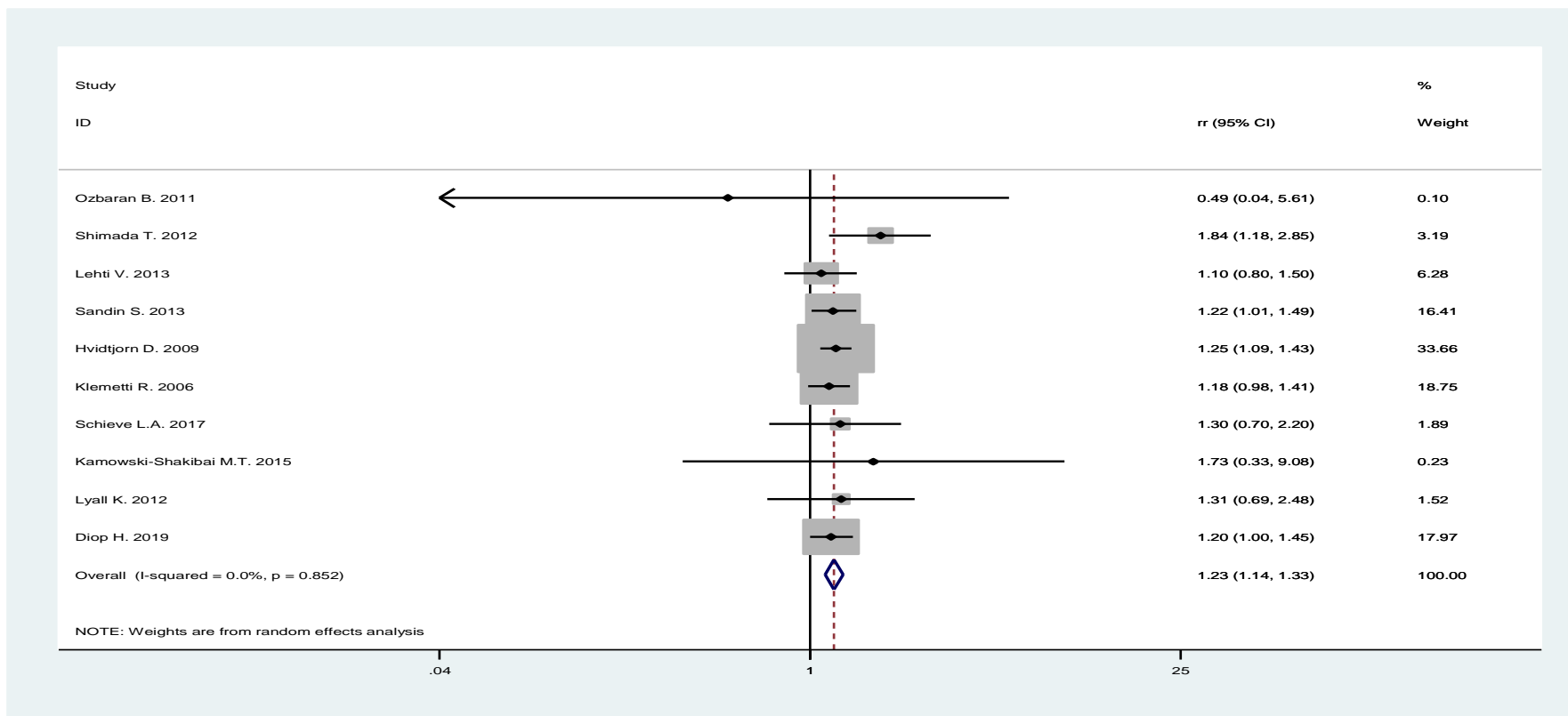
**Γράφημα 13:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από την Ασία, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



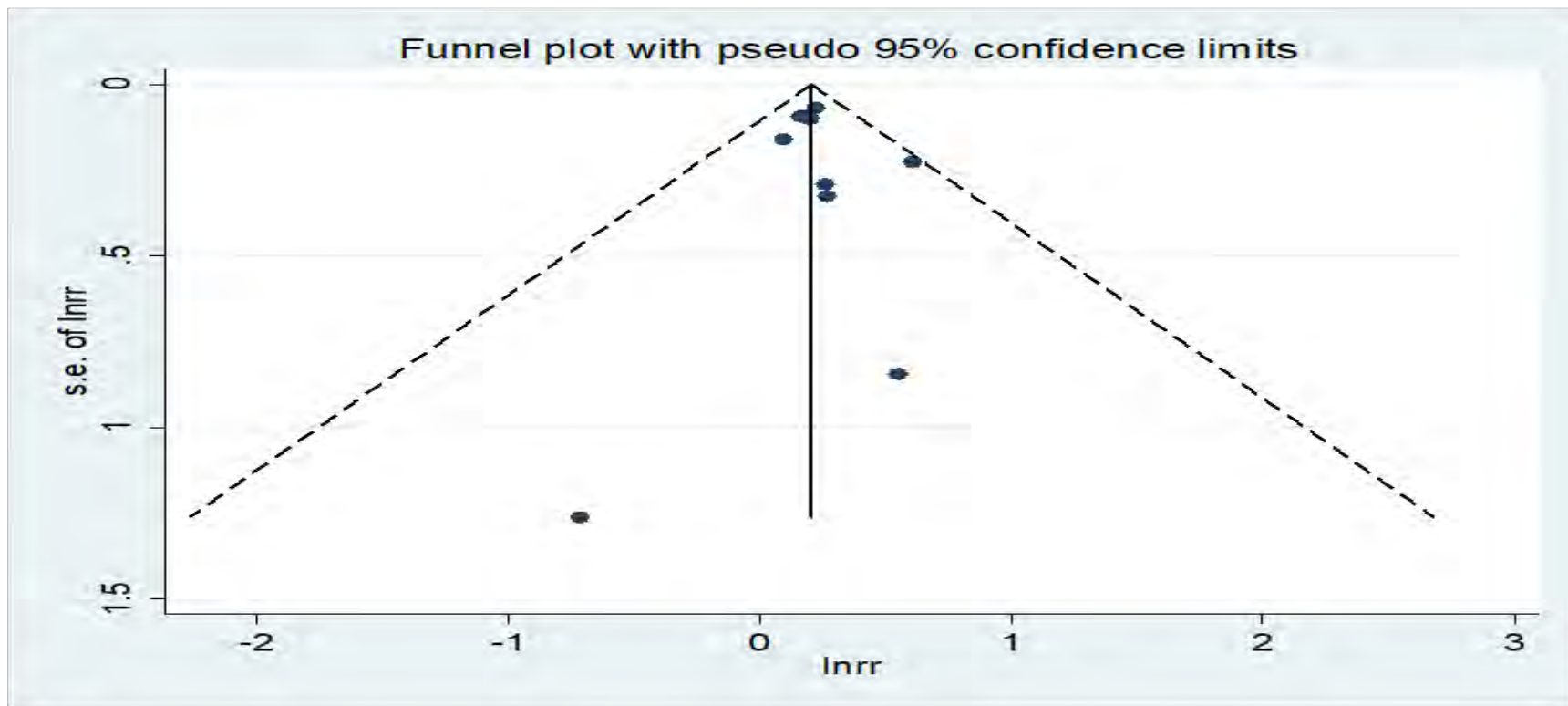
**Γράφημα 14:** Galbraith plot για την ανάλυση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους προσδιορίζοντας τις πηγές ετερογένειας.



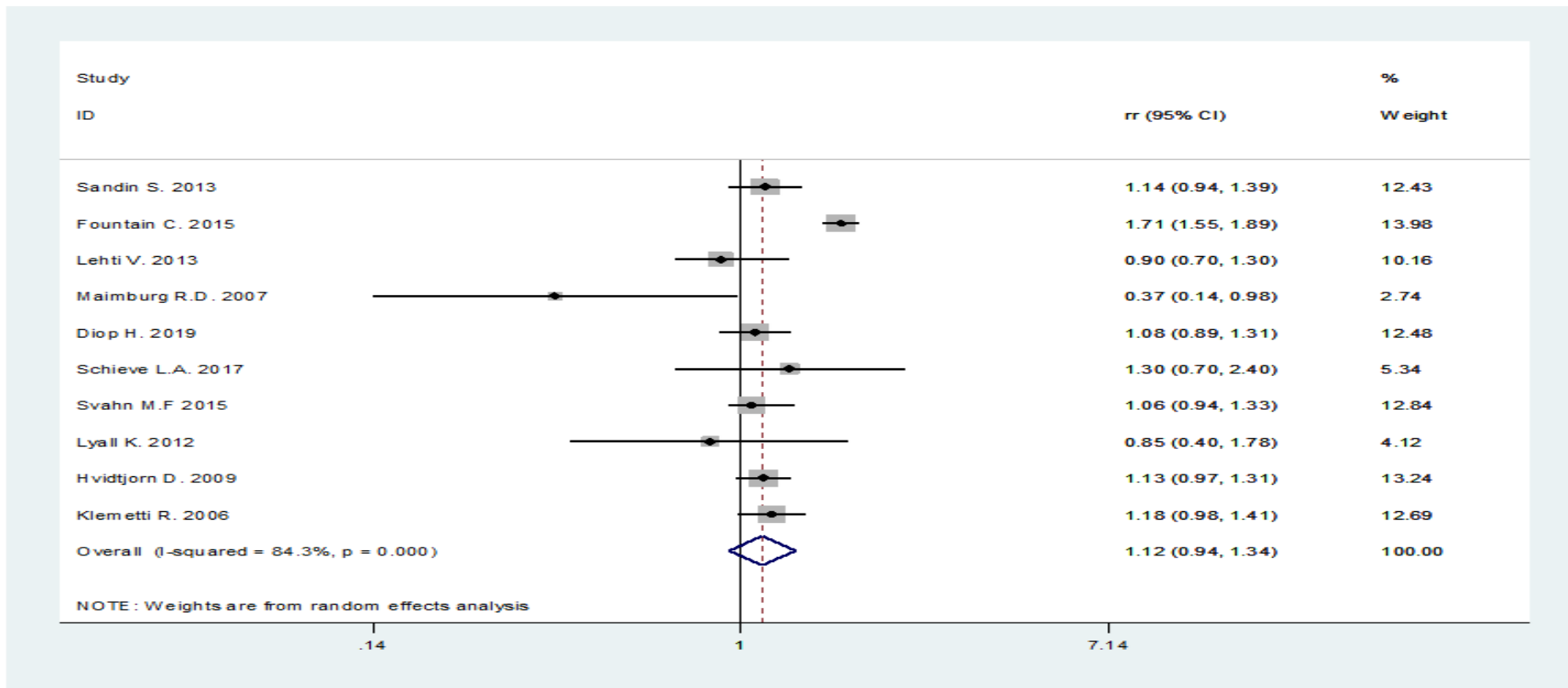
**Γράφημα 15:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση τριών μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



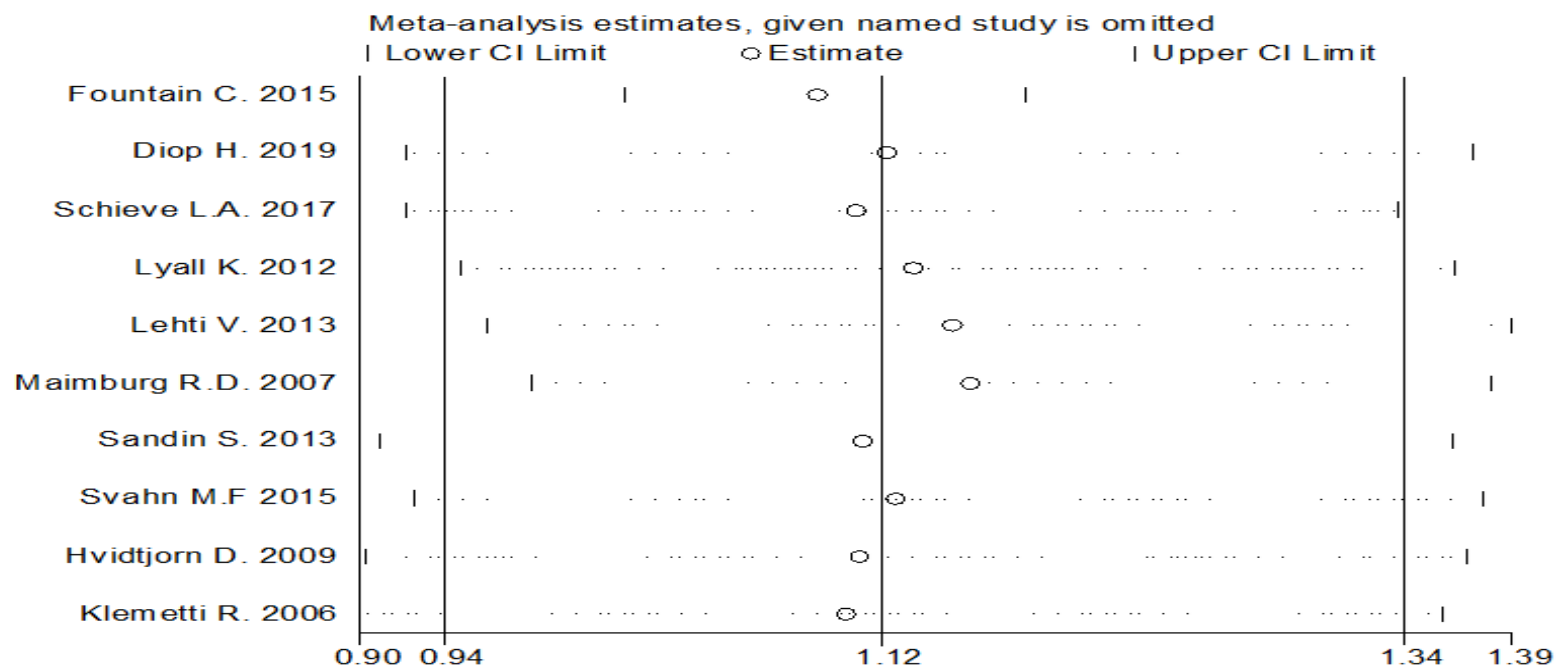
**Γράφημα 16:** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση τριών μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).



