

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

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες μετά από IVF και ICSI»

ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΡΑΠΤΗ

*Μαία*

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

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2021

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.*

*Υπογραφή:*

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Αλέξανδρος Δαπόντε**  
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Σωτήριος Σωτηρίου**  
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Αντώνιος Γκαράς**  
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της το Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020-2021. Αισθάνομαι την ανάγκη να απευθύνω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος κ. Δαπόντε Αλέξανδρο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο, καθώς και όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού για τις συμβουλές και τις γνώσεις τους που μου μετέφεραν.*

*Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω του καθηγητές της επιτροπής τον κ. Αντώνιο Γκαρά, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κ. Αλέξανδρο Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.*

*Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Σωτηρίου Σωτήριο , για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, το αμείωτο ενδιαφέρον του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος. Κλείνοντας, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην λατρεμένη μου μητέρα Παναγιώτα για όλη τη στήριξη και τη συμπαράσταση καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου .*

*Και τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αγαπημένο μου φίλο Θωμά για όλη την στήριξη, την υπομονή και την επιμονή του σε όλο αυτό το ταξίδι σπουδών.*

## «Συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες μετά από IVF και ICSI»

ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΡΑΠΤΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο ένα ποσοστό της τάξης του 1% με 3% των νεογέννητων βρεφών προέρχονται ύστερα από θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η διερεύνηση των συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών μετά από IVF και ICSI.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct, Cinahl, Scopus, Medline, Google Scholar καθώς και στο διαδίκτυο.

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των σύγχρονων μελετών αναφέρονται σημαντικές συγγενείς εμβρυϊκές δυσπλασίες και χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες διαπιστώνονται και στη μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης και ειδικότερα στην μέθοδο της μικρογονιμοποίησης.

**Συμπεράσματα:** Θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά και η πιθανή ανάγκη διενέργειας προγεννητικού εξειδικευμένου υπερηχογραφήματος προσπαθώντας μ' αυτόν τον τρόπο να προβλεφθούν αλλά και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι κίνδυνοι γενετικών ανωμαλιών που μπορεί να παρουσιαστούν.

**Λέξεις κλειδιά:** Υπογονιμότητα, Συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες, IVF και ICSI

## Summary

**Introduction:** In many countries around the world, about 1% to 3% of newborns come from assisted reproductive therapies.

**Purpose:** The purpose of this dissertation is to investigate congenital fetal abnormalities after IVF and ICSI.

**Methodology:** A literature review was conducted in the international databases PubMed, Science Direct, Cinahl, Scopus, Medline, Google Scholar as well as on the internet.

**Results:** According to the results of modern studies, important congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities are reported, which are found in the method of in vitro fertilization and in particular in the method of micro-fertilization.

**Conclusions:** The possible need for a prenatal specialized ultrasound should also be seriously considered, thus trying to anticipate and address in time the risks of genetic abnormalities that may occur.

**Keywords:** Fetal Congenital malformations, subfertility, IVF, ICSI

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	10
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	10
1.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ- ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	11
1.3. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	14
1.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	19
2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	19
2.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ- ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	21
2.3. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	23
2.3.1. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	26
2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	28
2.4.1. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ.....	29
2.4.2. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ.....	31
2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	35
3.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	35
3.2 IVF.....	39
3.3. ICSI.....	45
3.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	51
4.1 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IVF.....	51
4.2 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ICSI.....	58
4.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ.....	66
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	77



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παγκόσμιες εκτιμήσεις δείχνουν ότι σχεδόν 72,4 εκατομμύρια ζευγάρια αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας. Για ζευγάρια και κλινικούς γιατρούς, η διάγνωση της υπογονιμότητας σηματοδοτεί την διενέργεια συγκεκριμένων εξετάσεων και πιθανής θεραπείας. Τα πρωτόκολλα σχετικά με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για να τεθεί η διάγνωση της υπογονιμότητας είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εναλλακτικών παρεμβάσεων για το συγκεκριμένο πρόβλημα. Η ακριβής γνώση σχετικά με τον επιπολασμό της υπογονιμότητας, η επίγνωση των παγκόσμιων τάσεων και οι γεωγραφικές διαφορές είναι απαραίτητες για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής. (Mekonnen, et al., 2021).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η διερεύνηση των συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών μετά από IVF και ICSI. Πραγματοποιήθηκε απλή επισκόπηση της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας σε άρθρα της τελευταίας 10ετίας. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct, Cinahl, Scopus, Medline, Google Scholar καθώς και στο διαδίκτυο. Στις λέξεις – κλειδιά της παρούσας εργασίας συγκαταλέχτηκαν οι ακόλουθες: υπογονιμότητα (infertility), επιπολασμός (prevalence), συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες (congenital fetal abnormalities), αιτιοπαθογένεια (etiology), διάγνωση (diagnosis), πρόγνωση (prognosis), υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (assisted reproduction), εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF- In Vitro Fertilisation), ενδοωοπλασμική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI - Intracytoplasmic Sperm Injection) και έρευνες (researches). Στην διπλωματική συμπεριλήφθησαν μόνο επιστημονικά τεκμηριωμένες έρευνες και δημιουργήθηκαν τα τέσσερα κεφάλαια που απαρτίζουν την εργασία. Στο πρώτο κεφάλαιο περιλαμβάνονται ορισμοί, αιτιοπαθογένεια και επιπολασμός της υπογονιμότητας, το δεύτερο κεφάλαιο καταγράφει όλες τις σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τις συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες, το τρίτο κεφάλαιο αναφέρεται στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) και την ενδοωοπλασμική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI) και το τέταρτο κεφάλαιο καταγράφει τις έρευνες που πραγματοποιηθήκαν κατά την τελευταία 10ετία σχετικά με το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

## 1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η υπογονιμότητα κατηγοριοποιείται ως κατάσταση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, χαρακτηρισμός που υποστηρίζεται από πολυάριθμες επαγγελματικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένης της Αμερικανικής Ιατρικής Ένωσης (American Medical Association), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society for Human Reproduction and Embryology), της Διεθνούς Επιτροπής Παρακολούθησης Υποβοηθούμενων Τεχνολογιών Αναπαραγωγής (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies - ICMART) και της Αμερικανικής Εταιρείας για Αναπαραγωγική Ιατρική (American Society for Reproductive Medicine). Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Ως πρωτογενής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει, όταν δεν έχει συλλάβει ποτέ, ενώ η δευτερογενής υπογονιμότητα αναφέρεται στην αδυναμία σύλληψης από ένα ζευγάρι που έχει συλλάβει στο παρελθόν ανεξάρτητα από την έκβαση της σύλληψης (Gourounti, 2013). Με μεγαλύτερη συχνότητα φαίνεται να εμφανίζεται η δευτερογενής υπογονιμότητα (WHO, 2021; Zegers-Hochschild, et al., 2017; European Society of Human Reproduction and Embryology, 2017; American Medical Association, 2021).

Η υπογονιμότητα είναι μια κατάσταση που ιστορικά ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης επιτυχούς εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες ή περισσότερο από τη συνηθισμένη, χωρίς προστασία σεξουαλική επαφή ή λόγω διαταραχής της ικανότητας ενός ατόμου να αναπαραχθεί είτε ως άτομο είτε με τον σύντροφό του. Οι δημογράφοι, ωστόσο, ορίζουν τη στειρότητα ως την απουσία μιας γέννησης ζώντος νεογνού σε μια σεξουαλικά ενεργή γυναίκα που δε χρησιμοποιεί αντισυλληπτικές μεθόδους, και αυτή η προσέγγιση ταιριάζει περισσότερο με την αντίληψη του κοινού, καθώς και με τον ορισμό του λεξικού, καθώς τα ζευγάρια προσδοκούν τη γέννηση ενός ζώντος παιδιού παρά τη σύλληψη. Ενώ οι περισσότεροι κλινικοί ορισμοί βασίζονται στην έλλειψη σύλληψης για 12-24 μήνες, δεν είναι ασυνήθιστο για τους δημογράφους να χρησιμοποιούν χρονικό ορίζοντα 5 ετών. Η έλλειψη συμφωνίας σχετικά με τα αποτελέσματα που αντιπροσωπεύουν την «αναπαραγωγική επιτυχία» (π.χ. εγκυμοσύνη, συνεχιζόμενη εγκυμοσύνη και τοκετός) έχει οδηγήσει σε σημαντικές

διαφορές στον εκτιμώμενο επιπολασμό της υπογονιμότητας (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020).

Ενώ η ανάγκη για έναν κοινό ορισμό έχει επισημανθεί κατά το παρελθόν, οι ερευνητές και οι κλινικοί γιατροί δεν έχουν ακόμη καταλήξει σε συμφωνία.

## **1.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ- ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ**

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως καθώς έχει υπολογιστεί ότι το 2010 υπήρχαν 48,5 εκατομμύρια υπογόνιμα ζευγάρια παγκοσμίως. Για διάφορους λόγους, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της υπογονιμότητας μεταξύ γυναικών, ανδρών και ζευγαριών. Οι ερευνητικές μελέτες σε διαφορετικές χώρες χρησιμοποιούν διαφορετικούς ορισμούς για την υπογονιμότητα, καθώς και διαφορετικά ερευνητικά εργαλεία και μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από κλινικές υπηρεσίες (διαβούλευση και διάγνωση γιατρού), από έρευνες δι' αλληλογραφίας (συμπεριλαμβανομένων αυτοαναφορών) και από στοιχεία απογραφής (κοιτάζοντας την αναπαραγωγική ιστορία). Μερικές φορές τα ευρήματα που προκύπτουν ισχύουν για άτομα (συνήθως γυναίκες), ενώ άλλες φορές τα ευρήματα ισχύουν για ζευγάρια. Ορισμένες φορές η έρευνα εξετάζει την υπογονιμότητα, ενώ άλλες φορές η έρευνα εντοπίζει μόνο εκείνους που αναζητούν κάποιο είδος ιατρικής φροντίδας υπογονιμότητας - ένα υποσύνολο του υπογόνιμου πληθυσμού. Κάποιες φορές, στον αναπτυσσόμενο κόσμο, οι μελέτες χρησιμοποιούν την ανικανότητα ως πληρεξούσιο για την υπογονιμότητα. Επίσης, μερικές φορές το χρονικό πλαίσιο που χρησιμοποιείται για διαφορετικές μελέτες ποικίλλει σημαντικά. Για παράδειγμα, μια μελέτη μπορεί να διερευνήσει σχετικά με την υπογονιμότητα τα τελευταία 5-10 χρόνια ή κατά τη διάρκεια μιας ζωής. Η μέτρηση αν μια γυναίκα έχει υποστεί ποτέ υπογονιμότητα δεν είναι το ίδιο με τη μέτρηση αν μια γυναίκα βιώνει αυτή τη στιγμή υπογονιμότητα.

Μια έκθεση του 2009 για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας από τη Jane Fisher συνοψίζει μια σειρά από εκτιμήσεις από διακριτές μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό της υπογονιμότητας. Στη Βόρεια Αμερική, το 8-12% των γυναικών δεν μπορούν να συλλάβουν φυσικά. Στην Αυστραλία, ο αριθμός αυτός ανέρχεται στο 15%. Στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες οι εκτιμήσεις είναι γενικά υψηλότερες, αλλά υπάρχει επίσης μεγάλη διακύμανση.

Για παράδειγμα, στην υποσαχάρια Αφρική το εύρος είναι 11-20%, στη Ναμίμπια είναι 14-32%. Συνδεδεμένα στοιχεία απογραφής πληθυσμού από 28 αφρικανικές χώρες υποδηλώνουν ότι η πρωτογενής υπογονιμότητα στην περιοχή είναι αρκετά χαμηλή (λιγότερο από 3%), ενώ η δευτερογενής υπογονιμότητα κυμαίνεται από 5% (στο Τόγκο) έως 23% (στην Κεντροαφρικανική Δημοκρατία). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δημογραφικές μελέτες συχνά δεν κάνουν διάκριση μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς υπογονιμότητας. Μεταξύ των διαφόρων περιοχών στον κόσμο, οι χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Υποσαχάριας Αφρικής έχουν τον υψηλότερο επιπολασμό υπογονιμότητας. Το Σουδάν είναι η τρίτη μεγαλύτερη χώρα στην Αφρική με πληθυσμό 36.787.000 κατοίκους και καταγράφεται σημαντική έλλειψη στατιστικών στοιχείων αναφορικά με τον επιπολασμό της υπογονιμότητας. Ωστόσο, ποσοστό υπογονιμότητας 11,5% έχει αναφερθεί σε 10 από τα 18 κράτη του Σουδάν (Moyo, 2013; Ugwu, et al., 2012; Baylis, 2012).

Στην έρευνα των Elhussein κ.α. (2019) διεξήχθη μια περιγραφική μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση της επιδημιολογίας της υπογονιμότητας μεταξύ των ζευγαριών (800) που παρευρέθησαν στο Κέντρο Γονιμότητας του Πανεπιστημίου του Χαρτούμ, Saad Abualila Teaching Hospital. Τα δεδομένα για τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το είδος της υπογονιμότητας είτε πρωτοπαθούς είτε δευτερογενούς και τα αίτια της υπογονιμότητας εξήχθησαν από τα ιατρικά αρχεία αναδρομικά. Σύμφωνα με τα ευρήματα η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 32,4 (τυπική απόκλιση=7,4) έτη ενώ των αντρών 37,5 (τυπική απόκλιση=7,2) έτη. Η μέση διάρκεια της υπογονιμότητας ήταν 4,9 (τυπική απόκλιση=3,9) έτη. Πεντακόσια πενήντα ένα (68,9%) ζευγάρια είχαν πρωτογενή υπογονιμότητα, ενώ τα υπόλοιπα 249 (31,1%) είχαν δευτερογενή υπογονιμότητα. Διακόσια ογδόντα τέσσερα (35,5%) ζευγάρια είχαν ανδρική υπογονιμότητα, 342 (42,8%) ζευγάρια είχαν γυναικεία υπογονιμότητα. Εκατόν σαράντα επτά (18,4%) ζευγάρια είχαν συνδυαστική (και ανδρική και γυναικεία) στειρότητα και σε 27 (3,4%) ζευγάρια η αιτία της υπογονιμότητας δεν εντοπίστηκε (ιδιοπαθής υπογονιμότητα) (Elhussein, et al., 2019).

Σκοπός της έρευνας των Sönmez κ.α. (2021) ήταν η αξιολόγηση του επιπολασμού, των χαρακτηριστικών και των συχνότερα χρησιμοποιούμενων μεθόδων συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής (CAM) μεταξύ υπογόνιμων ζευγαριών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια έρευνα διατομή και διεξήχθη σε ασθενείς που εισήχθησαν σε κλινικές υπογονιμότητας δύο νοσοκομείων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ο συνολικός επιπολασμός της CAM μεταξύ 324 υπογόνιμων συμμετεχόντων (162 ζευγάρια) ήταν 25,6 % ( $n = 83$ ). Το 48 % των υπογόνιμων ζευγαριών είχαν εμπειρία με τουλάχιστον έναν τύπο μεθόδου CAM και η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη CAM ήταν φυτικά προϊόντα (84 %). Η συχνότητα της CAM έτεινε να είναι υψηλότερη μεταξύ των γυναικών σε σύγκριση με τους άνδρες (33 % έναντι 17 %, αντίστοιχα,  $p = 0,02$ ). Οι ασθενείς που δεν κατάφεραν να συλλάβουν με προηγούμενες ιατρικές θεραπείες είχαν μεγαλύτερη τάση να χρησιμοποιούν CAM ( $p = 0,01$ ). Μετά από αναλύσεις υλικοτεχνικής παλινδρόμησης, μόνο το φύλο και η προηγούμενη ανεπιτυχής θεραπεία ART βρέθηκε να σχετίζονται ανεξάρτητα με τη χρήση CAM (Sönmez, et al., 2021).

Οι εκτιμήσεις για την υπογονιμότητα και την αναζήτηση βοήθειας στη Βρετανία ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό και δεν είναι εύκολα συγκρίσιμες λόγω διαφορετικών ορισμών και πληθυσμιακών διαφορών. Στην πληθυσμιακή έρευνα διατομής η οποία διεξήχθη από τους Datta κ.α. (2016) διερευνήθηκε ο επιπολασμός της υπογονιμότητας μεταξύ 2010 και 2012 με δείγμα 15.162 γυναικών και ανδρών ηλικίας 16–74 ετών. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο Natsal-3, χρησιμοποιώντας προσωπική συνέντευξη με τη βοήθεια υπολογιστή (CAPI) και αυτο-συνέντευξη με υπολογιστή (CASI). Ο αναφερόμενος επιπολασμός υπογονιμότητας ήταν 12,5% (CI 95% 11,7-13,3) στις γυναίκες και 10,1% (CI 95% 9,2-11,1) στους άνδρες. Ο αυξημένος επιπολασμός συνδέθηκε με τη μετέπειτα συμβίωση με έναν σύντροφο, υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση και, για όσους είχαν παιδιά, να γίνουν γονείς σε μεγαλύτερες ηλικίες. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της αναζήτησης βοήθειας ήταν 57,3% (CI 95% 53,6–61,0) μεταξύ των γυναικών και 53,2% (CI 95% 48,1–58,1) μεταξύ των ανδρών. Οι αιτούντες βοήθεια είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι καλύτερα μορφωμένοι και σε επαγγέλματα υψηλότερης εκπαίδευσης και, μεταξύ εκείνων που είχαν παιδιά, να ξαναγίνουν γονείς αργότερα στη ζωή τους (Datta, et al., 2016).

Η μελέτη παρέχει εκτιμήσεις για την υπογονιμότητα και την αναζήτηση βοήθειας στη Βρετανία και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι υψηλότερος μεταξύ εκείνων που καθυστερούν να γίνουν γονείς. Όσοι έχουν ανώτερα εκπαιδευτικά προσόντα και υψηλότερο επαγγελματικό καθεστώς είναι πιο πιθανό να συμβουλευτούν γιατρούς για προβλήματα γονιμότητας από άλλους και αυτές οι ανισότητες στην αναζήτηση βοήθειας θα πρέπει να ληφθούν υπόψη από την κλινική πρακτική και τη δημόσια υγεία.

Τέλος, στην έρευνα των Al-Mahmood και Al-Ajeely (2020) επιχειρήθηκε ο εντοπισμός των επιδημιολογικών παραγόντων μεταξύ γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που παρακολουθούσαν στο εξωτερικό ιατρείο Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Σαλαουντίν. Αυτή είναι μια μελέτη διατομής πραγματοποιήθηκε από τις 15 Οκτωβρίου 2018 έως τις 15 Απριλίου 2019 για τον εντοπισμό της συχνότητας, των τύπων, των αιτιών και των κοινωνικοδημογραφικών παραγόντων που σχετίζονται με τη γυναικεία υπογονιμότητα. Οι πληροφορίες σχετικά με το πρόβλημα και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά λήφθηκαν σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο και καταγράφηκαν το σωματικό βάρος, το ύψος και ο ΔΜΣ. Αυτή η μελέτη αποκάλυψε ότι η συχνότητα της γυναικείας υπογονιμότητας ανέρχονταν στο 25% και το υψηλότερο ποσοστό πρωτογενούς υπογονιμότητας στο 57%. Η γυναικεία υπογονιμότητα αποτελούσε περίπου το ένα τέταρτο των αιτιών υπογονιμότητας μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στην πόλη του Tikrit. Η πρωτογενής υπογονιμότητα ήταν ο πιο συνηθισμένος τύπος, πιο συχνός μεταξύ εκείνων μεταξύ (ηλικίας 20-24 ετών) (Al-Mahmood & Al-Ajeely, 2020)

### **1.3. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Τα αίτια της υπογονιμότητας είναι πολλά και ποικίλα. Για παράδειγμα, το 5% της υπογονιμότητας μπορεί να αποδοθεί σε γενετικές καταστάσεις, ανατομικές ανωμαλίες και ενδοκρινολογικές ή ανοσολογικές δυσλειτουργίες. Η έκθεση σε τοξίνες του περιβάλλοντος (π.χ. βαρέα μέταλλα, βιολογικοί μεταβολίτες και φυτοφάρμακα) μπορεί επίσης να ευθύνονται για ορισμένες περιπτώσεις υπογονιμότητας (Lobo, 2022; Murtaza, et al., 2019; Bellver & Donnez, 2019).

Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία του καρκίνου μπορούν να προκαλέσουν προσωρινή ή μόνιμη υπογονιμότητα. Παράγοντες τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης τεκνοποίησης, του καπνίσματος και του άγχους μπορεί επίσης να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα. Για προσωπικούς, επαγγελματικούς και οικονομικούς λόγους, πολλές Δυτικές γυναίκες των κοινωνιών του Δυτικού κόσμου, καθυστερούν την εγκυμοσύνη τους έως ότου είναι σε προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία (35 ετών και άνω), οπότε η γονιμότητά τους συνήθως μειώνεται λόγω γήρανσης των ωαρίων. Το κάπνισμα έχει αρνητικό αντίκτυπο στην παραγωγή, τη κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος και επίσης επηρεάζει αρνητικά τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια. Η παχυσαρκία και το χαμηλό σωματικό βάρος μπορεί να προκαλέσουν ορμονικές ανισορροπίες και δυσλειτουργία της ωορρηξίας, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία (Lobo, 2022; Murtaza, et al., 2019; Bellver & Donnez, 2019).

Οι πιο συνηθισμένες αιτίες υπογονιμότητας μεταξύ των ανδρών είναι ο χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων (ολιγοσπερμία- αζωοσπερμία) και τα προβλήματα κινητικότητας του σπέρματος (δηλαδή το ποσοστό του σπέρματος που παρουσιάζει φυσιολογική κινητικότητα). Οι πιο συχνές αιτίες υπογονιμότητας μεταξύ των γυναικών είναι η απόφραξη των σαλπίγγων και η δυσλειτουργία της ωορρηξίας. Λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος (ιδιαίτερα σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις π.χ. χλαμύδια) και ανθυγιεινές πρακτικές υγιεινομικής περίθαλψης (ειδικά στη μαιευτική, μετά τον τοκετό ή την διακοπή κύησης) μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη των σαλπίγγων. Η ακατάλληλη διατροφή και άσκηση μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της ωορρηξίας.

Εκτός από τα παραπάνω, υπάρχουν άτομα που είναι στείρα ως αποτέλεσμα της αναγκαστικής χειρουργικής στειρώσης (απολίνωση το σπερματικού πόρου στους άνδρες και σαλπινγική απολίνωση για γυναίκες). Στο πρόσφατο παρελθόν, πολλές χώρες επέτρεψαν νομικά τη χειρουργική στειρώση των «αδύναμων πνευματικών», των «ανάπηρων», των «συνηθισμένων παραβατών» και των «γενετικά (φυλετικά) κατώτερων». Αυτές οι στειρώσεις θα ήταν μέρος ενός ευγονικού προγράμματος σχεδιασμένο να αποτρέπει την αναπαραγωγή ορισμένων ατόμων. Η ακούσια στειρώση είναι ηθικά προβληματική επειδή στερεί από τα άτομα τη δυνατότητα να κάνουν αναπαραγωγικές επιλογές (Lobo, 2022; Murtaza, et al., 2019).