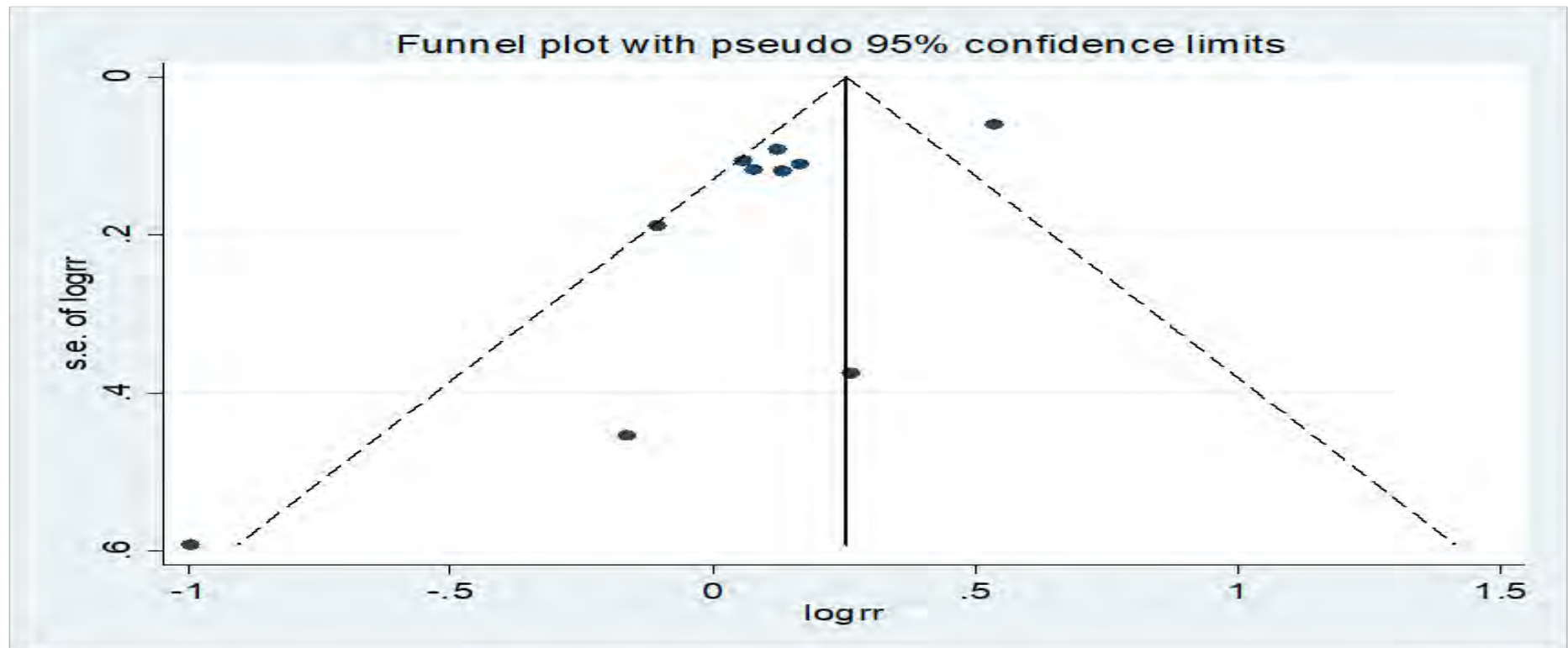
**Γράφημα 17:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



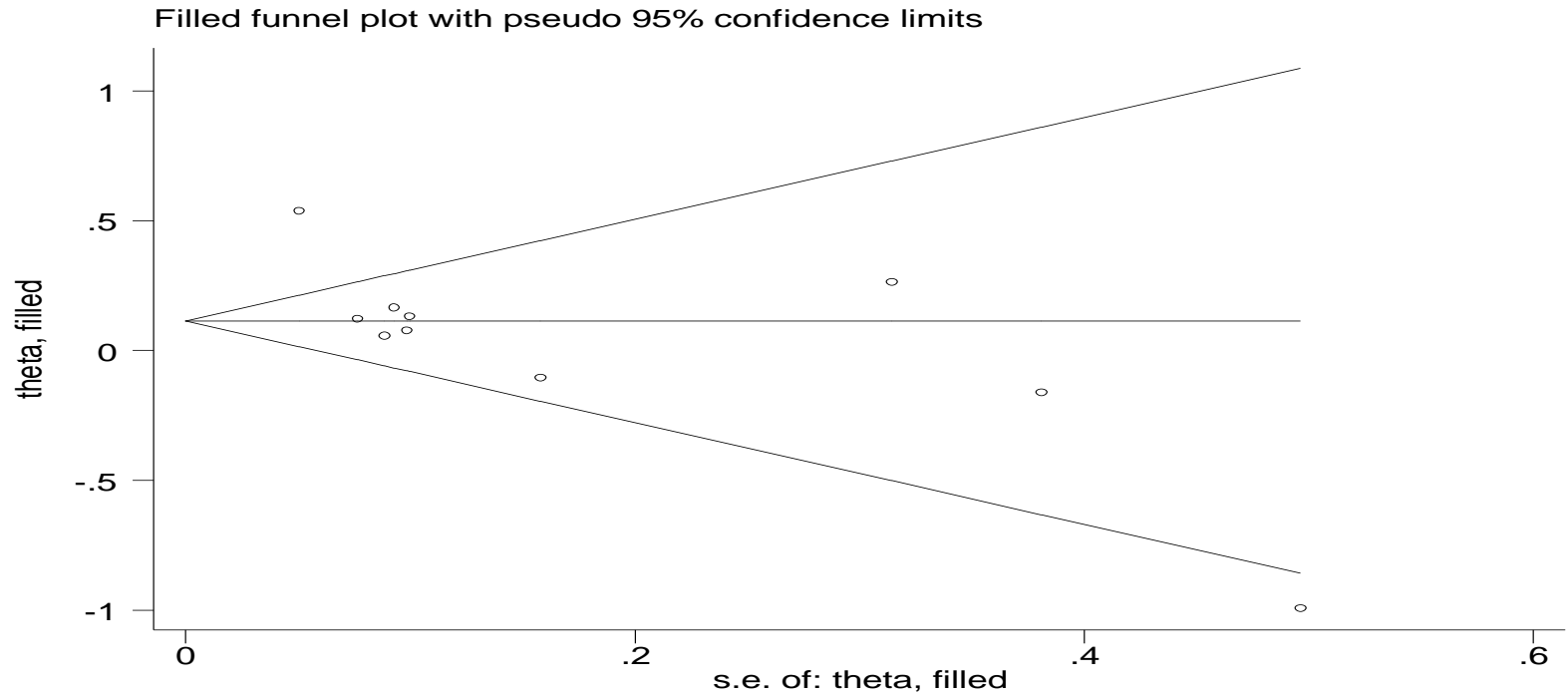
**Γράφημα 18:** Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs).



**Γράφημα 19(a):** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).

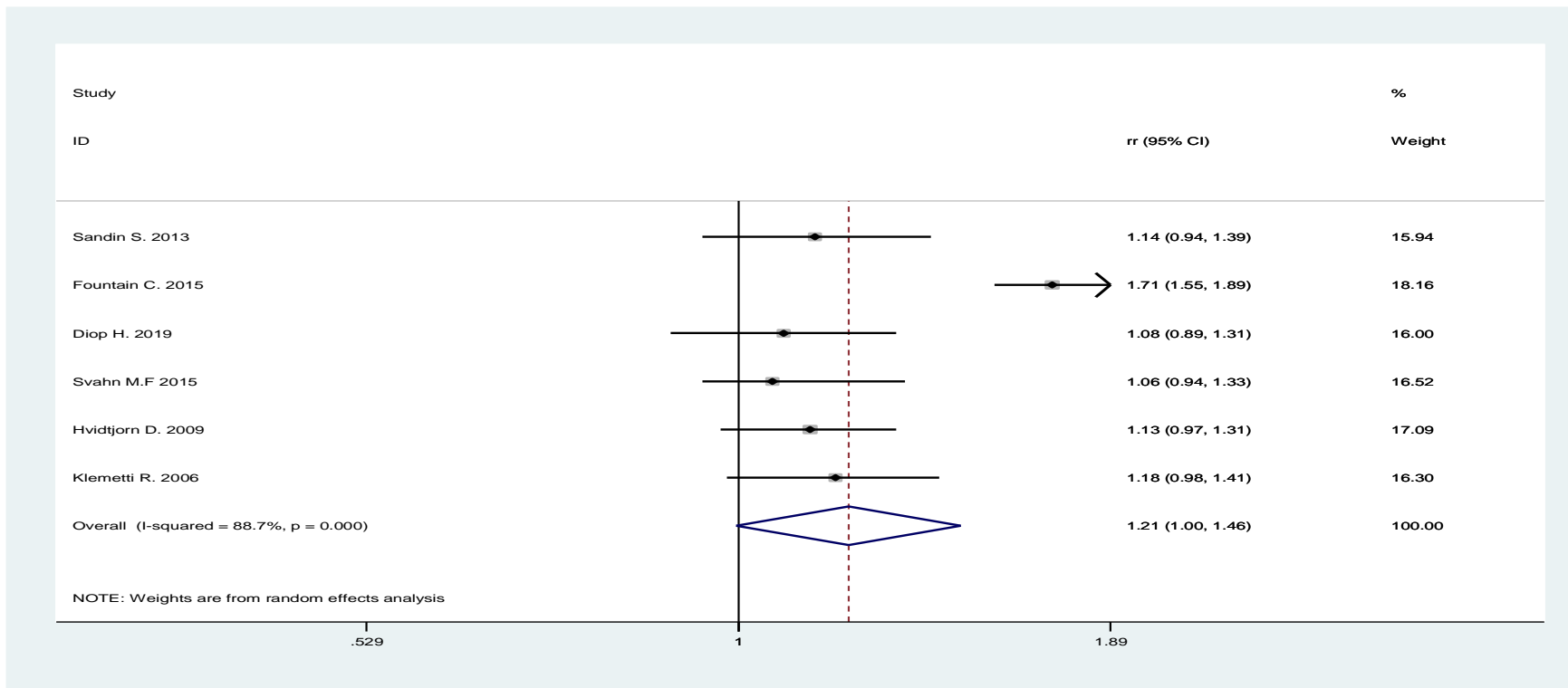


**Γράφημα 19(b):** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες, με χρήση της μη παραμετρικής μεθόδου “trim and fill” (adjusted RRs-random effect model).

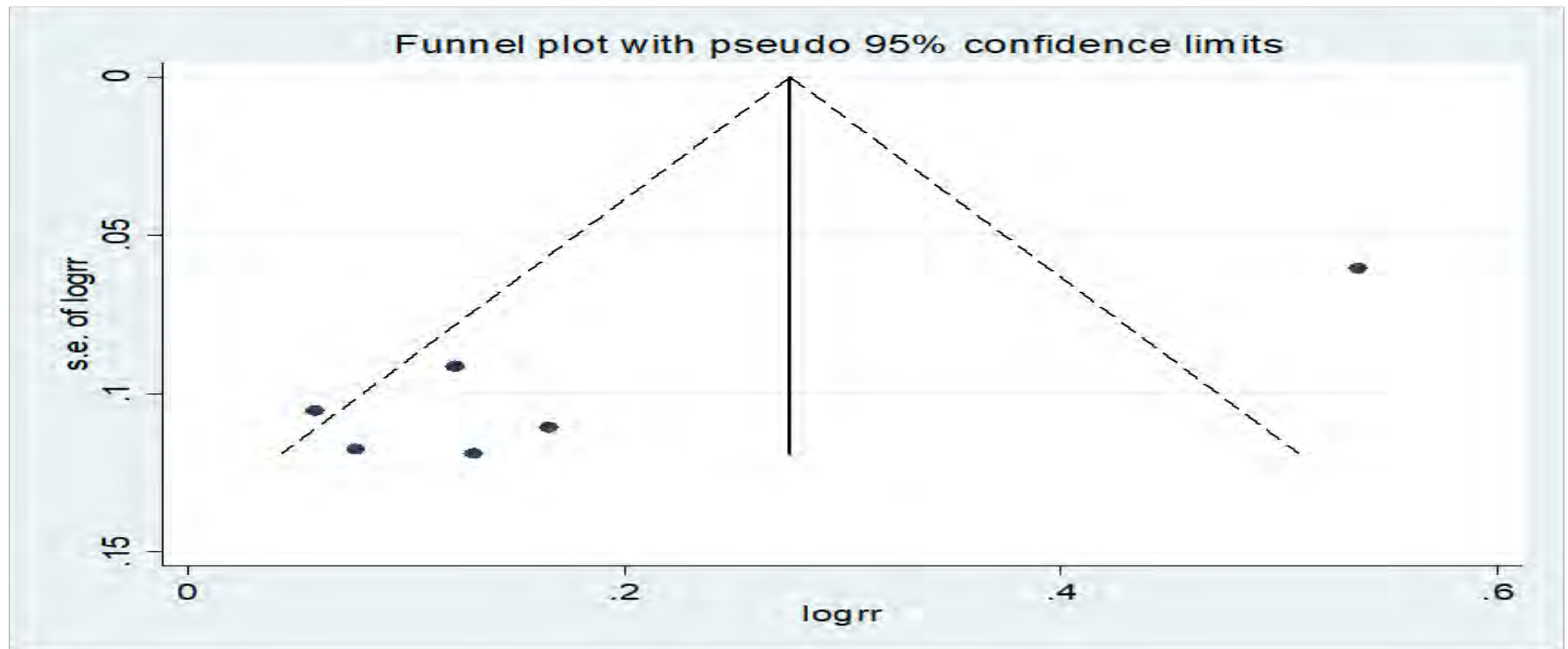




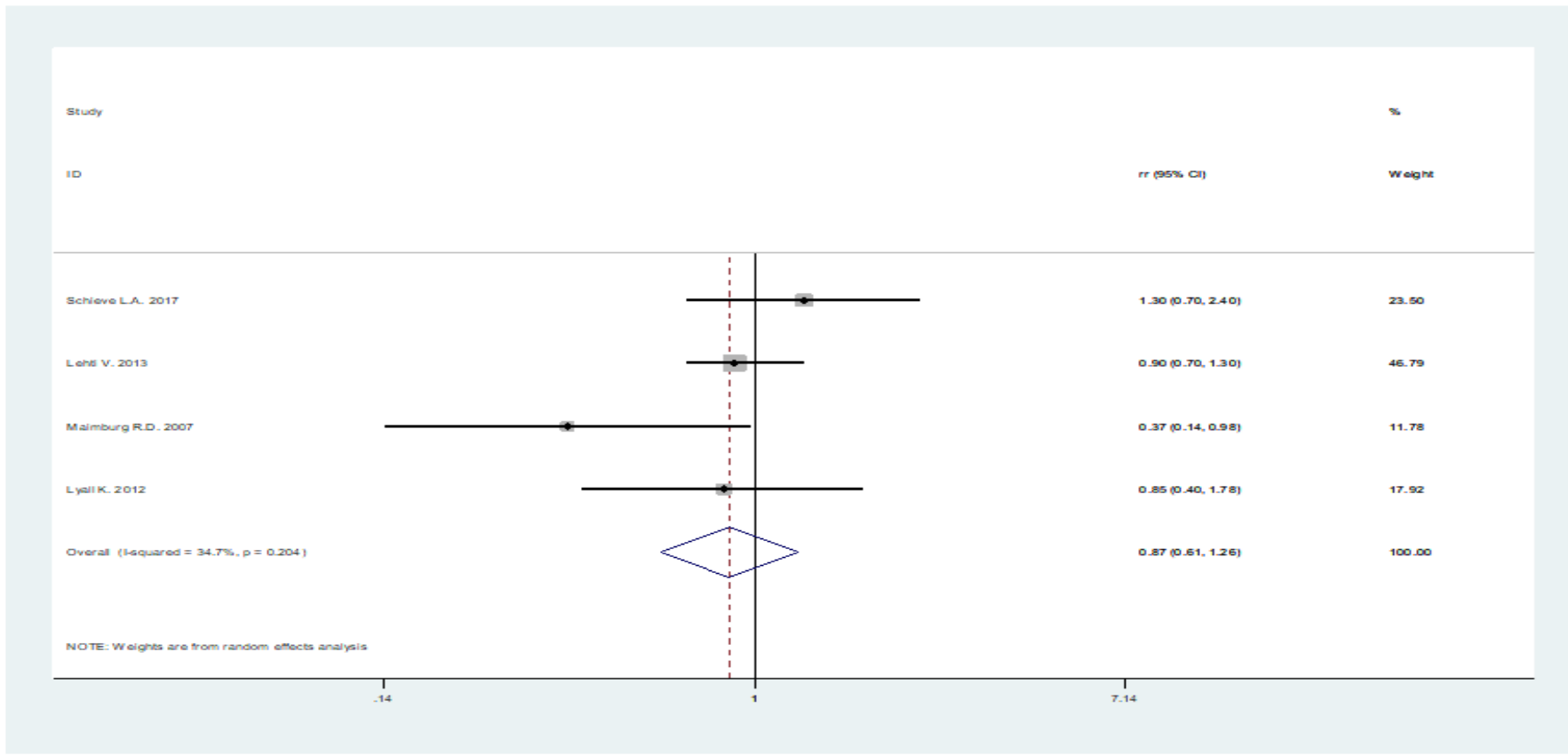
**Γράφημα 20:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



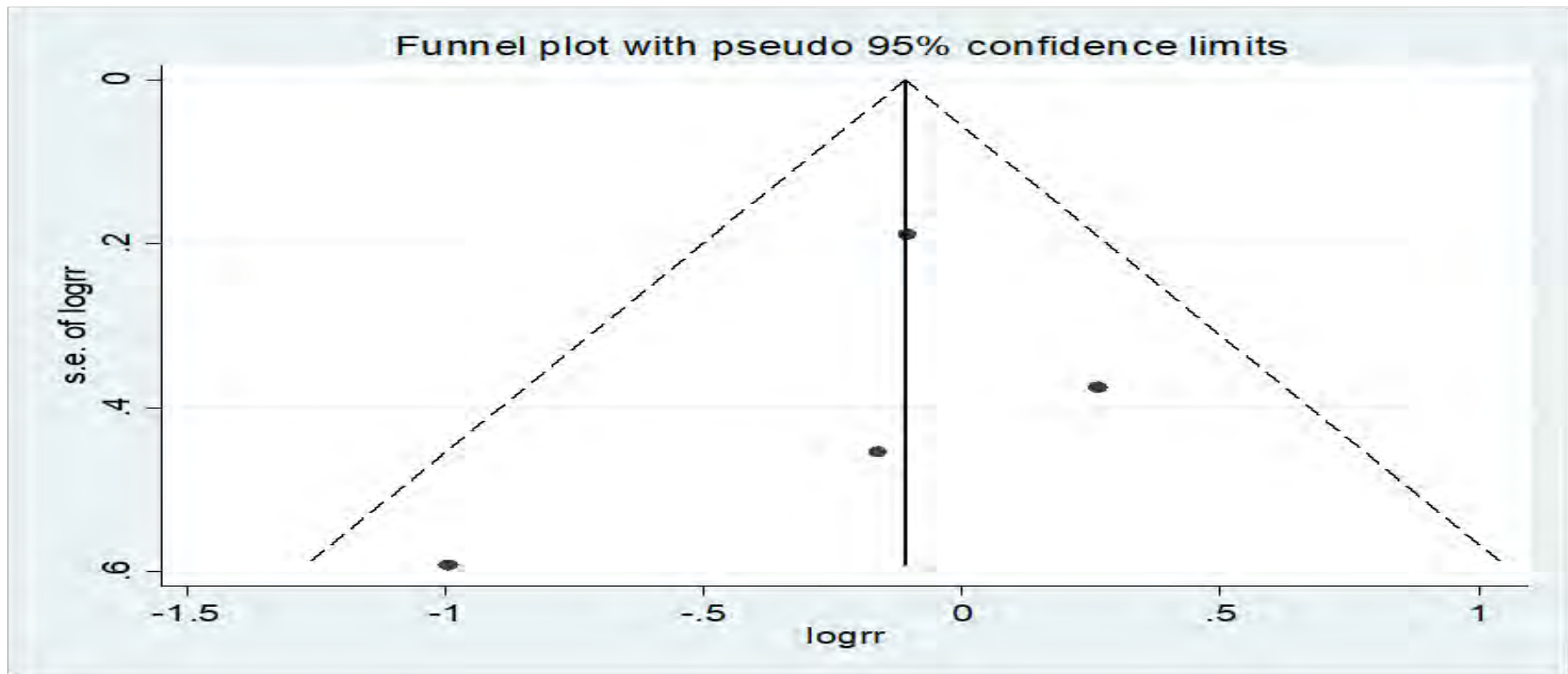
**Γράφημα 21:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



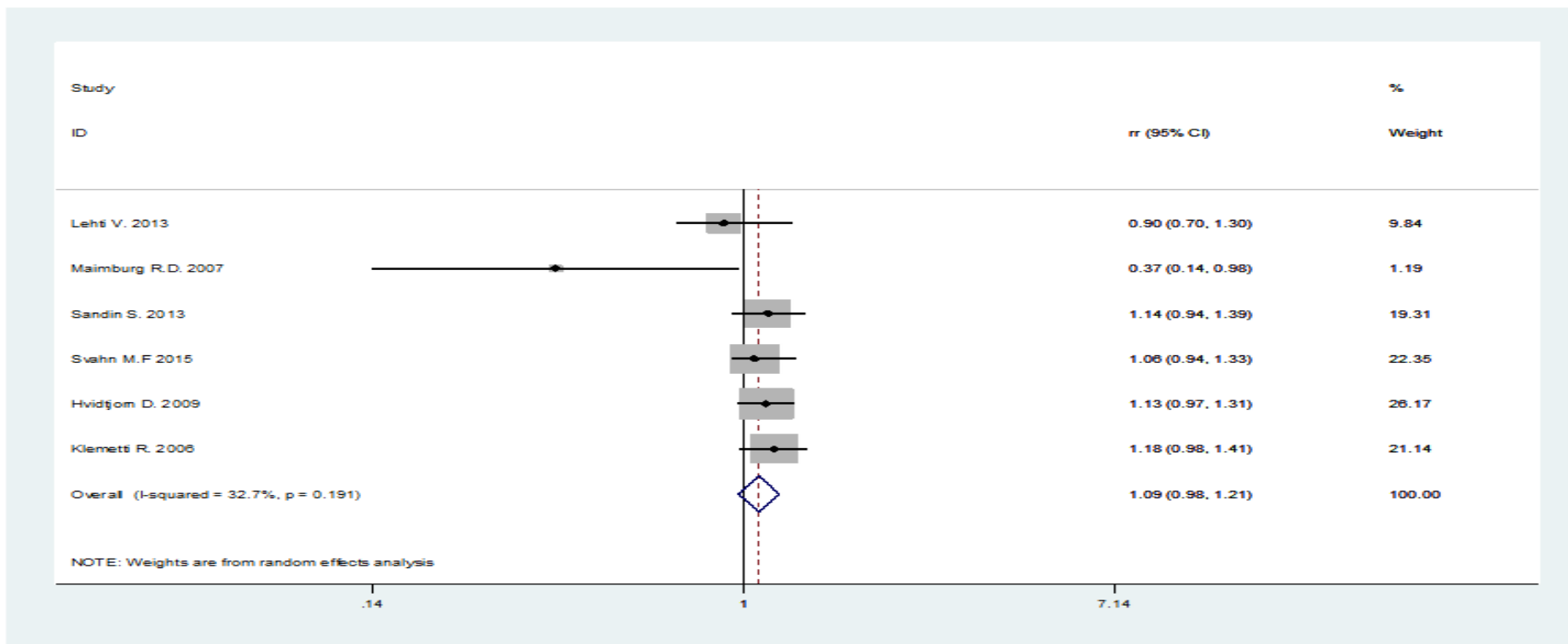
**Γράφημα 22:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



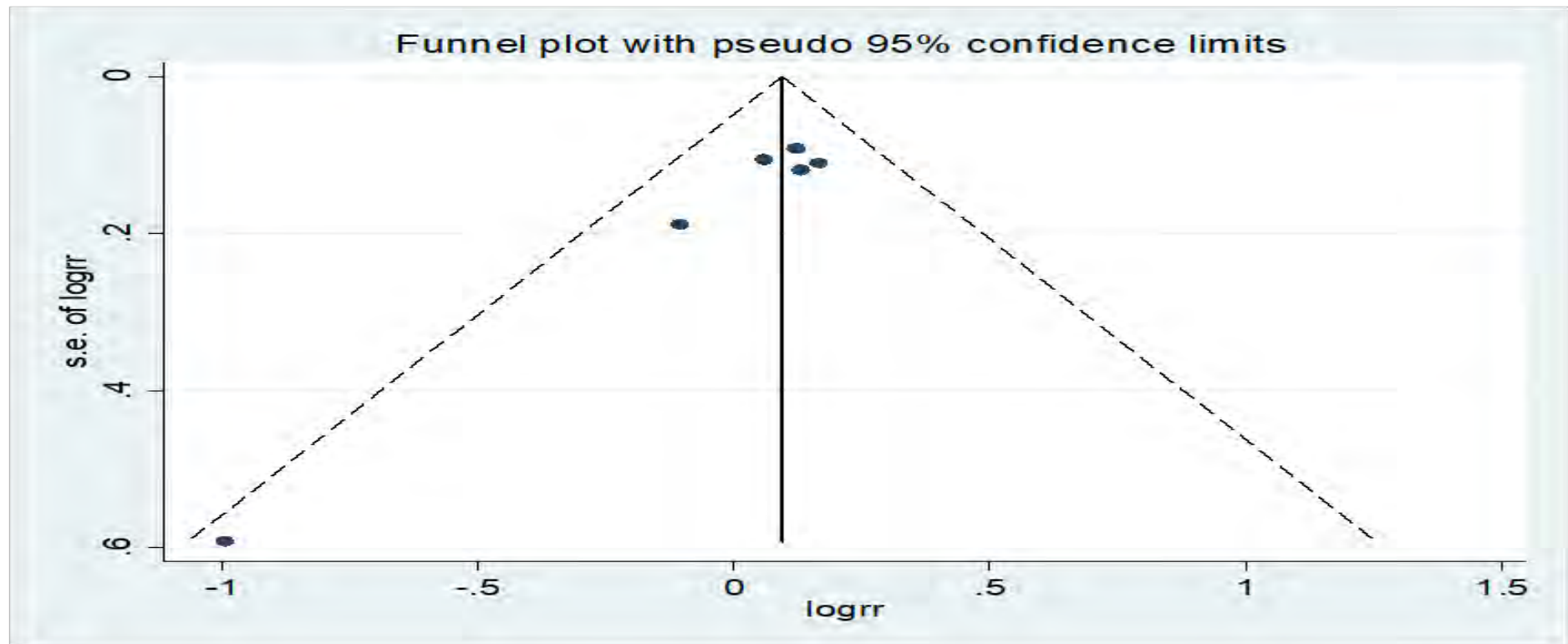
**Γράφημα 23:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