Στην έρευνα των Moridi κ.α. (2019) διερευνήθηκαν οι αιτιολογικοί παράγοντες και οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την υπογονιμότητα στη Νότια περιοχή του Ιράν. Αυτή η μελέτη διατομής πραγματοποιήθηκε σε κέντρα υπογονιμότητας του Πανεπιστημίου Ιατρικής Επιστήμης της Hormozgan (HUMS). Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 250 υπογόνιμα ζευγάρια. Οι μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, του καπνίσματος, του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και της κατάστασης υπογονιμότητας (π.χ. τύπος γονιμότητας, διάρκειας, κ.λπ.) αξιολογήθηκαν με ένα αυτοδιαχειριζόμενο και επικυρωμένο ερωτηματολόγιο. Σύμφωνα με τα ευρήματα οι πιο συχνές αιτίες ανδρικής και γυναικείας υπογονιμότητας ήταν η κισσοκήλη (49,4%) και οι διαταραχές της ωορρηξίας (57,5%), αντίστοιχα. Υπήρχε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ γυναικείου παράγοντα υπογονιμότητας και επιπέδου μόρφωσης, ηλικίας γυναικών, ηλικίας γάμου γυναικών, αριθμού αμβλώσεων, κατανάλωσης αλκοόλ, παρουσίας υποκείμενης νόσου και ΔΜΣ ( $P < 0,005$ ). Υπήρχε επίσης μια σημαντική σχέση μεταξύ ανδρικής υπογονιμότητας και της εργασίας των ανδρών, εθισμού, καπνίσματος και παρουσίας υποκείμενης νόσου ( $P < 0,005$ ). Λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες κινδύνου για υπογονιμότητα, μπορεί να γίνει ένα σημαντικό βήμα προς τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αυτών των παραγόντων κινδύνου παρέχοντας διαφορετική εκπαίδευση (Moridi, et al., 2019).

Σε παλιότερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας από τους Roupa και συν. (2010) διερευνήθηκαν τα αίτια υπογονιμότητας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 110 γυναίκες που ζήτησαν ιατρική βοήθεια σε ιδιωτικό Κέντρο Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής για περίοδο 2 μηνών. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω ενός ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου, το οποίο εκτός από τα δημογραφικά δεδομένα, περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικά με τα αίτια της υπογονιμότητας. Το δείγμα που μελετήθηκε αποτελείτο από 110 υπογόνιμες γυναίκες. Όσον αφορά την οικογενειακή κατάσταση, το 94,4% (106) των συμμετεχόντων ήταν παντρεμένες και το 3,6% (4) ανύπαντρες. Σχετικά την ηλικία, το 64,5% ήταν 20-29 ετών, το 20,0% ήταν 30-39 ετών, το 11,8% ήταν 40-49 ετών και το 3,7% ήταν άνω των 50 ετών. Όσον αφορά το επάγγελμα, το 35% των συμμετεχόντων ήταν υπάλληλοι στον ιδιωτικό τομέα, το 27% ήταν δημόσιοι υπάλληλοι, το 24% ήταν αυτοαπασχολούμενοι και το 14% ασχολούταν με το νοικοκυριό. Σχετικά την εκπαιδευτική κατάσταση, το 3,6% είχε τελειώσει το



δημοτικό, το 31,8% είχε τελειώσει το λύκειο, το 56,4% ήταν απόφοιτοι Πανεπιστημίου και το 8,2% ήταν απόφοιτοι άλλου σχολείου. Σύμφωνα με τα ευρήματα αναφορικά με τα αίτια της υπογονιμότητας, το 27,4% των προβλημάτων οφείλονταν σε δυσλειτουργία των σαλπίγγων, ακολούθησε υπογονιμότητα «άγνωστης» αιτίας στο 24,5% των περιπτώσεων, το 20% οφειλόταν σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, 9,1% σε προβλήματα της μήτρας, 2,7% λόγω σεξουαλικών διαταραχών, άλλο 2,7% λόγω ηλικίας και σε πολύ μικρό ποσοστό, η υπογονιμότητα προκλήθηκε από ωοθηκική ανεπάρκεια. Τέλος, αναφορικά με τις καθημερινές συνήθειες των συμμετεχόντων, το 45,5% ήταν καπνίστριες (Roupa, etal., 2010).

## 1.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα, το οποίο καλούνται πολλά ζευγάρια, τόσο παγκοσμίως όσο και στη χώρα μας, να αντιμετωπίσουν, γεγονός το οποίο αποδεικνύεται από τις προαναφερθείσες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό. Διαπιστώνεται ότι με τα χρόνια παρατηρείται μια αύξηση στα ποσοστά υπογονιμότητας, αυξάνοντας και τη ζήτηση στις συναφείς με το πρόβλημα, ιατρικές υπηρεσίες.

Το πρόβλημα της υπογονιμότητας είναι συχνό και διαχρονικό όπως διαπιστώθηκε. Δεκάδες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν υψηλά ποσοστά υπογόνιμων ζευγαριών στο γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά το ποσοστό των υπογόνιμων ζευγαριών είναι δύσκολο να υπολογιστεί με ακρίβεια, διότι απαιτεί μελέτη πλήθους παραμέτρων και αποκλεισμό των ατόμων που έχουν υποστεί στειροποίηση, ή που εφαρμόζουν κάποια αντισυλληπτική μέθοδο, όπως κι εκείνων που δεν επιθυμούν σύλληψη.

Μια κοινή αιτία υπογονιμότητας είναι τα ελαττώματα στην παραγωγή γεννητικών κυττάρων. Στις γυναίκες, η ελαττωματική παραγωγή και βιωσιμότητα των ωαρίων οδηγεί σε υπογονιμότητα. Στους άνδρες, ορισμένες περιπτώσεις υπογονιμότητας συνδέονται με μικροελλείψεις του χρωμοσώματος Υ, οδηγώντας σε παραγωγή ελαττωματικού ή καθόλου σπέρματος. Παρά τα σοβαρά προβλήματα παραγωγής σπέρματος, η βιολογική πατρότητα μπορεί να επιτευχθεί μέσω τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Άλλες κύριες αιτίες υπογονιμότητας σχετίζονται με σωματικά προβλήματα, στις γυναίκες, οι ανωμαλίες των ωοθηκών, των ωαγωγών, της μήτρας και του κόλπου είναι αιτίες υπογονιμότητας στην ενδομητρίωση και στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Οι πρόσφατες εξελίξεις και έρευνες στον τομέα υπόσχονται για βασικές μελέτες της προέλευσης της υπογονιμότητας και πιθανών κλινικών εφαρμογών.

Η υπογονιμότητα αποτελεί μια δύσκολη πραγματικότητα για άτομα και ζευγάρια που θα ήθελαν να έχουν μια οικογένεια που περιλαμβάνει παιδιά (και, για ορισμένους, κατά προτίμηση παιδιά με τα οποία έχουν γενετικό δεσμό). Μπορεί να συνυπάρχουν σημαντικές σωματικές, ψυχολογικές, κοινωνικές, νομικές, οικονομικές και ηθικές προκλήσεις.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

### 2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Υπάρχουν λεπτές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ορισμών για τις συγγενείς εμβρυικές ανωμαλίες που χρησιμοποιούνται από οργανισμούς που ειδικεύονται σε συγγενείς ανωμαλίες και ανάπτυξη. Το Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης (The National Institute of Child Health and Human Development - NICHD), το Μητροπολιτικό Πρόγραμμα Συγγενών Ανωμαλιών της Ατλάντα (Metropolitan Atlanta Congenital defects Program - MACDP), το Εθνικό δίκτυο πρόληψης γενετικών ανωμαλιών (National Birth defects Prevention Network - NBDPN) και το Ίδρυμα για την πρόληψη γενετικών ανωμαλιών (March of Dimes) χρησιμοποιούν τον όρο «γενετικές ανωμαλίες» για να περιγράψουν συγγενείς ανωμαλίες. το Εθνικό δίκτυο πρόληψης γενετικών ανωμαλιών υποκατηγοριοποιεί τις γενετικές ανωμαλίες σε μεγάλες και μικρές ανωμαλίες. Σύμφωνα με το Ίδρυμα March of Dimes ο όρος «συγγενείς ανωμαλίες» αναφέρεται σε δομικές, λειτουργικές και μεταβολικές ανωμαλίες που εμφανίζονται στη γέννηση και έχουν σαν αποτέλεσμα τη σωματική ή νοητική μειονεξία ή είναι θανατηφόρες. Οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται από αυτούς τους οργανισμούς επικεντρώνονται τόσο στις δομικές όσο και στις λειτουργικές ανωμαλίες που υπάρχουν κατά τη γέννηση και έχουν σημαντικές συνέπειες για την υγεία. Στον Πίνακα 1 δίνεται μια πλήρη λίστα αυτών των οργανισμών και τους ορισμούς που χρησιμοποιούνται (De Silva, et al., 2016).

Οι ορισμοί των περιπτώσεων και οι κατευθυντήριες γραμμές προορίζονται να εφαρμοστούν σε διαφορετικές γεωγραφικές, διοικητικές και πολιτιστικές περιοχές, προσαρμόσιμες τόσο σε υψηλό όσο και σε χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό περιβάλλον.

**Πίνακας 1:** Κατάλογος οργανώσεων που επικεντρώνονται στην έρευνα που σχετίζεται με τις συγγενείς ανωμαλίες, συγκεκριμένη έννοια και ορισμοί που χρησιμοποιούνται από κάθε οργανισμό

<b>ΟΡΓΑΝΩΣΗ</b>	<b>Ορολογία συγγενών ανωμαλιών</b>	<b>ΟΡΙΣΜΟΣ</b>
<b>National Institute of Child Health and Human Development</b>	Γενετικές ανωμαλίες	Οι γενετικές ανωμαλίες είναι δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες που υπάρχουν κατά τη γέννηση που μπορεί να προκαλέσουν σωματική αναπηρία, διανοητική και αναπτυξιακή αναπηρία και άλλα προβλήματα υγείας. Ορισμένα μπορεί να είναι θανατηφόρα, ειδικά αν δεν εντοπιστούν και αντιμετωπιστούν έγκαιρα
<b>World Health Organisation (WHO)</b>	Συγγενής ανωμαλία	Δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και μπορούν να εντοπιστούν προγεννητικά, κατά τη γέννηση ή αργότερα στη ζωή
<b>National Birth Defects Prevention Network</b>	Γενετικές ανωμαλίες	Σημαντική ανωμαλία - συγγενής ανωμαλία που απαιτεί ιατρική ή χειρουργική θεραπεία, έχει σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία και την ανάπτυξη ή έχει σημαντικό αισθητικό αντίκτυπο. Μικρές ανωμαλίες - συγγενείς ανωμαλίες που δεν απαιτούν ιατρική ή χειρουργική θεραπεία, δεν επηρεάζουν σοβαρά την υγεία και την ανάπτυξη και δεν έχουν σημαντικό αισθητικό αντίκτυπο.
<b>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program</b>	Γενετικές ανωμαλίες	Σημαντικές δομικές ή γενετικές εμβρυικές ανωμαλίες ως καταστάσεις που (1) προκύπτουν από δυσπλασία, παραμόρφωση ή διαταραχή σε ένα ή περισσότερα μέρη του σώματος, χρωμοσωμική ανωμαλία ή γνωστό κλινικό σύνδρομο. (2) είναι παρόντες κατά τη γέννηση· και (3) έχουν σοβαρή, αρνητική επίδραση στην υγεία, την ανάπτυξη ή τη λειτουργική ικανότητα
<b>March of Dimes</b>	Γενετικές ανωμαλίες	Συνθήκες υγείας που υπάρχουν κατά τη γέννηση που αλλάζουν το σχήμα ή τη λειτουργία ενός ή περισσότερων τμημάτων του σώματος. Οι γενετικές ανωμαλίες μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στη γενική υγεία, πώς αναπτύσσεται το σώμα ή πώς λειτουργεί το σώμα.
<b>WHO/CDC/International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems</b>	Γενετικές ανωμαλίες	Ευρύ φάσμα ανωμαλιών της δομής ή της λειτουργίας του σώματος που υπάρχουν κατά τη γέννηση και είναι προγεννητικής προέλευσης

## 2.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ- ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών διαφέρει από περιοχή σε περιοχή. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπολογίζεται ότι οι συγγενείς ανωμαλίες εμφανίζονται στο 2,76% των νεογέννητων. Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή παρατήρηση των συγγενών ανωμαλιών (EUROCAT), το γενικό ποσοστό γενετικών ανωμαλιών στην Ευρώπη εκτιμήθηκε ότι ήταν 24,86 ανά 1.000 γεννήσεις κατά την περίοδο 2010-2014. Επιπλέον, σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το μητρώο με βάση τον πληθυσμό στην Ευρώπη, το ποσοστό των πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών ήταν 51 ανά 1.000 γεννήσεις κάθε χρόνο. Με βάση την έκθεση του ΠΟΥ το 2013, τα ποσοστά ολόκληρων δομικών και λειτουργικών γενετικών ανωμαλιών στις περιοχές της Ανατολικής Μεσογείου και της Νοτιοανατολικής Ασίας ήταν 69 ανά 1.000 γεννήσεις και 51 ανά 1.000 γεννήσεις κάθε χρόνο, αντίστοιχα (WHO, 2013; Mombo, et al., 2017; Rizk, et al., 2014).

Ο επιπολασμός συγγενών ανωμαλιών στα νεογέννητα βρέφη ήταν επίσης πολύ διαφορετικός στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής. Διαπιστώθηκε ότι ήταν 1,43 ανά 1000 στη Γκαμπόν και 68,4 ανά 1000 στη Νότια Αφρική. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς αναφορές σχετικά με τον επιπολασμό και τους συναφείς παράγοντες κινδύνου συγγενών ανωμαλιών στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, κυρίως λόγω της έλλειψης δεδομένων από το Εθνικό Μητρώο Ελλειμμάτων Γέννησης.

Ως εκ τούτου, σε έρευνα των Adane κ.α. (2020) μέσω συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης εκτιμήθηκε ο συγκεντρωτικός επιπολασμός για τις συγγενείς ανωμαλίες στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής. Σύμφωνα με τα ευρήματα είκοσι πέντε μελέτες σε 9 χώρες έδειξαν ότι ο συγκεντρωτικός επιπολασμός των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών ήταν 20,40 ανά 1.000 γεννήσεις (95% CI: 17.04, 23.77). Στην ανάλυση της υποομάδας, ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στην περιοχή της νότιας Αφρικής με επιπολασμό 43 ανά 1000 (95% CI: 14.89, 71.10). Οι πιο διαδεδομένοι τύποι γενετικών ανωμαλιών ήταν οι μυοσκελετικές ανωμαλίες με ομαδοποίηση 3,90 ανά 1000 (95% CI: 3,11, 4,70), ενώ ο μικρότερος ήταν το σύνδρομο Down 0,62 ανά 1000 (95% CI: 0,40, 0,84). Η έλλειψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος (95% CI: 1.95, 7.88), η παρουσία χρόνιων ασθενειών (95% CI: 2.00, 6.07) και η λήψη φαρμάκων (95% CI: 3.88, 14.66) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

σχετίζονται σημαντικά με τις γενετικές ανωμαλίες. Συμπερασματικά, ο επιπολασμός των γενετικών ανωμαλιών είναι σχετικά υψηλός με υψηλό βαθμό τοπικών μεταβλητότητας. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι γενετικών ανωμαλιών ήταν οι μυοσκελετικές ανωμαλίες (Adane, et al., 2020).

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το ίδιο έτος από τους Figueroa κ.α. (2020) πραγματοποιήθηκε μια προγραμματισμένη δευτερογενή ανάλυση δεδομένων από το Μητρώο Υγείας Μητέρων Νεογέννητων (Maternal Newborn Health Registry-MNHR), από μια προοπτική, πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Παγκόσμιο Δίκτυο για την Έρευνα Υγείας Γυναικών και Παιδιών (Global Network for Women's and Children's Health Research) σε επτά ερευνητικούς ιστότοπους. Συμπεριλήφθηκαν όλες οι αναφορές μεταξύ 2014 και 2018 σε αστικές και αγροτικές περιοχές στο Chimaltenango, στα δυτικά υψίπεδα της Γουατεμάλας. Αυτές οι περιπτώσεις κλινικά εμφανών ανωμαλιών αναφέρθηκαν από το προσωπικό της περιοχής και αναθεωρήθηκαν από ιατρικά εκπαιδευμένο προσωπικό, το οποίο τα ταξινόμησε σύμφωνα με τις κατηγορίες ICD -10. Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών και των σχετιζόμενων θνησιγενών γεννήσεων, η νεογνική θνησιμότητα και τα ποσοστά επιβίωσης προσδιορίστηκαν για έως και 42 ημέρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από 60.142 γεννήσεις, βρέθηκαν 384 βρέφη να έχουν κλινικά εμφανή συγγενή ανωμαλία (63,8 ανά 10.000 γεννήσεις). Οι πιο συχνές ήταν ανωμαλίες του νευρικού συστήματος (28,8 ανά 10.000), δυσπλασίες και παραμορφώσεις του μυοσκελετικού συστήματος (10,8 ανά 10.000) και σχιστίες χείλους και ουρανίσκου (10,0 ανά 10.000). Τα βρέφη που γεννήθηκαν με ανωμαλίες στο νευρικό σύστημα είχαν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιγένειας και νεογνικής θνησιμότητας (14,6 και 9,0 ανά 10.000, αντίστοιχα) (Figueroa, et al., 2020).

## 2.3. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι συγγενείς ανωμαλίες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ανωμαλιών της δομής ή της λειτουργίας του σώματος που υπάρχουν κατά τη γέννηση και είναι προγεννητικής προέλευσης. Για αποτελεσματικούς και πρακτικούς λόγους εστιάζουμε συνήθως στις μεγάλες δομικές ανωμαλίες. Αυτές ορίζονται ως δομικές αλλαγές που έχουν σημαντικές ιατρικές, κοινωνικές ή αισθητικές συνέπειες για το προσβεβλημένο άτομο και τυπικά απαιτούν ιατρική παρέμβαση (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Οι κυριότερες δομικές ανωμαλίες είναι οι κύριες αιτίες που ευθύνονται για τους περισσότερους θανάτους, τη νοσηρότητα και αναπηρία που σχετίζονται με συγγενείς ανωμαλίες (Πίνακας 2 - μια λίστα επιλεγμένων εξωτερικών και εσωτερικών μεγάλων συγγενών ανωμαλιών). Αντίθετα, μικρές συγγενείς ανωμαλίες, αν και πιο διαδεδομένες στον πληθυσμό, είναι δομικές αλλαγές που δεν δημιουργούν κανένα σημαντικό πρόβλημα υγείας στη νεογνική περίοδο και τείνουν να έχουν περιορισμένες κοινωνικές ή αισθητικές συνέπειες για το προσβεβλημένο άτομο.

**Πίνακας 2:** Επιλεγμένες μείζονες συγγενείς ανωμαλίες

ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΣ	ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ
➤ Ελαττώματα του νευρικού σωλήνα	➤ Συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες
Ανεγκεφαλία	Υποπλαστική αριστερή καρδιά
Κρανιοραχιοσχιστία	Κοινός αρτηριακός κορμός
Ινιεγκεφαλία	Στενώσεις-ελλείψεις μέρους της αορτής
Εγκεφαλοκήλη	Μετατόπιση μεγάλων αγγείων
Λανθάνουσα δισχιδής ράχη	Τετραλογία του Fallot
➤ Μικροκεφαλία	Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας
➤ Ωτικό πτερύγιο/Ανωτία	Ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας
➤ Στοματικές σχιστίες	➤ Οισοφαγική ατρησία / τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο
Σχιστίες χείλος μόνο	➤ Μεγάλη εντερική ατρησία / στένωση
Σχιστίες υπερώας ουρανίσκου	➤ Ατρησία ορθού-πρωκτού / στένωση
Χειλοϋπεροσχιστίες	➤ Νεφρική αγενεσία / υποπλασία
➤ Εξόμφαλος (ομφαλοκήλη)	
➤ Γαστροσχίσις	
➤ Υποσπαδίας	
➤ Έλλειψη μέρους άνω και κάτω άκρων	
➤ Στρεβλοποδία/Ραιβοϊπποποδία	
<b>ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ</b>	
Τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)	

Μείζονες ανωμαλίες συνδέονται μερικές φορές με μικρές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να είναι αντικειμενικό εύρημα (π.χ. ωτικά πτερύγια-ανωμαλίες λοβού) ή πιο υποκειμενικές (π.χ. χαμηλή πρόσφυση αυτιών). Ο πίνακας 3 αναφέρει επιλεγμένες εξωτερικές μικρές συγγενείς ανωμαλίες που αποτυπώνονται συχνά από διαφορετικά συστήματα επιτήρησης, αλλά μόνο όταν συνδέονται με οποιαδήποτε από τις κύριες ανωμαλίες υπό επιτήρηση. Συχνά, τα συστήματα επιτήρησης συλλέγουν πληροφορίες για συγκεκριμένα σύνδρομα που είναι πολλαπλές ανωμαλίες παθογενετικά συσχετιζόμενες με ένα μόνο αίτιο - για παράδειγμα, γενετικές ή περιβαλλοντικές αιτίες που είναι γνωστό ότι προκαλούν γενετικές ανωμαλίες. Ορισμένα σύνδρομα που προκαλούνται από μολυσματικές ασθένειες παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε πολλές χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.

Κατά την καθιέρωση ενός νέου προγράμματος παρακολούθησης συγγενών ανωμαλιών, οι αρχικές ανωμαλίες που περιλαμβάνονται μπορούν να περιοριστούν σε δομικές ανωμαλίες που είναι εύκολα αναγνωρίσιμες κατά τη φυσική εξέταση με τη γέννηση ή λίγο μετά τη γέννηση. Ο κατάλογος μπορεί να ποικίλει, ανάλογα με την ικανότητα και τους πόρους του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης και του προγράμματος επιτήρησης, αλλά συνήθως περιλαμβάνει μεγάλες εξωτερικές συγγενείς ανωμαλίες. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν (Centers for Disease Control and Prevention, 2021):

- ▀ Στοματικές σχιστίες
- ▀ Ελαττώματα του νευρικού σωλήνα, και
- ▀ Ελλείψεις στα άκρα.



**Πίνακας 3:** Επιλεγμένες εξωτερικές ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες

<b>Επιλεγμένες εξωτερικές ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες</b>	
Απουσία νυχιών	Δυσμορφία αυτιού με ανεστραμμένο λοβό
Πρόσθιος πρωκτός (έκτοπος πρωκτός)	Μικρογναθία
Έλλειψη λοβών, ατρησία ακουστικού πόρου,	Δόντια γεννήσεως
Δισχιδής ομφαλός	Πλαγιοκεφαλία
Δισχιδής υπερωία ή σχισμή υπερωία	Πολυδακτυλία, που περιλαμβάνει είτε το χέρι είτε το πόδι
Καμπτοδακτυλία	Πρωταίο εξάρτημα ή λοβίο
Αυτί δίκην κυπέλλου	Αυχενικό οίδημα
Δερματική απλασία (σε περίπτωση που είναι μεγάλη αποτελεί μια σημαντική ανωμαλία)	Κυρτό κάτω πόδι
Πτυχώσεις του λοβού του αυτιού	Απουσία μεσαίας φάλαγγας, πέμπτου δακτύλου
Εγκοπή του λοβού του αυτιού	Μονή εγκάρσια πτυχή παλάμης
Έκτοπα ακουστικά βοθρία	Μονήρης ομφαλική αρτηρία
Επιπλέον θηλές μαστού (υπεράριθμες θηλές)	Μικρό πέος
Ασυμμετρία προσώπου	Συνδακτυλία δύο ή τριών δακτύλων
Υδροκήλη	Αγκυλογλωσσία
Υποπλαστικά νύχια χεριών	Ομφαλοκήλη
Υποπλαστικά νύχια ποδιών	Κρυφορχία -ανελκόμενος όρχις
Κολόβωμα της ίριδας	Αυχενικά πτερύγια

Αντίθετα, η ανίχνευση της συντριπτικής πλειοψηφίας των εσωτερικών δομικών ανωμαλιών (π.χ. συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, και μονομερής νεφρική αγενεσία) απαιτεί τεχνικές απεικόνισης ή άλλες εξειδικευμένες διαδικασίες που μπορεί να μην είναι διαθέσιμες πάντοτε με ευκολία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι εσωτερικές ανωμαλίες έχουν εξωτερικές εκδηλώσεις που επιτρέπουν στον παρατηρητή να υποψιαστεί μια συγκεκριμένη διάγνωση, όπως συμβαίνει με την ακολουθία απόφραξης της ουρήθρας. Παρόμοια με τη συλλογή πληροφοριών για εσωτερικά ελαττώματα, η συλλογή πληροφοριών για σύνδρομα συχνά απαιτεί τη συλλογή δεδομένων από πολλαπλές πηγές, όπως εργαστήριο, απεικόνιση ή γενετικό έλεγχο. Επομένως, η συλλογή δεδομένων επιτήρησης για εσωτερικά ελαττώματα και σύνδρομα συνήθως δεν συνιστάται κατά την πρώτη έναρξη προγράμματος παρακολούθησης.

Η ταξινόμηση κατά αναπτυξιακό μηχανισμό ή κλινική παρουσίαση μπορεί να είναι σημαντική στην παρακολούθηση, επειδή η ίδια συγγενής ανωμαλία μπορεί να έχει διαφορετική αιτιολογία. Επιπλέον, η διάκριση μπορεί να είναι σημαντική τόσο κλινικά όσο και σε αιτιολογικές μελέτες.

### 2.3.1. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιτιολογία των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: γενετική, περιβαλλοντική και άγνωστη. Οι συγγενείς ανωμαλίες γενετικής και περιβαλλοντικής αιτιολογίας καταλαμβάνουν περίπου το 40%, ενώ η ανωμαλίες άγνωστης αιτιολογίας αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό από 40 έως 60%. Από το 40% της γενετικής και περιβαλλοντικής αιτιολογίας το 7,5% περίπου αφορά μονογονιδιακά νοσήματα ενώ το 6% περίπου τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Από το υπόλοιπο ποσοστό περίπου το 5% αφορά ανωμαλίες περιβαλλοντικής αιτιολογίας, υπό την έννοια της έκθεσης της μητέρας κατά την κύηση σε διάφορους λοιμογόνους ή παράγοντες, φαρμακολογικές ή άλλες τοξικές ουσίες. Περίπου το 20% αναφέρεται σε ανωμαλίες πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, όπου πολλαπλοί παράγοντες, τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παρεμβαίνουν στον παθογενικό μηχανισμό της συγγενούς ανωμαλίας. Μερικά παραδείγματα ανωμαλιών πολυπαραγοντικής αιτιολογίας είναι οι υπερωϊοχειλεοσχιστίες, η ανεγκεφαλία, η πυλωρική στένωση, ο υποσπαδίας, η βουβωνοκήλη, η ραιβοϊπποποδία και το συγγενές εξάρθρωμα ισχίου (Miao, et al., 2021; Toufaily, et al., 2018).

Οι συγγενείς εμβρυικές ανωμαλίες οι οποίες σχετίζονται με μονογονιδιακά νοσήματα ακολουθούν τους Μενδέλειους κανόνες κληρονομικότητας. Τα μονογονιδιακά νοσήματα παρότι σπάνια το κάθε ένα ξεχωριστά, στο σύνολό τους είναι πολλά. Μέχρι πρόσφατα περίπου 9500 γενετικοί τόποι (loci) οι οποίοι σχετίζονται με μονογονιδιακά νοσήματα τα οποία προκαλούνται από μεταλλάξεις του ενός ή και των δύο γονιδίων κάθε ζεύγους που κληρονομούνται από τους γονείς έχουν καταγραφεί στο OMIM – On line Mendelian Inheritance in Man. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών τα οποία οφείλονται σε μεταλλαγμένα γονίδια και τα οποία ακολουθούν τον επικρατούντα ή υπολειπόμενο,

αυτοσωματικό ή φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομικότητας κυμαίνεται από 0,8 έως 8 ανά 1000 ζώντα νεογνά. Η μεγάλη αυτή διακύμανση οφείλεται στην ελλιπή διάγνωση ή στην υπερεκτίμηση των ανωμαλιών αυτής της κατηγορίας στις διάφορες μελέτες (Miao, et al., 2021; OMIM, 2021).

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συναντώνται πολύ συχνότερα στις αυτόματες αποβολές. Αναφέρεται ότι το 10% με 15% των κήσεων καταλήγουν σε αυτόματες αποβολές και το 50% αυτών συνδυάζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ακόμη, το 99% των χρωμοσωμικά ανώμαλων κήσεων έχουν ως αποτέλεσμα την αυτόματη αποβολή τους και στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό συμβαίνει πριν από την 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Το αποτέλεσμα της πρώιμης αυτής φυσικής επιλογής και της αυτόματης αποβολής είναι η μείωση του ποσοστού των χρωμοσωμικών ανωμαλιών με την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε η συχνότητά τους στα θνησιγενή έμβρυα να είναι περίπου 6% ενώ στα ζώντα νεογνά να ανέρχεται στο 0,6%. Οι συχνότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες παρατηρούνται στις αυτόματες αποβολές είναι αριθμητικές τρισωμίες αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων, μονοσωμίες X και πολυπλοειδίες (Rizk, et al., 2014; Toufaily, et al., 2018).

Μεταξύ των τρισωμιών, οι πιο συχνές αφορούν τα χρωμοσώματα 13, 14, 15, 16, 21 και 22. Οι ανωμαλίες των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων προκαλούν συνήθως πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και νοητική υστέρηση, γεγονός το οποίο δικαιολογεί τον έγκαιρο κυτταρογενετικό έλεγχο των παιδιών που ανήκουν στην κατηγορία αυτή αλλά και την προγενετική διάγνωση κατά την εμβρυική περίοδο. Αντιθέτως, οι ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων του φύλου και κυρίως οι αριθμητικές εμφανίζουν ηπιότερο φαινότυπο (Toufaily, et al., 2018; Ajao & Adeoye, 2019).

Πέραν της γενετικής αιτιολογίας των συγγενών ανωμαλιών όπως αναφέρθηκε προηγουμένως ένα ποσοστό της τάξης του 5% καλύπτεται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Με την ευρύτερη έννοια, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι μη γενετικής αιτιολογίας που όμως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα εκτεθειμένα άτομα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δύναται να έχουν μεταλλαξιογόνο δράση στο πατρικό ή μητρικό γενετικό υλικό ή τερατογόνο δράση στο κύημα ανάλογα με το χρόνο έκθεσης πριν ή μετά τη σύλληψη αντίστοιχα. Μετά τη σύλληψη η έκθεση στον τετατογόνο παράγοντα κυρίως το πρώτο τρίμηνο της κύησης κατά την "ευαίσθητη περίοδο" της οργανογένεσης έχει σαν συνέπεια την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Αναλόγως με

την χρονική περίοδο δράσης του τερατογόνου παράγοντα προκύπτουν ειδικές ανωμαλίες από τα διάφορα συστήματα (Miao, et al., 2021; Ajao & Adeoye, 2019).

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται οι συγγενείς λοιμώξεις, τα χρόνια νοσήματα και άλλες καταστάσεις οι οποίες έχουν βλαπτική δράση στην εμβρυική ανάπτυξη όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ ή και η χρήση κατά την κύηση κάποιων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ακόμη, αρνητική επίδραση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο έχουν διάφοροι μηχανικοί παράγοντες όπως οι αμνιακές ταινίες καθώς και άλλοι εξωγενείς φυσικοί παράγοντες όπως είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία (Miao, et al., 2021; Toufaily, et al., 2018).

## 2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Με σκοπό να αποφευχθεί η μεταβίβαση στο έμβρυο παθολογικών γενετικών διαταραχών και να μπορέσει να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση των γενετικών ανωμαλιών σε αυτό, πραγματοποιείται στις έγκυες ο προγεννητικός έλεγχος, ο οποίος:

- Παρέχει στους γονείς την επιλογή διακοπής της παθολογικής κύησης
- Επιτρέπει τη θεραπεία του εμβρύου εντός της μήτρας
- Παρέχει τη δυνατότητα της κατάλληλης παρακολούθησης του εμβρύου και την καλύτερη δυνατή έκβαση της εγκυμοσύνης τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο
- Συνεπικουρεί στη λήψη της απόφασης αναφορικά με το χρόνο, την τοποθεσία αλλά και τον τρόπο της γέννησης
- Προετοιμάζει τους γονείς για τη γέννηση ή τον ενδομήτριο θάνατο του αρρώστου παιδιού.

Πριν από την εξέταση του προγεννητικού ελέγχου, είτε η μητέρα είτε το ζευγάρι, θα πρέπει να ενημερωθεί για τους περιορισμούς και τις δυνατότητες της κάθε εξέτασης και να κατανοήσει τη διαφορά μεταξύ μιας διαγνωστικής εξέτασης η οποία αφορά το έμβρυο που κυοφορεί και της δοκιμής ελέγχου (screening test) η οποία βασίζεται σε μελέτες στον πληθυσμό. Θα πρέπει να υπάρξει ενημέρωση αναφορικά με ένα αρνητικό αποτέλεσμα και διευκρίνηση ότι αυτό δεν αποτελεί κάποια εγγύηση πως το έμβρυο δεν πάσχει από κάποια συγγενή ανωμαλία. Απαραίτητη είναι η ανάγκη μιας λεπτομερούς και αμερόληπτης γραπτής ενημέρωσης και συμβουλευτικής της εγκύου (Bashir, 2019).

Οι διαγνωστικές εξετάσεις οι οποίες παρέχονται σε προγεννητικό επίπεδο οφείλουν να πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Θα πρέπει να δύναται να επιβεβαιώνουν ή να αποκλείουν την πιθανή παθολογική διάγνωση
- Θα πρέπει να παρέχουν ασφάλεια σε μητέρα και έμβρυο
- Θα πρέπει να παρέχουν ειδικότητα και ευαισθησία στο 100%
- Θα πρέπει οι επιπλοκές των γενετικών ανωμαλιών τις οποίες καλούνται να διαγνώσουν να είναι ιδιαιτέρως σοβαρές ώστε να δύναται να δικαιολογηθούν οι κίνδυνοι της εξέτασης.

Οι τεχνικές διάγνωσης των συγγενών ανωμαλιών χωρίζονται σε μη επεμβατικές και επεμβατικές τεχνικές προγεννητικού ελέγχου.

#### **2.4.1. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ**

Σύμφωνα με την Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία (ΕΜΓΕ) προτείνονται 2 υπερηχογραφικοί έλεγχοι ρουτίνας κατά τη διάρκεια κύησης, τον υπερηχογραφικό έλεγχο 1<sup>ου</sup> τριμήνου (μέτρηση «αυχενικής διαφάνειας») και το υπερηχογραφικό έλεγχο 2<sup>ου</sup> τριμήνου ώστε να εξεταστούν τυχόν ανατομικές ανωμαλίες (ΕΜΓΕ, 2014). Η δυνατότητα του υπερηχογραφικού ελέγχου διάγνωσης ανωμαλιών εξαρτάται από την ανατομία του συστήματος που τη φέρει, την ικανότητα και εμπειρία αυτού που την εφαρμόζει, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) της εγκύου, την ποιότητα της συσκευής υπερήχου και τέλος την ηλικία της κύησης καθώς και τη θέση του εμβρύου κατά τη στιγμή της εξέτασης (Carbone, et al., 2021; Colah, et al., 2011).

##### **Υπερηχογραφικός έλεγχος 1<sup>ου</sup> τριμήνου**

Η απεικονιστική διερεύνηση του εμβρύου κατά την 11<sup>η</sup> – 14<sup>η</sup> εβδομάδα επιβεβαιώνει τη βιωσιμότητά του, επιτρέπει τον καλύτερο προσδιορισμό της ηλικίας της κύησης, και στην περίπτωση των πολύδυμων κυήσεων παρέχει βελτιωμένες δυνατότητες διάγνωσης και διαχείρισης της έγκαιρης μείωσης κάποιου εμβρύου σε περίπτωση που απαιτείται κάτι τέτοιο (Colah, et al., 2011).

Παρόλα αυτά ο σημαντικότερος ρόλος έγκειται στη διερεύνηση ανευπλοειδιών μέσω της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας, δηλαδή της «υπερηχογραφικής εκτίμησης» του πάχους του υγρού κάτω από το δέρμα του αυχένα του εμβρύου όπου σε περιπτώσεις εμβρύων με σύνδρομο Down ή άλλες γενετικές ανωμαλίες καταγράφεται αυξημένο (Colah, et al., 2011).

Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία διαγιγνώσκεται στο 62% των εμβρύων με σύνδρομο Down με ποσοστό λάθους που ανέρχεται στο 5%. Παρόλα αυτά ο συνδυασμός της αυχενικής διαφάνειας με διάφορες παραμέτρους όπως είναι το ιστορικό της εγκύου, υπερηχογραφικούς δείκτες και της σχετιζόμενης με τη κύηση πλακουντιακού γαλακτιογόνου-πρωτεΐνης A (PAPP-A) και της ελεύθερης χοριακής γοανδοτροπίνης (free  $\beta$ -hCG) στον ορό της εγκύου, επιτρέπει πιο ασφαλή υπολογισμό της τελικής συνδυασμένης πιθανότητας για το σύνδρομο Down και τις υπόλοιπες τρισωμίες. Το ποσοστό διάγνωσης με βάση τη συνδυασμένη πιθανότητα ανέρχεται μ' αυτόν τον τρόπο στο 90% με ποσοστό ψευδώς θετικών διαγνώσεων περίπου στο 5%. Ακόμη, ο υπερηχογραφικός έλεγχος 1<sup>ου</sup> τριμήνου παρέχει διάγνωση και για άλλες εμβρυικές αναπτυξιακές ανωμαλίες σε ποσοστό 59% όπως καταγράφεται στις διάφορες έρευνες (Carbone, et al., 2021).

### **Υπερηχογραφικός έλεγχος 2<sup>ου</sup> τριμήνου**

Πραγματοποιείται συνήθως σαν έλεγχος ρουτίνας ανάμεσα στην 18<sup>η</sup> και 23<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και όπως αναφέρουν οι διεθνείς οδηγίες του Royal College of Obstetricians and Gynaecologists θα πρέπει να καλύπτουν τον έλεγχο των διαφόρων ανωμαλιών στα ακόλουθα συστήματα:

- Κρανίο και σπονδυλική στήλη όπου ελέγχονται η φυσιολογική οστική πυκνότητα και το σχήμα τους
- Εγκέφαλος όπου καταγράφονται η δομή, τα ημισφαίρια, οι κοιλίες και η παρεγκεφαλίδα
- Πρόσωπο όπου ελέγχονται οι οφθαλμοί, η μύτη, η γλώσσα, ο φάρυγγας, τα χείλη, τα αυτιά, η άνω και κάτω γνάθος και το προφίλ του εμβρύου.
- Τράχηλος και Θώρακας όπου γίνεται έλεγχος του τραχήλου και του αυχένα καθώς και ο θώρακας και οι πνεύμονες

- Καρδιά όπου πραγματοποιείται έλεγχος των τεσσάρων κοιλοτήτων, του αορτικού τόξου, της έκφυσης της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας. Εξετάζονται ακόμη, η συμβολή αορτής με την πνευμονική αρτηρία, η δεξιά υποκλείδιος, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, οι πνευμονικές φλέβες, η φυσιολογική λειτουργία ή ανεπάρκεια της τριγλώχινας και μιτροειδούς βαλβίδας.
- Κοιλιά όπου ελέγχονται το στομάχι, το έντερο, η χολή, το ήπαρ και η ηπατική φλέβα
- Ουροποιητικό όπου γίνεται έλεγχος των νεφρών, της ουροδόχου κύστης και των γεννητικών οργάνων
- Οστά όπου ελέγχεται η οστική πυκνότητα καθώς και το σχήμα τους
- Άκρα όπου πραγματοποιείται έλεγχος των πελμάτων και των παλαμών καθώς και των δαχτύλων των άνω και κάτω άκρων.

Το ποσοστό ανίχνευσης σημαντικών αναπτυξιακών ανωμαλιών στον υπέρηχο 2<sup>ου</sup> τριμήνου είναι γενικά υψηλό και εξαρτάται από την ανατομία του συστήματος στο οποίο πραγματοποιείται ο έλεγχος (Carbone, et al., 2021).

#### **2.4.2. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ**

##### **Λήψη Χοριακών Λαχνών (CVS)**

Η λήψη χοριακών λαχνών ή αλλιώς λήψη (ή βιοψία) τροφοβλάστης και διεθνώς Chorionic Villus Sampling – CVS είναι μια επεμβατική μέθοδος για την προγεννητική διάγνωση ορισμένων νόσων του εμβρύου. Η εξέταση αυτή πραγματοποιείται ανάμεσα στην 11<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και έχει σαν στόχο τη λήψη χοριακών λαχνών του πλακούντα από την περιοχή πρόσφυσής του στο τοίχωμα της μήτρας. Οι χοριακές λάχνες είναι μικρές προεκβολές του πλακούντα και έχουν κύτταρα τα οποία περιέχουν το ίδιο γενετικό υλικό – DNA με το έμβρυο εφόσον προέρχονται από το ίδιο γονιμοποιημένο ωάριο. Κατά τη διάρκεια που τα κύτταρα του γονιμοποιημένου ωαρίου πολλαπλασιάζονται ορισμένα από αυτά διαφοροποιούνται ώστε να σχηματίσουν τους ιστούς του εμβρύου και αποτελούν τον «εμβρυοβλάστη» ενώ άλλα σχηματίζουν τον πλακούντα και ονομάζονται «τροφοβλάστη» (Ghi, et al., 2016).

Η λήψη του υλικού πραγματοποιείται με την εισαγωγή μιας βελόνας με τον συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο διαμέσου του δέρματος μέχρι το σημείο πρόσφυσης του πλακούντα στο εσωτερικό της μητρικής κοιλότητας όπου και αναρροφώνται τα ιστοτεμάχια με τους κατάλληλους χειρισμούς. Τα τμήματα ιστού τα οποία λαμβάνονται στέλνονται στο εργαστήριο γενετικής όπου τα επεξεργάζεται ειδικευμένο προσωπικό. Σε ένα τμήμα του υλικού πραγματοποιείται άμεση επεξεργασία, απομόνωση του γενετικού υλικού των λαχνών, εφαρμογή των κατάλληλων τεχνικών μοριακής βιολογίας (PCR) και ανίχνευση άμεσα μέσα στο πρώτο 24ωρο των συχνότερων τρισωμιών (13, 18 και 21) και ορισμένων ανωμαλιών του φύλου. Στο υλικό αυτό δύναται ακόμη να εφαρμοστούν άμεσα και άλλες εξετάσεις διάγνωσης όπως είναι ο διαδεδομένος «μοριακός καρυότυπος», έλεγχος για 500 περίπου γενετικές περιοχές οι οποίες σχετίζονται με διάφορα σύνδρομα όπως είναι η νοητική υστέρηση και ο αυτισμός. Το υπόλοιπο υλικό καλλιεργείται υπό συγκεκριμένες κατάλληλες στείρες συνθήκες έτσι ώστε μετά από το διάστημα 15 έως 18 ημερών να μπορεί να πραγματοποιηθεί μικροσκοπική παρατήρηση των χρωμοσωμάτων του εμβρύου δηλαδή εξέταση καρυοτύπου (Ghi, et al., 2016; Zimmer, et al., 2019).

Στα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής συγκαταλέγονται η επιμόλυνση του δέρματος του ιστού της μητέρας κατά το στάδια εισαγωγής ή εξαγωγής της βελόνας γεγονός που δύναται να δυσχεράνει τη διάγνωση όμως ελαχιστοποιείται σαν ρίσκο όσο αυξάνεται η εμπειρία του λήπτη ιατρού. Ακόμη, καταγράφεται ο κίνδυνος μωσαϊκισμού, δηλαδή η συνύπαρξη στο υλικό δύο κυτταρικών σειρών μιας φυσιολογικής και μιας παθολογικής. Κάτι τέτοιο συμβαίνει διότι παρόλο που το έμβρυο και ο πλακούντας προέρχονται από το ίδιο προγονικό κύτταρο, οι χοριακές λάχνες δε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικό μέσο. Σήμερα όμως έχει κατανοηθεί πλήρως η βιολογία των χοριακών λαχνών και είναι δυνατή η σωστή κλινική ερμηνεία (Ghi, et al., 2016).

Σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής αποτελεί η πρωιμότερη διάγνωση των βλαβών του εμβρύου, γεγονός το οποίο επιτρέπει μια πιο έγκαιρη και επομένως πιο ασφαλή παρέμβαση, παρέχοντας παράλληλα περισσότερο χρόνο για τη λήψη των κατάλληλων αποφάσεων. Η παρέμβαση αυτή μπορεί να αφορά την διακοπή κύησης στην περίπτωση που οι βλάβες είναι σοβαρές ή ασύμβατες για τη ζωή, και την ενδομήτρια θεραπευτική παρέμβαση στο έμβρυο στην περίπτωση που αυτό είναι



εφικτό. Εξαιτίας της επεμβατικής φύσης αυτής της εξέτασης καθώς και της τεχνικής της δυσκολίας, όπως επίσης και το γεγονός ότι απευθύνεται σε έγκυες με επιβαρυσμένο υπόβαθρο, καταγράφεται ένα ρίσκο αποβολής το οποίο υπολογίζεται στο 0,5% έως 1% (Ghi, et al., 2016).

### **Αμνιοπαρακέντηση**

Αμνιοπαρακέντηση λέγεται η διαδικασία διακοιλιακής λήψης αμνιακού υγρού με σύριγγα ύστερα από της 15<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και αποτελεί την τεχνικά λιγότερο απαιτητική τεχνική. Το αμνιακό υγρό το οποίο περιβρέχει το αναπτυσσόμενο έμβρυο αποτελείται πρωτίστως από αποπτωτικά κύτταρα του εμβρυικού δέρματος και των επιθηλιακών επικαλύψεων του γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος και της ουρογεννητικής οδού ενώ αργότερα ο όγκος του αυξάνει και το βασικό συστατικό του είναι τα εμβρυικά ούρα. Η τεχνική της υπερηχογραφίας διευκολύνει τη διαδικασία με την εκ των προτέρων επιβεβαίωση της ηλικίας κύησης και την περιγραφή της θέσης του εμβρύου και του πλακούντα. Ο κίνδυνος αποβολής κατά την αμνιοπαρακέντηση καταγράφεται στο 0,25% - 0,5% (Ghi, et al., 2016; Zimmer, et al., 2019).

## **2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Με τον όρο συγγενείς ανωμαλίες εννοούμε το αποτέλεσμα κάποια ανωμαλίας στη διάπλαση του εμβρύου η οποία δύναται να συμβεί από τις πρώτες μέρες τις κύησης έως και τον 7<sup>ο</sup> μήνα. Αν και είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των συγγενών ανωμαλιών, στο σύνολο των γεννήσεων διαπιστώνεται ένα 4%. Αιτιολογικά, οι συγγενείς ανωμαλίες μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και άγνωστης αιτιολογίας παράγοντες.

Σε πανευρωπαϊκό επίπεδο η προγεννητική διάγνωση είναι επιτυχής στο 64% των περιπτώσεων, ενώ το 68% αυτών έγινε πριν από τις 24 εβδομάδες κύησης. Παρόλα αυτά μεγάλο ποσοστό εγκύων (43%) επιλέγει τη διακοπή της κύησης μετά την προγεννητική διάγνωση.

Ο προγεννητικός έλεγχος του εμβρύου, ιδίως σε γονείς υψηλού κινδύνου αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση των συγγενών ανωμαλιών. Οι τεχνικές διάγνωσης των συγγενών διαταραχών χωρίζονται στις μη επεμβατικές και τις επεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου. Στις μη επεμβατικές τεχνικές περιλαμβάνονται ο υπερηχογραφικός έλεγχος 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> τριμήνου ενώ στις επεμβατικές μεθόδους συγκαταλέγονται η λήψη χοριακών λαχνών και η αμνιοπαρακέντηση. Σε κάθε περίπτωση καταγράφονται μικρά ποσοστά αποβολής και επίσης βάση του αποτελέσματος που προκύπτει από τον προγεννητικό έλεγχο εξετάζονται οι δυνατότητες αντιμετώπισής τους χειρουργικά.