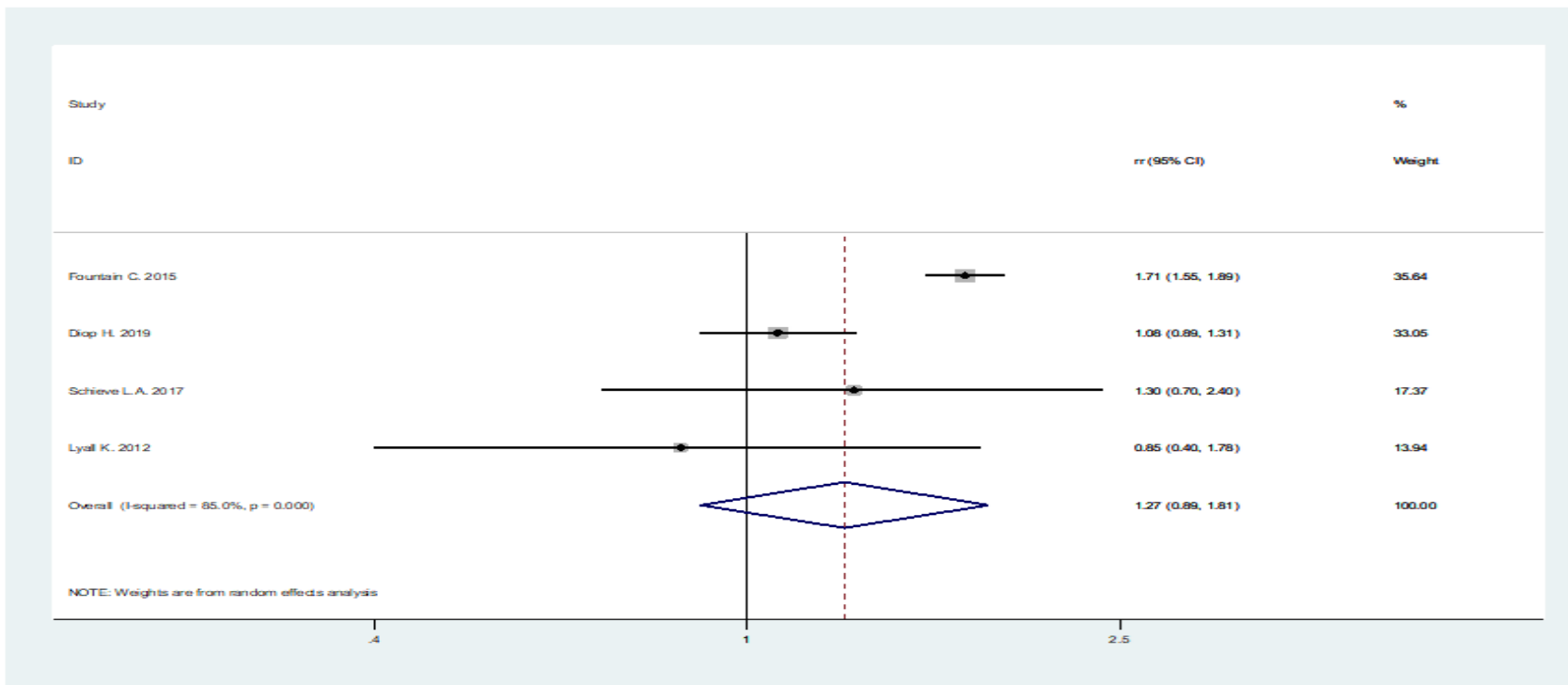
**Γράφημα 24:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



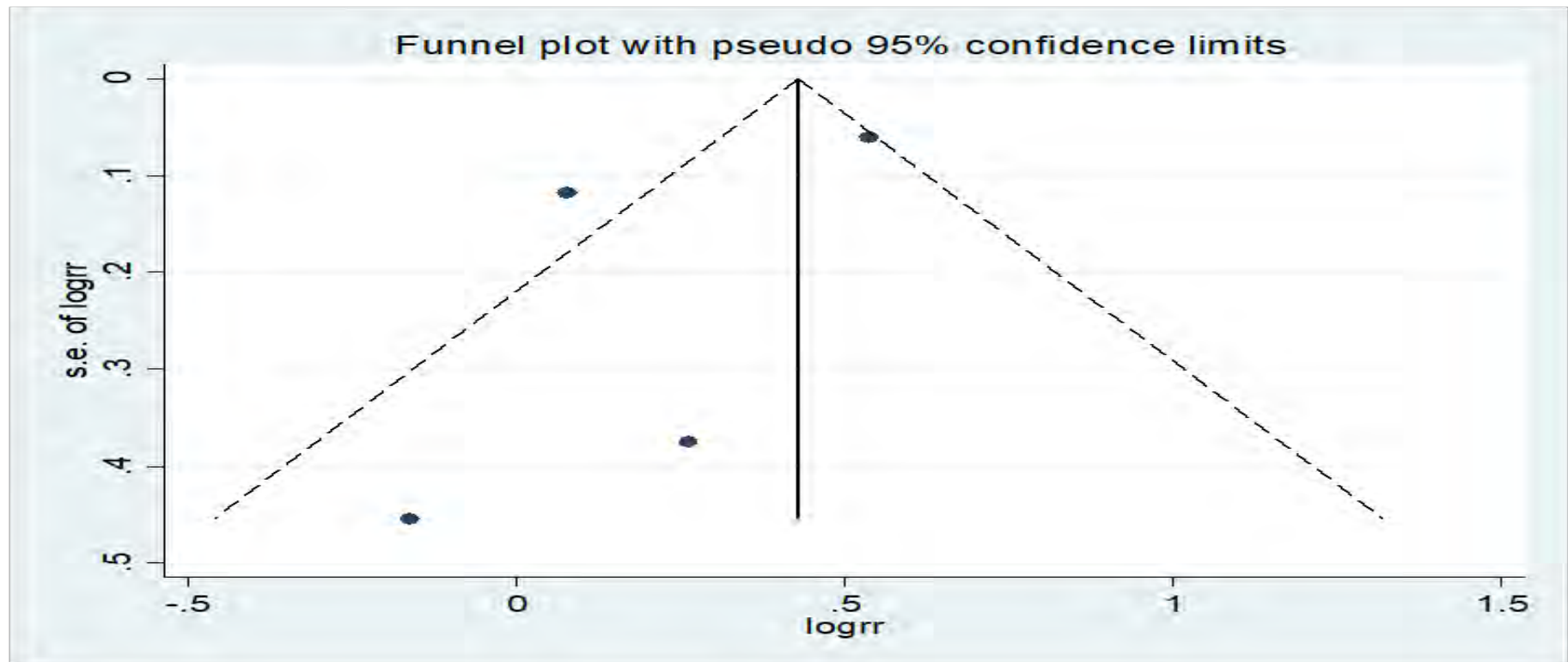
**Γράφημα 25:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