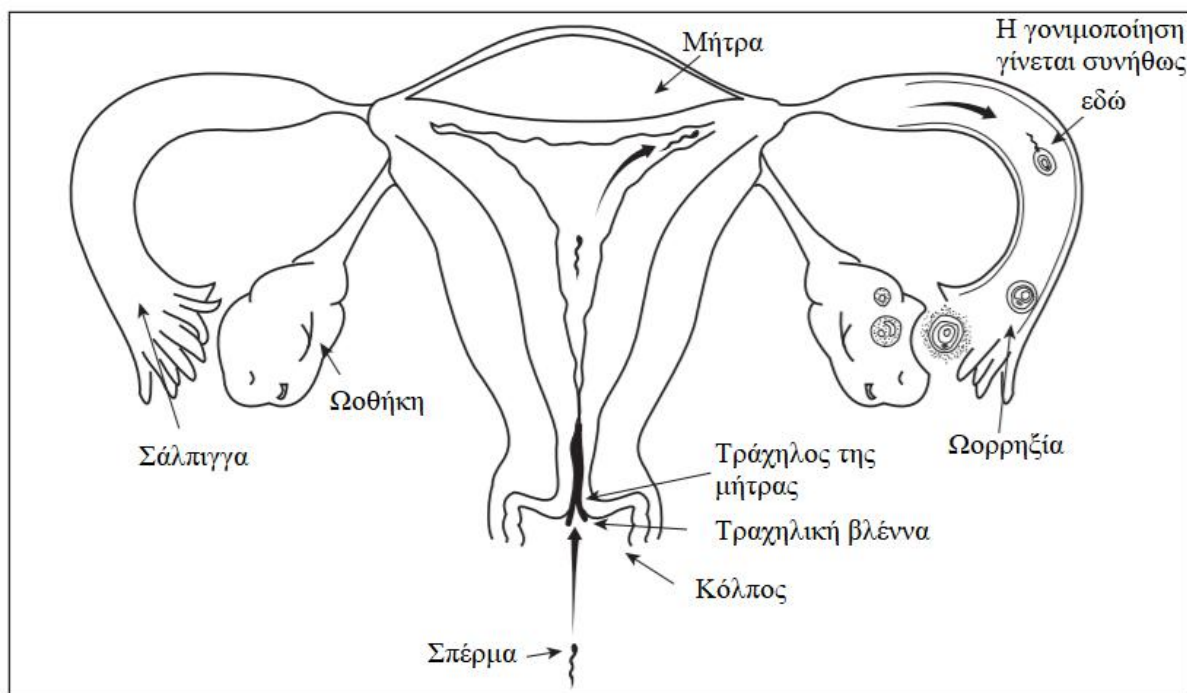
Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι παρότι καταγράφεται σημαντική πρόοδος στην πρόωμη διάγνωση και την έγκαιρη αντιμετώπιση των συγγενών ανωμαλιών, πρέπει να δίνεται η επιλογή της διακοπής της κύησης σε περιπτώσεις σημαντικών ανωμαλιών. Η αυξημένη θνητότητα και η νοσηρότητα είναι παράγοντες που επηρεάζουν τους γονείς στη λήψη τέτοιων αποφάσεων και επιπλέον έχουν σημαντική επίπτωση στη φυσιολογική εξέλιξη του νεογνού και στη μετέπειτα ανάπτυξή του. Στις λιγότερο σοβαρές ανωμαλίες η έγκαιρη διάγνωση και η παρακολούθηση των κυήσεων υψηλού κινδύνου σε οργανωμένες μαιευτικές μονάδες με εξειδικευμένο τμήμα υπερήχων, δύναται να αποτελέσει αρωγό στη μείωση των αδιάγνωστων περιστατικών και στη σωστή προγεννητική παρακολούθησή τους.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

### 3.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Για να γίνει κατανοητή η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και πώς μπορεί να βοηθήσει τα υπογόνιμα ζευγάρια, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε πώς η σύλληψη λαμβάνει χώρα με φυσικό τρόπο. Για να συμβεί η παραδοσιακή σύλληψη, ο άντρας πρέπει να εκσπερματίσει το σπερματικό του υγρό, στον κόλπο της γυναίκας κατά την περίοδο της ωορρηξίας, όταν η ωοθήκη της απελευθερώνει ένα ωάριο. Η ωορρηξία είναι ένα πολύπλοκο γεγονός που ελέγχεται από την υπόφυση, η οποία βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου. Η υπόφυση απελευθερώνει την ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων (FSH), η οποία διεγείρει τα ωοθυλάκια σε μία από τις ωοθήκες ώστε να αρχίσουν να αναπτύσσονται. Το ωοθυλάκιο παράγει την ορμόνη οιστρογόνο και περιέχει το ωάριο ωρίμανσης. Όταν ένα ωάριο είναι ώριμο, η υπόφυση στέλνει ένα κύμα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) που προκαλεί τη ρήξη του ωοθυλακίου και την απελευθέρωση (ωορρηξία) ενός ώριμου ωαρίου (Εικόνα 1) (Amjad, Rehman, 2021; American Society for Reproductive Medicine, 2018).

Μετά την ωορρηξία, το ωάριο συλλέγεται σε μία από τις σάλπιγγες. Δεδομένου ότι η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα συνήθως μέσα στη σάλπιγγα, το σπέρμα του άνδρα πρέπει να μπορεί να κολυμπήσει μέσω του κόλπου και της τραχηλικής βλέννας, μέχρι το εσωτερικό της μήτρας και μέχρι την λήκυθο της σάλπιγγας, όπου πρέπει να διεισδύσει στο ωάριο για να πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση. Το γονιμοποιημένο ωάριο συνεχίζει να ταξιδεύει προς το εσωτερικό της μήτρας και εμφυτεύεται στο επιθήλιο της μήτρας, όπου συνεχίζει να αναπτύσσεται (Huang & Rosenwaks, 2014).



**Εικόνα 1:** Τα συμπαγή βέλη υποδεικνύουν την πορεία του σπέρματος για να φτάσει στο ωάριο. Το γονιμοποιημένο ωάριο συνεχίζει να ταξιδεύει μέσω της σάλπιγγας στη μήτρα.

Η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Περιλαμβάνει θεραπείες γονιμότητας που χειρίζονται τόσο το ωάριο μιας γυναίκας όσο και το σπέρμα ενός άντρα. Λειτουργεί αφαιρώντας τα ωάρια από το σώμα μιας γυναίκας. Τα ωάρια αυτά στη συνέχεια αναμειγνύονται με σπέρμα για να δημιουργήσουν τα έμβρυα. Τα έμβρυα στη συνέχεια τοποθετούνται ξανά στο σώμα της γυναίκας. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι ο πιο κοινός και αποτελεσματικός τύπος τεχνολογίας Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Coccia, et al., 2020).

Τα τελευταία 30 χρόνια, η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει εξελιχθεί και έχει αλλάξει ριζικά τη ζωή εκατομμυρίων υπογόνιμων ζευγαριών. Η εισαγωγή της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) άλλαξε ριζικά την αναπαραγωγική διαδικασία μεταφέροντας τη σύλληψη έξω από το σώμα φέρνοντας τη στο εργαστήριο, όπου και πραγματοποιείται μέσα σε ένα πιάτο ή σε ένα δοκιμαστικό σωλήνα. Η ιδέα της εξωσωματικής αναπτύχθηκε στη δεκαετία του 1950, όταν ως μια πιο αποτελεσματική θεραπεία υπογονιμότητας εμφανίστηκε στο ερευνητικό επίκεντρο, με αποτέλεσμα το πρώτο μωρό του δοκιμαστικού σωλήνα, η Εύα Μπράουν, να έρθει στον κόσμο το 1978 μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης (Coccia, et al., 2020).

Από εκείνο το σημείο εκκίνησης, η τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει μεταβληθεί τόσο σε ποικιλία όσο και σε ποσότητα, από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση ως θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας έως τη προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για τον έλεγχο και την επιλογή εμβρύων. Καθώς η έρευνα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας εξελίσσεται, δύο σημαντικές καινοτομίες βρίσκονται στον ορίζοντα: η γονιδιακή επεξεργασία και η γονιμοποίηση *in vitro* (IVG). Η επεξεργασία ενός γονιδίου όταν συνδυάζεται με προεμφυτευτική γενετική διάγνωση μπορεί τελικά να επιτρέψει στους επιστήμονες να χειριστούν τα έμβρυα για να εκφράσουν ορισμένα επιθυμητά ανθρώπινα χαρακτηριστικά. Η γονιμοποίηση *in vitro*, από την άλλη πλευρά, θα μπορούσε σύντομα να δημιουργήσει με επιτυχία ανθρώπινους γαμέτες από βλαστικά κύτταρα, αντικαθιστώντας ακόμη και την γονιμοποίηση *in vivo* με πολλούς τρόπους (Cohen et al., 2017)

Η ιατρική υποβοήθηση αφορά μία ή περισσότερες φάσεις της φυσιολογικής τεκνοποίησης. Μπορεί να αρχίσει ήδη από το πρώτο στάδιο, εκείνο της απουσίας φυσιολογικών γαμετών, δηλαδή ωαρίων και σπερματοζωαρίων. Εάν δηλαδή το σπέρμα του άνδρα είναι ασθενικό (ασθενοσπερμία), η θεραπεία λαμβάνει μορφή φαρμακευτικής ή χειρουργικής επέμβασης από εξειδικευμένο ιατρό• εάν η γυναίκα παρουσιάζει πρόβλημα απόφραξης σαλπίγγων, η προσφυγή σε γυναικολόγο είναι απαραίτητη, ενώ η θεραπεία παίρνει μορφή μικροχειρουργικής επέμβασης. Έτερο πρόβλημα που χρήζει αντιμετώπισης είναι η ορμονική ρύθμιση της λειτουργίας των γεννητικών οργάνων, ειδικότερα όταν συντρέχει περίπτωση διαταραχών του κύκλου ή της ωορρηξίας στη γυναίκα (American Society for Reproductive Medicine, 2018).

Ακόμη, όταν τα σπερματοζωάρια αδυνατούν να προσεγγίσουν τη μητρική κοιλότητα και να εισχωρήσουν στις σάλπιγγες ώστε να συναντήσουν το ωάριο και να το γονιμοποιήσουν, εφαρμόζεται η μέθοδος της τεχνητής σπερματέγχυσης. Σε ιδιαίτερα περίπλοκες περιπτώσεις, όπως όταν η γυναίκα πάσχει από ενδομητρίωση ή ο άνδρας από ολιγοασθενοτεροσπερμία, η ιατρική υποβοήθηση είναι μεγαλύτερη και απαιτεί περισσότερο χρόνο• η κατάσταση χρήζει εξωσωματικής γονιμοποίησης (*in vitro fertilization – IVF*) και μάλιστα με υποβοήθηση της διείσδυσης των σπερματοζωαρίων (μικρογονιμοποίηση – *ICSI*) στο ωοκύτταρο, επεμβατικά. Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνει την προετοιμασία των ωοθηκών με φαρμακευτική διέγερση, για την πολλαπλή ανάπτυξη και ωρίμανση των

ωοθυλακίων, με συνακόλουθο αποτέλεσμα την αύξηση των πιθανοτήτων για κυοφορία, την χειρουργική συλλογή των ωαρίων (ωοληψία) και την καλλιέργεια των ωαρίων μαζί με τα σπερματοζώαρια, προκειμένου να επιτευχθεί η γονιμοποίηση. Δύο τρεις, ή πέντε ημέρες μετά την ωοληψία πραγματοποιείται η μεταφορά των γονιμοποιημένων ωαρίων στην κοιλότητα της μήτρας (American Society for Reproductive Medicine, 2018).

Τα περισσότερα παιδιά που γεννιούνται από εξωσωματική γονιμοποίηση δεν έχουν προβλήματα κατά τη γέννηση. Από πρόσφατη έρευνα στις ΗΠΑ το 6,6% των παιδιών που γεννιούνται με IVF έχουν προβλήματα κατά τη γέννηση συγκριτικά με 4,4% των παιδιών μετά από φυσιολογική σύλληψη όταν γίνει ομαδοποίηση ανάλογα με την ηλικία της μητέρας. Τα συχνότερα προβλήματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι οι γενετικές διαταραχές λόγω πιθανής καταστροφής του DNA στην εξωσωματική γονιμοποίηση και στην ICSI, το χαμηλό βάρος γέννησης συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικής σύλληψης, η προωρότητα, εγκεφαλική παράλυση η οποία σχετίζεται στενά με την προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης, η πολύδυμη κύηση, ιδίως η δίδυμη κύηση και η κατάθλιψη της μητέρας μετά τον τοκετό (μικρή ή καθόλου διαφορά) (Kulshrestha, 2015).

Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα γενικά υποστηρίζεται οικονομικά από μεγάλα κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης, φαρμακευτικές εταιρείες και πανεπιστήμια, όχι όμως από τις κυβερνήσεις. Η παρουσία αυτού του χάσματος στη δημόσια και ιδιωτική χρηματοδότηση της έρευνας εμπόδισε την ικανότητα της ομοσπονδιακής κυβέρνησης να ελέγχει και να επιβλέπει την έρευνα και τις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας, οδηγώντας σε μια ακμάζουσα και σε μεγάλο βαθμό ανεξέλεγκτη ιδιωτική βιομηχανία (Obayan, 2019).

Οι κλινικές γονιμότητες, οι ιατρικές κλινικές όπου οι άνθρωποι πηγαίνουν για εξειδικευμένη θεραπεία υπογονιμότητας, λειτουργούν ως επιχειρήσεις σε μεγάλο βαθμό χωριστές από τα νοσοκομεία. Οι ιδιωτικές κλινικές με τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας είδαν πρόσφατα αύξηση του επενδυτικού ενδιαφέροντος από εταιρείες ιδιωτικών μετοχών και επιχειρηματίες επιχειρηματικών κεφαλαίων. Ενώ αυτό ενθαρρύνει την ανάπτυξη αλυσίδων κλινικών γονιμότητας, το κύριο μέλημα είναι ότι οι επενδυτές ενδέχεται να πιέζουν για περιττές θεραπείες και υπηρεσίες, ειδικά για τις νεότερες γενιές (Front Line Genomics, 2017).

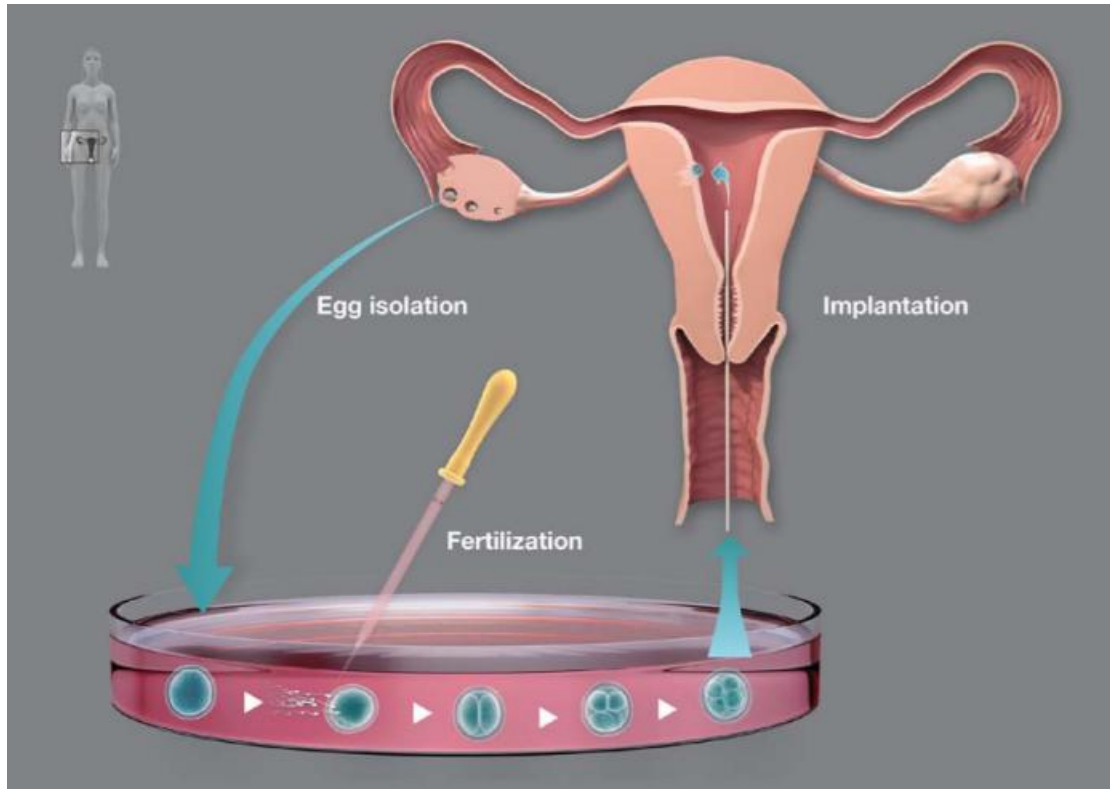
Αν και έχουν αλλάξει πολλά τις τελευταίες δεκαετίες όσον αφορά την κοινωνική αποδοχή, οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενες. Στην βιβλιογραφία διαπιστώθηκε πλειάδα ερευνών που πραγματεύονται τα ηθικά ζητήματα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ενώ υπάρχουν επιστήμονες που λαμβάνουν υπόψη τις αρνητικές ηθικές επιπτώσεις της έρευνας για τη γονιδιακή επεξεργασία που οδηγεί σε «γενετικές αναβαθμίσεις για εκείνους που μπορούν να τα αντέξουν οικονομικά», άλλοι αντιθέτως πιστεύουν ότι δεν είναι ηθικό να μην εξερευνήσουμε τις δυνατότητες αυτής της γραμμής έρευνας όταν θα μπορούσαν να βοηθήσουν εκατομμύρια ανθρώπους. Πιστεύουν ότι αυτό μπορεί να γίνει με "ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο" με παράγοντες όπως οι ισχύοντες νόμοι ρύθμισης (Belluck 2017; Obayan, 2019).

### 3.2 IVF

Σε αυτή τη μέθοδο τα ώριμα ωάρια συλλέγονται από την ωοθήκη και αναμειγνύονται με το σπερματικό υγρό που αποτελείται από σπερματοζωάρια και έκκριμα των γεννητικών αδένων του άνδρα. Το γονιμοποιημένο ωάρια- έμβρυο επανεισάγεται ακολούθως στη μήτρα. Η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης ενδείκνυται σε περιπτώσεις βλάβης ή απόφραξης της σάλπιγγας, υπογονιμότητα του άντρα, ενδομητρίωση, ανεξήγητη υπογονιμότητα ή κάποια άλλα πιο σπάνια γενετικά προβλήματα. Η διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης οργανώνεται σε πέντε βήματα (Abid, et al., 2013):

- I. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Superovulation): Στη γυναίκα χορηγούνται γοναδοτροφίνες σε μορφή φαρμάκων προκειμένου να παραχθούν περισσότερα από ένα ωάρια το μήνα, όπως συνήθως γίνεται.
- II. Ωοληψία (Egg Retrieval): Συλλογή ωαρίων από τα ωοθυλάκια.
- III. Γονιμοποίηση (Insemination): Το σπέρμα αναμειγνύεται με το ωάριο σε ευνοϊκό περιβάλλον προκειμένου να επιτευχθεί η γονιμοποίηση.
- IV. Σχηματισμός εμβρύου (Embryo formation): Αφού γονιμοποιηθεί το ωάριο γίνεται έμβρυο. Τις επόμενες ημέρες τα κύτταρα του εμβρύου αρχίζουν να διαιρούνται.

V. Εμβρυομεταφορά (Transferring the embryo in the woman's uterus): Ένας σωλήνας που περιέχει το έμβρυο εισάγεται στον κόλπο, μέσω του τραχήλου και στη συνέχεια στη μήτρα, όπου και μεταφέρεται το έμβρυο.



**Εικόνα 2:** Οι αρχές της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Τα ζητήματα τα οποία θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι τα ακόλουθα (Iketubosin, 2018):

- Η ασθενής θα πρέπει να έχει γνώση των φαρμάκων και της διαδικασίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τα φάρμακα γονιμότητας ή οι ορμόνες συνταγογραφούνται για να προκαλέσουν την παραγωγή ωοθυλακίων πριν από τη διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η ασθενής πρέπει να γνωρίζει τις ορμόνες γονιμότητας ή τα φάρμακα και τις σχετικές παρενέργειες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης.



- Η ασθενής πρέπει να γνωρίζει τον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιείται η γονιμοποίηση, είτε η διαδικασία έχει πραγματοποιηθεί με φυσικό τρόπο είτε με τη χρήση του μικρογονιμοποίησης και των επακόλουθων επιδράσεων.
- Η ασθενής πρέπει να γνωρίζει τους κινδύνους της διαδικασίας, όπως είναι η υπερδιέγερση των ωοθηκών και η παρενέργεια της αναισθησίας που είναι ναυτία και περιστασιακή αιμορραγία.
- Η ασθενής πρέπει να γνωρίζει το ποσοστό επιτυχίας της διαδικασίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Στις διαδικασίες εξωσωματικής γονιμοποίησης χρησιμοποιούνται γενικά φάρμακα για την προετοιμασία του σώματος για τη θεραπεία, έτσι ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα απελευθέρωσης περισσότερων υγιών ωαρίων από τις ωοθήκες τα οποία όμως μπορεί να έχουν σοβαρές παρενέργειες στο παιδί, στη μητέρα ή και στους δύο. Οι παρενέργειες αυτές είναι:

- Αυξημένο ποσοστό πολλαπλών γεννήσεων
- Αυξημένη συχνότητα αποβολής
- Εμετός
- Πονοκέφαλος ή θολή όραση
- Κατάθλιψη και μεταβολές της διάθεσης
- Κύστες ωοθηκών και πυελική δυσφορία από υπερδιέγερση των ωοθηκών.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται γενικά είναι η κιτρική κλομιφαίνη ως ανστολέας των οιστρονικών υποδοχέων, η διέγερση των ωοθυλακίων, η βρωμοκρυπτίνη, η καβεργολίνη για διόρθωση υπεπρολακτιναιμίας, οι γοναδοτροπίνες- για ωρίμανση των ωοθυλακίων κλπ (Di Guardo, et al., 2020).

Οι πολλαπλές εγκυμοσύνες αποτελούν τον μεγαλύτερο κίνδυνο στην εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία εγκυμονεί σημαντικούς κινδύνους τόσο για τη μητέρα όσο και για τα βρέφη σε σύγκριση με τις απλές κύησεις. Λόγω πολλαπλών κύησεων οι ιατρικές επιπλοκές αυξάνονται και περιλαμβάνουν αυξημένη υψηλή αρτηριακή πίεση (προεκλαμψία) και αιμορραγία πριν τον τοκετό (αιμορραγία πριν

από την έναρξη του τοκετού). Υπάρχει επίσης κίνδυνος καθυστέρησης ανάπτυξης στα βρέφη και μεγαλύτερος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε δίδυμα (Iketubosin, 2018).

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου της μητέρας. Μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα, πήρε δεδομένα από 23.500 γυναίκες που έκαναν εξωσωματική γονιμοποίηση και 117.000 γυναίκες με φυσική εγκυμοσύνη και διαπίστωσε ότι:

- Το 4,8% που είχαν πραγματοποιήσει εξωσωματική γονιμοποίηση υπέστη θρόμβους αίματος.
- Πνευμονική εμβολή εμφανίστηκε σε 8 γυναίκες στις 10.000 που έχουν πραγματοποιήσει εξωσωματική γονιμοποίηση, σε σύγκριση με έξι στις 10.000 που μένουν έγκυες φυσικά, διαφορά όμως που δεν είναι στατιστικά σημαντική

Η γονιμοποίηση in-vitro (IVF) και η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) έχουν αυξημένο κίνδυνο έκτοπης κύησης. Η έκτοπη κύηση συμβαίνει όταν το έμβρυο εμφυτεύεται κάπου έξω από τη μήτρα της γυναίκας. Όταν το έμβρυο μεγαλώνει έξω από τη μήτρα της γυναίκας, μπορεί να συμβεί απειλητική για τη ζωή κατάσταση τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας, το 95% των έκτοπων κυήσεων προκύπτει λόγω του εμβρύου που παραμένει στη σάλπιγγα - παρόλο που η έκτοπη κύηση μπορεί να συμβεί στον τράχηλο (τον αυχένα της μήτρας), στις ωθήκες και στην κοιλιακή κοιλότητα. Λόγω της ρήξης του προσβεβλημένου και θα προκληθεί σοβαρή αιμορραγία γενικά. Ένα έμβρυο δεν μπορεί να επιβιώσει σε μια έκτοπη κύηση και επομένως η θεραπεία απαιτεί πάντα την αφαίρεση του εμβρύου (The Annual Capri Workshop Group, 2020).

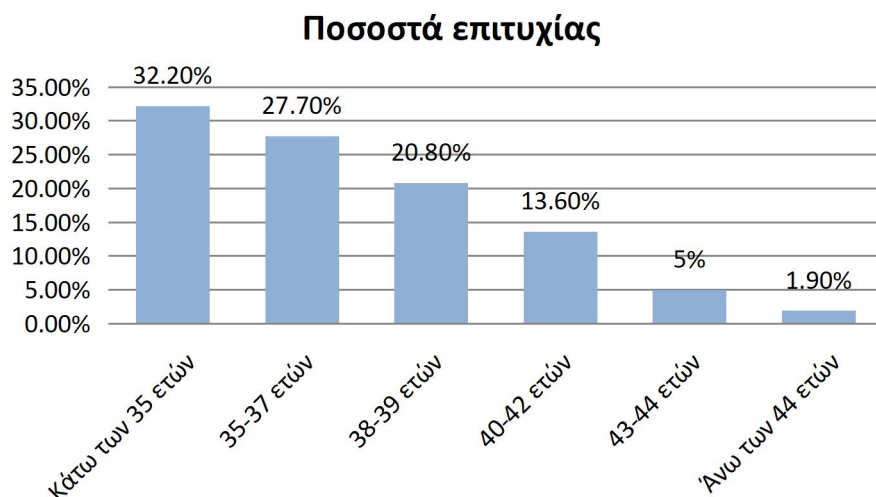
Υπάρχουν πολλά προβλήματα που σχετίζονται με τη γέννηση του μωρού με εξωσωματική γονιμοποίηση. Αυτά είναι δυσπλαστικά άκρα ή όργανα, συγγενείς ανωμαλίες, προβλήματα που αφορούν μυοσκελετικές δυσπλασίες, τα γεννητικά όργανα, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα. Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού διπλασιάζεται κατά προσέγγιση, σύμφωνα με Ολλανδούς ερευνητές και μπορεί να υπάρξει μικρή αύξηση του κινδύνου θανάτου μετά τη γέννηση. Υπήρξαν μερικές ενδείξεις για τριπλάσιο κίνδυνο να γεννηθεί ένα πολύ πρόωρο μωρό πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης. Υπήρχε επίσης υψηλότερος κίνδυνος τα μωρά εξωσωματικής γονιμοποίησης να είναι «μικρά για τις ημέρες» - δηλαδή να μην ζυγίζουν όσο θα

αναμενόταν κανονικά για ένα μωρό που γεννήθηκε μετά από παρόμοια εγκυμοσύνη (The Annual Capri Workshop Group, 2020).

Οι περιορισμοί που σχετίζονται με τη φυσική γονιμότητα σχετίζονται επίσης με τη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αν και η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να δώσει σε μεγαλύτερες γυναίκες περισσότερες πιθανότητες να μείνουν έγκυες από τη φυσική γονιμότητα, δεν ξεπερνά την πτώση της γονιμότητας που παρατηρείται όταν οι γυναίκες φτάνουν συνήθως στα τέλη της δεκαετίας του '30 και στις αρχές της δεκαετίας του '40 - εάν τα ωάρια μιας γυναίκας είναι κακής ποιότητας ή δεν υπάρχουν, η μόνη επιλογή θα είναι η χρήση ωαρίων δότη. Η επιτυχία με εξωσωματική γονιμοποίηση βασίζεται επίσης στην ανταπόκριση μιας γυναίκας στα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθεί, οι ωοθήκες θα παράγουν μόνο ένα ωάριο ως συνήθως σε φυσικό κύκλο, γεγονός που μειώνει σημαντικά την πιθανότητα επιτυχίας. Γενικά, η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν θα είναι χρήσιμη εάν μια γυναίκα έχει υποστεί πολλαπλές αποβολές για την αντιμετώπιση αυτών (Di Guardo, et al., 2020).

Σύμφωνα με τα στοιχεία του NHS (Εθνική Υπηρεσία Υγείας) το 2010, το ποσοστό των θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης που οδήγησαν σε ζωντανό τοκετό (ποσοστό επιτυχίας) ήταν:

- 32,2 % για γυναίκες κάτω των 35 ετών
- 27,7 % για γυναίκες ηλικίας 35-37 ετών
- 20,8 % για γυναίκες ηλικίας 38-39 ετών
- 13,6 % για γυναίκες ηλικίας 40-42 ετών
- 5 % για γυναίκες ηλικίας 43-44 ετών
- 1,9 % για γυναίκες ηλικίας άνω των 44 ετών.



**Διάγραμμα 1:** Ποσοστό επιτυχίας εξωσωματικής γονιμοποίησης σύμφωνα με τα στοιχεία της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας το 2010 στην Ινδία

Εάν οι γυναίκες ήταν έγκυες προηγουμένως με τον ίδιο σύντροφο, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας εξωσωματικής γονιμοποίησης. Παράγοντες όπως ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών ή διαφορετικός σύντροφος μπορεί να μειώσουν τις πιθανότητες επιτυχίας εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι παράγοντες επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης εξαρτώνται από την ωορρηξία. Η δυσλειτουργία των ωοθηκών, όπως τα υψηλά επίπεδα FSH που υποδηλώνουν χαμηλό απόθεμα ωαρίων στις ωοθήκες, μπορεί να μειώσουν τις πιθανότητες επιτυχίας. Οι παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τα ποσοστά εγκυμοσύνης και να μειώσουν την επιτυχία της εξωσωματικής, περιλαμβάνουν την ανάγκη χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων φαρμάκων διέγερσης της ωορρηξίας. Όταν και οι δύο σύντροφοι είναι υπογόνιμοι με μικρότερες πιθανότητες επιτυχίας εξωσωματικής γονιμοποίησης, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη παράγοντες όπως το χρονικό διάστημα της υπογονιμότητας. Οι πιθανότητες επιτυχίας εξωσωματικής γονιμοποίησης μειώνονται με το χρονικό διάστημα που ένα ζευγάρι ήταν στείρο.

Στους λόγους που η εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να αποτελεί την τελευταία επιλογή συγκαταλέγονται οι εξής:

- Τα ενέσιμα φάρμακα γονιμότητας συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της μήτρας, καρκίνου των ωοθηκών και θανατηφόρων επιπλοκών.
- Η Telegraph ανέφερε στις 24 Απριλίου 2012 για μια γαλλική έρευνα που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα εξωσωματικής γονιμοποίησης συνδέονται με τον παιδικό καρκίνο.
- Η ίδια εφημερίδα είχε αναφέρει στις 25 Ιουλίου 2010 ότι ο κίνδυνος θανάτου γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται τριπλάσια μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση.
- Μια πρόσφατη μελέτη από τις Κάτω Χώρες έδειξε ότι το συνολικό ποσοστό θανάτων σε εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν υψηλότερο από το ποσοστό μητρικής θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό (θάνατοι 42 μητέρων ανά 100.000 εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σύγκριση με 6 θανάτους ανά 100.000 κυήσεις συνολικά)

### 3.3.ICSI

Η ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI- intra-cytoplasmic sperm injection) εισήχθη το 1992 για τη βελτίωση της γονιμοποίησης σε ζευγάρια με ανδρική υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) ή σε ζευγάρια με αποτυχία γονιμοποίησης σε προηγούμενο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης χωρίς ανιχνεύσιμες ανωμαλίες παραμέτρων σπέρματος. Αν και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ανδρικής υπογονιμότητας αποτυγχάνουν να προβλέψουν με τέλεια ακρίβεια κακή ή απουσία γονιμοποίησης στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι μέχρι σήμερα μελέτες υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ενδοωαριακής έγχυσης σπερματοζωαρίου για τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων υπογονιμότητας ανδρικών παραγόντων. Η χρήση ενδοωαριακής έγχυσης σπερματοζωαρίου για ασθενείς με οριακές ή ακόμη και φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος έχει γίνει πιο συνηγή (Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology, 2020).

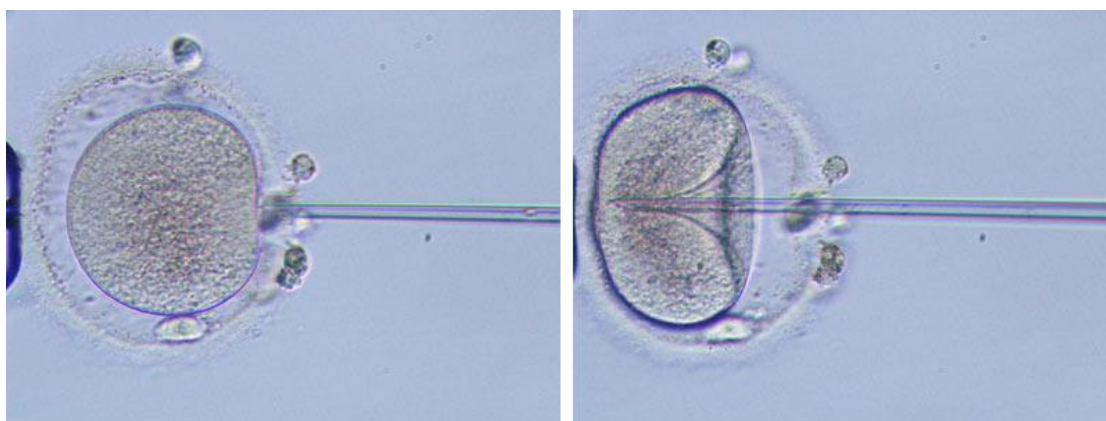
Η ICSI έχει επινοηθεί και γίνεται η εφαρμογή της πραγματοποιείται κυρίως στις περιπτώσεις ανδρικής αιτιολογίας υπογονιμότητας. Ορισμένες ενδείξεις για τη μικρογονιμοποίηση είναι οι ακόλουθες:

- *«Βαριά ολιγοασθενοσπερμία (το ακριβές όριο αριθμού, κινητικότητας, μορφολογίας των σπερματοζωαρίων ποικίλλει ανάλογα με τις μελέτες).*
- *Παντελής απουσία σπερματοζωαρίων (αζωοσπερμία).*
- *Απουσία ακροσώματος (μια σπάνια πάθηση που ονομάζεται γλοβοζωοσπερμία).*
- *Εκτεταμένη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων.*
- *Προηγούμενη αποτυχία γονιμοποίησης με φαινομενικά φυσιολογικό σπέρμα».*

Έπειτα από τη διαδικασία της σπερματοληψίας εξετάζοντας τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, γίνεται η επεξεργασία τους καθώς και η ενεργοποίησή τους. Η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης μπορεί να εφαρμοστεί κανονικά στην περίπτωση που το σπέρμα εμπεριέχει έστω και λίγες δεκάδες κινητών σπερματοζωαρίων. Η λήψη των σπερματοζωαρίων γίνεται χειρουργικά μόνο σε περίπτωση που δεν ανιχνεύονται κινητά σπερματοζωάρια ή στις περιπτώσεις αποφρακτικής αζωοσπερμίας (MESA, FNA, TESE).

Η εφαρμογή της μικρογονιμοποίησης γίνεται σε 2 χρόνους έπειτα από την ωοληψία. Αρχικά, πρέπει τα ωάρια να υποβληθούν σε ειδική επεξεργασία με τη χρήση ενός ενζύμου, την υαλουρονιδάση, με σκοπό την αφαίρεση των κοκκιωδών κυττάρων τα οποία περιβάλλουν την διάφανη ζώνη. Κάτι τέτοιο θεωρείται απαραίτητο επειδή οι κοκκιώδεις στοιβάδες τους δεν θα διαβρωθούν από τα σπερματοζωάρια, κάτι που συμβαίνει στην *«απλή εξωσωματική γονιμοποίηση»* κι έχει ως συνέπεια την εμπόδιση στον χειρισμό των ωαρίων. Η διεργασία αυτή έχει διάρκεια 1 με 2 λεπτά. Η ακριβής εκτίμηση και η ωριμότητα του πυρήνα τους πραγματοποιείται μετά την πλήρης εκκαθάριση των ωαρίων. Αυτό πραγματοποιείται με την παρατήρηση του πρώτου πολικού σωματίου το οποίο επιβεβαιώνει ότι το ωάριο είναι ώριμο. Η ένεση σπερματοζωαρίου πραγματοποιείται στα ωάρια με πολικό σωματίο. Τα άλλα ωάρια είναι ανώριμα και δεν δύναται να χρησιμοποιηθούν (Yovich, 2020).

Στη συνέχεια ακολουθεί η δεύτερη φάση η οποία είναι η κυρίως φάση της έγχυσης. Γίνεται η τοποθέτηση των καθαρισμένων ωαρίων στα ειδικά τρυβλία το καθένα σε μια μικρή σταγόνα καλλιεργητικού μέσου. Έπειτα με τη βοήθεια μικροχειριστηρίου και σε ένα ειδικά εξοπλισμένο μικροσκόπιο, ακινητοποιούνται με τη χρήση μιας λεπτής γυάλινης πιπέτας – μικροσιφώνιο. Η λεπτότερη γυάλινη πιπέτα η οποία οπτικά μοιάζει με μια βελόνα ένεσης χρησιμοποιείται για τη συλλογή και την έγχυση ενός σπερματοζωαρίου σε κάθε ωάριο. Η ένεση αυτή έχει διάρκεια λίγων δευτερολέπτων. Παρόλα αυτά η όλη διαδικασία δύναται να έχει διάρκεια πολλών ωρών και ιδίως εάν τα σπερματοζωάρια είναι ελάχιστα και εάν η ανεύρεση τους δυσχερής (Simoroulou, et al., 2016).



**Εικόνα 3: Α.** Διακρίνεται το ώριμο ωάριο με το πρώτο πολικό σωματίο(στο κάτω μέρος της φωτογραφίας). Διακρίνεται η πιπέτα ενέσεως που περιέχει το σπερματοζωάριο πριν διαπεράσει τη διαφανή ζώνη (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ). **Β.** Διακρίνεται το ώριμο ωάριο με το πρώτο πολικό σωματίο(στο κάτω μέρος της φωτογραφίας). Η πιπέτα ενέσεως που περιέχει το σπερματοζωάριο, έχει διαπεράσει τη διαφανή ζώνη και θα τρυπήσει την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου. Μετά την έγχυση το σπερματοζωάριο θα παραμείνει στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Έπειτα από την εφαρμογή της ένεσης γίνεται η τοποθέτηση κα πάλι στον επωαστικό κλίβανο υπό τυπικές συνθήκες καλλιέργειας. Με την παραπάνω μέθοδο δύναται να υπάρξει πολυσπερμία επειδή γίνεται πλήρης έλεγχος της γονιμοποίησης και πραγματοποιείται εξορισμού με μόνο ένα σπερματοζωάριο. Το ποσοστό της γονιμοποίησης ανέρχεται στο 60% ποσοστό ιδιαίτερα υψηλό. Δεν καταγράφεται εύκολα πλήρης αποτυχία και θεωρείται σπάνια καθώς οφείλεται στην αδυναμία σπερματοζωαρίων να αυτοσυμπυκνώσουν τα χρωμοσώματα τους ή στην αδυναμία ωαρίων να γονιμοποιηθούν όπως είναι τα ωάρια τα οποία προέρχονται από γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Κατά τη διάρκεια εφαρμογής της ένεσης είναι σχεδόν αδύνατη η πιθανότητα να καταστραφεί το ωάριο και το ποσοστό αυτό σε έμπειρα χέρια είναι

λιγότερο από 2 με 3%. Τα ωάρια τα οποία έχουν περάσει το στάδιο της ένεσης εμφανίζουν τη φυσιολογική όψη γεγονός το οποίο εξετάζεται έπειτα από την πραγματοποίηση των ενέσεων και το ωάριο που ίσως έχει καταστραφεί απομονώνεται. Ακολουθεί η ίδια ακριβώς πορεία της εξωσωματικής γονιμοποίησης – προπυρήνες – στάδιο ζυγωτή, αυλάκωση σε 2,4,8, κλπ βλαστομερίδια, επιλογή και εμβρυομεταφορά.

Στη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης παρόλες τις προφυλάξεις που λαμβάνονται υπάρχει περίπτωση ένα μικρό ποσοστό των ωαρίων να πάθουν βλάβες. Παρόλα αυτά τα ωάρια τα οποία έχουν αντέξει τη διαδικασία και εμφανίζουν κανονική όψη μερικά λεπτά μετά την ένεση αναπτύσσονται φυσιολογικά. Τα ωάρια που δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά απομονώνονται και δεν μεταφέρονται.

Σε σύγχρονες επιδημιολογικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλες σειρές περιστατικών κατέγραψαν πως το ποσοστό εμφάνισης συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών στα νεογνά που συνελήφθησαν έπειτα από μικρογονιμοποίηση ανέρχεται στο 2,7% περίπου ποσοστό όχι ιδιαίτερα υψηλό. Αυτό το ποσοστό διαπιστώθηκε ότι είναι παρόμοιο στην περίπτωση που η εγκυμοσύνη είναι αποτέλεσμα κλασικής εξωσωματικής γονιμοποίησης ή αποτέλεσμα φυσιολογικής σύλληψης (Fauser, et al., 2014).

Με γνώμονα ότι η αντρική υπογονιμότητα δύναται να έχει γενετικό υπόβαθρο καταγράφεται η πιθανότητα οι πατέρες να μεταφέρουν την υπογονιμότητα στα αρσενικά παιδιά τους. Κάτι τέτοιο σημαίνει πως τα παιδιά αυτά δύναται να χρειαστούν την βοήθεια μεθόδων υποβοηθούμενης γονιμότητας στην περίπτωση που αποφασίσουν να γίνουν γονείς. Τα ανωτέρω αφορούν μια πιο σπάνια περίπτωση αζωοσπερμίας η οποία οφείλεται ιδίως σε μικροελλείψεις του αντρικού φυλετικού χρωμοσώματος Y και άρα είναι πιθανό η βλάβη αυτή να μεταφερθεί στα αρσενικά τέκνα των αντρών αυτών και όταν φτάσουν στην αναπαραγωγική ηλικία τα αγόρια αυτά να παρουσιάσουν ίσως την αζωοσπερμία του πατέρα τους. Παρόλα αυτά σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν, η άποψη των αντρών αυτών τάσσεται με υψηλό ποσοστό υπέρ της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης και όχι υπέρ της δωρεάς σπέρματος από άλλο δότη. Τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε διεθνές επίπεδο οι έρευνες αναφορικά με την ασφάλεια μικρογονιμοποίησης συνεχίζονται (Simoroulou, et al., 2016).



### 3.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αναφέρεται στις μεθόδους οι οποίες χρησιμοποιούνται προκειμένου να επιτευχθεί κύηση με τεχνητά μέσα ή μερικώς τεχνητά μέσα, να επιτευχθεί κύηση αλλά και προγεννητικός έλεγχος σε γόνιμα ζευγάρια με κληρονομικά νοσήματα και να ελαττωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης κάποιας λοίμωξης. Στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συγκαταλέγονται η ενδομήτρια έγχυση, η γονιμοποίηση *in vitro*, η ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος και η κρυοσυντήρηση.

Ως τον όρο υποβοηθούμενη αναπαραγωγή περιλαμβάνονται όλες οι θεραπείες γονιμότητας στις οποίες γίνονται χειρισμοί σε σπέρμα και ωάρια μαζί. Περιλαμβάνει δηλαδή τεχνικές στις οποίες λαμβάνονται ωάρια από τις ωοθήκες με χειρουργικό τρόπο, ενώνονται με το σπέρμα στο εργαστήριο και στη συνέχεια τοποθετούνται στη μήτρα ή δίνονται σε μια άλλη γυναίκα. Δεν περιλαμβάνει τεχνικές όπου χρησιμοποιείται μόνο σπέρμα όπως π.χ. στην ενδομήτρια έγχυση σπέρματος ή τη χρήση φαρμάκων για τη διέγερση ωοθηκών για τη παραγωγή ωαρίων χωρίς να λαμβάνονται αυτά με κάποιο τρόπο στη συνέχεια.

Η θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης πραγματοποιείται συνήθως από εξειδικευμένο και καλά καταρτισμένο προσωπικό παρόλα αυτά εξακολουθούν να υπάρχουν επιπλοκές που εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες. Παρά το γεγονός ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει τα μειονεκτήματά της, η θεραπεία έχει μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας σε σχέση με άλλες 'φυσικές μεθόδους' και σε πολλές περιπτώσεις, είναι η μόνη εναλλακτική λύση για το ζευγάρι, που επηρεάζεται από υπογονιμότητα.

Η IVF και η ICSI ενδοκυτταροπλασματικές τεχνολογίες έγχυσης σπέρματος έχουν φτάσει σε ένα γενικευμένο επίπεδο όπου είναι ευρέως γνωστές και εκτελούνται, αλλά ακόμη η πρόκληση γενετικών κινδύνων δεν είναι σαφώς γνωστή. Επιπλέον, καταγράφονται ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο για τη μητέρα, συμπεριλαμβανομένης της πολλαπλής εγκυμοσύνης, της έκτοπης εγκυμοσύνης, του καρκίνου των ωοθηκών, του τραχήλου της μήτρας, του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών και έχουν μελετηθεί επίσης οι κίνδυνοι για το παιδί, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής ανωμαλίας, νευρολογικών προβλημάτων κ.λπ. Παρόλο που η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μια αναπτυσσόμενη θεραπεία για τη υπογονιμότητα εξακολουθεί να έχει διάφορους περιορισμούς και σημαντικές

παρενέργειες, οπότε θα πρέπει να είναι η τελευταία επιλογή όταν όλες οι εναλλακτικές θεραπείες για την υπογονιμότητα αποτύχουν

Σε περιπτώσεις που το σπερματοζωάριο αδυνατεί να γονιμοποιήσει το ωάριο μόνο του, εφαρμόζεται η μικρογονιμοποίηση που σημαίνει ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI, intra-cytoplasmic sperm injection). Η μέθοδος εφαρμόζεται διεθνώς με επιτυχία από το 1992 και είναι κατανοητό ότι παρακάμπτει σχεδόν στο σύνολό τους τα αίτια υπογονιμότητας που σχετίζονται με τον άνδρα. Με την τεχνική αυτή γίνεται έγχυση ενός σπερματοζωαρίου ανά ωάριο με τη βοήθεια πολύ λεπτής βελόνας κάτω από μικροσκοπικό έλεγχο, αφού προηγηθεί ειδική επεξεργασία των ωαρίων για την αφαίρεση των πέριξ κυττάρων και επιλεγούν τα πλέον ώριμα ωάρια.