**Γράφημα 26:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).

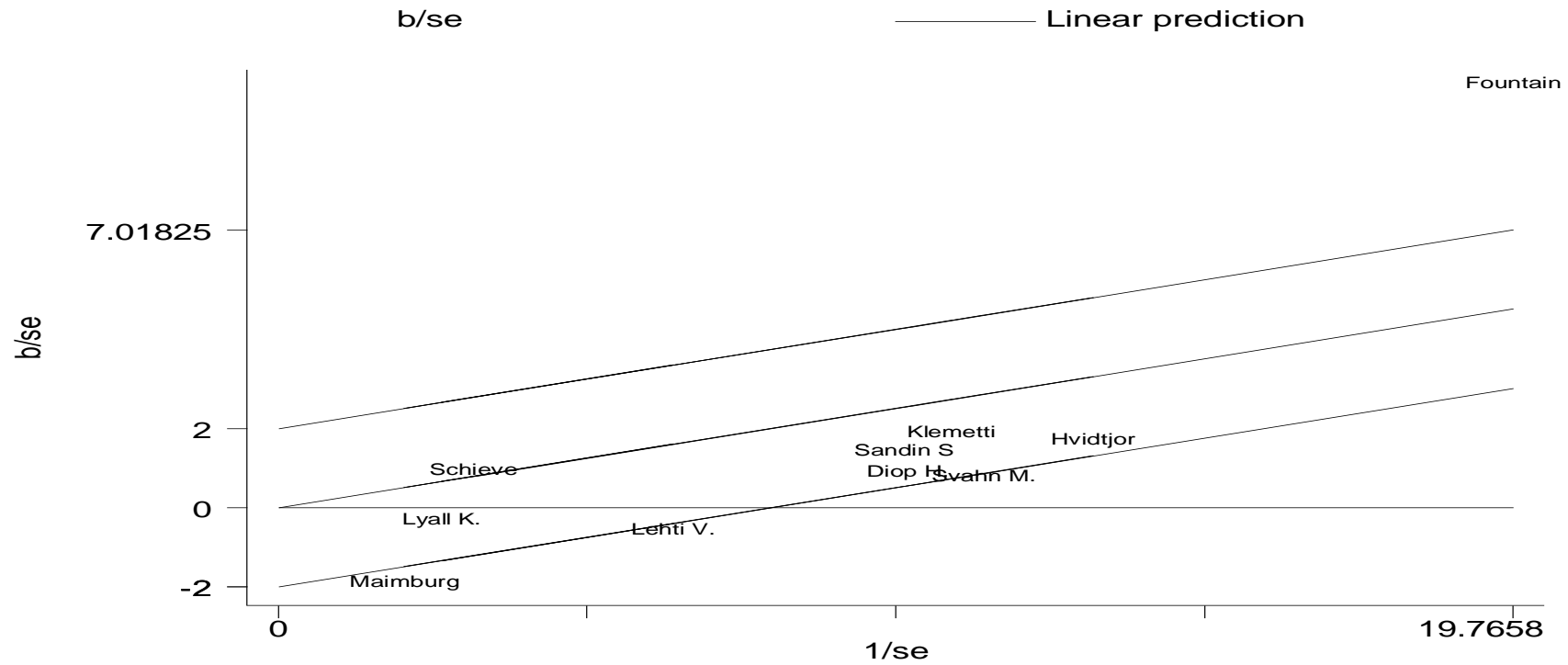


**Γράφημα 27:** Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).

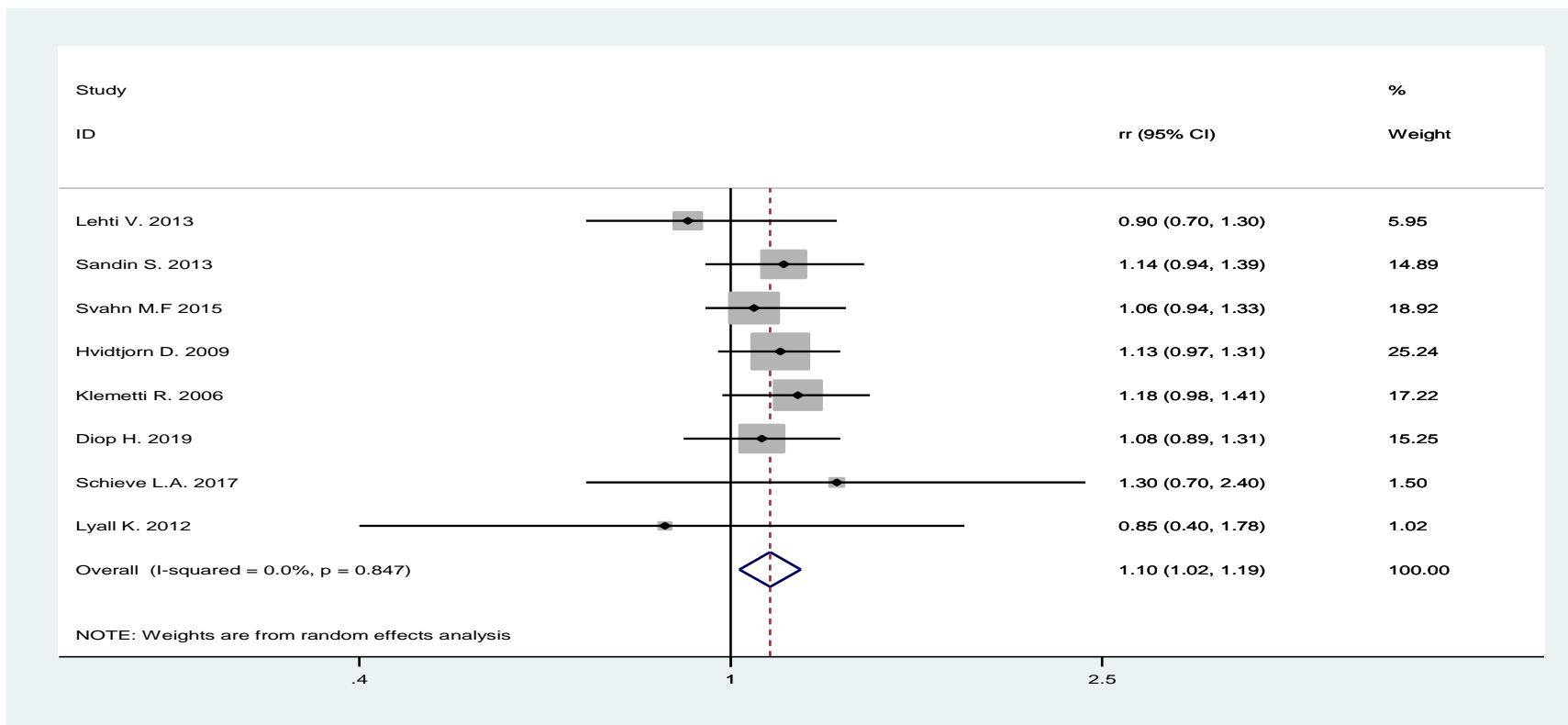




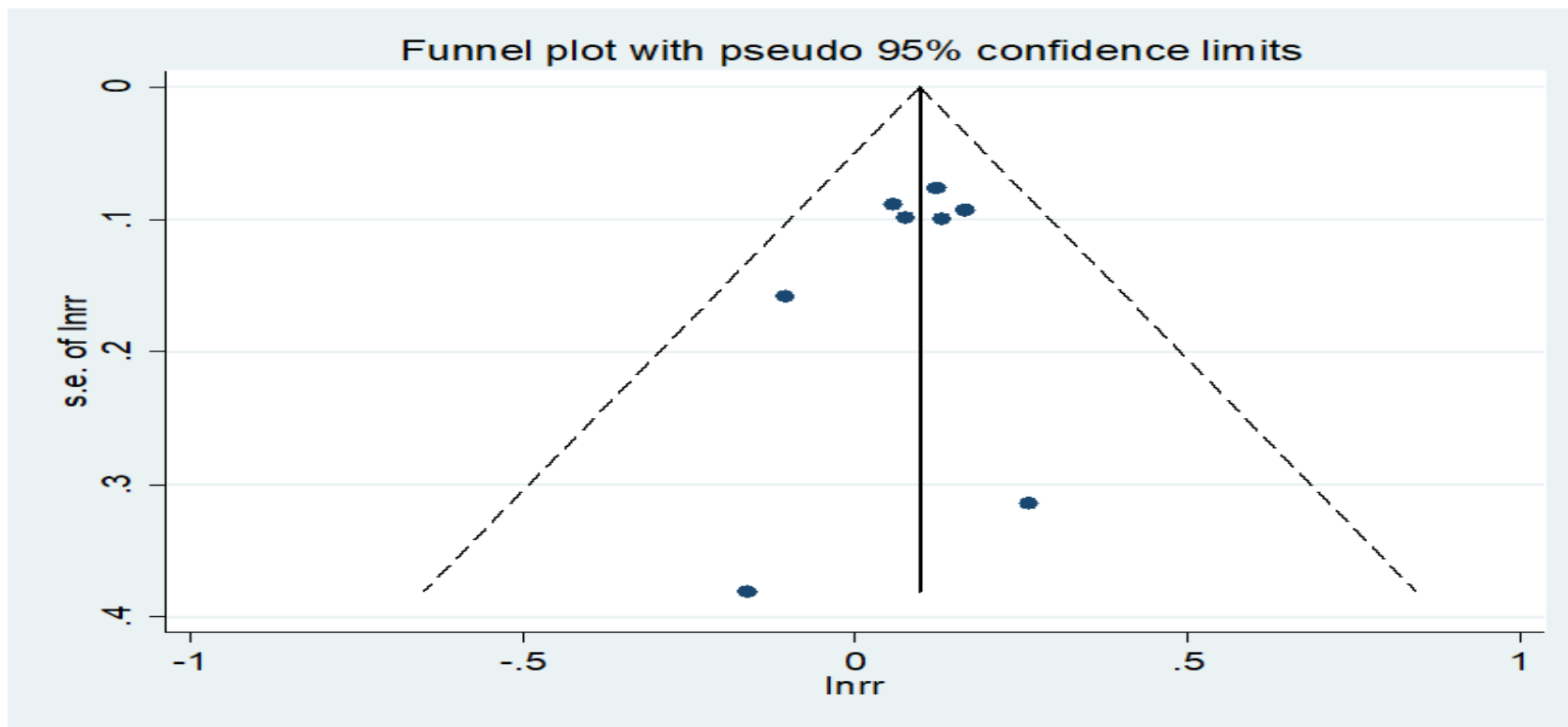
**Γράφημα 28:** Galbraith plot για την ανάλυση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, προσδιορίζοντας τις πηγές ετερογένειας.



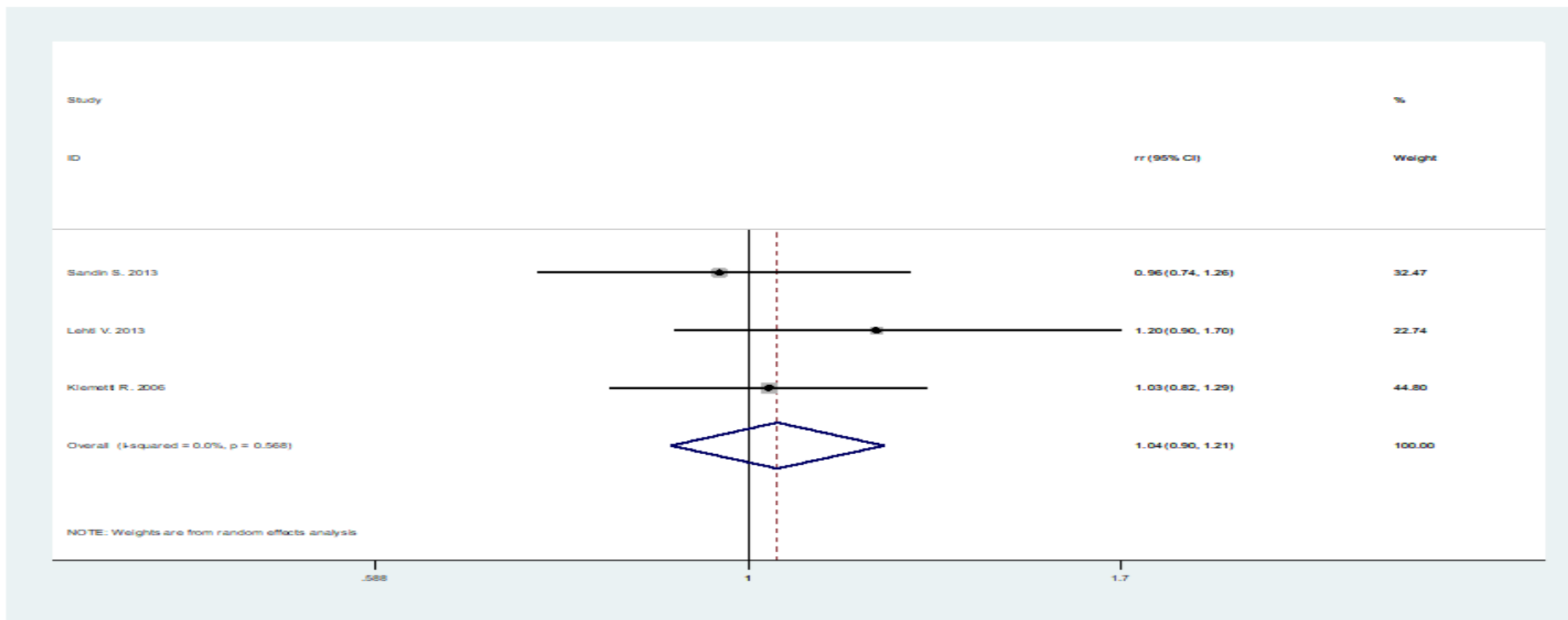
**Γράφημα 29:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση δύο μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (adjusted RRs-random effect model).



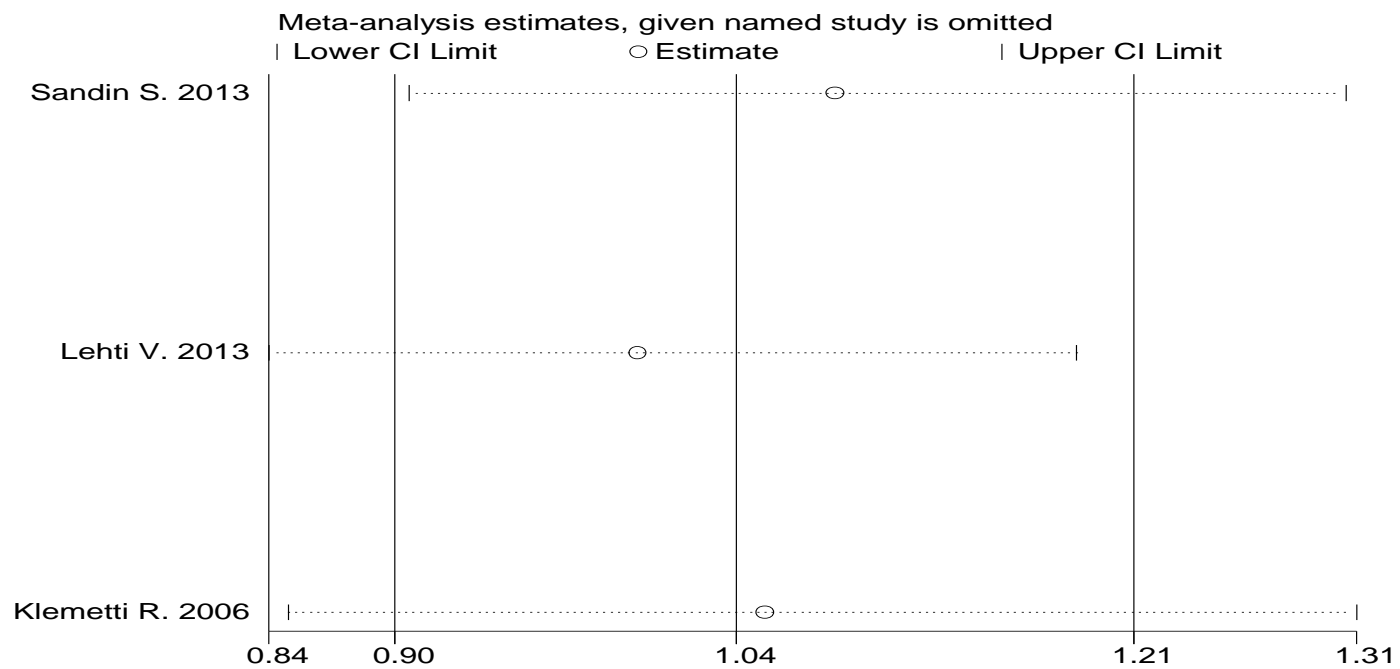
**Γράφημα 30:** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση δύο μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (adjusted RRs-random effect model).



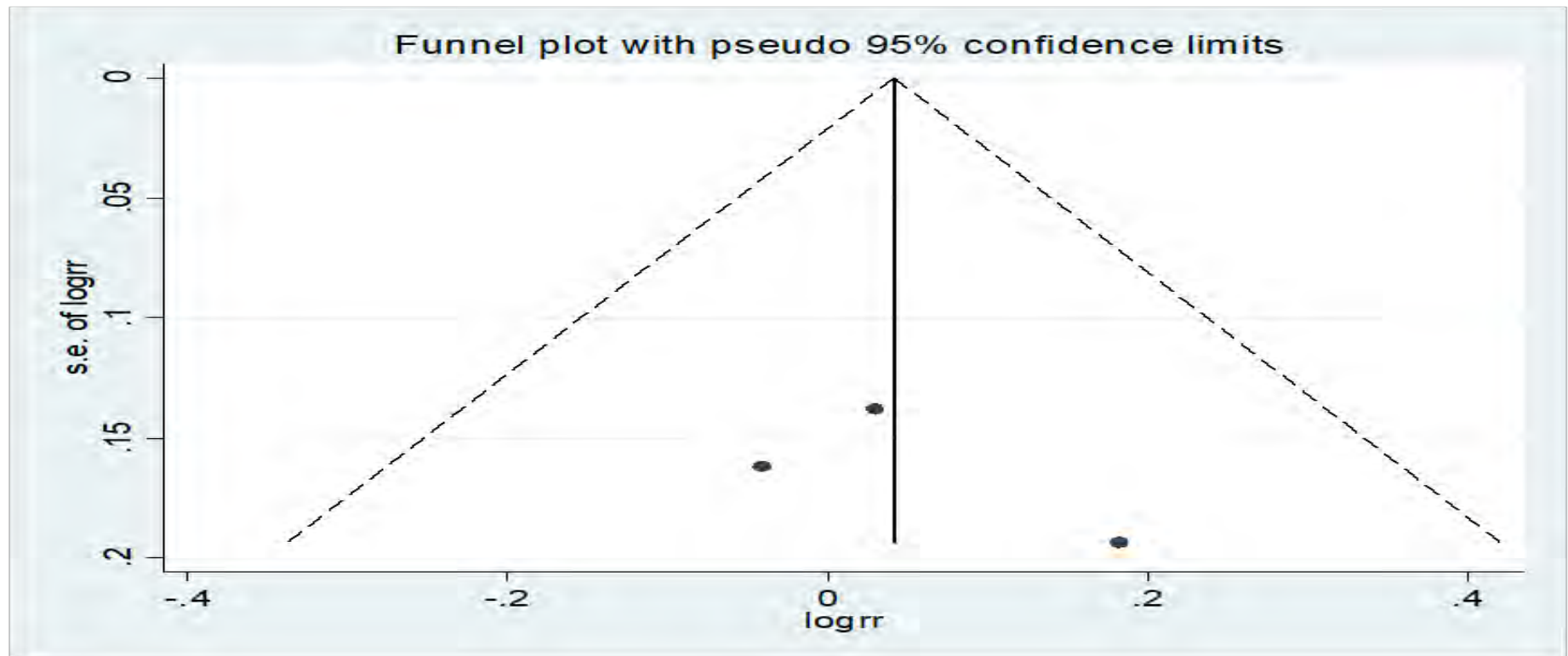
**Γράφημα 31:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων (crude RRs-random effect model).