Η μικρογονιμοποίηση εφαρμόζεται στις περιπτώσεις εκείνες που η γονιμοποίηση των ωαρίων σε προηγούμενες προσπάθειες με την κλασική εξωσωματική απέτυχαν, σε περιπτώσεις σοβαρής ολιγοασθενοσπερμίας ή αζωοσπερμίας, μετά από κατάψυξη σπέρματος όπου το ποσοστό γονιμοποίησης μειώνεται καθώς και σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας που παράγουν μικρό αριθμό και με μειωμένη γονιμοποιητική ικανότητα ωάρια.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

### 4.1 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IVF

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ερευνών και μελετών αναφορικά με τις συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες που εμφανίζονται μετά από την εξωσωματική γονιμοποίηση. Η αναζήτηση των άρθρων πραγματοποιήθηκε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed και Cinahl με τη χρήση των λέξεων-κλειδιά: εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization), συγγενείς ανωμαλίες (congenital malformations/anomalies), έμβρυα (embryos). Σαν χρονικό περιθώριο ορίστηκε η 10ετία. Πραγματοποιώντας επιλεκτική χρήση των διαθέσιμων διεθνών βιβλιοθηκών και εξετάζοντας τους παράγοντες προς διερεύνηση προέκυψαν τα 5 άρθρα που απαρτίζουν την ανασκόπηση της παρούσας ενότητας. Τα άρθρα αυτά είναι τα ακόλουθα:

1. von Wolff, M., Haaf, T. 2020. In Vitro Fertilization Technology and Child Health. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(3), pp. 23–30. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0023>
2. Karalexi, M., Georgakis, M., Petridou, E. 2016. Impact if In vitro Fertilization on Children's Health: A Literature Review. *Journal of Family Medicine and Community Health*, 3. pp. 1089.
3. Kaartinen N, Tinkanen H. 2017. Do in vitro fertilization treatments result in healthy babies? *Duodecim*, 133(8), pp. 728-34.
4. Fortunato, A., Tosti, E. 2011. The impact of in vitro fertilization on health of the children: an update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 154(2), pp. 125-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.10.012.
5. Weinerman, R. 2018. In vitro fertilization (IVF): Where are we now? *Birth Defects Research*, 110(8), pp. 623–624. doi:10.1002/bdr2.1227

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<b>von Wolff, M., Haaf, T. (2020)</b>	In Vitro Fertilization Technology and Child Health (Τεχνολογία εξωσωματικής γονιμοποίησης και παιδική υγεία)	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς αρθρογραφίας	Διαπιστώθηκαν καρδιακές και μυοσκελετικές ανωμαλίες καθώς και δυσπλασίες του ουρογεννητικού συστήματος σε παιδιά που προέκυψαν από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)
<b>Karalexi, M., Georgakis, M., Petridou, E. (2016)</b>	Impact of In vitro Fertilization on Children's Health: A Literature Review (Επιπτώσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης στην υγεία των παιδιών: Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση)	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς αρθρογραφίας	Προέκυψαν συσχετίσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της προωρότητας, των τοκετών πολυδύμων κυήσεων, του χαμηλού βάρους γέννησης και των συγγενών δυσπλασιών, καθώς και της νεογνικής θνησιμότητας.
<b>Kaartinen N, Tinkanen H. (2017)</b>	Do in vitro fertilization treatments result in healthy babies? (Οι θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης οδηγούν σε υγιή μωρά;)	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς αρθρογραφίας	Καταγράφηκε ότι η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και δομικών ανωμαλιών
<b>Fortunato, A., Tosti, E. (2011)</b>	The impact of in vitro fertilization on health of the children: an update (Ο αντίκτυπος της εξωσωματικής γονιμοποίησης στην υγεία των παιδιών: μια επικαιροποιημένη μελέτη)	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς αρθρογραφίας	Διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της εξωσωματικής γονιμοποίησης και μιας μικρής αύξησης της συχνότητας των γενετικών ανωμαλιών
<b>Weinerman, R. (2018)</b>	In vitro fertilization (IVF): Where are we now? (Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF): Πού βρισκόμαστε τώρα;)	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς αρθρογραφίας	Σημαντική σχέση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με γενετικές ανωμαλίες

A1. Λιγότερο από το 3% των παιδιών στη Γερμανία και περίπου το 6% των παιδιών σε ορισμένες άλλες χώρες, όπως η Δανία, έχουν έρθει στη ζωή με τη βοήθεια της τεχνολογίας εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Παράλληλα με τον αυξημένο κίνδυνο δυσπλασίας οργάνων, υπάρχουν πλέον στοιχεία για λειτουργικές ανωμαλίες λόγω των επιγενετικών τροποποιήσεων. Η ανασκόπηση των von Wolff και Haaf (2020) βασίστηκε σε σχετικές δημοσιεύσεις που ανακτήθηκαν μετά από συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση σχετικά με τις γνωστές συσχετίσεις της θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης με δυσπλασίες και λειτουργικές ανωμαλίες. Συζητήθηκαν ακόμη και οι πιθανές επιπτώσεις στη θεραπεία της υπογονιμότητας. Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών είναι περίπου κατά το ένα τρίτο υψηλότερος στα παιδιά που έχουν συλληφθεί με τη βοήθεια της τεχνολογίας εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σχέση με άλλα παιδιά. Συγκεκριμένα, υπάρχει λόγος πιθανότητας (OR) 1,29 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, [1,03; 1,60]) για καρδιακές δυσπλασίες και υπάρχει σχετικός κίνδυνος (RR) 1,35 ([1,12; 1,64]) για μυοσκελετικές δυσπλασίες και 1,58 ([1,28; 1,94]) για δυσπλασίες του ουρογεννητικού συστήματος. Οι κίνδυνοι πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση είναι, αντίστοιχα, 1,7 και 1,5 φορές υψηλότεροι σε μονήρεις εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σχέση με εγκυμοσύνες μετά από φυσιολογική σύλληψη. Οι καρδιαγγειακές διαμαρτίες είναι ο πιο συχνός τύπος συγγενών ανωμαλιών. Μερικοί από τους κινδύνους που σχετίζονται με την εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Ακόμη, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ καρδιαγγειακών ανωμαλιών και επιγενετικών τροποποιήσεων. Τα αίτια πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν όχι μόνο μητρικούς και πατρικούς παράγοντες, αλλά και τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης που χρησιμοποιούνται. Τυχόν τροποποίηση των θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να μειώσει τους κινδύνους, αλλά μπορεί επίσης να μειώσει και το ποσοστό επιτυχίας. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι για να βελτιωθεί το ποσοστό γέννησης υγιών παιδιών, η θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε περιπτώσεις υπογονιμότητας που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με άλλα μέσα, καθώς οι ακριβείς αιτίες των κινδύνων της εξωσωματικής γονιμοποίησης για την υγεία των παιδιών είναι ασαφείς.

A2.Αδιαμφισβήτητα θεωρούνται τα οφέλη της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένης της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) για τη θεραπεία υπογονιμότητας. Αυτές οι τεχνολογίες έχουν υιοθετηθεί όλο και περισσότερο, αν και καταγράφονται ανησυχίες σχετικά με πιθανές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες στην υγεία των παιδιών. Στόχος της έρευνας των Karalexι και συν. (2016) ήταν να αναθεωρήσουν τις προηγούμενες σχετικές δημοσιεύσεις για αυτό το σημαντικό αντικείμενο μελέτης που απασχολεί σε μεγάλο βαθμό τη δημόσια υγεία. Οι εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της προωρότητας, των πολλαπλών κυήσεων, του χαμηλού βάρους γέννησης και των συγγενών δυσπλασιών, καθώς και της νεογνικής θνησιμότητας. Όσον αφορά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει συσχετιστεί σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλική παράλυση, που αποδίδεται κυρίως στην πρόωρη ηλικία, ενώ η έκβαση της νευροανάπτυξης δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Η εξωσωματική γονιμοποίηση σχετίζεται επίσης με την έκθεση σε υψηλά επίπεδα στρες. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα ευρήματα σχετικά με τις καρδιομεταβολικές συνέπειες παραμένουν αμφιλεγόμενα. Πιο ισχυρά φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα για ορισμένες σπάνιες κακοήθειες, όπως ρετινοβλάστωμα/ ηπατοβλάστωμα, και συγκεκριμένους υποτύπους οξείας λευχαιμίας στην παιδική ηλικία. Δεν είναι σαφές εάν η επίδραση της εξωσωματικής γονιμοποίησης στο επιγενετικό προφίλ μπορεί να αποδοθεί στην υποκείμενη υπογονιμότητα ή στην ίδια τη διαδικασία. Συμπερασματικά, η εξωσωματική γονιμοποίηση αυξάνει τη συχνότητα πρόωρων και υψηλού κινδύνου κυήσεων, ενώ οι διαγνωστικές τεχνικές πριν από την εμφύτευση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μειώσουν την πιθανότητα μετάδοσης γενετικών ασθενειών. Η μελλοντική επιδημιολογική και βασική έρευνα αναμένεται να εκτιμήσει πιο σχολαστικά τις μακροπρόθεσμες συνέπειες καθώς αυξάνεται ολοένα και περισσότερο η ομάδα των παιδιών της εξωσωματικής γονιμοποίησης και να βοηθήσει τις τεκμηριωμένες επιλογές για τα υπογόνιμα ζευγάρια.

A3.Στη Φινλανδία, το ποσοστό των παιδιών που γεννιούνται ως αποτέλεσμα θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι περίπου 3,3% ετησίως και το ποσοστό του πληθυσμού αυξάνεται. Η γενική σωματική κατάσταση της

υγείας τους και η γνωστική τους ανάπτυξη δεν διαφέρουν από τα παιδιά που γεννήθηκαν μετά από φυσιολογική σύλληψη. Ωστόσο, οι θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης σχετίζονται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και δομικών ανωμαλιών. Ο κίνδυνος παιδικού καρκίνου δεν φαίνεται να είναι αυξημένος σε παιδιά εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης επηρεάζει το εμβρυϊκό επιγένομα, το οποίο οργανώνεται κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να επηρεάσουν τον φαινότυπο και το προφίλ υγείας του αγέννητου παιδιού. Η επίδραση των θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης στη μακροπρόθεσμη υγεία ενός ατόμου είναι ελάχιστα κατανοητή, απαιτώντας μελλοντικές μελέτες παρακολούθησης με αρκετά μεγάλα σύνολα δεδομένων. Οι θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της υπογονιμότητας και οι θεραπείες είναι γενικά ασφαλείς τόσο για τη μελλοντική μητέρα όσο και για το μωρό που θα γεννηθεί.

A4. Τα υπογόνιμα ζευγάρια αποτελούν περίπου το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού και περίπου το 1% των τρεχουσών γεννήσεων είναι αποτέλεσμα της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Από τότε που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά αυτή η τεχνολογία, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες προκειμένου να προσδιοριστεί ο κίνδυνος που σχετίζεται με τις θεραπείες υπογονιμότητας. Έχουν εντοπιστεί βραχυπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι, οι οποίοι επιβεβαιώνουν ότι οι κύριες επιπλοκές οφείλονται στις πολλαπλές εγκυμοσύνες. Στην μελέτη των Fortunato και Tosti (2011) παρουσιάστηκε μια επικαιροποίηση των ερευνών από το 2007 έως το 2011. Συγκεκριμένα, εκτός από τις νέες πληροφορίες για επιπλοκές μετά την εγκυμοσύνη και νοσηρότητα και δυσπλασίες των βρεφών, αναφέρονται δεδομένα σχετικά με σπάνια σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένων πρόσφατων αναφορών περιστατικών. Παρόλο που τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα, επιβεβαιώθηκε η σχέση μεταξύ της εξωσωματικής γονιμοποίησης και μιας μικρής αύξησης της συχνότητας των γενετικών ανωμαλιών. Αρκετές έρευνες υποδηλώνουν επίσης ότι μπορεί να υπάρχει σύνδεση μεταξύ τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ψυχολογικών διαταραχών σε γονείς και παιδιά. Τέλος, τα πρόσφατα ευρήματα εφιστούν την προσοχή στην ανάγκη για

ακριβή κλινική και ψυχολογική συμβουλευτική των ζευγαριών πριν ληφθούν οποιεσδήποτε θεραπευτικές αποφάσεις.

A5. Η μελέτη του Weinerman (2018) παρέχει μια επισκόπηση ορισμένων από τις τρέχουσες έρευνες στον τομέα των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, εστιάζοντας στα αποτελέσματα γέννησης και στα μέσα βελτίωσης της ασφάλειας της εξωσωματικής γονιμοποίησης και της υγείας των απογόνων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πολλοί από τους συγγραφείς είναι γιατροί που ασκούν την εξωσωματική γονιμοποίηση σε τακτική βάση. Παρόλο που οι μέχρι σήμερα μελέτες ήταν συνολικά καθησυχαστικές ως προς τη μακροπρόθεσμη υγεία των παιδιών που γεννήθηκαν μετά από τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, παρατηρείται μικρή αλλά σημαντική αύξηση των γενετικών ανωμαλιών και διαφορών στους δείκτες καρδιαγγειακής και μεταβολικής υγείας σε ορισμένες μεγάλες μελέτες και ιδιαίτερα για τα παιδιά που προέκυψαν από εξωσωματική γονιμοποίηση. Η πολλαπλή κύηση είναι μια γνωστή επιπλοκή της εξωσωματικής γονιμοποίησης, το αποτέλεσμα της μεταφοράς περισσότερων του ενός εμβρύων κάθε φορά στη μήτρα σε προσπάθεια βελτίωσης της αποτελεσματικότητας ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, οι πολλαπλές εγκυμοσύνες (συμπεριλαμβανομένων των δίδυμων και σπανιότερα τρίδυμων), είναι εγγενώς πιο υψηλού κινδύνου από τις μονήρεις εγκυμοσύνες και έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού και επιπλοκές που σχετίζονται με την προωρότητα και κατ' επέκταση την εμφάνιση σημαντικών ανωμαλιών.

Συμπερασματικά, από την ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε διαπιστώνουμε ότι στο σύνολό τους οι μελέτες που βρέθηκαν, και ανταποκρίνονται στους παράγοντες προς διερεύνηση, είναι συστηματικές ανασκοπήσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας. Και στις 5 επιλεγείσες μελέτες καταγράφονται σημαντικές σχέσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης με γενετικές εμβρυικές ανωμαλίες. Ειδικότερα, οι von Wolff, Haaf (2020), Karalexi, Georgakis, Petridou, (2016) και Kaartinen, Tinkanen (2017) διαπίστωσαν σημαντικές μυοσκελετικές ανωμαλίες που σχετίζονται κυρίως με το βάρος του παιδιού καθώς και καρδιαγγειακές ανωμαλίες.



Στις δύο άλλες μελέτες των Fortunato, Tosti (2011) και Weinerman, (2018) αναφέρθηκε απλά ότι προκύπτουν συσχετίσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης και των γενετικών ανωμαλιών χωρίς περαιτέρω σημαντικές αναφορές.

Αυτό που διαπιστώνουμε από τη παραπάνω διερεύνηση είναι ότι κατά την τελευταία 10ετία παρατηρούνται ελάχιστες πρωτογενείς έρευνες αναφορικά με τη σχέση των θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) στο σύνολό τους και των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών. Η πλειοψηφία των ερευνών της τελευταίας 10ετίας όπως προέκυψε και από την αναζήτηση αφορούν ειδικές περιπτώσεις και ειδικές συσχετίσεις των γενετικών ανωμαλιών με περαιτέρω παράγοντες όπως είναι ο καρκίνος στα παιδιά που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι αμιγώς καθαρές έρευνες σχετικά με τα IVF και τις γενετικές ανωμαλίες είναι ανασκοπήσεις οι οποίες στηρίζονται σε πρωτογενείς έρευνες προηγούμενων ετών.

Από την αξιολόγηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε προκύπτει ότι, προς το παρόν, υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία ότι τα παιδιά που γεννιούνται μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή περιγεννητική έκβαση, συγγενείς δυσπλασίες και σπάνια επιγενετικά ελαττώματα. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο και σαφές εάν τα παρατηρούμενα προβλήματα υγείας προέρχονται από την ίδια τη διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης ή τα υποκείμενα προβλήματα υπογονιμότητας των γονέων. Οι τρέχουσες μελέτες παρακολούθησης σχετικά με τα ποσοστά ανάπτυξης και νοσηρότητας μετά τον τοκετό είναι σπάνιες με αντικρουόμενα αποτελέσματα και άλλοι τομείς μακροπρόθεσμης έρευνας σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι ακόμη στα σπάργανα. Ως εκ τούτου, τονίζεται η σημασία της συνεχούς παρακολούθησης παγκοσμίως των παιδιών που γεννιούνται μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση για τη διερεύνηση πιθανών μακροπρόθεσμων συνεπειών, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων.

## 4.2 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ICSI

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ερευνών που πραγματοποιήθηκαν κατά την τελευταία 10ετία αναφορικά με το ζήτημα των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών που αναφέρθηκαν μετά από τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης (ICSI). Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed, Cinahl και Google Scholar για την εύρεση επιστημονικών άρθρων. Η αναζήτηση έγινε με τη χρήση των λέξεων-κλειδιά συγγενείς ανωμαλίες (congenital malformations/anomalies), ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), έμβρυα (embryos), παιδιά (child).

Έπειτα από την αναζήτηση εξετάστηκαν τα ευρήματα και επιλέχθηκαν μόνο όσα άρθρα πληρούσαν τις απαραίτητες προϋποθέσεις. Συνολικά συμπεριλήφθησαν 5 επιστημονικά άρθρα τα οποία είναι τα ακόλουθα:

1. Abel, K., Healey, M., Finch, S., Osianlis, T., & Vollenhoven, B. 2019. Associations between embryo grading and congenital malformations in IVF/ICSI pregnancies. *Reproductive BioMedicine Online*, 39(6), pp. 981-989. doi:10.1016/j.rbmo.2019.07.035
2. Jwa, S.C., Jwa, J., Kuwahara, A. et al. 2019. Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 19, 192. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2322-7>
3. Banker, M., Arora, P., Banker, J., Benani, H., Shah, S., & Lalitkumar, P. 2019. Prevalence of structural birth defects in IVF/ICSI pregnancies resulting from autologous and donor oocytes in Indian sub-continent: results from 2444 births. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 98, pp. 715-721. doi:10.1111/aogs.13541
4. Bocca, S., Mahesan, A., Luke, B., Brown, M., Wantman, E., & Oehninger, S. 2018. Risk of congenital malformations in ICSI with surgically obtained sperm: a us study in four states. *Fertility and Sterility*, 110(4), pp. e290-e291. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07

5. Belva, F., De Schrijver, F., Tournaye, H., Liebaers, I., Devroey, P., Haentjens, P., & Bonduelle, M. (2011). Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Human Reproduction*, 26(7), 1752–1758. doi:10.1093/humrep/der121

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<b>Abel, et al., (2019)</b>	Associations between embryo grading and congenital malformations in IVF/ICSI pregnancies (Συσχετίσεις μεταξύ ταξινόμησης εμβρύων και συγγενών δυσπλασιών σε εγκυμοσύνες με ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου)	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Διαπιστώθηκαν συσχετίσεις της ποιότητας των εμβρύων με πλειάδα συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών.
<b>Jwa, et al., (2019)</b>	Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study (Η ανδρική υπογονιμότητα και ο κίνδυνος σημαντικών γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά που γεννιούνται μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου: μια αναδρομική μελέτη κοόρτης)	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Προέκυψε ότι η υποκείμενη ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στον κίνδυνο μεγάλων γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την ICSI
<b>Banker, et al., (2019)</b>	Prevalence of structural birth defects in IVF/ICSI pregnancies resulting from autologous and donor oocytes in Indian sub-continent: results from 2444 births (Επιπολασμός δομικών γενετικών ανωμαλιών σε εγκυμοσύνες IVF/ICSI που προέκυψαν μετά από αυτόλογα και από ωκύτταρα δότριας σε μέρος της ινδικής επικράτειας: αποτελέσματα από 2444 γεννήσεις)	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Υψηλός επιπολασμός γενετικών ανωμαλιών με συχνότερες τις καρδιακές δυσπλασίες
<b>Bocca, et al., (2018)</b>	Risk of congenital malformations in ICSI with surgically obtained sperm: a us study in four states (Κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών στην εξωσωματική γονιμοποίηση - ICSI με χειρουργικά αποκτημένο σπέρμα: μια αμερικανική μελέτη σε τέσσερις πολιτείες)	Μελέτη κοορτής	Ελαφρώς υψηλότερος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά που προέκυψαν από χειρουργικά αποκτημένο σπέρμα

<b>Belva, et al., (2011)</b>	Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm (Νεογνική έκβαση 724 παιδιών που γεννήθηκαν μετά από ICSI χρησιμοποιώντας μη εκσπερματωμένο σπέρμα)	Ερωτηματολόγιο και αποτελέσματα φυσικών εξετάσεων	Μια μη σημαντική αύξηση των μεγάλων ανωμαλιών αναφέρθηκε στην ομάδα σπέρματος μη εκσπερμάτωσης
----------------------------------	---	---	--

A1. Στην έρευνα των Abel και συν. (2019) εξετάστηκε εάν η ποιότητα των μεταφερόμενων εμβρύων έχει αντίκτυπο στο ποσοστό συγγενών δυσπλασιών σε εξωσωματική γονιμοποίηση με ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 6637 εγκυμοσύνες  $\geq 20$  εβδομάδων κύησης από γυναίκες που υποβλήθηκαν σε εμβρυομεταφορά εμβρύου 5 ημερών σε ιδιωτική κλινική εξωσωματικής γονιμοποίησης μεταξύ 2005 και 2015. Τα έμβρυα ταξινομήθηκαν ως καλής ποιότητας ( $n = 5537$ ) ή κακής ποιότητας ( $n = 1100$ ) με βάση ένα εσωτερικό σύστημα βαθμολόγησης μορφολογικών παραμέτρων και συγκρίθηκαν τα ποσοστά δυσπλασίας. Σύμφωνα με τα ευρήματα σε εγκυμοσύνες που προχωρούν στον τοκετό ( $\geq 20$  εβδομάδες κύησης), τα χαμηλής ποιότητας έμβρυα συσχετίστηκαν με αυξημένες πιθανότητες τουλάχιστον μιας ανωμαλίας (προσαρμοσμένος λόγος πιθανότητας [OR] 1,33, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,03-1,71), μεγάλες ανωμαλίες (προσαρμοσμένο OR 1,42, 95% CI 1,05-1,91), μυοσκελετικές ανωμαλίες (προσαρμοσμένο OR 2,09, 95% CI 1,35-3,22), ιδιαίτερα στρεβλοποδία (προσαρμοσμένο OR 2,88, 95% CI 1,33-6,25), και η Διεθνής Ταξινόμηση Παθήσεων (ICD) ταξινόμηση «Άλλες συγγενείς δυσπλασίες» (προσαρμοσμένο OR 2,34, 95% CI 1,13-4,34). Επιπλέον, για εγκυμοσύνες  $\geq 9$  εβδομάδων κύησης, τα φτωχά έμβρυα είχαν υπερδιπλάσιες πιθανότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών από τα καλά έμβρυα (προσαρμοσμένο OR 2,33, 95% CI 1,30-4,18,  $P = 0,005$ ). Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που συνέκρινε τα ποσοστά μεμονωμένων συγγενών δυσπλασιών για έμβρυα καλής και κακής ποιότητας. Παρέχει εικόνα για τους πιθανούς κινδύνους μεταφοράς εμβρύων κακής ποιότητας. Σε εγκυμοσύνες  $\geq 20$  εβδομάδων κύησης, τα χαμηλής

ποιότητας έμβρυα της Ημέρας 5 σχετίζονται με μείζονες δυσπλασίες, τουλάχιστον μία ανωμαλία, μυοσκελετικές ανωμαλίες, στρεβλοποδία και την ταξινόμηση ICD «Άλλες συγγενείς δυσπλασίες». Σε εγκυμοσύνες  $\geq 9$  εβδομάδων κύησης, τα χαμηλής ποιότητας έμβρυα της Ημέρας 5 σχετίζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

A2. Τα παιδιά που γεννιούνται μετά από μικρογονιμοποίηση (ICSI) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συγκεκριμένων μεγάλων γενετικών ανωμαλιών σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Ωστόσο, εάν αυτός ο κίνδυνος οφείλεται στην ίδια τη θεραπεία (δηλαδή, εξωσωματική γονιμοποίηση ή ICSI) ή στην υποκείμενη ανδρική υπογονιμότητα είναι άγνωστο. Η έρευνα των Jwa, και συν. (2019) διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ της ανδρικής υπογονιμότητας και τον κίνδυνο σημαντικών γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και ICSI. Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης χρησιμοποιώντας δεδομένα από το ιαπωνικό μητρώο υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας μεταξύ 2007 και 2014. Συμπεριλήφθηκαν νέοι κύκλοι μεταφοράς εμβρύων από το 2007 έως το 2014 που οδήγησαν σε μονήρεις γεννήσεις, νεκρές γεννήσεις ή επιλεκτικούς τερατισμούς ( $n = 59.971$ ). Οι κυριότερες γενετικές ανωμαλίες καθορίστηκαν από τις οδηγίες των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ, εξαιρουμένων των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Οι λόγοι πιθανότητας (OR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογίστηκαν με τη χρήση γενικευμένων εξισώσεων εκτίμησης που προσαρμόστηκαν για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν αναφέρθηκαν σημαντικές γενετικές ανωμαλίες σε 626/59.971 περιπτώσεις (1.04%). Μεταξύ των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης, η ανδρική υπογονιμότητα συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερους κινδύνους υποσπαδίας (3/3163 [0,09%] έναντι 4/28,671 [0,01%], προσαρμοσμένο OR = 6,85, 95%CI 2,05-22,9,  $P = 0,002$ ) και ελλείμματα μεσοκολπικού διαφράγματος (4/3163 [0,13%] έναντι 9/28,671 [0,03%], προσαρμοσμένα OR = 3,98, 95%CI 1,12-14,1,  $P = 0,03$ ) σε σύγκριση με τους γόνιμους άνδρες. Η ανάλυση

υποομάδας χρησιμοποιώντας παραμέτρους σπέρματος έδειξε ότι η ολιγοζωοσπερμία (δηλαδή, συγκεντρώσεις σπέρματος <15 εκατομμύρια/mL) σχετίζεται σημαντικά με μεγαλύτερο κίνδυνο ελλειμμάτων μεσοκολπικού διαφράγματος σε σύγκριση με τις κανονικές συγκεντρώσεις σπέρματος σε εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης (5/868 [0,58%] έναντι 60/28,090 [0,21%], προσαρμοσμένο OR = 2,68, 95% CI 1,15-6,27, P = 0,02), και σοβαρή ολιγοζωοσπερμία (δηλαδή, συγκεντρώσεις σπέρματος <5 εκατομμύρια/mL) συνδέθηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο υποσπαδίας σε σύγκριση με τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις σπέρματος σε κτήσεις ICSI (5/3136 [0,16%] έναντι 5/16,865 [0,03%], προσαρμοσμένο OR = 3,88, 95%CI 1,14-13,2, P = 0,03). Τα αποτελέσματα αυτής της διερευνητικής μελέτης υποδηλώνουν ότι η υποκείμενη ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στον κίνδυνο μεγάλων γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την ICSI. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα, συμπεριλαμβανομένων συστηματικών ανασκοπήσεων που προσαρμόζονται για τους συγχυτικούς παράγοντες, για να επιβεβαιώσει τη σχέση μεταξύ της ανδρικής υπογονιμότητας και των κύριων καρδιακών και ουρογεννητικών ανωμαλιών.