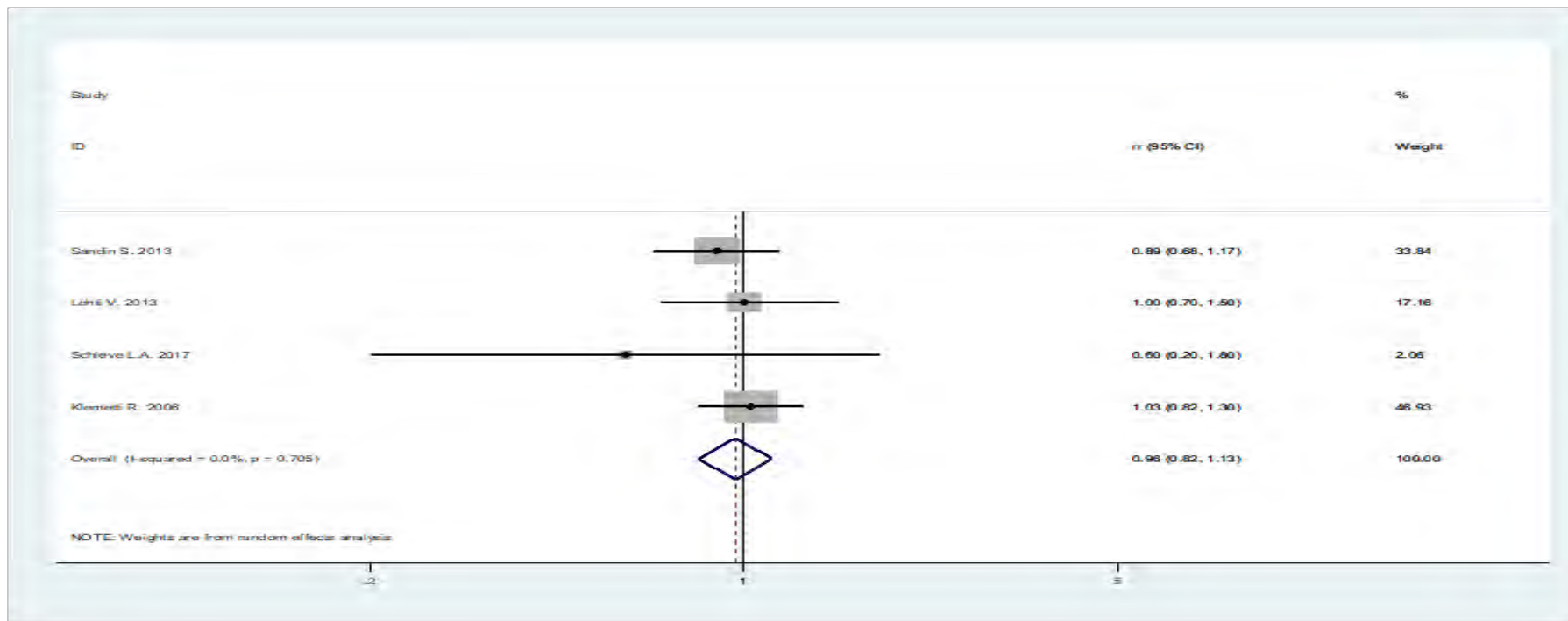
**Γράφημα 32:** Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων (crude RRs).



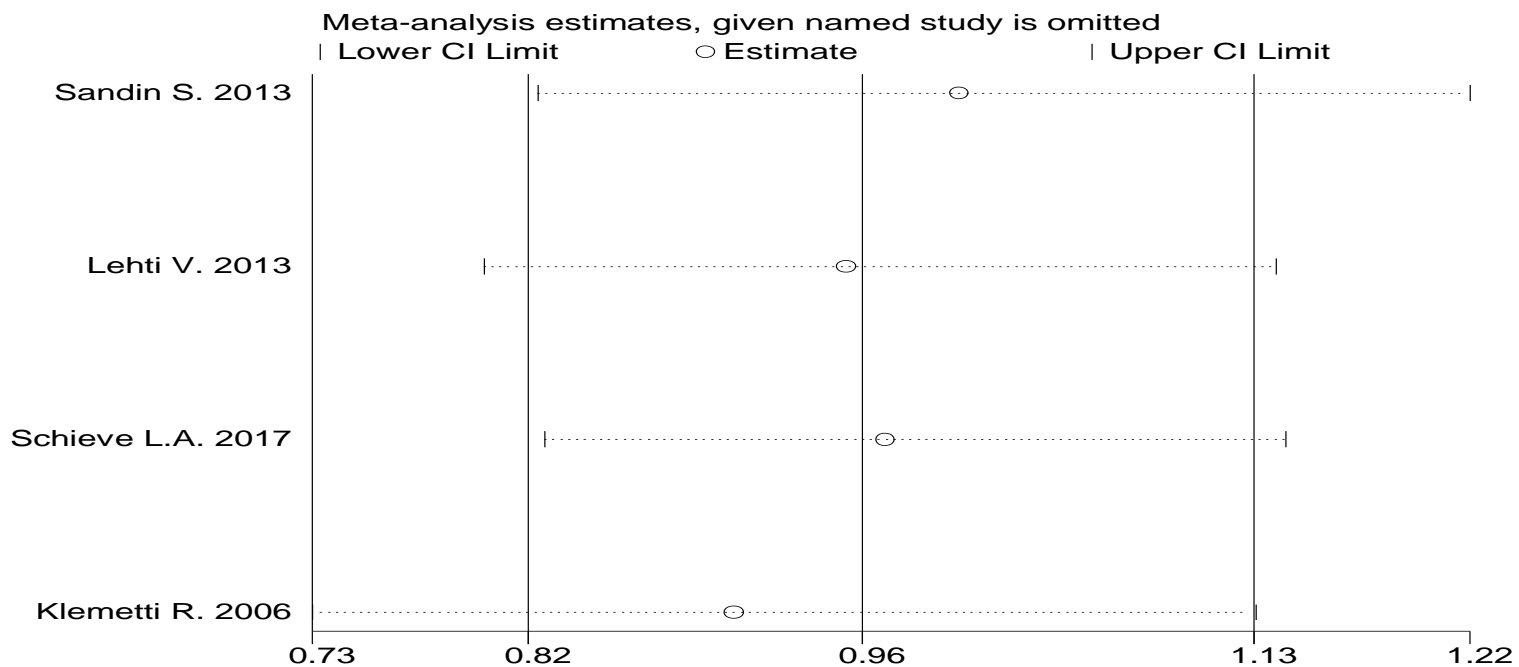
**Γράφημα 33:** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων (crude RRs-random effect model).



**Γράφημα 34:** Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).

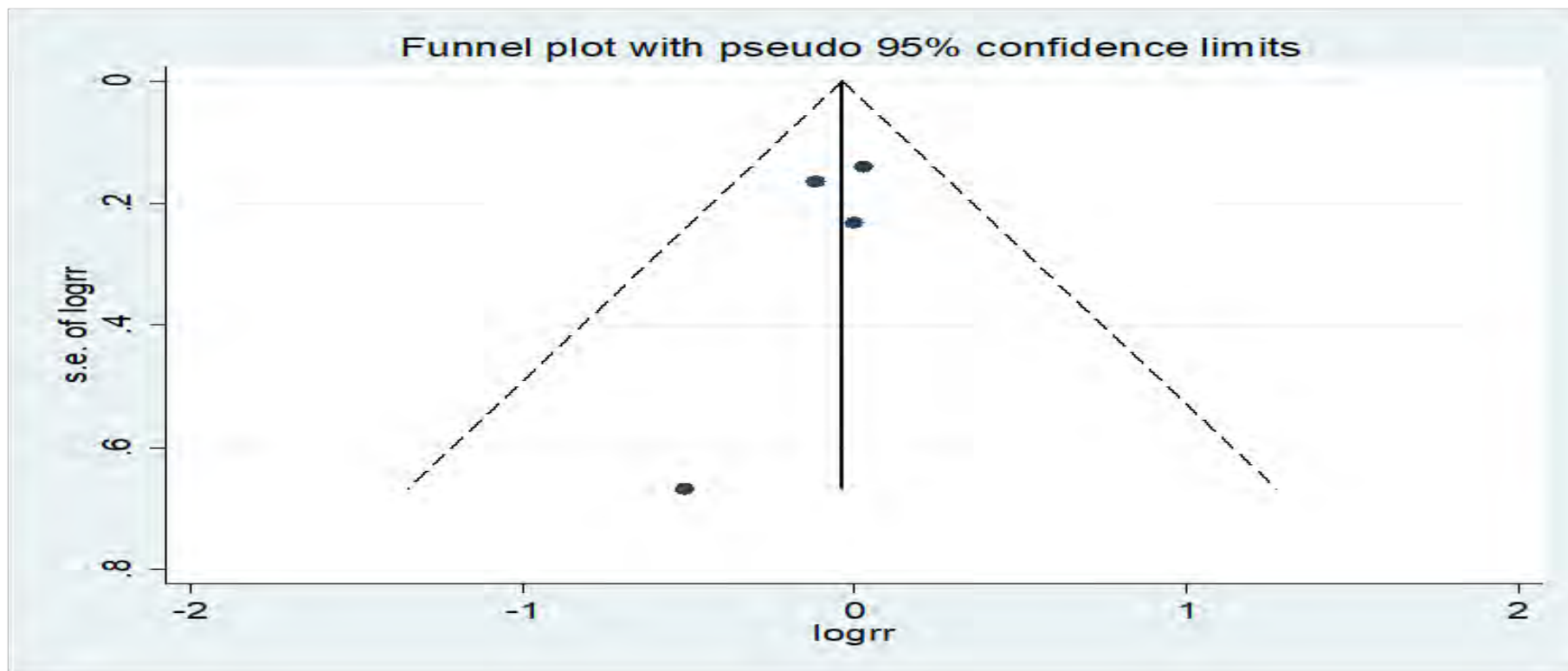


**Γράφημα 35:** Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs).





**Γράφημα 36:** Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, έχουν λάβει χώρα μία συστηματική ανασκόπηση και μία μετα-ανάλυση, οι οποίες προσπάθησαν να συνθέσουν τη βιβλιογραφία όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος.

Οι Hvidtjørn D. και συν.<sup>92</sup> διενέργησαν μία συστηματική ανασκόπηση 41 μελετών, όπου οι 31 αφορούσαν το σύνολο των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και οι 8 εστίαζαν στη διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Επισήμαναν πως μια μόνο μελέτη αυτή των Klemetti R. και συν.<sup>93</sup> κατέληξε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (OR:1.68 με 95%CI:1.11-2.58) μελετώντας την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και τον κίνδυνο απόκτησης απογόνου με διαταραχή σε ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένου και του αυτισμού. Εν αντιθέσει, η μελέτη των Maimburg R.D. και συν.<sup>95</sup> ανέδειξε μία προστατευτική δράση (OR:0.37 με 95%CI:0.14-0.98) της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ως προς τον κίνδυνο απόκτησης απογόνου με αυτισμό στον πληθυσμό των νηπίων.

Οι Liu και συν.<sup>104</sup> διενέργησαν μία μετα-ανάλυση 11 μελετών για την αξιολόγηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και διαταραχής αυτιστικού φάσματος. Η μετα-ανάλυση αυτή κατέληξε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (RR:1.35 με 95%CI:1.09-1.68) και έδειξε πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης γονιμοποίησης έχουν 1.35 φορές περισσότερο κίνδυνο από τους απογόνους φυσιολογικής σύλληψης να εμφανίσουν διαταραχή αυτιστικού φάσματος.

Η προαναφερθείσα συστηματική ανασκόπηση των Hvidtjørn D. και συν.<sup>92</sup> και η μετα-ανάλυση των Liu και συν.<sup>104</sup> προσπάθησαν να αναδείξουν τη συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Η συστηματική ανασκόπηση<sup>92</sup> εξέτασε το σύνολο των νευροαναπτυξιακών διαταραχών συμπεριλαμβανομένου και διαταραχών αυτιστικού φάσματος, ενώ η μία μετα-

ανάλυση<sup>104</sup> ασχολήθηκε με το σύνολο των απογόνων από τις κυήσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ο στόχος της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης που διεξήγαμε ήταν να εκτιμήσουμε τις συσχετίσεις των διαφορετικών ηλικίας κύησης απογόνων από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και του κινδύνου απόκτησης διαταραχής αυτιστικού φάσματος και την πιθανή μεταβολή της παραπάνω συσχέτισης κατά τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων.

Η συστηματική ανασκόπηση των 14 μελετών<sup>4,88,98–101,89,91–97</sup> ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος, ενώ ο έλεγχος συγχυτικών παραγόντων έδειξε να μειώνει την προαναφερθείσα συσχέτιση, χωρίς ωστόσο να την αρνητικοποιεί. Οι μελέτες που εστίασαν μεμονωμένα στους απογόνους διαφορετικής ηλικίας κύησης επιβεβαίωσαν την θετική συσχέτιση σε διαφορετικό βαθμό στην εκάστοτε περίπτωση, με λίγο μεγαλύτερο κίνδυνο να παρατηρείται στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα καθώς και στους θήλυ απογόνους συγκριτικά με τα άρρεν, όσον αφορά το φύλο των απογόνων. Η συστηματική ανασκόπηση των 4 μελετών που εστίασαν στους απογόνους από απλές κυήσεις ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του κινδύνου απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος, ενώ ο έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες μείωσε τη συσχέτιση αυτή χωρίς να την αρνητικοποιεί.

Στην μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι ομάδες των μελετών που εξέτασαν τη συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους και στους απογόνους απλών κυήσεων, καθώς λόγω μη επαρκών δεδομένων δεν μπόρεσαν να μετα-αναλυθούν όλες οι συσχετίσεις που προέκυψαν από την συστηματική ανασκόπηση. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των μελετών που εξέτασαν όλους τους απογόνους, χωρίς έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (RR:1.34 με 95%CI:1.13-1.60) και έδειξαν πως οι απόγονοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν 1.34 φορές κίνδυνο να γεννηθούν με διαταραχή αυτιστικού φάσματος σε σχέση με τους απογόνους από φυσιολογική

σύλληψη. Από την ανάλυση αυτή δεν αναδείχθηκε ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης. Οι αναλύσεις των υπο-ομάδων, με βάση το είδος και τη γεωγραφική περιοχή προέλευσης των μελετών έδειξαν μεταβολή του μεγέθους επίδρασης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στον κίνδυνο απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Έτσι η ανάλυση των μελετών που ήταν σχεδιασμένες πασχόντων-μαρτύρων μετέβαλλαν την προαναφερθείσα σχέση σε μη στατιστικά σημαντική χωρίς να υπάρχει ένδειξη ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης. Η μετα-ανάλυση των μελετών που προχώρησαν σε έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες εξετάζοντας πάλι όλους τους απογόνους, ανέδειξε μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με ύπαρξη ένδειξης όμως σφάλματος δημοσίευσης η διερεύνηση του οποίου δεν ανέδειξε σφάλμα μεροληψίας δημοσίευσης. Η μετα-ανάλυση των υποομάδων ανά είδος και γεωγραφική περιοχή προέλευσης των μελετών επιβεβαίωσε την παραπάνω συσχέτιση, με το συμπέρασμα αυτό να ενισχύεται από τη μη παρουσίαση σφάλματος δημοσίευσης στην ομάδα των μελετών που ήταν σχεδιασμένες πασχόντων-μαρτύρων και στις μελέτες που διεξήχθησαν στην Αμερική. Όσον αφορά τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των μελετών που εστίασαν στους απογόνους απλών κυήσεων, ανέδειξαν μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση (RR:1.04 με 95%CI:0.90-1.21) της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον κίνδυνο διαταραχής αυτισμού, χωρίς έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες και χωρίς ένδειξη για ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες στην προαναφερθείσα ομάδα μείωσε περαιτέρω την παρατηρούμενη συσχέτιση.

Τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης αυτής έρχονται σε συμφωνία με την προηγηθείσα μία μετα-ανάλυση (Liu και συν.<sup>104</sup>) που μελέτησε τη συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τον κίνδυνο διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η μετα-ανάλυση αυτή μελέτησε επιπλέον τη συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον κίνδυνο διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης από το μικρό αυτό πλήθος των μελετών ανέδειξαν πως η υποβοηθούμενη

αναπαραγωγή δεν σχετίζεται με το αν ένα παιδί από απλή κύηση γεννηθεί με διαταραχή αυτιστικού φάσματος, χωρίς να υπάρχει ένδειξη ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης. Επιπροσθέτως νέα ευρήματα προέκυψαν από τις επιμέρους μετα-αναλύσεις μελετών που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες αναδεικνύοντας σημαντικές μεταβολές στις προϋπάρχουσες συσχετίσεις. Τα προαναφερθέντα νέα αυτά συμπεράσματα θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικών ερευνών προκειμένου να αποσαφηνιστούν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των υπαρχουσών μελετών.

### **Περιορισμοί της μελέτης**

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αν και διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας αυστηρές μεθόδους, εντούτοις παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς. Αρχικά, δεν έχουμε ελέγξει και δεν έχουμε συμπεριλάβει συστηματικά αδημοσίευτες μελέτες οι οποίες θα μπορούσαν πιθανόν να πληρούν τα κριτήρια ένταξης. Έτσι, δεδομένου ότι μηδενικά αποτελέσματα έχουν μικρή πιθανότητα προς δημοσίευση, τα ευρήματά μας μπορεί πιθανόν να υπερεκτιμούν τη σχέση μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της ΔΑΦ. Επιπλέον, σχετικά με τη διαδικασία αναζήτησης των μελετών, ενώ συμπεριλάβαμε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μη αγγλόφωνες περιοχές δεν καταχωρήσαμε μελέτες που ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα εκτός από την αγγλική. Ο σχετικά μικρός αριθμός των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση περιορίζει την ισχύ και την ποιότητα των συμπερασμάτων. Επομένως περισσότερες μελέτες θα πρέπει να γίνουν στο μέλλον προκειμένου να συνεισφέρουν περισσότερα νέα δεδομένα σε μελλοντικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Επιπλέον, όσον αφορά στη μεθοδολογία αναζήτησης και συλλογή των μελετών, συμπεριλήφθηκαν τόσο προοπτικές καθώς και αναδρομικές μελέτες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από διαφορετικό μεθοδολογικό σχεδιασμό, με τις αναδρομικές μελέτες να περικλείουν σφάλμα ανάκλησης της έκβασης. Το σφάλμα αυτό λήφθηκε υπόψη και η επίδραση του στη μεταβολή του μεγέθους επίδρασης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στον κίνδυνο απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος, ελέγχθηκε μέσω

της ανάλυσης που διεξήγαμε σε υποομάδες με βάση το εκάστοτε είδος μελετών που συμμετείχαν. Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης είναι η ετερογένεια των στατιστικών μεγεθών που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό και εκτίμηση της έκβασης. Οι σχετικοί λόγοι (ORs), που υπολογίζονται στις συγχρονικές, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες και οι σχετικοί κίνδυνοι (RRs), που υπολογίζονται σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες εκτός από τις αναδρομικές, εμφανίζουν μικρές αριθμητικές διαφορές, εκτός και αν παρατηρείται μεγάλη παρέκταση. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος αυτισμού ήταν χαμηλός, οι σχετικοί κίνδυνοι και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) χρησιμοποιήθηκε ως συνοπτικό στατιστικό στοιχείο για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και του κινδύνου εμφάνισης αυτισμού στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσή μας<sup>103,104</sup>.

Τέλος λαμβάνοντας υπόψη ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι αρκετά νεοσύστατη στον τομέα της ιατρικής και χαρακτηρίζεται από πολυάριθμες και πολύπλοκες θεραπευτικές διαδικασίες, αυτό καθιστά ιδιαίτερα δύσκολο τον προσδιορισμό των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου. Έτσι οι μη ελεγχόμενοι και οι μη μετρήσιμοι παράγοντες κινδύνου μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν σφάλματα προκατάληψης, καθώς είναι αρκετά δύσκολο και πολύπλοκο να ληφθούν ακριβείς πληροφορίες για την κάθε είδους τεχνική υποβοηθούμενης γονιμοποίησης και της συσχέτισης τους με τον κίνδυνο διαταραχής αυτισμού στους απογόνους, διαστρεβλώνοντας έτσι τα αποτελέσματα. Επιπλέον στην παρούσα μελέτη δεν μπορέσαμε να αποκλείσουμε τις επιπτώσεις των αιτιών υπογονιμότητας και την πιθανή επίδραση τους στην έκβαση της ΔΑΦ και δεν μπορέσαμε να ερμηνεύσουμε τον πιθανό βιολογικό μηχανισμό της συσχέτισης μεταξύ της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της ΔΑΦ. Επομένως τα αποτελέσματά μας δεν θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άκριτα και είναι φανερό πως περισσότερες μελέτες, κυρίως κοορτής, απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθούν ή όχι και πιθανόν να ερμηνευτούν οι συσχετίσεις των διαφορετικών ηλικίας κύησης απογόνων από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και του κινδύνου διαταραχής αυτιστικού φάσματος.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα ευρήματα που προέκυψαν από τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση υποστηρίζουν και διευρύνουν τα αποτελέσματα της προηγηθείσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Επιβεβαιώνουν τη στατιστικά σημαντική επιβαρυντική συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στον κίνδυνο απόκτησης απογόνου με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Τονίζεται ότι η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώνεται στην περίπτωση των απογόνων απλών κυήσεων καθώς και επί ελέγχου των μελετών για συγχυτικούς παράγοντες, γεγονός το οποίο αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω διερεύνησης και μελέτης.

Η μελλοντική διερεύνηση και ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της διαταραχής αυτιστικού φάσματος καθώς και των μοριακών μηχανισμών των διαδικασιών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα συμβάλει στην κατανόηση και ερμηνεία της αιτιώδους συνάφειάς τους, προκειμένου να περιοριστούν τα ποσοστά των απογόνων που γεννιούνται με διαταραχή αυτιστικού φάσματος από κυήσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Οι προσπάθειες πρέπει να συνεχιστούν ως προς τον εντοπισμό και περιορισμό των αιτιωδών συσχετίσεων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της ΔΑΦ καθώς θα συμβάλει στην εξάλειψη ακόμη και του μικρού αλλά σημαντικού παρατηρούμενου ποσοστού γέννησης παιδιών με διαταραχές αυτιστικού φάσματος, μιας νευροαναπτυξιακής διαταραχής που τους συνοδεύει εφόρου ζωής.

## Βιβλιογραφία

1. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(6).
2. Autism Spectrum Disorder. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 50–9.
3. Criteria Updates. In: *DSM-5 Update*. American Psychiatric Asso; 2018. p. 14.
4. Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997-2007. *Am J Public Health* 2015;105(5):963–71.
5. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA* [Internet] 2014;311(17):1770. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.4144>
6. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: A comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet] 2016;14(1):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0211-8>
7. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* [Internet] 2007;22(6):1506–12. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/22/6/1506/609340/International-estimates-of-infertility-prevalence>
8. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART



- terminology, 2009\*. *Fertil Steril* [Internet] 2009;92(5):1520–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.009>
9. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* [Internet] 2015;21(4):411–26. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmv016>
  10. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine — possibilities and limitations. *Ginekol Pol* [Internet] 2016;87(12):820–3. Available from: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/49718](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/49718)
  11. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med* [Internet] 2012;9(12):e1001356. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
  12. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* [Internet] 2018;62(March):2–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912018302200>
  13. Forti G, Krausz C. Evaluation and Treatment of the Infertile Couple1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 1998;83(12):4177–88. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/83/12/4177/2865208>
  14. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril* [Internet] 2010;93(1):16.e1-16.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.046>
  15. Fassino S, Piero A, Boggio S, Piccioni V, Garzaro L. Anxiety, depression and anger suppression in infertile couples: a controlled study. *Hum Reprod* [Internet] 2002;17(11):2986–94. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/17.11.2986>
  16. Committee P, Society A. Definitions of infertility and recurrent

- pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet] 2013;99(1):63. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
17. Dhalwani NN, Fiaschi L, West J, Tata LJ. Occurrence of fertility problems presenting to primary care: population-level estimates of clinical burden and socioeconomic inequalities across the UK. *Hum Reprod* [Internet] 2013;28(4):960–8. Available from:  
<https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/des451>
  18. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2010 - Prize announcement [Internet]. [cited 2020 Aug 23]; Available from:  
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2010/prize-announcement/>
  19. Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of louise brown. *J Reprod Infertil* [Internet] 2013;14(3):96–109. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163793>
  20. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2018; Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
  21. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. *J Assist Reprod Genet* [Internet] 2011;28(2):119–28. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10815-010-9495-3>
  22. Morin S, Seli E. Assisted Reproductive Technology and Origins of Disease: The Clinical Realities and Implications. *Semin Reprod Med* [Internet] 2018;36(03/04):195–203. Available from:  
<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1677048>
  23. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* [Internet] 2012;18(5):536–54. Available from:  
<http://academic.oup.com/humupd/article/18/5/536/598648/A-critical-appraisal-of-cryopreservation-slow>

24. **More than 8 million babies born from IVF since the world's first in 1978:** European IVF pregnancy rates now steady at around 36 percent, according to ESHRE monitoring -- ScienceDaily [Internet]. [cited 2020 Aug 23]; Available from:  
<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/07/180703084127.htm>
25. Cedars MI. In vitro fertilization and risk of autistic disorder and mental retardation. *JAMA - J Am Med Assoc* 2013;310(1):42–3.
26. Basatemur E, Sutcliffe A. Follow-up of Children Born after ART. *Placenta* [Internet] 2008;29:135–40. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400408002592>
27. **Källén B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART.** *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet] 2014;19(4):239–44. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.04.002>
28. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis* 2017;8(4):388–402.
29. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet] 2017;15(1):1–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0225-2>
30. Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. A comprehensive review of mercury provoked autism. *Indian J Med Res* [Internet] 2008;128(4):383–411. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106436>
31. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum.
32. Pessah IN, Seegal RF, Lein PJ, et al. Immunologic and neurodevelopmental susceptibilities of autism. *Neurotoxicology* [Internet] 2008;29(3):532–45. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X0800020X>
33. Kanner L. Autistic Disturbances of Affective Contact (1943) [Internet].

- Embryo Proj. Encycl. 2018 [cited 2020 Aug 16]; Available from:  
<https://embryo.asu.edu>
34. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull* 2017;33(2):183–93.
  35. Volkmar FR, Cohen DJ, Paul R, Ph D. An Evaluation of DSM-III Criteria for Infantile Autism. *J Am Acad Child Psychiatry* [Internet] 1986;25(2):190–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-7138\(09\)60226-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-7138(09)60226-0)
  36. Bryson SE, Zwaigenbaum L, Brian J, et al. A Prospective Case Series of High-risk Infants who Developed Autism. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2007;37(1):12–24. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10803-006-0328-2>
  37. Sullivan M, Finelli J, Marvin A, Garrett-Mayer E, Bauman M, Landa R. Response to Joint Attention in Toddlers at Risk for Autism Spectrum Disorder: A Prospective Study. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2007;37(1):37–48. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10803-006-0335-3>
  38. Chawarska K, Paul R, Klin A, Hannigen S, Dichtel LE, Volkmar F. Parental Recognition of Developmental Problems in Toddlers with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2007;37(1):62–72. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10803-006-0330-8>
  39. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC [Internet]. [cited 2020 Aug 23]; Available from:  
<https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
  40. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet] 1994;24(5):659–85. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/BF02172145>
  41. Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. The autism diagnostic observation

- schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2000;30(3):205–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055457>
42. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism And Developmental Disabilities Monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2014;63(2).
  43. Manuscript A, Disability I, Mechanisms M. NIH Public Access. 2014;26(2).
  44. Celani G. Human Beings, Animals and Inanimate Objects. *Autism* [Internet] 2002;6(1):93–102. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1362361302006001007>
  45. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* [Internet] 2010;22(2):219–25. Available from: <http://journals.lww.com/00008480-201004000-00017>
  46. Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic Medications in Children with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Synthesis for Evidence-Based Practice. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2012;42(8):1592–605. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-011-1399-2>
  47. Eldevik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S. Meta-Analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for Children With Autism. *J Clin Child Adolesc Psychol* [Internet] 2009;38(3):439–50. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15374410902851739>
  48. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *N Engl J Med* [Internet] 2002;347(5):314–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa013171>
  49. Williams D. J. Boucher: The Autistic Spectrum: Characteristics, Causes, and Practical Issues. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2011;41(12):1748–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-011-1271-4>
  50. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A