A3.Η έρευνα των Banker και συν. (2019) πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει και να συγκρίνει τη συχνότητα εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών σε εγκυμοσύνες IVF/ICSI με αυτόλογα ωάρια και ωοκύτταρα δότη. Αυτή η αναδρομική μελέτη περιελάμβανε 2444 γεννήσεις που προέκυψαν από κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης - ICSI από αυτόλογα ωάρια (n = 1743) και ωοκύτταρα δότη (n = 701) κατά τη διάρκεια περιόδου 3 ετών σε ινδικό κέντρο υπογονιμότητας. Γεννητικές ανωμαλίες, εάν υπάρχουν, ανιχνεύθηκαν προγεννητικά και παρακολουθήθηκαν μέχρι τη νεογνική περίοδο, σε περίπτωση γέννησης ζωντανού νεογνού. Σύμφωνα με τα ευρήματα ο συνολικός επιπολασμός γενετικών ανωμαλιών σε εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης - ICSI σε αυτή τη μελέτη ήταν 29/2444 (118,6/10000 γεννήσεις) και η συχνότερη συγγενής ανωμαλία ήταν οι καρδιακές δυσπλασίες (32,7/10 000 γεννήσεις) ακολουθούμενη από ανωμαλίες

του ουρογεννητικού συστήματος (28,6/10 000 γεννήσεις). Οι κίνδυνοι γενετικών ανωμαλιών που προκύπτουν από αυτόλογα ωοκύτταρα και ωοκύτταρα δότη δεν διέφεραν (114,7/10 000 έναντι 128,38/10 000 •  $P > 0,05$ ). Ωστόσο, οι εγκυμοσύνες που προέκυψαν από αυτόλογα ωοκύτταρα είχαν υψηλότερη τάση γαστρεντερικών ανωμαλιών (20,5/10 000 γεννήσεις έναντι 0), αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

A4. Αντικείμενο της μελέτης των Bocca και συν. (2018) ήταν η αξιολόγηση του ποσοστού των συγγενών δυσπλασιών σε παιδιά που προέκυψαν μετά από ICSI με χειρουργική λήψη σπέρματος (αναρρόφηση ή βιοψία). Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη κοόρτης, που συνέκρινε τις γενετικές ανωμαλίες που προέκυψαν από το ICSI με σπέρμα που λήφθηκε με αναρρόφηση και βιοψία με εκείνες που λαμβάνονται από σπέρμα φυσιολογικής εκσπερμάτισης σε ζευγάρια με ανδρική υπογονιμότητα και με εκείνες τις κήσεις που δεν ήταν υπεύθυνος ο ανδρικός παράγοντας. Οι ενδοωριακοί κύκλοι έκχυσης σπέρματος (αυτόλογα ωοκύτταρα, σπέρμα συντρόφου, φρέσκα έμβρυα) στα SART CORS που οδήγησαν σε ζωντανές γεννήσεις το 2004-13 συνδέθηκαν με πιστοποιητικά γέννησης και μητρώα ανωμαλιών σε τέσσερα κράτη (NY, TX, MA και NC). Οι κίνδυνοι μοντελοποιήθηκαν στατιστικά με μέθοδο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης (AOR, 95% CI), προσαρμοσμένοι για την ηλικία του πατέρα, τη φυλή, την εθνικότητα, την εκπαίδευση και την ισότητα δικαιωμάτων των μητέρων, τον διαβήτη και την υπέρταση πριν από την κύηση και κατά την κύηση, και το έτος γέννησης. Οι δύο ομάδες μελέτης (συνδυασμένο σπέρμα με αναρρόφηση και βιοψία) περιελάμβαναν 1.332 μονήρεις κήσεις-γεννήσεις και 1.157 δίδυμες, ενώ οι ομάδες ελέγχου περιελάμβαναν 10.656 μονήρεις και 9.033 δίδυμες που προέκυψαν με σπέρμα φυσιολογικής εκσπερμάτισης σε ζευγάρια με ανδρική υπογονιμότητα, και 11.527 μονήρεις και 10.637 δίδυμες κήσεις στις οποίες δεν ήταν υπεύθυνος ο ανδρικός παράγοντας. Οι εκτιμώμενοι κίνδυνοι για αυτές τις ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά (το 95% των CI τους επικαλύπτονται). Παρόλο που ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών ήταν ελαφρώς υψηλότερος, δεν αυξήθηκε σημαντικά για

τα παιδιά που γεννήθηκαν μετά από χειρουργική επέμβαση λήψης σπέρματος (το 95% των CI τους επικαλύπτονται), όμως αυτές οι εκτιμήσεις περιορίστηκαν από το μικρό μέγεθος του δείγματος. Παρόλο που ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών όταν χρησιμοποιήθηκε χειρουργικά ληφθέν σπέρμα για ICSI δεν διέφερε σημαντικά από τις ομάδες ελέγχου, αυτός ο κίνδυνος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, ειδικά σε παιδιά που γεννήθηκαν με σπέρμα που λήφθηκε από την επιδιδυμίδα ή τους όρχεις σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας.

A5. Έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με τη χρήση ανώριμων μη εκσπερματωμένων σπερματοζωαρίων για την εξωσωματική γονιμοποίηση - ICSI. Ως εκ τούτου, διερευνήθηκαν τα αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία, οι παράμετροι γέννησης, τα μεγάλα ποσοστά ανωμαλιών και οι χρωμοσωμικές εκτροπές σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από ICSI χρησιμοποιώντας σπέρμα από τους όρχεις και την επιδιδυμίδα. Εξετάστηκαν τα δεδομένα του ερωτηματολογίου και τα αποτελέσματα των φυσικών εξετάσεων 530 παιδιών που γεννήθηκαν μετά από ICSI με σπέρμα όρχεων και 194 παιδιών που γεννήθηκαν μετά από ICSI με επιδιδυμικό σπέρμα και συγκρίθηκαν με δεδομένα σε 2516 παιδιά ICSI που γεννήθηκαν χρησιμοποιώντας σπέρμα εκσπερμάτωσης. Οι παράμετροι γέννησης, τα ποσοστά νεογέννητων, τα ποσοστά πρόωρου τοκετού και τα ποσοστά χαμηλού βάρους γέννησης και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ανωτέρω ομάδων σπέρματος. Το περιγεννητικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν υψηλότερο για τα δίδυμα αλλά όχι για τις γεννήσεις ενός παιδιού στην ομάδα σπέρματος που λήφθηκε χωρίς χωρίς εκσπερμάτωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παιδιών που γεννήθηκαν χρησιμοποιώντας σπέρμα εκσπερμάτωσης. Μια μη σημαντική αύξηση των μεγάλων ανωμαλιών αναφέρθηκε στην ομάδα μη εκσπερμάτωσης σε σύγκριση με την ομάδα σπέρματος που εκσπερματίστηκε. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες ανωμαλίες σε καρυότυπους πριν και μετά τον τοκετό από βιώσιμες εγκυμοσύνες που διαπιστώθηκαν χρησιμοποιώντας σπέρμα χωρίς εκσπερμάτωση έναντι σπέρματος εκσπερμάτωσης. Η γενική υγεία των



νεογνών όσον αφορά τις παραμέτρους γέννησης, τις σημαντικές ανωμαλίες και τις χρωμοσωμικές παραλλαγές στην ομάδα παιδιών που γεννήθηκαν με τη χρήση σπέρματος χωρίς εκσπερμάτωση φαίνεται καθυστερημένη σε σύγκριση με το αποτέλεσμα των παιδιών που γεννήθηκαν μετά τη χρήση εκσπερματιζόμενου σπέρματος.

Σύμφωνα με την παραπάνω ανασκόπηση διαπιστώνουμε ότι η πλειοψηφία των άρθρων αφορούν μελέτες κοορτής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνών διαπιστώνονται γενετικές ανωμαλίες των εμβρύων μετά τη χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης ICSI. Ειδικότερα, στην έρευνά τους ο Abel και οι συνεργάτες του το 2019 διαπίστωσαν συσχετίσεις της ποιότητας των εμβρύων με πλειάδα συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών ενώ στην έρευνα που πραγματοποίησε ο Jwa και οι συνεργάτες του προέκυψε ότι η υποκείμενη ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στον κίνδυνο μεγάλων γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την ICSI. Αντίστοιχα, το ίδιο έτος στην έρευνα που έκαναν ο Banker και οι συνεργάτες του όπου εξετάστηκε ο επιπολασμός δομικών γενετικών ανωμαλιών σε εγκυμοσύνες IVF/ICSI που οφείλονται σε αυτόλογα ωοκύτταρα και ωοκύτταρα δότη διαπιστώθηκε ότι παρόλο που δεν καταγράφησαν σημαντικές διαφορές ως προς τις γενετικές ανωμαλίες και στις δύο περιπτώσεις βρέθηκε συσχέτιση με γενετικές εμβρυικές ανωμαλίες με κυριότερες τις καρδιακές δυσπλασίες. Ένα χρόνο αργότερα ο Bocca και οι συνεργάτες του εξετάζοντας τον κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών στην εξωσωματική γονιμοποίηση - ICSI με χειρουργικά αποκτημένο σπέρμα διαπίστωσαν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών στα παιδιά που προέκυψαν από χειρουργικά αποκτημένο σπέρμα. Ο Belva και οι συνεργάτες του λίγα χρόνια νωρίτερα το 2011 εξετάζοντας τις γενετικές ανωμαλίες σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από ICSI χρησιμοποιώντας σπέρμα από τους όρχεις και την επιδιδυμίδα βρήκαν μια μικρή αύξηση των μεγάλων ανωμαλιών στην ομάδα σπέρματος μη εκσπερμάτωσης.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω αντιλαμβανόμαστε ότι παρόλο που η μικρογονιμοποίηση αποτελεί μια σημαντική μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, δίνοντας ελπίδα σε πολλά υπογόνιμα ζευγάρια τα οποία θέλουν να γίνουν γονείς, θα πρέπει να γνωρίζουμε πάντα τους κινδύνους που ενέχουν. Η έρευνα για την ασφάλεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI είναι ζωτικής σημασίας, ειδικά δεδομένης της

αυξανόμενης δημοτικότητας αυτής της θεραπείας και του τεράστιου αριθμού διαδικασιών εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο. Η εξωσωματική γονιμοποίηση και η ICSI, γενικά, όπως αναφέρθηκε ήδη σχετίζονται με πολλαπλή κύηση και αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Η εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI συγκεκριμένα, ενέχει αυξημένο κίνδυνο ενδοκρινικών ανωμαλιών, καθώς και επιγενετικών επιδράσεων.

#### **4.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ**

Στην ενότητα αυτή αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση άρθρων που εξετάζουν τη σύγκριση των συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σε σχέση με φυσιολογική σύλληψη. Η ανασκόπηση των ερευνών έγινε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed, Scopus και Google Scholar κάνοντας χρήση των λέξεων-κλειδιά: εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization), φυσικές εγκυμοσύνες/συλλήψεις (natural pregnancies, Natural conception), συγγενείς ανωμαλίες (congenital malformations/anomalies), ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), έμβρυα (embryos), παιδιά (child). Μετά από ενδελεχή εξέταση των αποτελεσμάτων επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθησαν τα ακόλουθα 5 άρθρα της τελευταίας 10ετίας:

1. Levi Setti, PE., Moioli, M., Smeraldi, A., Cesaratto, E., Menduni, F., Livio, S., Morengi, E., Patrizio, P. 2016. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(6), pp. 711-7. doi: 10.1007/s10815-016-0714-4.
2. Davies, M.J., Rumbold, A.R., Marino, J.L., Willson, K., Giles, L.C., Whitrow, M.J., Scheil, W., Moran, L.J., Thompson. J.G., Lane, M., Moore, V.M. 2017. Maternal factors and the risk of birth defects after IVF and ICSI: a whole of population cohort study. *BJOG*, 124(10), pp. 1537-1544. doi: 10.1111/1471-0528.14365

3. Zheng, Z., Chen, L., Yang, T., Yu, H., Wang, H., Qin, J. 2018. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reproductive BioMedicine Online*, 36(4), pp. 472–482. doi:10.1016/j.rbmo.2018.01.009
4. Giorgione, V., Parazzini, F., Fesslova, V., Cipriani, S., Candiani, M., Inversetti, A., Cavoretto, P. 2018. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51(1), pp. 33–42. doi:10.1002/uog.18932
5. Lacamara, C., Ortega, C., Villa, S., Pommer, R., & Schwarze, J. E. 2017. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction*, 21(3), pp. 251–259. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170047>

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<b>Levi Setti, et al., (2016)</b>	Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies (Μαιευτική έκβαση και συχνότητα συγγενών ανωμαλιών σε 2351 βρέφη εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI)	Αναδρομική συγκριτική ανάλυση	Συνολικά 90 μωρά (3,8%) διαγνώστηκαν με μεγάλη συγγενή ανωμαλία στην ομάδα τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και 15 (3,3%) στην ομάδα ελέγχου
<b>Davies, et al., (2017)</b>	Maternal factors and the risk of birth defects after IVF and ICSI: a whole of population cohort study (Μητρικοί παράγοντες και ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και ICSI: μελέτη ολόκληρης πληθυσμιακής κοόρτης)	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών αυξήθηκε με την ηλικία της μητέρας μεταξύ των φυσικών συλλήψεων ενώ ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε γυναίκες άνω των 40 ετών είναι χαμηλότερος μετά τη θεραπεία της υπογονιμότητας
<b>Zheng, et al., (2018)</b>	Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies (Πολλαπλές εγκυμοσύνες που επιτεύχθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI και κίνδυνο συγκεκριμένων συγγενών δυσπλασιών: μια μετα-ανάλυση μελετών κοόρτης)	Μετα-ανάλυση μελετών κοόρτης	Οι πολλαπλές εγκυμοσύνες που επιτεύχθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε σχέση με τις φυσικές συλλήψεις
<b>Giorgione, et al., (2018)</b>	Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis (Συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες στην εγκυμοσύνη με IVF/ICSI: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση)	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Τα έμβρυα που έχουν συλληφθεί με μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν συγγενή καρδιακά ελαττώματα σε σύγκριση με εκείνα που έχουν συλληφθεί αυθόρμητα.

<p><b>Lacamara, et al., (2017)</b></p>	<p>Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis.</p> <p>(Τα παιδιά που γεννιούνται από μονήρεις κυήσεις που έχουν συλληφθεί με μικρογονιμοποίηση έχουν αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννήθηκαν φυσικά; Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση)</p>	<p>Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση</p>	<p>Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι 7,1% στη μέθοδο μικρογονιμοποίησης και 4,0% στον φυσικές συλλήψεις</p>
--	---	--	--

A1.Ο σκοπός της έρευνας των Levi Setti και συν. (2016) ήταν να παράσχει μια ολοκληρωμένη παρακολούθηση του εμβρυϊκού και περιγεννητικού αποτελέσματος και της συχνότητας συγγενών ανωμαλιών σε βρέφη που γεννήθηκαν μετά από μεταφορά εμβρύων σε σύγκριση με αυτά που γεννήθηκαν μετά από φυσιολογική σύλληψη σε υπογόνιμα ζευγάρια. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική συγκριτική ανάλυση όλων των κλινικών κυήσεων από κύκλους εμβρυομεταφοράς εμβρύου σε φάση διάσπασης (εξωσωματική γονιμοποίηση και ICSI) σε σύγκριση με υπογόνιμους ασθενείς που συνέλαβαν αυθόρμητα την ίδια χρονική περίοδο (έλεγχος). Οι συγγενείς ανωμαλίες ταξινομήθηκαν μετά την κατάταξη της Ευρωπαϊκής εποπτείας των συγγενών ανωμαλιών (EUROCAT). Συνολικά 2414 εγκυμοσύνες υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας συγκρίθηκαν με 582 αυθόρμητες συλλήψεις. Σύμφωνα με τα ευρήματα δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στο αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης μεταξύ των δύο ομάδων (ποσοστό τοκετού, ποσοστό αποβολών, έκτοπη κύηση, ιατρικές αμβλώσεις για εμβρυϊκές ανωμαλίες, μέσος όρος ηλικίας κύησης και διδύμων και βάρους κατά τον τοκετό). Σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ) βρέθηκε στα ποσοστά των διδύμων (21,3 έναντι 2,3%) και των τριδύμων (2,3 έναντι 0%). Συνολικά 90 μωρά (3,8%) διαγνώστηκαν με μεγάλη συγγενή ανωμαλία στην ομάδα τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και 15 (3,3%) στην ομάδα ελέγχου. Το

συνολικό ποσοστό των μεγάλων συγγενών ανωμαλιών (105/2800) στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τις εγκυμοσύνες μετά από φυσιολογική σύλληψη είναι σημαντικά υψηλότερο σύμφωνα με το EUROCAT 2.0 έναντι 3,75 % ( $p = 0,0002$ ). Τα μωρά που γεννήθηκαν μετά από θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας και από αυθόρμητη σύλληψη σε υπογόνιμα ζευγάρια είχαν ποσοστά συγγενών ανωμαλιών υψηλότερα από αυτά που καταγράφηκαν από το EUROCAT. Ωστόσο, τα ποσοστά ανωμαλιών δεν ήταν διαφορετικά στον υπογόνιμο πληθυσμό είτε δημιουργήθηκαν από τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είτε αυθόρμητα. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η διάγνωση της υπογονιμότητας από μόνη της είναι ο κοινός παρονομαστής για την αύξηση των ποσοστών ανωμαλιών που παρατηρούνται τόσο σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όσο και σε αυθόρμητες συλλήψεις.

A2. Σκοπός της έρευνας των Davies και συν. (2017) ήταν η εκτίμηση της συμβολής των μητρικών παραγόντων σε μείζονες γενετικές ανωμαλίες μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοωριακή έκχυση σπέρματος (ICSI) και φυσική σύλληψη. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη κοόρτης στη Νότια Αυστραλία για την περίοδο Ιανουαρίου 1986 έως Δεκεμβρίου 2002. Η πιθανότητα γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με το ICSI είναι παρόμοια με την εξωσωματική γονιμοποίηση, αλλά ελαφρώς υψηλότερη από τη φυσική σύλληψη. Ο ελαφρώς υψηλότερος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών μπορεί να οφείλεται στην υπογονιμότητα και όχι στις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την υπέρβαση της υπογονιμότητας. Έγινε απογραφή όλων των κυήσεων εξωσωματικής γονιμοποίησης και των μικρογονιμοποιήσεων που συνδέονται με μητρώα γεννήσεων, τερματισμούς εγκυμοσύνης και γενετικές ανωμαλίες (διαγνωσμένες πριν από τα πέμπτα γενέθλια του παιδιού). Οι λόγοι πιθανοτήτων (OR) για γενετικές ανωμαλίες υπολογίστηκαν μεταξύ της κλασσικής εξωσωματικής γονιμοποίησης, της μικρογονιμοποίησης και των φυσικών συλλήψεων, προσαρμοσμένοι για την ηλικία της μητέρας, τον αριθμό γεννηθέντων τέκνων, το ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, το κάπνισμα, τις προϋπάρχουσες ασθένειες και τις καταστάσεις στην εγκυμοσύνη, με προσαρμογή για τυχόν παράγοντες

σύγχυσης. Οι γενετικές ανωμαλίες ταξινομήθηκαν με βάση τους κωδικούς της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (ένατη αναθεώρηση) και της Βρετανικής Παιδιατρικής Ένωσης (ICD9-BPA). Στο δείγμα της έρευνας έλαβαν μέρος τελικά 2211 κλασσικές εξωσωματικές γονιμοποιήσεις, 1399 μικρογονιμοποιήσεις (ICSI) και 301 060 φυσικές συλλήψεις. Ο μη προσαρμοσμένος επιπολασμός οποιασδήποτε γενετικής ανωμαλίας ήταν 7,1,έναντι 9,9 και 5,7% στις ομάδες εξωσωματικής γονιμοποίησης, ICSI και φυσικής σύλληψης, αντίστοιχα. Όπως ήταν αναμενόμενο, ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών αυξήθηκε με την ηλικία της μητέρας μεταξύ των φυσικών συλλήψεων. Σε αντίθεση, για IVF και ICSI σε συνδυασμό, συγκριτικά με τις φυσικές συλλήψεις, οι γεννήσεις σε γυναίκες ηλικίας  $\leq 29$  ετών είχαν υψηλότερο κίνδυνο (προσαρμοσμένος λόγος πιθανότητας, aOR 1,42, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 95% CI 1,04-1,94), οι γεννήσεις σε γυναίκες ηλικίας 35-39 ετών δεν είχαν διαφορά κινδύνου (aOR 1.01; 95% CI 0.74-1.37) και οι γεννήσεις σε γυναίκες ηλικίας  $\geq 40$  ετών είχαν χαμηλότερο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών (aOR 0,45, 95% CI 0,22-0,92). Σύμφωνα με τα ευρήματα επίσης, οι γενετικές ανωμαλίες αυξήθηκαν σε άτεκνες γυναίκες, με αναιμία και ουρολοιμώξεις σε περιπτώσεις μικρογονιμοποίησης. Η συνηθισμένη σχέση γενετικής ανωμαλίας και ηλικίας αντιστρέφεται σε γεννήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και ICSI και οι συσχετισμοί για άλλους μητρικούς παράγοντες και ελαττώματα ποικίλλουν μεταξύ IVF και ICSI. Συμπερασματικά, η έρευνα καταλήγει στο γεγονός ότι ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε γυναίκες άνω των 40 ετών είναι χαμηλότερος μετά τη θεραπεία της υπογονιμότητας από ό, τι στις φυσικές συλλήψεις.

A3.Σκοπός της μελέτης του Zheng και συν. (2018) ήταν να συγκρίνει έρευνες συγκεκριμένων συγγενών δυσπλασιών μεταξύ πολλαπλών κυήσεων που προκύπτουν από εξωσωματική γονιμοποίηση/ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπέρματος (ICSI) και φυσικών γεννήσεων. Αυτή η μετα-ανάλυση είχε ως στόχο να εξετάσει ποιοι τύποι συγγενών δυσπλασιών αυξάνονται σε πολλαπλές κυήσεις IVF/ICSI σε σύγκριση με τις φυσικές εγκυμοσύνες. Εξετάστηκαν όλες οι μελέτες που έλεγξαν τη σχέση μεταξύ πολλαπλών κυήσεων IVF/ICSI και συγκεκριμένων συγγενών δυσπλασιών που

εντοπίστηκαν σε διάφορες βάσεις δεδομένων. Η βιβλιογραφική αναζήτηση απέδωσε 856 έρευνες, από τις οποίες 21 μελέτες κοόρτης περιλήφθηκαν για ανάλυση. Συνολικά, οι πολλαπλές εγκυμοσύνες που επιτεύχθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο χρωμοσωμικών ανωμαλιών (σχετικός κίνδυνος [RR] = 1,36; διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI]: 1,04-1,77), ουρογεννητικές ανωμαλίες (RR = 1,18; 95% CI: 1,03 –1,36) και δυσπλασίες του κυκλοφορικού συστήματος (RR = 1.22; 95% CI: 1.01-1.47). Ωστόσο, οι υπόλοιπες συγκεκριμένες συγγενείς δυσπλασίες, όπως σχιστίες χείλους ή/και ουρανίσκου, δυσπλασίες οφθαλμού, αυτιού, προσώπου και τραχήλου, αναπνευστικών, μυοσκελετικών, νευρικών και πεπτικών συστηματικών δυσπλασιών, ήταν ίδιες και στις δύο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια για τα περισσότερα αποτελέσματα εκτός από τις δυσπλασίες του συστήματος του πεπτικού (P = 0.094; I2 = 38.3%) και του κυκλοφορικού συστήματος (P = 0.070; I2 = 35.2%). Αυτά τα ευρήματα παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI και ενδείκνυνται για χρήση κατά την παροχή συμβουλών σε ασθενείς.

A4. Δεν υπάρχει σύγκλιση στις τρέχουσες πρακτικές οδηγίες σχετικά με το εάν η σύλληψη με τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)/ενδοωριακής έγχυσης σπέρματος (ICSI) αποτελεί ένδειξη για τη διενέργεια εξειδικευμένου εμβρυικού ηχοκαρδιογραφήματος. Ο σκοπός της μελέτης των Giorgione και συν. (2018) ήταν να εκτιμηθεί εάν οι συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες εμφανίζονται συχνότερα σε εγκυμοσύνες που έχουν συλληφθεί μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI σε σύγκριση με εκείνες που έχουν συλληφθεί φυσικά. Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση μελετών σε PubMed/MEDLINE, EMBASE και Scopus από τον Ιανουάριο έως τον Σεπτέμβριο του 2017. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες που συγκρίνουν τη συχνότητα εμφάνισης νεογνικών συγγενών καρδιακών ανωμαλιών σε εγκυμοσύνες που προήλθαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI και αυτές που συνέβησαν αυθόρμητα. Μελέτες που αναφέρονταν σε άλλους τύπους τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή που δεν είχαν πληροφορίες σχετικά με τη διακοπή της εγκυμοσύνης αποκλείστηκαν.



Χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποκλείστηκαν σε όλες τις αναλυθείσες μελέτες. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση επιλεγμένων μελετών κοόρτης για να εκτιμηθεί ο συνδυασμένος λόγος πιθανότητας (OR) με 95% CI χρησιμοποιώντας μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε με τη στατιστική I<sup>2</sup> και το Q-test. Εντοπίστηκαν σαράντα μία μελέτες για επανεξέταση, συμπεριλαμβανομένων έξι μελετών περιπτώσεων και 35 ομάδων. Για μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα οκτώ επιλεγμένων μελετών κοόρτης. Συνολικά 25856 παιδιά που γεννήθηκαν με τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI και 287995 παιδιά που συνελήφθησαν αυθόρμητα, που περιλάμβαναν τόσο μονήρεις όσο και πολλαπλές κυήσεις, συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Οι συνολικά εκ γενετής καρδιακές ανωμαλίες ήταν 337/25 856 (1,30%) και 1952/287 995 (0,68%) στις ομάδες εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI και αυθόρμητης σύλληψης, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος συγγενών καρδιακών ανωμαλιών αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI σε σύγκριση με την ομάδα αυθόρμητης σύλληψης (συγκεντρωτική OR, 1,45, 95%CI, 1,20-1,76, P = 0,0001, I<sup>2</sup> = 44%, P = 0,08). Στην υποομάδα απλών κυήσεων εξωσωματικής γονιμοποίησης, διαπιστώθηκε επίσης σημαντική διαφορά (OR, 1,55; 95%CI, 1,21-1,99; P = 0,0005; I<sup>2</sup> = 36%; P = 0,18) και επίσης πολλαπλοί παράγοντες συγχύσεως προσαρμοσμένοι σε ORs έδειξαν στατιστική σημαντικότητα (συνεκτιμώμενο OR, 1,29, 95%CI, 1,03 1,60, P = 0,02, I<sup>2</sup> = 0%, P = 0,43). Συμπερασματικά, η έρευνα καταλήγει στο ότι τα έμβρυα που έχουν συλληφθεί με μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες σε σύγκριση με εκείνα που έχουν συλληφθεί αυθόρμητα.

A5. Από το 1992, η ανάπτυξη της ενδοωριακής έκσυχης σπέρματος (ICSI) επέτρεψε σε υπογόνιμα ζευγάρια και ζευγάρια που επλήγησαν ιδιαίτερα από την αντρική υπογονιμότητα, πολλά από τα οποία με ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας κλασσικής εξωσωματικής γονιμοποίησης, να γίνουν γονείς. Αυτό έχει προκαλέσει σημαντική διαμάχη σχετικά με την ασφάλεια της διαδικασίας για τους απογόνους. Η συστηματική ανασκόπηση των Lacamara και συν. (2017) επεδίωξε να καθορίσει εάν τα

δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση της μικρογονιμοποίησης αυξάνει τον κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών σε παιδιά που γεννήθηκαν με τη τεχνική αυτή έναντι παιδιών που γεννήθηκαν φυσικά. Είκοσι μία από τις 104 δημοσιεύσεις που αναφέρονται στην αναζήτηση βιβλιογραφίας συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Μελέτες παρατήρησης ανέφεραν κυρίως αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες. Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι 7,1% στη μέθοδο μικρογονιμοποίησης και 4,0% στην ομάδα της φυσικής σύλληψης (OR 1,99 (95% CI [1,87 - 2,11])). Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης τα βρέφη που γεννήθηκαν από μονήρεις εγκυμοσύνες μετά από μικρογονιμοποίηση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν συγγενείς δυσπλασίες σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσικό τρόπο.

Συμπερασματικά, και με βάση τα στοιχεία που προέκυψαν από την παραπάνω ανασκόπηση διαπιστώνουμε ότι ενώ οι μέθοδοι εξωσωματικής γονιμοποίησης και μικρογονιμοποίησης δύναται να συμβάλουν ενεργά και να αποτελέσουν σημαντικό αρωγό για την τεκνοποίηση των υπογόνιμων ζευγαριών δεν παύει να ενέχει κάποιους κινδύνους. Παρά την επιτυχία των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ο κίνδυνος σοβαρών συγγενών δυσπλασιών που οφείλονται σε διάφορους γονικούς παράγοντες είτε στην ίδια τη θεραπεία μπορεί να αυξηθεί.

Οι διεθνείς μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση δείχνουν το υψηλό ποσοστό προωρότητας, χαμηλού βάρους γέννησης και βρεφικής θνησιμότητας στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξωσωματικής γονιμοποίησης και μικρογονιμοποίησης. Οι δίδυμες εγκυμοσύνες και γεννήσεις έχουν ουσιαστικά υψηλότερο κίνδυνο από τις μονήρεις για πολλές δυσμενείς συνέπειες, όπως μαιευτικές επιπλοκές, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης, συγγενείς δυσπλασίες. Εδώ βέβαια θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην έρευνα του Davies και των συνεργατών του (2017) διαπιστώθηκε ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν αυξάνει τον κίνδυνο απόκτησης παιδιού με συγγενείς ανωμαλίες. αλλά αντίθετα, ο κίνδυνος είναι μικρότερος συγκριτικά με την φυσιολογική σύλληψη, όταν η γυναίκα είναι άνω των 40 ετών, γεγονός ιδιαίτερα ενθαρρυντικό για τις μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες οι οποίες θέλουν να αποκτήσουν παιδί.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα διπλωματική διατριβή με τίτλο «Συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες μετά από IVF και ICSI» πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Βιολογία της αναπαραγωγής – βιοδείκτες στη μαιευτική και γυναικολογία – προγεννητική ιατρική». Σκοπός της μελέτης αποτέλεσε η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και παράθεση των αποτελεσμάτων αυτής αναφορικά με το ζήτημα των συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών που καταγράφονται στις υποβοηθούμενες θεραπείες αναπαραγωγής, εξωσωματικής γονιμοποίησης και μικρογονιμοποίησης.

Σύμφωνα με τα ευρήματα που προέκυψαν σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο ένα ποσοστό της τάξης του 1% με 3% των νεογέννητων βρεφών προέρχονται ύστερα από θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στις περισσότερο διαδεδομένες θεραπείες περιλαμβάνονται η εξωσωματική γονιμοποίηση και η μικρογονιμοποίηση. Οι δύο αυτές θεραπείες αποτέλεσαν σημαντικό αρωγό για τα υπογόνιμα ζευγάρια τα οποία ήθελαν να γίνουν γονείς. Όπως όμως όλες οι θεραπείες έτσι και σ' αυτήν την περίπτωση δύναται να συμβούν ορισμένες δυσμενείς παρενέργειες. Οι σημαντικότερες εξ αυτών αφορούν τις συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες/δυσπλασίες.

Οι ανησυχίες σχετικά με την υγεία αλλά και την απότερη ανάπτυξη και εξέλιξη του παιδιού που προέρχεται έπειτα από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παραμένουν υπαρκτές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των σύγχρονων μελετών αναφέρονται σημαντικές συγγενείς εμβρυϊκές δυσπλασίες και χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες διαπιστώνονται και στη μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης και ειδικότερα στην μέθοδο της μικρογονιμοποίησης. Ειδικότερα, διαπιστώθηκαν σε σχεδόν όλες τις έρευνες σημαντικά ποσοστά αύξησης συγγενών καρδιοπαθειών, μυοσκελετικών δυσπλασιών και ανωμαλίες μυοσκελετικού συστήματος.

Τέλος, σύμφωνα με τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν τα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών σε έμβρυα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με τα έμβρυα της φυσικής σύλληψης. Άξια αναφοράς είναι η διαπίστωση έρευνας ότι ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε έμβρυα γυναικών άνω των 40 ετών είναι χαμηλότερος μετά τη θεραπεία της υπογονιμότητας συγκριτικά με τις φυσικές συλλήψεις.

Μιας και την τελευταία δεκαετία διαπιστώνεται ότι πλειάδα ζευγαριών λόγω υπογονιμότητας καταφεύγουν στις διάφορες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αναδεικνύεται η σημαντικότητα της σωστής ενημέρωσης των ζευγαριών αυτών. Ακόμη, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά και η πιθανή ανάγκη διενέργειας προγεννητικού εξειδικευμένου υπερηχογραφήματος καρδιάς ιδιαίτερα στις δίδυμες κυήσεις καθώς και η ανάγκη σωστής υπερηχογραφικής παρακολούθησης της ανάπτυξης των εμβρύων προσπαθώντας μ' αυτόν τον τρόπο να προβλεφθούν αλλά και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι κίνδυνοι γενετικών ανωμαλιών που μπορεί να παρουσιαστούν.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abid, M., Rupali, Islam, G., Gahlot, K., Ali Khan, N. 2013. *In Vitro fertilization. Journal of Biological & Scientific Opinion*, 1, pp. 398-402. 10.7897/2321-6328.01425.
- Adane, F., Afework, M., Seyoum, G., Gebrie, A. 2020. Prevalence and associated factors of birth defects among newborns in sub-Saharan African countries: a systematic review and meta-analysis. *Pan African Medical Journal*, 36. doi:10.11604/pamj.2020.36.19.1941
- Ajao, A. E., Adeoye, I. A. 2019. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria. *BMC Pediatrics*, 19(1), pp. 1-10 doi:10.1186/s12887-019-1471-1
- Al-Mahmood, A., Al-Ajeely, I. 2020. Epidemiology of female infertility among reproductive age women in Tikrit city. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 11(2).
- American Medical Association. AMA backs global health experts in calling infertility a disease. Accessible at: <https://wire.ama-assn.org/ama-news/ama-backs-global-health-experts-calling-infertility-disease>. Accessed June 15, 2021.
- American Society for Reproductive Medicine, 2018. Assisted Reproductive Technology A Guide for Patients. Patient Information Series.
- Amjad, S., Rehman, R. 2021. Chapter 12 - Assisted reproductive techniques. Subfertility, *Recent Advances for Management and Prevention*, pp. 185-197. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75945-8.00012-8>
- Bashir, A. 2019. Congenital Malformations: Prenatal Diagnosis and Management. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 2, pp. 24-27. 10.34297/AJBSR.2019.02.000565.
- Baylis, F. 2012. Infertility. *Encyclopedia of Applied Ethics*, pp. 712-720. doi:10.1016/b978-0-12-373932-2.00148-4

- Belluck, P. 2017. In breakthrough, scientists edit a dangerous mutation from genes in human embryos, in New York Times. <https://www.nytimes.com/2017/08/02/science/gene-editing-human-embryos.html>.
- Bellver, J. & Donnez, J. 2019. Introduction: Infertility etiology and offspring health, *Fertility and Sterility*, 111(6), pp. 1033-1035.
- Carbone, L., Cariati, F., Sarno, L., Conforti, A., Bagnulo, F., Strina, I., Pastore, L., Maruotti, G.M., Alviggi, C. 2021. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes*, 12, 15. <https://doi.org/10.3390/genes12010015>
- Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Congenital Anomalies – Definitions. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/chapters/chapter-1/chapter1-1.html>
- Coccia, M., Rizzello, F., Orlandi, G. 2020. Assisted Reproductive Technologies. *Female Reproductive Dysfunction* (pp.263-284). Doi: 10.1007/978-3-030-14782-2\_14.
- Cohen, A. J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H. R., Frostad, J., Estep, K., ... Forouzanfar, M. H. 2017. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *The Lancet*, 389(10082), pp. 1907–1918. doi:10.1016/s0140-6736(17)30505-6
- Colah, R. B., Gorakshakar, A. C., & Nadkarni, A. H. 2011. Invasive & non-invasive approaches for prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: experiences from India. *The Indian journal of medical research*, 134(4), pp. 552–560.
- Datta, J., Palmer, M. J., Tanton, C., Gibson, L. J., Jones, K. G., Macdowall, W., Glasier, A., Sonnenberg, P., Field, N., Mercer, C. H., Johnson, A. M., & Wellings, K. 2016. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Human reproduction (Oxford, England)*, 31(9), pp. 2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>

- Davies, M.J., Rumbold, A.R., Marino, J.L., Willson, K., Giles, L.C., Whitrow, M.J., Scheil, W., Moran, L.J., Thompson, J.G., Lane, M., Moore, V.M. 2017. Maternal factors and the risk of birth defects after IVF and ICSI: a whole of population cohort study. *BJOG*, 124(10), pp. 1537-1544. doi: 10.1111/1471-0528.14365
- DeSilva, M., F. M. Munoz, M. Mcmillan, A. T. Kawai, H. Marshall, K. K. Macartney, J. Joshi, et al. 2016. "Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data#." *Vaccine*, 34 (49), pp. 6015-6026. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.047. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.047>
- Di Guardo, F., Midassi, H., Racca, A., Tournaye, H., De Vos, M., Blockeel, C. 2020. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices. *Frontiers in Endocrinology*, 11, pp. 500. 10.3389/fendo.2020.00500.
- Elhussein, O. G., Ahmed, M. A., Suliman, S. O., Yahya, leena I., & Adam, I. 2019. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertility Research and Practice*, 5(1). doi:10.1186/s40738-019-0060-1
- European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE: A policy audit on fertility: Analysis of 9 EU countries; March 2017. Available at: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources>. Accessed June 17, 2021.
- Fausser, B. C. J. M., Devroey, P., Diedrich, K., Balaban, B., Bonduelle, M., Delemarre-van de Waal, H. A., Wells, D. 2014. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(2), pp. 162–182. doi:10.1016/j.rbmo.2013.10.013
- Figuroa, L., Garces, A., Hambidge, K. M., McClure, E. M., Moore, J., Goldenberg, R., & Krebs, N. F. 2020. Prevalence of clinically-evident congenital anomalies in the Western highlands of Guatemala. *Reproductive health*, 17(2), pp. 153. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01007-5>

- Fortunato, A., Tosti, E. 2011. The impact of in vitro fertilization on health of the children: an update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 154(2), pp. 125-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.10.012.
- Ghi, T., Sotiriadis, A., Calda, P., Da Silva Costa, F., Raine-Fenning, N., ... Alfirevic, Z. 2016. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(2), pp. 256–268. doi:10.1002/uog.15945
- Gourounti K, Lykeridou K, Vaslamatzis G. 2013. Increased anxiety and depression in Greek infertile women results from feelings of marital stress and poor marital communication. *Health Science Journal*, 6(1), pp. 69- 81.
- Gurunath, S., Pandian, Z., Anderson, R. A., & Bhattacharya, S. 2011. Defining infertility—a systematic review of prevalence studies. *Human Reproduction Update*, 17(5), pp. 575–588. doi:10.1093/humupd/dmr015
- Huang, J. Y. J., Rosenwaks, Z. 2014. Assisted Reproductive Techniques. *Human Fertility*, pp. 171–231. doi:10.1007/978-1-4939-0659-8\_8
- Iketubosin, F. 2018. In vitro fertilization embryo transfer processes and pathway: A review from practice perspective. *Tropical Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 35, pp. 227. 10.4103/TJOG.TJOG\_83\_18.
- Kaartinen N, Tinkanen H. 2017. Do in vitro fertilization treatments result in healthy babies? *Duodecim*, 133(8), pp. 728-34.
- Karalexi, M., Georgakis, M., Petridou, E. 2016. Impact if In vitro Fertilization on Children's Health: A Literature Review. *Journal of Family Medicine and Community Health*, 3. pp. 1089.
- Kulshrestha, S. 2015. Problems and Perspectives of Assisted Reproductive Technology: A Socio-Legal Study. 10.13140/RG.2.1.4216.3281.
- Lobo, R. 2022.40 - Infertility: Etiology, Diagnostic Evaluation, Management, Prognosis, *Comprehensive Gynecology (Eighth edition)*, pp. 838-860.e5
- Mekonnen, D., MollaTaye, Worku, W. 2021. Congenital anomalies among newborn babies in Felege-Hiwot Comprehensive Specialized Referral Hospital, Bahir Dar, Ethiopia. *Sci Rep* 11, 11027. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90387-0>



- Miao, H., Wu, H., Zhu, Y., Kong, L., Yu, X., Zeng, Q., Chen, Y., Zhang, Pi Guo, Q., Wang, D. 2021. Congenital anomalies associated with ambient temperature variability during fetal organogenesis period of pregnancy: Evidence from 4.78 million births, *Science of The Total Environment*, 798, 149305, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149305>.
- Mombo, L.E., Yangawagou-Eyeghe, L.M., Mickala, P., Moutélé, J., Bah, T.S., Tchelougou, D., Bisseye, C. 2017. Patterns and risk factors of birth defects in rural areas of south-eastern Gabon. *Congenit Anom (Kyoto)*, 57(3), pp. 79-82. doi: 10.1111/cga.12201
- Moridi, A., Roozbeh, N., Yagoobi, H., Soltani, S., Dashti, S., shahrahmani, N., Banaei, M. 2019. Etiology and Risk Factors Associated With Infertility, *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 7(3), pp. 346–353. 10.15296/ijwhr.2019.57.
- Moyo, S. 2013. Indigenous knowledge systems and attitudes towards male infertility in Mhondoro-Ngezi, Zimbabwe. *Culture, Health & Sexuality*, 15(6), pp. 667–679. doi:10.1080/13691058.2013.779029
- Murtaza, M., Janan, H., Iizam, E., Sani, A. 2019. Male and Female Infertility: Causes, And Management, *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 8(9), pp. 27-32. 10.9790/0853-1809132732.
- Obayan, I. 2019. Assisted Reproductive Technology: Ethical and Economic Inquiries. Bachelor's thesis, Harvard College.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2020. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 113(3), pp. 533-535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology, 2020. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion. *Fertil Steril.*, 114(2), pp., 239-245. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.032.
- Rizk, F., Salameh, P., Hamadé, A. 2014. Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors. *Journal of Public Health*, 2, pp. 58-63.

- Roupa Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., Gourni M. (2010). Causes of infertility in women at reproductive age, *Health Science Journal*, 3(2), pp. 80-87.
- Simopoulou, M., Giannelou, P., Bakas, P., Gkoles, L., Kalampokas, T., Pantos, K., Koutsilieris, M. 2016. Making ICSI Safer and More Effective: A Review of the Human Oocyte and ICSI Practice. *In vivo* (Athens, Greece), 30, pp. 387-400.
- Sönmez, S., Öztürk, M., Sönmez, F., Eraydın, E., Caner Özer, M., Serkant Ünal, M., Temel Ceyhan, S. 2021. Prevalence and predictors of the usage of complementary alternative medicine among infertile patients, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(6), pp. 102112 <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102112>.
- The Annual Capri Workshop Group, 2020. IVF, from the past to the future: the inheritance of the Capri Workshop Group. *Human Reproduction Open*, pp. 1–9. doi:10.1093/hropen/hoaa040
- Toufaily, M. H., Westgate, M.-N., Lin, A. E., & Holmes, L. B. 2018. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Research*, 110(2), pp. 87–91. doi:10.1002/bdr2.1105
- Ugwu, E.O., Onwuka, C.I., Okezie, O.A. 2012. Pattern and outcome of infertility in Enugu: the need to improve diagnostic facilities and approaches to management. *Nigerian Journal of Medicine*, 21(2), pp. 180-4.
- Weinerman, R. 2018. In vitro fertilization (IVF): Where are we now? *Birth Defects Research*, 110(8), pp. 623–624. doi:10.1002/bdr2.1227
- World Health Organization, 2021. Infertility definitions and terminology. Accessible at: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>. Accessed June 12, 2021.
- World Health Organization 2013. International perspectives on spinal cord injury: World Health Organization. ISCOS, The International Spinal Cord Society.
- von Wolff, M., Haaf, T. 2020. In Vitro Fertilization Technology and Child Health. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(3), pp. 23–30. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0023>

Yovich, J. 2020. 2020 ICSI Debate.  
[https://www.researchgate.net/publication/342170518\\_2020\\_ICSI\\_Debate](https://www.researchgate.net/publication/342170518_2020_ICSI_Debate)

Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R., et al. 2017. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), pp. 393–406.

Zimmer, J., Schmitz, R., Möllers, M., Hammer, K., Falkenberg, M. K., Braun, J., Oelmeier de Murcia, K. (2019). Procedure related risk of premature delivery and fetal growth reduction following amniocentesis, transcervical and transabdominal chorionic villus sampling: a retrospective study. *Journal of Perinatal Medicine*, 0(0). doi:10.1515/jpm-2019-0291