- decade of new twin studies. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* [Internet] 2011;156(3):255–74. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.31159>
51. Corrales MA, Herbert MR. Autism and Environmental Genomics: Synergistic Systems Approaches to Autism Complexity [Internet]. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011. p. 875–92. Available from:  
<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195371826.001.0001/med-9780195371826-chapter-049>
  52. Cukier HN, Dueker ND, Slifer SH, et al. Exome sequencing of extended families with autism reveals genes shared across neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Mol Autism* [Internet] 2014;5(1):1. Available from:  
<http://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-5-1>
  53. Sorokin AB. Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *J Mod Foreign Psychol **зарубежная психология*** 2018;7(1):38–44.
  54. **Wiśniowiecka**-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *J Appl Genet* [Internet] 2019;60(1):37–47. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s13353-018-00480-w>
  55. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* [Internet] 2010;16(4):444–53. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008>
  56. Finegold SM, Downes J, Summanen PH. Microbiology of regressive autism. *Anaerobe* [Internet] 2012;18(2):260–2. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.12.018>
  57. Robinson CJ, Bohannan BJM, Young VB. From Structure to Function: the Ecology of Host-Associated Microbial Communities. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet] 2010;74(3):453–76. Available from:  
<https://mmbr.asm.org/content/74/3/453>

58. Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. **Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children.** *Environ Heal* [Internet] 2013;12(1):35. Available from: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-35>
59. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* [Internet] 2014;13(3):330–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442213702783>
60. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, et al. Partition of Environmental Chemicals between Maternal and Fetal Blood and Tissues. *Environ Sci Technol* [Internet] 2011;45(3):1121–6. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es1019614>
61. **Landrigan PJ, Goldman LR. Children’s Vulnerability To Toxic Chemicals: A Challenge And Opportunity To Strengthen Health And Environmental Policy.** *Health Aff* [Internet] 2011;30(5):842–50. Available from: <http://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2011.0151>
62. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry* [Internet] 2013;70(1):71. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2013.266>
63. Squarcione C, Torti MC, Di Fabio F, Biondi M. 22q11 deletion syndrome: a review of the neuropsychiatric features and their neurobiological basis. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet] 2013;1873. Available from: <http://www.dovepress.com/22q11-deletion-syndrome-a-review-of-the-neuropsychiatric-features-and--peer-reviewed-article-NDT>
64. Palmer RF, Blanchard S, Wood R. Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence. *Health Place* [Internet] 2009;15(1):18–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353829208000142>
65. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation,

- inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* [Internet] 2012;17(4):389–401. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.165>
66. Bowers K, Li Q, Bressler J, Avramopoulos D, Newschaffer C, Fallin MD. Glutathione pathway gene variation and risk of autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord* [Internet] 2011;3(2):132–43. Available from:  
<http://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1007/s11689-011-9077-4>
67. Guo T, Chen H, Liu B, Ji W, Yang C. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms C677T and Risk of Autism in the Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet] 2012;16(8):968–73. Available from:  
<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2012.0091>
68. Jill James S, Melnyk S, Jernigan S, Hubanks A, Rose S, Gaylor DW. Abnormal Transmethylation/transsulfuration Metabolism and DNA Hypomethylation Among Parents of Children with Autism. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2008;38(10):1966–75. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10803-008-0591-5>
69. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* [Internet] 2014;4(2):e360–e360. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.4>
70. Grigorenko EL, Han SS, Yrigollen CM, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor and Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* [Internet] 2008;122(2):e438–45. Available from:  
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-3604>
71. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun* [Internet]



- 2011;25(1):40–5. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02646830500381930>
72. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* [Internet] 2012;26(3):383–92. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
73. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry* [Internet] 2005;17(6):485–95. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02646830500381930>
74. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet] 2007;161(4):326. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-008-0591-5>
75. Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod* [Internet] 2015;30(2):454–65. Available from:  
<https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/deu338>
76. Niederberger C. Re: Autism and Mental Retardation among Offspring Born after In Vitro Fertilization. *J Urol* 2014;191(2):433–5.
77. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet] 2009;6(7):e1000097. Available from:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
78. Sterne JAC, Bradburn MJ, Egger M. Meta-Analysis in Stata™. *Syst Rev Heal Care Meta-Analysis Context Second Ed* 2008;347–69.
79. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* [Internet] 2002;21(11):1539–58. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/sim.1186>
80. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic

- reviews of effectiveness. *Int J Evid Based Healthc* [Internet] 2015;13(3):196–207. Available from:  
<http://journals.lww.com/01787381-201509000-00012>
81. Anzures-Cabrera J, Higgins JPT. Graphical displays for meta-analysis: An overview with suggestions for practice. *Res Synth Methods* [Internet] 2010;1(1):66–80. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/jrsm.6>
  82. Series CB. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Wiley; 2019. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>
  83. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* [Internet] 1997;315(7109):629–34. Available from:  
<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.315.7109.629>
  84. Publication ASP. *STATA META-ANALYSIS REFERENCE MANUAL*.
  85. **N. 3418/2005: Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας. Αθήνα: 2005.**
  86. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals*. Washington DC: US Government Printing Office; 1949.
  87. *DECLARATION OF HELSINKI: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. World Med. Assoc. 2008;
  88. Sandin S, Hultman C, Reichenberg A. Autism in Children Born After In Vitro Fertilization—Reply. *JAMA* [Internet] 2013;310(19):2101. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.278610>
  89. Diop H, Cabral H, Gopal D, Cui X, Stern JE, Kotelchuck M. Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART-Treated Women. *Matern Child Health J* [Internet] 2019;23(11):1489–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02770-z>
  90. Davidovitch M, Chodick G, Shalev V, et al. Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism Spectrum disorder in the offspring. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]

- 2018;86(May):175–9. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.022>
91. Svahn MF, Hargreave M, Nielsen TSS, et al. Mental disorders in childhood and young adulthood among children born to women with fertility problems. *Hum Reprod* 2015;30(9):2129–37.
  92. **Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: A population-based follow-up study.** *J Epidemiol Community Health* 2011;65(6):497–502.
  93. **Klemetti R, Sevónna T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization.** *Pediatrics* 2006;118(5):1819–27.
  94. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: A national case-control study in Finland. *Hum Reprod* 2013;28(3):812–8.
  95. Maimburg RD, Vaeth M. Do children born after assisted conception have less risk of developing infantile autism? *Hum Reprod* [Internet] 2007;22(7):1841–3. Available from:  
<https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dem082>
  96. Schieve LA, Drews-Botsch C, Harris S, et al. Maternal and Paternal Infertility Disorders and Treatments and Autism Spectrum Disorder: Findings from the Study to Explore Early Development. *J Autism Dev Disord* 2017;47(12):3994–4005.
  97. Kamowski-Shakibai MT, Magaldi N, Kollia B. Parent-reported use of assisted reproduction technology, infertility, and incidence of autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* [Internet] 2015;9:77–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2014.10.009>
  98. **ÖZBARAN B, KÖSE S, AKYOL ARDIÇ Ü, et al. Yardımcı Üreme Teknikleriyle Doğmuş Çocukların ve Annelerinin Psikiyatrik Değerlendirmesi: Klinik Bir Çalışma. Nöro Psikiyatr Arşivi [Internet]** 2013;50(1):59–64. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891417>
  99. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Santangelo SL, Ascherio A. Fertility

- therapies, infertility and autism spectrum disorders in the Nurses' Health Study II.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(4):361–72.
100. Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, et al. Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Tourette syndrome in a Japanese population. *Res Autism Spectr Disord* [Internet] 2012;6(1):500–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2011.07.010>
101. Zachor DA, Ben Itzhak E. Assisted reproductive technology and risk for autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* [Internet] 2011;32(6):2950–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.007>
102. **Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses** [Internet]. [cited 2020 Aug 8]; Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
103. Walter S. Choice of effect measure for epidemiological data. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2000;53(9):931–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435600002109>
104. liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet] 2017;7(1):46207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep46207>

## Παράρτημα 1.

### Στρατηγική Αναζήτησης στη βάση δεδομένων Pubmed:

(((((in vitro fertilization[MeSH Terms]) OR (fertilization[MeSH Terms])) OR (infertility[MeSH Terms])) OR (assisted reproductive technologies[MeSH Terms])) OR (intracytoplasmic sperm injection[MeSH Terms]) AND ((humans[Filter]) AND (English [Filter]))) AND (((((autism[MeSH Terms]) OR (autistic[MeSH Terms])) OR (asperger syndrome[MeSH Terms])) OR (rett syndrome[MeSH Terms])) OR (developmental disorder[MeSH Terms]) AND ((humans[Filter]) AND (English [Filter]))))

### Στρατηγική Αναζήτησης στη βάση δεδομένων Scopus:

( ( TITLE-ABS-KEY ( in AND vitro AND fertilization ) OR TITLE-ABS-KEY ( fertilization ) OR TITLE-ABS-KEY ( infertility ) OR TITLE-ABS-KEY ( assisted AND reproductive AND technologies ) OR TITLE-ABS-KEY ( intracytoplasmic AND sperm AND injection ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( autism ) OR TITLE-ABS-KEY ( autistic ) OR TITLE-ABS-KEY ( asperger AND syndrome ) OR TITLE-ABS-KEY ( rett AND syndrome ) OR TITLE-ABS-KEY ( developmental AND disorder ) ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Nonhuman" ) )

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1:</b>	Αίτια υπογονιμότητας ανάλογα με το φύλο.	14
<b>Πίνακας 2:</b>	Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.	17
<b>Πίνακας 3:</b>	Περιγεννητικοί κίνδυνοι και μακροπρόθεσμες παιδιατρικές εκβάσεις που σχετίζονται με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία.	19
<b>Πίνακας 4:</b>	Κριτήρια διάγνωσης Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.	22
<b>Πίνακας 5:</b>	Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση.	30
<b>Πίνακας 6:</b>	Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού.	30
<b>Πίνακας 7:</b>	Χαρακτηριστικά μελετών.	36
<b>Πίνακας 8:</b>	Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης αυτιστικής διαταραχής απογόνων από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σχέση με τους απογόνους από φυσιολογική σύλληψη.	37
<b>Πίνακας 9:</b>	Συγκεντρικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, χωρίς έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες.	51
<b>Πίνακας 10:</b>	Συγκεντρικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, με έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες.	52
<b>Πίνακας 11:</b>	Συγκεντρικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών για τη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, χωρίς έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (crude RRs) και με έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs).	52

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

<b>Εικόνα 1:</b>	Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης.	29
<b>Γράφημα 1:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	53
<b>Γράφημα 2:</b>	Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs).	54
<b>Γράφημα 3:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	55
<b>Γράφημα 4:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	56
<b>Γράφημα 5:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	57
<b>Γράφημα 6:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	58
<b>Γράφημα 7:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	59
<b>Γράφημα 8:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	60

<b>Γράφημα 9:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	61
<b>Γράφημα 10:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	62
<b>Γράφημα 11:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	63
<b>Γράφημα 12:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ασία, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	64
<b>Γράφημα 13:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ασία, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	65
<b>Γράφημα 14:</b>	Galbraith plot για την ανάλυση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, προσδιορίζοντας τις πηγές ετερογένειας.	66
<b>Γράφημα 15:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση τριών μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	67
<b>Γράφημα 16:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση τριών μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (crude RRs-random effect model).	68



<b>Γράφημα 17:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	69
<b>Γράφημα 18:</b>	Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs).	70
<b>Γράφημα 19(a):</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	71
<b>Γράφημα 19(b):</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες, με χρήση της μη παραμετρική μεθόδου "trim and fill" (adjusted RRs-random effect model).	72
<b>Γράφημα 20:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	73
<b>Γράφημα 21:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	74
<b>Γράφημα 22:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	75
<b>Γράφημα 23:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών πασχόντων-μαρτύρων, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	76

<b>Γράφημα 24:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	77
<b>Γράφημα 25:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Ευρώπη, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	78
<b>Γράφημα 26:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	79
<b>Γράφημα 27:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) ανάλυσης υποομάδων μετα-ανάλυσης μελετών που προέρχονται από Αμερική, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	80
<b>Γράφημα 28:</b>	Galbraith plot για την ανάλυση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, προσδιορίζοντας τις πηγές ετερογένειας.	81
<b>Γράφημα 29:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση δύο μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (adjusted RRs-random effect model).	82
<b>Γράφημα 30:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών μετά την αφαίρεση δύο μελετών, για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε όλους τους απογόνους (adjusted RRs-random effect model).	83
<b>Γράφημα 31:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων (crude RRs-random effect model).	84
<b>Γράφημα 32:</b>	Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων (crude RRs).	85

<b>Γράφημα 33:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων (crude RRs-random effect model).	86
<b>Γράφημα 34:</b>	Δενδροδιάγραμμα (forest plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	87
<b>Γράφημα 35:</b>	Η επίδραση της εκάστοτε μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, που έκαναν έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. (adjusted RRs).	88
<b>Γράφημα 36:</b>	Χωνόγραμμα (funnel plot) μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και διαταραχής αυτιστικού φάσματος σε απογόνους απλών κυήσεων, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες (adjusted RRs-random effect model).	89

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΩΝ

<b>ADI</b>	Autism Diagnostic Interview
<b>ADOS</b>	Autism Diagnostic Observation Schedule
<b>ART</b>	Assisted Reproductive Technology
<b>ASD</b>	Autism Spectrum Disorder
<b>CDC</b>	Center for Disease Control and Prevention
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GIFT</b>	Gamete Intrafallopian Transfer
<b>ICSI</b>	Intracytoplasmic Sperm Injection
<b>IO</b>	Induction Ovulation
<b>IVF</b>	In Vitro Fertilization
<b>MAR</b>	Medically Assisted Reproduction
<b>MESA</b>	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration
<b>MESH</b>	Medical Subject Headings
<b>NAS</b>	National Academy of Sciences
<b>PDD</b>	Pervasive developmental disorder
<b>PGD</b>	Preimplantation Genetic Diagnosis
<b>PGT</b>	Preimplantation Genetic Test
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>TESE</b>	Testicular Sperm Extraction
<b>TET</b>	Tubal Embryo Transfer
<b>TNF-a</b>	Tumor Necrosis Factor-a
<b>ZIFT</b>	Zygote Intrafallopian Transfer
<b>ΔΑΦ</b>	Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος
<b>MENN</b>	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών