

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ  
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ



ΠΜΣ  
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ  
ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

## ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΣΧΕΔΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΕΓΚΥΕΣ  
ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ  
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

**ΚΟΡΝΕΖΟΥ ΕΛΕΝΗ**

A.M.: 21077

**Επιβλέπουσα**

**Σταμούλη Μαρία-Αγγελική**

Αθήνα Δεκέμβριος 2022

UNIVERSITY OF West  
ATTICA



DEPARTMENT  
BUSSINESS  
ADMINISTRATION

DIVISION  
SOCIAL POLICE



MSc in HEALTH AND SOCIAL  
CARE MANAGEMENT

---

## **Diploma thesis**

**«CARE PLANS AND QUALITY OF LFE OF PREGNANT  
WOMEN USING ASSISTED REPRODUCTIVE  
TECHNOLOGIES»**

**KORNEZOU ELENI**

Registration Number: 21077

**Supervisor**

**Stamouli Maria-Aggeliki**

Athens, December 2022

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ  
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ



ΠΜΣ  
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ  
ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

**«ΣΧΕΔΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΓΙΑ ΕΓΚΥΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΠΟΥ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ  
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/Α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	<b>Μαρία-Αγγελική Σταμούλη</b>	Μέλος Ε.ΔΙ.Π. Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	
	<b>Γεώργιος Πιερράκος</b>	Καθηγητής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	
	<b>Ασπασία Γούλα</b>	Αν. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κορνέζου Έλενη του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 21077 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας” του Τμήματος Διοίκησης Επιχειρήσεων της Σχολής Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

*Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 30 Ιουνίου 2024 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Η επιβλέπουσα

Η δηλούσα



Σταμούλη Μαρία-Αγγελική

Κορνέζου Έλενα

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η πρόοδος στις θεραπείες υπογονιμότητας και η χρήση των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) έχει βοηθήσει πολλά ζευγάρια να επιτύχουν μια εγκυμοσύνη. Ορισμένες από αυτές τις εγκυμοσύνες μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών για τις μητέρες και τα παιδιά. Η αιτία της υπογονιμότητας, το είδος της θεραπείας ή και τα δύο θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο σε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρά τις προηγούμενες προόδους στη φροντίδα των γυναικών που εγκυμονούν, υπάρχουν λίγες κλινικές πρακτικές ειδικές για έγκυες γυναίκες που συλλαμβάνουν με θεραπεία υπογονιμότητας.

**Σκοπός:** Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση για να εξεταστούν τα υπάρχοντα σχέδια φροντίδας ειδικά για τις έγκυες γυναίκες που ακολουθούν τις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε μια έρευνα μέσω τεσσάρων επιστημονικών βάσεων δεδομένων: PubMed, Scopus, Science Direct και Web of Science. Ο πληθυσμός ενδιαφέροντος περιελάμβανε γυναίκες που έμειναν έγκυες με ART. Αναζητήθηκαν όλα τα προτεινόμενα σχέδια φροντίδας που αφορούσαν οποιαδήποτε πτυχή της φροντίδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού.

**Αποτελέσματα:** Αν και υπάρχει έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων ειδικά για γυναίκες που συνέλαβαν με ART, τα βασικά σχέδια που συνιστανται είναι ότι η προγεννητική φροντίδα για τις εγκυμοσύνες με ART θα πρέπει να παρέχεται από πάροχους υγειονομικής περίθαλψης με εξειδίκευση σε αυτό το πληθυσμό γυναικών. Οι πολύδυμες κήσεις αποτελούν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ART και θα πρέπει να συζητηθούν επιλογές επιλεκτικής μείωσης. Δεδομένου ότι υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου συγγενών ανωμαλιών, συνιστάται προγεννητικός γενετικός και προεμφυτευτικός έλεγχος, ειδικά σε κήσεις IVF-ICSI. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι πρέπει να εξεταστούν διαφορετικές επιλογές φροντίδας ανάλογα με τους διαφορετικούς τύπους ART, καθώς ορισμένες τεχνικές συνδέονται με πρόσθετους κινδύνους.

**Συμπεράσματα:** Υπάρχει έλλειψη διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων για τις κλινικές πρακτικές φροντίδας στην ομάδα των γυναικών που θα μείνουν έγκυες μέσω των τεχνικών ART. Ενώ εντοπίσαμε έναν μικρό αριθμό συστάσεων για εγκυμοσύνες με ART, θα πρέπει να αναπτυχθούν, να εφαρμοστούν και να αξιολογηθούν συγκεκριμένες παρεμβάσεις και μοντέλα φροντίδας που στοχεύουν στη μείωση των δυσμενών μητρικών και περιγεννητικών εκβάσεων για έγκυες γυναίκες που συλλαμβάνουν με θεραπεία υπογονιμότητας.

**Λέξεις κλειδιά:** Διαχείριση εγκυμοσύνης, Φροντίδα εγκυμοσύνης, Περιγεννητική Φροντίδα, Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, Εξωσωματική γονιμοποίηση

## **Abstract**

**Background:** Advances in infertility treatments and the use of assisted reproductive technologies (ART) have helped many couples to achieve a pregnancy. Some of these pregnancies may have a higher risk of complications for the mothers and babies. The cause of the infertility, the type of treatment, or both could play a role in these side effects. Despite previous advances in the care of pregnant women, there are few clinical practices specific to pregnant women conceiving on infertility treatment.

**Purpose:** A systematic review was conducted to examine existing care plans specifically for pregnant women undergoing assisted reproductive technologies.

**Methods:** A search was conducted through four scientific databases: PubMed, Scopus, Science Direct and Web of Science. The population of interest included women who became pregnant on ART. All proposed care plans that addressed any aspect of care during pregnancy and childbirth were searched. Clinical practices regarding recommendations and plans for the care of pregnant women on ART were included.

**Result:** Although there is a paucity of evidence specifically for ART-conceived women, the underlying guidelines are that prenatal care for ART pregnancies should be provided by health care providers with expertise in this population of women. Multiple pregnancies are the greatest risk of ART and selective reduction options should be discussed. Since there is some evidence of an increased risk of congenital abnormalities, prenatal genetic and preimplantation testing is recommended, especially in IVF-ICSI pregnancies. However, it is worth noting that different care options should be considered depending on the different types of ART, as some techniques are associated with additional risks.

**Conclusions:** There is a lack of available evidence on clinical care practices in the group of women who will become pregnant through ART techniques. While we identified a small number of recommendations for ART pregnancies, specific interventions and models of care aimed at reducing adverse maternal and perinatal outcomes for pregnant women who conceive on infertility treatment should be developed, implemented, and evaluated.

**Keywords:** Pregnancy Management, Pregnancy Care, Perinatal Care, Assisted Reproductive Technologies, In Vitro Fertilization

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή .....	9
2. Υπογονιμότητα .....	10
3. Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).....	11
3.1 Επίπτωση της υποβοηθούμενης σύλληψης στην εγκυμοσύνη και τη γέννηση .	14
3.2 Μαιευτικές επιπλοκές .....	16
3.3 Περιγεννητικές επιπλοκές.....	19
4. Ποιότητα Ζωής .....	22
4.1 Έννοια ποιότητας ζωής.....	22
4.2 Ποιότητα ζωής σε συνάρτηση με την υγεία .....	22
4.3 Μέθοδοι αξιολόγησης της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία .....	23
4.4 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την γονιμότητα	25
4.5 Ποιότητα ζωή σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπείες γονιμότητας.....	25
5. Μεθοδολογία.....	27
6. Σχέδια φροντίδας εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση .....	29
6.1 Προγεννητική φροντίδα.....	29
6.2 Παρακολούθηση εγκυμοσύνης.....	30
6.3 Προγεννητική διάγνωση δομικών συγγενών ανωμαλιών.....	32
6.4 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση/έλεγχος (PGD/PGS).....	37
6.5 Αντιμετώπιση καταστάσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	39
6.6 Θεραπεία Φλεβικής Θρομβοεμβολής .....	42
6.7 Θεραπεία για τον υποκλινικό θυρεοειδισμό .....	43
6.8 Προγραμματισμός Τοκετού .....	44
6.9 Ψυχοκοινωνική φροντίδα και συμβουλευτική.....	45
7. Συζήτηση.....	47
8. Συμπεράσματα .....	48
9. Βιβλιογραφία .....	49

## Κατάλογος Ακρωνυμίων και Συντομογραφιών

Ακρονύμια/Συντομογραφία	Ερμηνεία
AFP	Alpha-Fetoprotein= Άλφα-φετοπρωτεΐνη (άλφα-εμβρυϊκή σφαιρίνη)
ART	Assisted reproductive technologies=Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
FSH	Follicle stimulation hormone=Θυλακιοτρόπος ορμόνη
GDM	Gestational diabetes mellitus= Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
hCG	human Chorionic Gonadotropin= ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη
ICSI	Intra-Cytoplasmic Sperm Injection= Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος
IUI	Intra Uterine Insemination=Ενδομήτρια Σπερματέγχυση
IVF	In Vitro Fertilization= Τεχνητή Εξωσωματική Γονιμοποίηση
IVM	In Vitro Maturation= Τεχνητή in vitro ωρίμανση
LBW	Low Birth Weight=Χαμηλό Βάρος Γέννησης
NIPT	Non Invasive Prenatal Test= Μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome= Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein-A = Πρωτεΐνη πλάσματος Α του πλακούντα
PCOS	Polycystic Ovarian Syndrome=Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
PGD	Preimplantation genetic diagnosis= Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση
PGS	Preimplantation genetic screening= Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος
SCH	Subclinical Hypothyroidism= Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός
SGA	Small for Gestational Age= Μικρό για την Ηλικία Κύησης
uE3	Unconjugated estriol= Ασύζευκτη Οιστριόλη
VGEF	Vascular endothelial growth factor=Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος



## 1. Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική, ψυχική και κοινωνική κατάσταση των ζευγαριών που επηρεάζονται. Για το λόγο αυτό, οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με υπογονιμότητα αποφασίζουν να χρησιμοποιήσουν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies, ART). Η χρήση της ART είναι επί του παρόντος σε άνοδο, δεδομένης της αυξανόμενης υπογονιμότητας και της αύξησης της ηλικίας σύλληψης μεταξύ ανδρών και γυναικών στις βιομηχανικές χώρες. Αν και τα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα έχουν βελτιωθεί με την πάροδο των ετών μέσω της έλευσης της μονής εμβρυομεταφοράς (Hoyos L.R. & Ory S.J. 2021), οι εγκυμοσύνες που επιτυγχάνονται με ART εξακολουθούν να ενέχουν αυξημένους κινδύνους για τη μητέρα και το αγέννητο παιδί (Qin J. et al. 2015,2016).

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που απευθύνονται στις τεχνικές ART μπορεί να έχουν πρόσθετες ανάγκες προγεννητικής και μεταγεννητικής φροντίδας τις οποίες θα πρέπει να λάβουν υπόψη οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης. Στο πλαίσιο της φροντίδας αναπαραγωγικής υγείας, η προγεννητική και μεταγεννητική φροντίδα στοχεύει στη βελτιστοποίηση των μητρικών και περιγεννητικών αποτελεσμάτων μέσω της προαγωγής της υγείας, του προσυμπτωματικού ελέγχου, της διάγνωσης και της πρόληψης ασθενειών (Π.Ο.Υ. 2016). Επί του παρόντος, υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες κλινικές πρακτικές που αφορούν είτε τη προγεννητική φροντίδα σε έγκυες γυναίκες μετά από ART είτε συγκεκριμένες συστάσεις που πρέπει να εφαρμοστούν με στόχο τη μείωση των ανεπιθύμητων εκβάσεων (Darwiche J. et al. 2013).

Ο στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να παράσχει μια ενημερωμένη ανασκόπηση των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων για το ποιες είναι οι ανάγκες φροντίδας για γυναίκες που θα μείνουν έγκυες μέσω των τεχνικών ART. Επικεντρώνεται στη φροντίδα που παρέχεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού σε έγκυες γυναίκες που χρησιμοποίησαν τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

## 2. Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα είναι ένα παγκόσμιο ζήτημα δημόσιας υγείας με πολλές συνέπειες για τις γυναίκες και τους άνδρες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ 2021), η υπογονιμότητα είναι «μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες ή περισσότερους από τακτική απροστάτευτη σεξουαλική επαφή». Λόγω των αλλαγών στον τρόπο ζωής και της παρουσίας διαφόρων περιβαλλοντικών πιέσεων, ο επιπολασμός της υπογονιμότητας έχει αυξηθεί σημαντικά και έχει γίνει η τρίτη πιο σοβαρή ασθένεια μετά τον καρκίνο και τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Macaluso M. et al. 2010, Trent M. 2013). Υπολογίζεται ότι επηρεάζει μεταξύ 8 και 12% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως (Boivin J. et al. 2007). Ωστόσο, σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, τα ποσοστά υπογονιμότητας είναι πολύ υψηλότερα, έως και 30% σε ορισμένους πληθυσμούς (Inhorn M.C. & Patrizio P. 2015). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε πολλές περιοχές με υψηλή συχνότητα υπογονιμότητας, όπως η Νότια Ασία, η υποσαχάρια Αφρική, η Μέση Ανατολή και η Βόρεια Αφρική, η Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και η Κεντρική Ασία (Boivin J. et al. 2007, Inhorn M.C. & Patrizio P. 2015, Chibatata N.B. & Malimba C. 2016). Μια μελέτη διαπίστωσε ότι το ποσοστό των ζευγαριών που αναζητούν ιατρική φροντίδα είναι 56% στις ανεπτυγμένες χώρες και 51% στις αναπτυσσόμενες χώρες (Ledger W.L. 2009). Ανεξάρτητα από τις ευρέως διαδεδομένες συνέπειες της υπογονιμότητας, η παροχή ιατρικής περίθαλψης υπογονιμότητας είναι περιορισμένη στις αναπτυσσόμενες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Αφρικής, καθώς δίνεται μεγαλύτερη προσοχή στο πρόβλημα του υπερπληθυσμού και αναμονής για να ενθαρρυνθούν τα άτεκνα ζευγάρια να αποδεχτούν την κατάστασή τους (Abebe M.S. et al. 2020).

### 3. Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART)

Οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) ορίζονται ως «όλες οι θεραπείες ή διαδικασίες που περιλαμβάνουν τον *in vitro* χειρισμό τόσο των ανθρώπινων ωοκυττάρων όσο και του σπέρματος ή των εμβρύων με σκοπό την επίτευξη μιας εγκυμοσύνης» (*Kissin D.M. et al. 2014*).

Η πρώτη επιτυχημένη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) σε ανθρώπους πραγματοποιήθηκε το 1978 στην Αγγλία - μια γυναίκα είχε έναν μη διεγερμένο έμμηνο κύκλο και οι γιατροί πραγματοποίησαν λαπαροσκοπική ανάκτηση ενός μόνο ωαρίου από την ωοθήκη. Το ωοκύτταρο στη συνέχεια γονιμοποιήθηκε *in vitro* και στη συνέχεια μεταφέρθηκε ως έμβρυο στη μήτρα του (*Steptoe P.C. & Edwards R.G. 1978*). Από τότε, η τεχνολογία εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει αναπτυχθεί και επεκταθεί δίνοντας πρόσβαση σε όλο τον κόσμο. Υπολογίζεται ότι μεταξύ του 1978 - όταν γεννήθηκε το πρώτο παιδί με εξωσωματική γονιμοποίηση - και του 2018, περισσότερα από οκτώ εκατομμύρια μωρά γεννήθηκαν μετά από ART παγκοσμίως (*De Geyter C. et al. 2018, Sunderam S. et al. 2019*).

#### Πρόκληση ωορρηξίας

Η πρόκληση ωορρηξίας είναι χρήσιμη σε γυναίκες με ανωορρηξία ή ακανόνιστους κύκλους ωορρηξίας. Ένα ορμονικό φάρμακο σε μορφή δισκίου ή ένεσης χορηγείται για να διεγείρει την παραγωγή θυλακιοτρόπου ορμόνης (Follicle stimulation hormone, FSH). Η FSH στη συνέχεια θα βοηθήσει στην ανάπτυξη ενός ή περισσότερων ωοθυλακίων. Μια άλλη ορμόνη θα χορηγηθεί στη συνέχεια για να προκαλέσει την απελευθέρωση του ωαρίου (*Emperaire J.C. et al. 1992*). Η μέθοδος πρόκλησης ωορρηξίας που επιλέγεται από τον κλινικό γιατρό βασίζεται στην υποκείμενη αιτία της ανωορρηξίας και την αποτελεσματικότητα, το κόστος, τους κινδύνους και τις πιθανές επιπλοκές που σχετίζονται με κάθε μέθοδο. Οι γυναίκες με διαταραχές της ωορρηξίας πρέπει να υποβληθούν σε συμβατικές τεχνικές πρόκλησης ωορρηξίας προτού εξετάσουν τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς τα ποσοστά επιτυχίας είναι καλά. Επιπλέον, εάν παρακολουθείται από έμπειρο κλινικό ιατρό, τα ποσοστά επιπλοκών είναι χαμηλά (*Sharma M. & Balasundaram P. 2022*).

Η πρόκληση ωορρηξίας θα πρέπει να διαφοροποιείται από τη διέγερση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων σε γυναίκες με ωορρηξία (ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών). Ο κύριος στόχος αυτής της μεθόδου θεραπείας είναι η πρόκληση μονοθυλακικής και όχι πολυθυλακικής ανάπτυξης και επακόλουθης ωορρηξίας με αποτέλεσμα την εγκυμοσύνη και

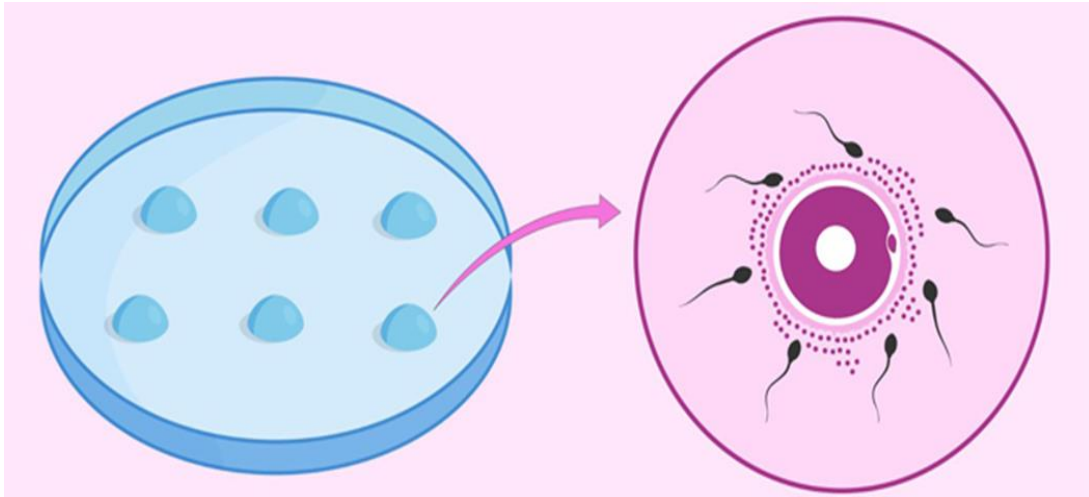
τελικά τη γέννηση ενός υγιούς νεογνού, μεγιστοποιώντας τα ποσοστά μονήρων κυήσεων και ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) (Sharma M. & Balasundaram P. 2022).

### Ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI)

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση (Intra Uterine Insemination, IUI) είναι μια τεχνική υποβοηθούμενης σύλληψης που περιλαμβάνει την εναπόθεση επεξεργασμένου δείγματος σπέρματος στην άνω κοιλότητα της μήτρας, ξεπερνώντας τα φυσικά εμπόδια στην άνοδο του σπέρματος στη γυναικεία αναπαραγωγική οδό (Allahbadia G.N. 2017). Η σπερματέγχυση προτείνεται όταν το πρόβλημα υπογονιμότητας σχετίζεται με τη διαδρομή του σπέρματος μέσω του κόλπου και του τραχήλου. Επίσης, είναι η καλύτερη προσέγγιση σε ζευγάρια όπου ο άνδρας πάσχει από αζωοσπερμία και χρησιμοποιείται σπέρμα δότη (Kop P.A. et al. 2018, Ayeleke R.O. et al. 2020). Παρά το γεγονός ότι υπάρχει διαφωνία για το εάν θα έπρεπε να συγκαταλέγεται στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) (Zegers-Hochschild F. et al. 2006), αποτελεί μια θεραπεία υπογονιμότητας που χρησιμοποιείται ευρύτατα για ένα μεγάλο αριθμό ενδείξεων.

### Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι η πιο κοινή τεχνική στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Είναι μια διαδικασία κατά την οποία το ωάριο και το σπέρμα επιτρέπεται να γονιμοποιηθούν in vitro. Η διαδικασία περιλαμβάνει την ανάκτηση ωαρίου από τη γυναίκα και σπέρματος από τον άνδρα και την in vitro γονιμοποίηση τους (Εικόνα 1). Εάν είναι επιτυχής, το έμβρυο στη συνέχεια εμφυτεύεται στη μήτρα της γυναίκας με την τεχνική της εμβρυομεταφοράς (Nisal A. et al. 2020). Η εξωσωματική γονιμοποίηση ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας σε όλες της γυναίκες εφόσον ο ανδρικός παράγοντας είναι φυσιολογικός ή στον ήπιο ανδρικό παράγοντα, στο σαλπινγικό παράγοντα υπογονιμότητας, όταν υπάρχει ανεξήγητη υπογονιμότητα που δεν ξεπερνιέται με τη βοήθεια των σπερματεγχύσεων, όταν υπάρχουν σοβαρές ανατομικές βλάβες στην πύελο της γυναίκας (συμφύσεις) και τέλος όταν η ηλικία της γυναίκας είναι μικρότερη από 36 ετών (Choe J. & Shanks A.L. 2022).



Εικόνα 1. Γονιμοποίηση in vitro (IVF). Εναπόθεση σπερματοζωαρίων στη καλλιεργητική σταγόνα που βρίσκεται το ωάριο (<https://www.invitro.com/en/fertility-treatments/classic-ivf/>).

### Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI)

Η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) είναι μια διαδικασία in vitro γονιμοποίησης (IVF) κατά την οποία ένα μόνο κύτταρο σπέρματος εγχέεται απευθείας στο κυτταρόπλασμα ενός ωαρίου μετάφασης II με τη βοήθεια μικροπιπέτας (*Palermo G.D. et al. 1992*). Αυτή η διαδικασία χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση προβλημάτων ανδρικής υπογονιμότητας. Επιπλέον, οι ειδικοί χρησιμοποιούν το ICSI και σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας (όταν δεν υπάρχουν σπερματοζωάρια που εκσπερμάτισαν αλλά μπορούν να βρεθούν στους όρχεις), ή μετά από προηγούμενες αποτυχίες σε άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (*Palermo G.D. et al. 1995, 2015, Wallach E.E. et al. 1996, French D.B. et al. 2010, Lepine S. et al. 2019*). Πέρα από τον ανδρικό παράγοντα, μια επιπλέον εφαρμογή για το ICSI είναι σε περιπτώσεις γυναικών με πτωχή ποιότητα ωαρίων, σε γυναικών που πάσχουν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) και σε αυτές που αποτελούν πτωχές απαντήτριες ( $\leq 3$  ωάρια σε κάθε κύκλο ωοληψίας) και ταυτόχρονα συντρέχει ήπιος ανδρικός παράγοντας, προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία γονιμοποίησης (*Palermo G.D. et al. 2017*).

### Ωρίμανση ωαρίων in vitro

Η in vitro ωρίμανση ωαρίων (IVM) είναι μια αλλαγή στην παραδοσιακή εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως εκείνες που διατρέχουν κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (π.χ. ασθενείς με PCOS) ή σε γυναίκες με ορμονο-εξαρτώμενους καρκίνους στα οιστρογόνα που απαιτούν γοναδοτοξική

θεραπεία. Στην IVM, τα ανώριμα ωοθυλάκια συλλέγονται με ελαχιστοποιημένη έως μηδενική έκθεση σε ορμονική διέγερση και πραγματοποιείται *in vitro* μια σύντομη πορεία χορήγησης FSH, με ή χωρίς χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης (human Chorionic Gonadotropin, hCG) για ωοθυλακική ωρίμανση (Ho V.N. et al. 2018). Υποψήφιοι για IVM είναι συνήθως οι γυναίκες που έχουν σχετική αντένδειξη για εξωσωματική γονιμοποίηση και θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το ποσοστό επίτευξης στο στάδιο της βλαστοκύστης είναι χαμηλότερο με την IVM. Πιθανότατα, τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερα και με αυτή τη μέθοδο (Ortega-Hrepich C. et al. 2013, Ho V.N. et al. 2019).

### Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Τα έμβρυα που δεν χρησιμοποιούνται σε έναν κύκλο εξωσωματικής μπορούν να κρυοσυντηρηθούν. Η κρυοσυντήρηση επιτυγχάνεται τυπικά με υαλοποίηση, μια διαδικασία ταχείας κατάψυξης. Η υαλοποίηση θεωρείται ότι αποτρέπει τον κρυοτραυματισμό των κυττάρων μειώνοντας την ανάπτυξη ενδοκυτταρικών κρυστάλλων (Li Z. et al. 2014). Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Τα έμβρυα από αυτούς τους κύκλους κρυοσυντηρούνται όλα και μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν σε έναν μελλοντικό κύκλο που δεν θα εκτίθενται σε κίνδυνο. Η τακτική των κρυοσυντηρημένων εμβρύων χρησιμοποιούνται επίσης σε ορισμένες κλινικές τακτικά, καθώς τα κατεψυγμένα έμβρυα έχουν συσχετιστεί με βελτιωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης και μαιευτικά αποτελέσματα, όπως μειωμένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας και πρόωρου τοκετού (Maheshwari A. et al. 2012, Roque M. et al. 2018).

## **3.1 Επίπτωση της υποβοηθούμενης σύλληψης στην εγκυμοσύνη και τη γέννηση**

Από τις πρώτες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης στη δεκαετία του 1970, η βάση γνώσεων σχετικά με την υποβοηθούμενη σύλληψη έχει αυξηθεί σημαντικά, με την έρευνα να επικεντρώνεται στην επίδραση της υποβοηθούμενης σύλληψης στην εγκυμοσύνη, τη γέννηση και τη μεταγεννητική περίοδο. Η βιβλιογραφία προτείνει ότι οι γυναίκες που συλλαμβάνουν με τη βοήθεια της αναπαραγωγικής τεχνολογίας είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς επίσης και να λάβουν ιατρικές παρεμβάσεις κατά τον τοκετό. Αυτά τα ποσοστά επιπλοκών μπορεί να αποδοθούν εν μέρει στον υψηλότερο

κίνδυνο που σχετίζεται με πολύδυμες κηήσεις, οι οποίοι συμβαίνουν συχνότερα μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη σύλληψη (*Adamson D. & Baker V. 2004*). Ωστόσο, με την πρόοδο των τεχνικών υποβοηθούμενης σύλληψης και την αυξανόμενη τήρηση των πολιτικών της μεταφοράς μεμονωμένου εμβρύου, η συχνότητα πολύδυμων κηήσεων και γεννήσεων έχει μειωθεί. Για παράδειγμα, στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, τα συνολικά ποσοστά γεννήσεων πολύδυμης κηήσης για εγκυμοσύνες με υποβοηθούμενη σύλληψη έχουν μειωθεί από 16,4% το 2004 σε 8,4% το 2008, ενώ τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης παρέμειναν σταθερά στο 22,6% ανά κύκλο (*Wang Y.A. et al. 2010*). Ωστόσο, ακόμη και όταν δεν λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των πολύδυμων κηήσεων, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη σύλληψη συνεχίζουν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αρκετές μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με δυσμενείς εκβάσεις έχουν υπογραμμίσει το γεγονός ότι η διάγνωση της υπογονιμότητας από μόνη της μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για δυσμενή περιγεννητικά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα υγείας στα παιδιά. Οι ασθενείς με υπογονιμότητα μπορεί να είναι μεγαλύτερης ηλικίας και πιο πιθανό να έχουν προϋπάρχουσες συννοσηρότητες όπως υπέρταση, διαβήτης ή αντίσταση στην ινσουλίνη ή άλλες ενδοκρινολογικές όπως διαταραχές του θυρεοειδούς ή (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) που μπορεί να προδιαθέτουν σε δυσμενή μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα. Αυτοί οι συγχυτικοί παράγοντες θα πρέπει να ελέγχονται σε μελλοντικές μελέτες. Η πιθανή συμβολή της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε αυτές τις δυσμενείς εκβάσεις πρέπει να συνεχίσει να διερευνάται.

Η χορήγηση γοναδοτροπινών κατά τη διέγερση των ωοθηκών οδηγεί στην παραγωγή υπερφυσιολογικών επιπέδων οιστραδιόλης από τις ωοθήκες. Αυτή η έκθεση σε υπερφυσιολογικό επίπεδο οιστραδιόλης κατά την πρώιμη και ίσως πιο ευάλωτη περίοδο της εμβρυογένεσης μπορεί να αλλάξει την εμφύτευση και τον ανάπτυξη του πλακούντα, προδιαθέτοντας έτσι σε υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης και εξασθενημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης μπορεί επίσης να μεταβάλλουν τους παράγοντες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό ανάπτυξης των απογόνων οδηγώντας σε μεταβολικές διαταραχές. Τα αυξημένα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF) μετά από διέγερση των ωοθηκών μπορεί επίσης να συμβάλλουν σε κακή πλακουντοποίηση και επομένως προδιαθέτουν σε υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης και μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη (*Licht P. et al. 2002, Mainigi M.A. et al. 2014*). Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να συμβεί αυτό απαιτούν περαιτέρω μελέτη καθώς τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Όχι μόνο οι ορμονικές αλλαγές είναι πιθανοί οδηγοί για δυσμενή έκβαση, αλλά ο χειρισμός των γαμετών κατά τη διάρκεια των διαφόρων διαδικασιών στην εξωσωματική γονιμοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της ανάκτησης ωαρίων, της συμβατικής γονιμοποίησης ή ICSI, της εμβρυοκαλλιέργειας και της εμβρυομεταφοράς μπορεί επίσης να συμβάλει. Μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα υποδεικνύουν ότι μπορεί να ευθύνονται επιγενετικές αλλοιώσεις λόγω της χειραγώγησης του ορμονικού περιβάλλοντος και του χειρισμού των γαμετών και των εμβρύων σε κρίσιμα στάδια ανάπτυξης (*Roseboom T.J. et al. 2000, Donjacour A. et al. 2014*). Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να αποσαφηνιστεί ο(οι) μηχανισμός(οι) που είναι υπεύθυνος(οι) για τα δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα στην εξωσωματική γονιμοποίηση και για να διαχωριστεί η συμβολή που μπορεί να παίζει μόνο η διάγνωση της υπογονιμότητας.

### **3.2 Μαιευτικές επιπλοκές**

Τα αποτελέσματα των μελετών στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι οι εγκυμοσύνες που συλλαμβάνονται μέσω ART έχουν αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών, όπως υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, διαταραχές του πλακούντα, φλεβική θρομβοεμβολή και διαβήτη κύησης.

#### Υπερτασικές Διαταραχές Εγκυμοσύνης

Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν την υπέρταση κύησης, και την προεκλαμψία. Η υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη και η προεκλαμψία είναι συχνές επιπλοκές μεταξύ των γυναικών που μένουν έγκυες μέσω ART (*Thomopoulos C. et al. 2013, Almasi-Hashiani A. et al. 2019, Luke B. et al. 2020, Gui J. et al. 2020*). Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που ενσωματώνει 15 μελέτες κοόρτης, οι γυναίκες που μένουν έγκυες μέσω της ART είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν υπέρταση και προεκλαμψία από τις γυναίκες με φυσική σύλληψη. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι, η απόλυτη αύξηση του κινδύνου για υπερτασικές επιπλοκές ήταν περίπου 2% (*Pandey S. et al. 2012*). Μια μεταγενέστερη αναδρομική μελέτη κοόρτης που περιλάμβανε 2641 IVF/ICSI εγκυμοσύνες και 5282 φυσικές εγκυμοσύνες έδειξε ότι, μεταξύ των IVF/ICSI κυήσεων, οι πιθανότητες εμφάνισης υπέρτασης κύησης ήταν επίσης υψηλότερη σε σύγκριση με τις φυσικές κυήσεις. Οι IVF/ICSI κυήσεις έδειξαν επίσης μια αυξητική τάση εμφάνισης προεκλαμψίας, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (*Zhu L. et al. 2016*). Η συσχέτιση μεταξύ των υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης στην εξωσωματική γονιμοποίηση είναι δύσκολο να εξακριβωθεί δεδομένου ότι οι γυναίκες που επιδιώκουν εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί



να είναι μεγαλύτερης ηλικίας και μπορεί να έχουν άλλες συννοσηρότητες όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), το οποίο μπορεί να έχει οδηγήσει σε θεραπεία υπογονιμότητας. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να προσπαθήσουν να ελέγξουν τις μητρικές συννοσηρότητες.

### Διαβήτης Κύησης

Ο διαβήτης κύησης (Gestational diabetes mellitus, GDM) έχει επίσης μελετηθεί ανεπιθύμητα ως έκβαση σε κύσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση, επειδή προδιαθέτει υψηλότερο κίνδυνο υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη, μακροσωμία του εμβρύου και καισαρική τομή (*Practice Bulletin No.137, 2013*). Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης GDM σε εγκυμοσύνες που έχουν συλληφθεί μέσω ART. Μια συγχρονική μελέτη με 215 φυσικές εγκυμοσύνες και 145 εγκυμοσύνες μέσω ART (95 εγκυμοσύνες IVF/ICSI και 50 εγκυμοσύνες IUI) εξαιρώντας ασθενείς με καταστάσεις που μπορεί να συγχέουν, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης PCOS, ηλικίας της μητέρας 40 ετών και άνω, ιστορικού διαβήτη σε συγγενή πρώτου βαθμού, ο διαβήτης πριν από την εγκυμοσύνη, το ιστορικό GDM και η προηγούμενη γέννηση ενός μακροσωμικού βρέφους, προσδιόρισαν ότι η επίπτωση του GDM στις κύσεις IVF/ICSI ήταν 43% υψηλότερη σε σύγκριση με τις φυσικές εγκυμοσύνες (*Ashrafi M. et al. 2014*). Μια μετα-ανάλυση συνέκρινε τις μονήρεις κύσεις μέσω ART με αυτές που συνέλαβαν φυσικά και έδειξε ότι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο GDM. Αυτός ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στην ομάδα της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σύγκριση με την ομάδα της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) (*Bosdou J.K. et al. 2020*). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης GDM στον πληθυσμό ART σε μονήρεις κύσεις. Ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στο ότι οι γυναίκες τείνουν να είναι μεγαλύτερες όταν αναζητούν θεραπεία υπογονιμότητας και επομένως διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για GDM λόγω της προχωρημένης ηλικίας. Άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι η ίδια η διάγνωση της υπογονιμότητας μπορεί να εγκυμονεί κινδύνους (*Qin J. et al. 2017*). Ωστόσο, ακόμη και μετά τον έλεγχο των παραγόντων σύγχυσης, μια συσχέτιση μεταξύ ART και GDM παραμένει, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ίδιες οι διαδικασίες ART μπορεί να συμβάλλουν σε αλλαγές σε μοριακό επίπεδο που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη GDM.

### Φλεβική θρομβοεμβολή

Η ART έχει αποδειχθεί ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο φλεβική θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης (*Henriksson P. et al. 2013*). Σε αντίθεση με την υπέρταση, την προεκλαμψία και το διαβήτη κύησης, η ART θεωρείται η ίδια παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής στην εγκυμοσύνη (*Richardson A. et al. 2020*).

### Πρόωρος τοκετός

Φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε παιδιά που έχουν συλληφθεί μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Μια μετα-ανάλυση παρατήρησε 22 μελέτες συμπεριλαμβανομένων 27.819 κύσεων IVF/ICSI και βρήκε υψηλότερο κίνδυνο τοκετού <37 εβδομάδων σε παιδιά που συνελήφθησαν με IVF/ICSI σε σύγκριση με παιδιά που συνελήφθησαν χωρίς ιατρική βοήθεια (*Pandey S. et al. 2012*). Σε μια μελέτη κοόρτης που συνέκρινε τα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα σε 1260 γυναίκες που συνέλαβαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση με 2480 γυναίκες που συνέλαβαν φυσικά, παρατήρησε ότι οι κύσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό πρόωρων τοκετών (*Qin J. et al. 2017*). Ομοίως, σε μία άλλη μετα-ανάλυση παρατήρησαν ότι οι εγκυμοσύνες που προέκυψαν μέσω IVF/ICSI είχαν αυξημένη συχνότητα αυθόρμητου πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με αυτές που προέκυψαν από φυσική σύλληψη (10,1% έναντι 5,5%), ακόμη και μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (*Cavoretto P. et al. 2018*).

Για την πρόληψη του αυξημένου ποσοστού προωρότητας και των επιπλοκών της σε κύσεις με ART, οι ερευνητές ανέλυσαν εάν αυτός ο κίνδυνος επηρεαζόταν από τεχνικές κρυοσυντήρησης. Μια μελέτη σύνδεσης βάσης δεδομένων της Αυστραλίας έδειξε ότι οι εγκυμοσύνες με IVF/ICSI είχαν υψηλότερες πιθανότητες πρόωρου τοκετού στις περιπτώσεις μεταφοράς φρέσκου εμβρύου (*Marino J.L. et al. 2014*). Δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό πρόωρου τοκετού μεταξύ δίδυμων κύσεων που συνελήφθησαν με IVF/ICSI ή χωρίς ιατρική βοήθεια, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στον υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε δίδυμες κύσεις γενικά, καθιστώντας δύσκολο τον εντοπισμό διαφοράς εάν υπάρχει (*Marino J.L. et al. 2014*). Πιο πρόσφατα, οι Maheshwari A. et al. (2018), πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση που έδειξε ότι η μεταφορά ενός κρυοσυντηρημένου εμβρύου συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο προωρότητας, σε σύγκριση με τις εγκυμοσύνες που ελήφθησαν μετά τη μεταφορά φρέσκων εμβρύων. Συνολικά, οι μελέτες υποδεικνύουν ότι οι διαδικασίες ART

μπορεί να συμβάλλουν στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αλλά ότι ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί στο πλαίσιο των κατεψυγμένων/αποψυγμένων εμβρυομεταφορών. Η κατεψυγμένη/αποψυγμένη εμβρυομεταφορά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο, καθώς μιμείται περισσότερο τα ορμονικά επίπεδα σε μια μη υποβοηθούμενη εγκυμοσύνη και αποφεύγονται οι πιθανές επιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων οιστραδιόλης και VEGF στον πλακούντα (*Maheshwari A. et al. 2018*).

### Διαταραχές στον πλακούντα

Ο κίνδυνος διαταραχών του πλακούντα, όπως ο προδρομικός πλακούντας και η αποκόλληση πλακούντα, είναι αυξημένος σε μονήρεις κυήσεις που προκύπτουν μέσω ART. Μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Vermeij B.G. et al. (2019), καταδεικνύει ότι αυτός ο κίνδυνος παρατηρείται ιδιαίτερα στον πληθυσμό των υπογόνιμων γυναικών. Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών εγκυμοσύνης που σχετίζονται με πολύδυμες κυήσεις, οι Karami M. et al. (2019) πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση που απέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ART και του κινδύνου προδρομικού πλακούντα τόσο για μονήρεις όσο και για πολύδυμες κυήσεις. Το στάδιο της εμβρυομεταφοράς μπορεί επίσης να επηρεάσει τον κίνδυνο διαταραχών του πλακούντα. Θεωρείται ότι η μεταφορά ενός εμβρύου σταδίου βλαστοκύστης αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης του προδρομικού πλακούντα (*Spangmose A.L. et al. 2020*). Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η συχνότητα της προωρότητας είναι υψηλότερη σε εγκυμοσύνες που προέκυψαν μετά τη μεταφορά ενός εμβρύου 5ης ημέρας (*Dar S. et al. 2013*). Οι Spangmose A.L. et al. (2020) κατέδειξαν επίσης ότι το ποσοστό προδρομικού πλακούντα μειώθηκε εάν χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές κρυοσυντήρησης σε σύγκριση με τη μεταφορά φρέσκων εμβρύων. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη διέγερση του ενδομητρίου στην περίπτωση της κρυοσυντήρησης.

### **3.3 Περιγεννητικές επιπλοκές**

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, καθώς και τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα σε άτομα που γεννήθηκαν μετά από σύλληψεις ART. Αν και τα περισσότερα παιδιά που γεννιούνται μέσω ART είναι υγιή, η σύλληψη με ART έχει συνδεθεί με μια ποικιλία επιπλοκών στην υγεία και υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανεπιθύμητες περιγεννητικές

εκβάσεις συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού βάρους γέννησης (Low Birth Weight, LBW) και του μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (Small for Gestational Age, SGA) σε σύγκριση με τις φυσικές εγκυμοσύνες (Chaveeva P. et al. 2011, Pandey S. et al. 2012, Ombelet W. et al. 2016, Luke B. et al., 2017, Hwang S.S. et al. 2018, Chang H.Y. et al. 2020, Cochrane E. et al. 2020). Αντίθετα, μια πρόσφατη αναφορά δεν βρήκε διαφορές και ακόμη και μειωμένο κίνδυνο SGA σε απογόνους ART (Glatthorn H.N. et al. 2021). Τα ευρήματα σχετικά με το βάρος γέννησης αναλύονταν συνήθως συμπεριλαμβανομένου του βάρους/ύψους της μητέρας ως συμμεταβλητή. Οι πολύδυμες εγκυμοσύνες και η προωρότητα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, αλλά το χρησιμοποιούμενο μέσο καλλιέργειας στις τεχνικές ART και το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών μπορεί επίσης να ευθύνονται για τις διαφορές βάρους σε αυτά τα νεογνά (Reig A. & Seli E. 2019). Σε αντίθεση με τις ανωτέρω μελέτες, οι Castillo C.M. et al. (2020), παρατήρησαν σε μια πολυκεντρική μελέτη κοόρτης μια τάση αύξησης του βάρους γέννησης νεογνών από εγκυμοσύνες που ελήφθησαν μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στη μελέτη τους, οι συγγραφείς παρατήρησαν αύξηση του βάρους γέννησης κατά 13,4 γραμμάρια ανά έτος κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης (Castillo C.M. et al. 2020). Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε ότι τα νεογνά που ελήφθησαν μετά από ART διέτρεχαν κίνδυνο να έχουν μεγάλο για την ηλικία κύησης βάρος (LGA) και μακροσωμίας, ειδικά εάν χρησιμοποιούνταν τεχνικές κρυοσυντήρησης (Maheshwari A. et al. 2018, Sha T. et al. 2018, Berntsen S. & Pinborg A. 2018).

Οι συγγενείς ανωμαλίες φαίνεται επίσης να είναι πιο διαδεδομένες σε απογόνους ART σε σύγκριση με τις εγκυμοσύνες με τις φυσικές εγκυμοσύνες (Hansen M. et al. 2012, Donzelli G. et al. 2015, Qin J. et al. 2016, Hwang S.S. et al. 2018, Valenzuela-Alcaraz B. et al. 2019, Chang H.Y. et al. 2020), κυρίως για το καρδιαγγειακό (Valenzuela-Alcaraz B. et al. 2013, 2018, 2019), το γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Qin J. et al., 2015, Chang H.Y. et al. 2020). Οι Giorgione V. et al (2018) απέδειξαν ότι οι συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες ήταν συχνές σε εγκυμοσύνες που ελήφθησαν μέσω ART (1,30%) σε σύγκριση με αυτές που ελήφθησαν αυθόρμητα (0,68%) τόσο για τις μονήρεις όσο και για τις πολύδυμες κύσεις. Ακόμα κι αν αυτές οι ανωμαλίες συνδέονται συχνά με πολύδυμες εγκυμοσύνες μετά από ART (Zheng Z. et al. 2018), ορισμένες μελέτες δείχνουν αντίθετα αποτελέσματα (Zhao J. et al. 2020). Δεδομένου ότι η ICSI σχετίζεται συχνότερα με συγγενείς ανωμαλίες από την εξωσωματική γονιμοποίηση (Davies M.J. et al. 2012), η χρήση της εκτός από την ένδειξη της ανδρικής υπογονιμότητας θα πρέπει να είναι περιορισμένη. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο συνιστάται η σωστή επιλογή ζευγαριών που μπορούν να επωφεληθούν από τη χρήση του ICSI. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αζωοσπερμία ή η ολιγοζωοσπερμία συσχετίστηκε με αυξημένη

επίπτωση de novo χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε σύγκριση με την ομάδα της νορμοζωοσπερμίας. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη συχνότητα αυτοσωματικών μετατοπίσεων και μικροδιαγραφών του χρωμοσώματος Y (Aiken C. & Brockelsby J. 2014, Wennerholm U.B. & Bergh C. 2020).

Επίσης, η ART έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο ασθενειών που προκαλούνται από γονιδιακή υπομεθυλίωση όπως το σύνδρομο Angelman, το σύνδρομο Beckwith-Weidemann, το σύνδρομο Prader Willi και το σύνδρομο Silver Russell (Cortessis V.K. et al. 2018). Ωστόσο, δεδομένης της σπανιότητας αυτών των παθολογιών, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν επαρκή στατιστική ισχύ για να αποδείξουν τη συσχέτιση με τις διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Τέλος, έχει προταθεί ότι η ART μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου στους απογόνους, ειδικά για αιματολογικές κακοήθειες, λευχαιμία, νευρικούς και ηπατικούς όγκους (Hargreave M. et al. 2013, Wang T. et al. 2019). Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου (Raimondi S. et al. 2005, Levi-Setti P.E. & Patrizio P. 2018).

## **4. Ποιότητα Ζωής**

### **4.1 Έννοια ποιότητας ζωής**

Από τα αρχαιότερα χρόνια τον άνθρωπο τον απασχολούσε το «ευ ζην». Ο Αριστοτέλης ήταν ο πρώτος που μέσα από τα Ηθικά Νικομάχεια το 384-322 π.χ. ασχολήθηκε με την «ευδαιμονία» ως το σπουδαιότερο αγαθό για τον άνθρωπο, το οποίο ισοδυναμεί με το «ευ ζην» και το «ευ πράττειν». Σύμφωνα με τον Αριστοτέλη η ευδαιμονία είναι μια τέχνη και μια συμπεριφορά που χαρακτηρίζεται από τάξη, αρμονία, σταθερότητα, συνέπεια και συντονισμό (Απαντα: Ηθικά Νικομάχεια 2000).

Η έννοια της ποιότητας ζωής εντάχθηκε την δεκαετία του 1960-1970 στην Βόρειο Αμερική (Vetter et al. 1988). Ο όρος αυτός περιλαμβάνει προσωπικές προτιμήσεις, εμπειρίες, αντιλήψεις και στάσεις σχετικά με οικονομικές, φιλοσοφικές, πνευματικές, πολιτικές και διαπροσωπικές διαστάσεις της καθημερινής ζωής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ποιότητα ζωής ορίζεται ως η υποκειμενική αντίληψη που έχει το άτομο για την θέση του στη ζωή, η οποία διαμορφώνεται στο πλαίσιο των αξιών και των πολιτισμικών χαρακτηριστικών της κοινωνίας στην οποία ζει και είναι σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα κριτήρια, τα ενδιαφέροντα και τις ανησυχίες του (World Health Organization 2020).

### **4.2 Ποιότητα ζωής σε συνάρτηση με την υγεία**

Ο όρος ποιότητα ζωής σε συνάρτηση με την υγεία (Health Related Quality of Life, HRQoL), εντάχθηκε ως όρος με στόχο να ξεφύγουν οι επιστήμονες από το θεωρητικό πλαίσιο και να αναπτυχθούν εργαλεία μέτρησης προκειμένου να αξιολογήσουν την υγεία των ανθρώπων (Revicki D.A. et al. 2014). Στην δυτική κοινωνία, τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής και οι επιστήμονες αναρωτιούνται κατά πόσο αυτά τα χρόνια σχετίζονται με καλή υγεία, χωρίς ασθένειες ή μήπως αυτή η αύξηση του προσδόκιμου ζωής περιλαμβάνει νοσηρότητα (Centers for Disease Control and Prevention 2000). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι, η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία είναι μια αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο μπορεί να επηρεαστεί η ευημερία του ατόμου με την πάροδο του χρόνου από μια ασθένεια, αναπηρία ή διαταραχή (World Health Organization 2020). Η ποιότητα ζωής σε ατομικό επίπεδο περιλαμβάνει τρεις διαστάσεις, την σωματική, την ψυχολογική και την

κοινωνική. Η σωματική διάσταση αφορά την αυτοεξυπηρέτηση, την εργασία και την κινητικότητα. Η ψυχολογική διάσταση περιλαμβάνει τον τρόπο ζωής και η κοινωνική διάσταση περιλαμβάνει την οικογένεια και τον τρόπο ζωής μέσα στην κοινωνία. Όλα αυτά μαζί στοχεύουν να εκτιμήσουν την ηρεμία, τους φόβους και τις ανησυχίες που έχει ένας άνθρωπος (*World Health Organization 2020*).

Γενικά, ο όρος ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία περιλαμβάνει ασθενείς και υγιή άτομα. Όσον αφορά τους ασθενείς, η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία εκτιμάει κατά πόσο αυτή η νόσος και η συμπτωματολογία της επηρεάζει την σωματική, συναισθηματική και κοινωνική ευεξία (*Barile J.P. et al. 2013*). Αντίθετα, για τους υγιείς ανθρώπους η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, βασίζεται στην προσωπική εκτίμηση που κάνει ο καθένας για τον εαυτό του, εκτιμώντας την σωματική, συναισθηματική και κοινωνική διάσταση (*Barile J.P. et al. 2013*).

#### **4.3 Μέθοδοι αξιολόγησης της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία**

Το ενδιαφέρον που επιδεικνύουν οι σύγχρονες κοινωνίες για την υγεία, εξαιτίας των συνεχών δημογραφικών αλλαγών, αλλά και το συνεχώς αυξανόμενο κόστος διατήρησης ή βελτίωσής της, έχουν επιβάλλει την ανάγκη δημιουργίας μέτρων και αξιολόγησής της. Για αυτό το λόγο σχεδιάστηκαν και σταθμίστηκαν ερωτηματολόγια τα οποία εκτιμούν το γενικό επίπεδο υγείας αλλά και τις επιπτώσεις συγκεκριμένων νοσημάτων στην ποιότητα ζωής ενός ατόμου.

Οι δείκτες μέτρησης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στους αντικειμενικούς και στους υποκειμενικούς δείκτες. Στην πρώτη κατηγορία, ο ιατρός μαζί με τον ασθενή θα αξιολογήσουν την ποιότητα ζωής του ενώ αντίθετα στην δεύτερη κατηγορία ο ασθενής θα την αξιολογήσει μόνος του. Η αυτό-αξιολόγηση του ασθενή, π.χ. πόσο επηρεάζεται η ζωή του από τον πόνο, μπορεί να βοηθήσει τον γιατρό να αναπτύξει εξατομικευμένες στρατηγικές για την αντιμετώπιση του κάθε ασθενή (*Bowling A. 2005*).

Τα εργαλεία αξιολόγησης ανήκουν σε δύο βασικές κατηγορίες. Πρόκειται για τα εργαλεία γενικής χρήσης, που έχουν σχεδιαστεί και σταθμιστεί για να μετρούν το επίπεδο υγείας του γενικού πληθυσμού, καθώς και για διάφορες κοινωνικοοικονομικές και πολιτισμικές ομάδες, σε τύπους ασθενειών, ανικανοτήτων, διαταραχών και θεραπειών. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα εργαλεία συγκεκριμένων ασθενειών. Αυτά τα εργαλεία έχουν σχεδιαστεί για να μετρούν το επίπεδο υγείας του πληθυσμού ή για συγκεκριμένα νοσήματα (*Υφαντόπουλος Γ. & Σαρρής Μ. 2001, Theofilou P. 2013*).

Το κάθε ένα εργαλείο μέτρησης διερευνά και στοχεύει να αξιολογήσει την ποιότητα ζωής από διαφορετική σκοπιά. Για παράδειγμα το SF-36 μελετάει γενικές καταστάσεις στην υγεία ενός ατόμου. Περιλαμβάνει 36 ερωτήσεις που αφορούν την σωματική λειτουργικότητα, τον σωματικό πόνο, την γενική υγεία, τη ζωτικότητα, την κοινωνική λειτουργικότητα, τον συναισθηματικό και τον σωματικό ρόλο και την ψυχική υγεία (Merkus M.P. et al. 1999, Υφαντόπουλος Γ. & Σαρρής Μ. 2001).

Το ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας, αποτελείται από τρεις εκδόσεις που περιλαμβάνει 28 ή 30 ή 60 ερωτήσεις. Το συγκεκριμένο εργαλείο μέτρησης χρησιμοποιείται σε πληθυσμούς υγιών ατόμων αλλά και σε πληθυσμούς με νοσήματα έχοντας υψηλή αξιοπιστία και εγκυρότητα. Για αυτό το ερωτηματολόγιο το μόνο μειονέκτημα είναι ότι λαμβάνει υπόψη, μόνο την σωματική και την ψυχολογική διάσταση χωρίς να αξιολογεί τις υπόλοιπες διαστάσεις της Ποιότητας Ζωής (Murphy H.B. 1973).

Η Επισκόπηση Υγείας (EQ- 5D) λαμβάνει υπόψη και τις πέντε διαστάσεις της ποιότητας ζωής, όπου με ερωτήσεις εκτιμάει την συνολική ποιότητα ζωής λαμβάνοντας τιμές από το 0 έως 100. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα, ενώ χρησιμοποιείται και σε ασθενείς και σε υγιείς πληθυσμούς (Υφαντόπουλος Γ. & Σαρρής Μ. 2001). Η Επισκόπηση Υγείας του Nottingham, είναι ένα από τα ερωτηματολόγια που συμπληρώνεται από τον ασθενή, έχοντας υψηλή ευαισθησία και εγκυρότητα. Από αυτό το ερωτηματολόγιο μελετώνται μόνο οι αρνητικές πλευρές στην υγεία ενός ανθρώπου. Χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, η πρώτη αφορά το συναίσθημα, τον πόνο, τις αντιδράσεις, την απομόνωση και την ενέργεια, ενώ η δεύτερη αφορά την καθημερινότητα των ατόμων, την εργασία, την κοινωνική ζωή, την σεξουαλική ζωή, τα ενδιαφέροντα και τις ασχολίες (Hunt S.M. et al. 1985).

Ένα ακόμα εργαλείο που χρησιμοποιείται ως εργαλείο γενικής χρήσης είναι η Επισκόπηση της Επίδρασης της Ασθένειας (The sickness impact profile). Αποτελείται από αρκετές ερωτήσεις, με τον ερωτώμενο να απαντάει με ένα ναι ή ένα όχι. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο καταλήγει να ασχολείται με δύο κατηγορίες, την σωματική και την ψυχολογική λειτουργία του πληθυσμού (Laupacis A. et al. 1992).

Τα εργαλεία που ανήκουν στην κατηγορία disease specific instruments μελετούν συγκεκριμένες ασθένειες και πως αυτή επιδρά στο επίπεδο υγείας ενός ασθενούς. Αυτά τα ερωτηματολόγια συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή, ενώ υποδεικνύουν πως βιώνει την κατάστασή του. Εστιάζουν κυρίως στον συναισθηματικό και σεξουαλικό τομέα, την ναυτία, τον πόνο, το άγχος και την κατάθλιψη. Υπάρχουν ερωτηματολόγια που ασχολούνται με τον Alzheimer, τον διαβήτη, ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις και τον καρκίνο. Τα εργαλεία



αυτά είναι ευαίσθητοι δείκτες που αναδεικνύουν τις μικρές αλλαγές στο επίπεδο ζωής και υγείας των ασθενών (*Kind P. 2001*).

#### **4.4 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την γονιμότητα**

Το εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την γονιμότητα (Fertility Quality of Life tool, FertiQoL) αφορά ένα ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της επίδρασης των προβλημάτων γονιμότητας στην ποιότητα ζωής, καθώς και για μια προσέγγιση στη θεραπεία και την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείες υπογονιμότητας (*Boivin J. et al. 2011*).

Αυτό το ερωτηματολόγιο περιέχει 36 κλειστές ερωτήσεις. Το πρώτο και κύριο μέρος του ερωτηματολογίου αποτελείται από 4 βασικές υποκλίμακες: συναισθηματική, σχεσιακή, νου/σώμα και κοινωνική. Το δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου, αφορά τη θεραπεία και αποτελείται από δύο υποκλίμακες: το περιβάλλον θεραπείας και την ανεκτικότητα στη θεραπεία. Με βάση τα αποτελέσματα από έξι υποκλίμακες του ερωτηματολογίου, υπολογίζονται τρία κοινά αποτελέσματα: αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (το πρώτο-βασικό μέρος του ερωτηματολογίου), αξιολόγηση θεραπείας (το δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου) και συνολική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και τη θεραπεία. Η βαθμολογία της πλειονότητας των ερωτήσεων έχει θετική κατεύθυνση, δηλαδή, όσο υψηλότερος είναι ο αριθμός των βαθμολογιών, τόσο υψηλότερη είναι η ποιότητα ζωής.

#### **4.5 Ποιότητα ζωή σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπείες γονιμότητας**

Σήμερα, σχεδόν 1 στα 5 ζευγάρια στην αναπαραγωγική ηλικία αντιμετωπίζει προβλήματα με την τεκνοποίηση και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας θεωρεί τη υπογονιμότητα ως κοινωνική αναπηρία (*Strzelecki Z. et al. 2014*). Από κοινωνική σκοπιά, το να είσαι άτεκνος είναι ο λόγος για τον οποίο θεωρείται ένας γάμος ως δυσλειτουργικός. Σε κάθε κοινωνία υπάρχει ένα αξιολογικο-κανονιστικό σύστημα σύμφωνα με το οποίο πρέπει να ενεργούν τα μέλη της. Από κοινωνιολογικής άποψης, η έλλειψη παιδιών αντιμετωπίζεται στην κοινωνία ως παρέκκλιση, απόκλιση από τον κανόνα ή στίγμα. Η γνώση κανόνων και στερεοτύπων

επηρεάζει το γεγονός ότι η υπογονιμότητα αξιολογείται αρνητικά από τους ίδιους τους συζύγους, ακόμη και όταν δεν έχουν βιώσει και δεν βιώνουν άμεσα, επισήμανση και κοινωνική αντίδραση. Ο στιγματισμός της υπογονιμότητας δεν συμβαίνει μόνο μέσω της κοινωνικής αξιολόγησης στην οποία υποβάλλεται, αλλά και μέσω της πίεσης να γίνουν γονείς στην οποία οι σύζυγοι υπόκεινται άμεσα από το άμεσο περιβάλλον τους: συγγενείς, φίλοι και γνωστοί (Kornas-Biela D. 1999).

Όταν μια μακροχρόνια θεραπεία γονιμότητας είναι ανεπιτυχής, φαίνεται να υπάρχει απογοήτευση κοινωνικού, ψυχολογικού και υπαρξιακού χαρακτήρα (Telka E. 2013, Keramat A. et al. 2014, Chi H.J. et al. 2016, Maroufizadeh S. et al. 2017, Wdowiak A. et al. 2021). Το γεγονός αυτό προκαλεί επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με αναπαραγωγικά προβλήματα. Η κοινωνική απογοήτευση προκύπτει από την αδυναμία εκπλήρωσης του κοινωνικού ρόλου της ανατροφής των παιδιών (Keramat A. et al. 2014). Τα άτομα με αναπαραγωγικά προβλήματα υφίστανται σοβαρή πίεση από την κοινωνία και συχνά εκτίθενται σε γελοιοποίηση και κριτική του περιβάλλοντος. Τις περισσότερες φορές, η αποδοκιμασία στρέφεται προς τη γυναίκα. Ο φόβος της κριτικής είναι ιδιαίτερα έντονος σε άτομα με νευρωτική ανάγκη για αποδοχή. Ως εκ τούτου, στις άτεκνες γυναίκες μπορεί να παρατηρηθεί μια τάση απόσυρσης και αποφυγής των κοινωνικών επαφών (Karabulut A. et al. 2013, Dembinska A. 2015, Chi H.J. et al. 2016).

Η ψυχολογική απογοήτευση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την κοινωνική απογοήτευση. Η αυτοεικόνα και η αυτοεκτίμηση είναι από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς ρύθμισης της προσωπικότητας. Με παρατεταμένη θεραπεία και έλλειψη αυτοπεποίθησης εμφανίζεται εντατικοποίηση της διεγερσιμότητας, του άγχους, ακόμη και των καταθλιπτικών αντιδράσεων. Το να μην έχεις μωρό είναι σαν άλλη μια απογοήτευση λόγω μιας ανικανοποίητης ανάγκης για αγάπη (Makara-Studzinska M. et al. 2010 & 2012, Podolska M.Z. & Bidzan M. 2011, Telka E. 2013, Chi H.J. et al. 2016).

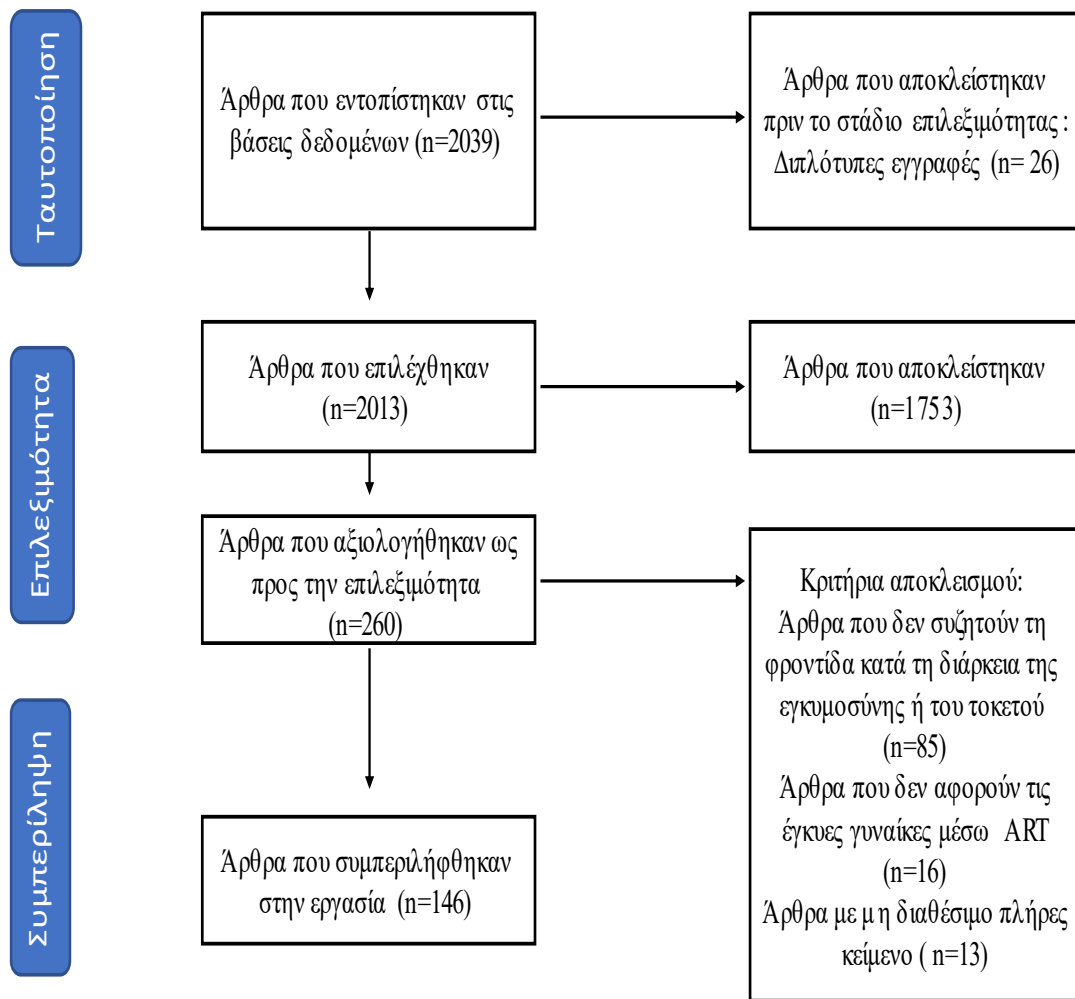
Η υπαρξιακή απογοήτευση είναι ο τρίτος τύπος απογοήτευσης στον οποίο εκτίθενται οι άτεκνες γυναίκες. Οι βασικές κινητήριες δυνάμεις πίσω από τις ανθρώπινες δραστηριότητες περιλαμβάνουν την ανάγκη για νόημα και σκοπό στη ζωή των γυναικών. Πολλές γυναίκες παραπονιούνται για το κενό και την έλλειψη νοήματος στη ζωή τους, εστιάζοντας σε οικογενειακά θέματα (Makara-Studzinska M. et al. 2012, Chi H.J. et al. 2016).

## 5. Μεθοδολογία

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας για τον προσδιορισμό των υπάρχοντων σχεδίων φροντίδας ειδικά για τις έγκυες γυναίκες που ακολουθούν τις Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, πραγματοποιήθηκε μια έρευνα μέσω τεσσάρων επιστημονικών βάσεων δεδομένων: PubMed, Scopus, Science Direct και Web of Science, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη στρατηγική αναζήτησης «pregnancy management» ή pregnancy care ή «perinatal care» ή «assisted reproductive technologies» ή «in vitro fertilization». Οι έρευνες που αξιολογήθηκαν για την ένταξή τους στην παρούσα διπλωματική εργασία αφορούσαν κλινικές πρακτικές που αφορούν τις συστάσεις και τα σχέδια για τη φροντίδα των εγκύων γυναικών με ART. Ο πληθυσμός ενδιαφέροντος περιελάμβανε γυναίκες που έμειναν έγκυες με ART (π.χ., ενδομήτρια γονιμοποίηση, εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) και ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI). Αναζητήθηκαν όλα τα προτεινόμενα σχέδια φροντίδας που αφορούσαν οποιαδήποτε πτυχή της φροντίδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού.

Οι επιλέξιμες μελέτες επιλέχθηκαν μέσω μιας προσέγγισης πολλαπλών βημάτων (εξάλειψη των διπλότυπων, ανάγνωση τίτλου, περίληψη και αξιολόγηση πλήρους κειμένου). Οι αναζητήσεις απέδωσαν 2013 μοναδικά άρθρα εκ των οποίων τα 260 ήταν δυνητικά επιλέξιμα για συμπερίληψη βάσει του τίτλου και της περίληψής τους. Μετά από την ανασκόπηση του πλήρους κειμένου, 146 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Το διάγραμμα ροής PRISMA συνοψίζει τη διαδικασία επιλογής της συστηματικής αναζήτησης (Γράφημα 1).

Μετά την εξαγωγή των δεδομένων ελήφθησαν υπόψη οι ακόλουθες πληροφορίες για κάθε άρθρο: ο πρώτος συγγραφέας και το έτος δημοσίευσης, η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης, η μέθοδος εξωσωματικής που αναφέρεται σε κάθε μελέτη, οι εβδομάδες κύησης των εγκύων γυναικών, και οι κύριότερες προτεινόμενες πτυχές φροντίδας σε αυτόν τον πληθυσμό γυναικών.



Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής (Prisma) των αποτελεσμάτων της συστηματικής αναζήτησης

## **6. Σχέδια φροντίδας εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση**

Μόλις διαπιστωθεί εγκυμοσύνη μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά, η ανάγκη για συνεχή εντατική παρακολούθηση φαίνεται δικαιολογημένη. Αν και προηγούμενες μελέτες και πρόσφατες ανθρώπινες εμπειρίες υποδηλώνουν ότι αυτές οι εγκυμοσύνες είναι παρόμοιες με τις φυσικές συλλήψεις, εάν παρουσιαστεί αποβολή, οι ευκαιρίες για περαιτέρω προσπάθειες εγκυμοσύνης είναι συχνά περιορισμένες. Δεδομένης της «πολύτιμης αξίας» μιας εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, θα πρέπει κανείς να προχωρήσει με την υπόθεση ότι η προγεννητική φροντίδα υψηλού κινδύνου είναι διαθέσιμη, εάν χρειάζεται, με πρόσβαση σε κατάλληλη περιγεννητική εμπειρογνομosύνη. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς έχουν ορισμένες ειδικές εκτιμήσεις δεδομένης της γενικά μεγαλύτερης ηλικίας τους (με αύξηση των σχετικών παθήσεων όπως η υπέρταση) και της νέας διαδικασίας που υποβάλλεται το σώμα της γυναίκας.

### **6.1 Προγεννητική φροντίδα**

#### Πρώτο τρίμηνο κύησης:

Η πρακτική της υποστήριξης της ωχρινικής φάσης έχει καθιερωθεί χωρίς αμφιβολία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Όποια υποστήριξη και αν χορηγηθεί στο σημείο της εμβρυομεταφοράς, θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιβεβαιωθεί η καρδιακή δραστηριότητα στο υπερηχογράφημα. Αυτό περιλαμβάνει προγεστερόνη και οιστρογόνα για λήπτες ωοκυττάρων, λήπτες εμβρύων και κύκλους μεταφοράς παγωμένου εμβρύου.

Οι ερωτήσεις σχετικά με το πότε πρέπει να τερματιστεί η ωχρινική συμπλήρωση είναι ένας τομέας που έχει μελετηθεί ελάχιστα στη βιβλιογραφία. Οι περισσότεροι επαγγελματίες εξωσωματικής γονιμοποίησης ξεκινούν αυθαίρετα τη λήψη συμπληρωμάτων προγεστερόνης μετά την ανάκτηση ωαρίων και επιλέγουν να τη συνεχίσουν, εάν η ασθενής είναι έγκυος, μέχρι τις 10 εβδομάδες κύησης. Αυτή η πρακτική βασίζεται κυρίως στην «εμπειρία» και το «επίπεδο άνεσης» από την πλευρά των κλινικών γιατρών για να κάνουν ό,τι είναι απαραίτητο για να μεγιστοποιήσουν τα ποσοστά επιτυχίας. Η προγεστερόνη είναι ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο με ελάχιστες παρενέργειες που μπορεί επομένως να συνεχιστεί μέχρι τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Ωστόσο, προοπτικές και τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχουν αναφέρει διαφορά στο ποσοστό τοκετού μεταξύ εγκύων ασθενών που διέκοψαν την προγεστερόνη στην 6<sup>η</sup> εβδομάδα και

εκείνων που τη συνέχισαν μέχρι την 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης (Nyboe Andersen A. et al. 2002, Wahabi H.A. et al. 2011, van der Linden M. et al. 2015).

### Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης:

Η προγεννητική φροντίδα μετά το πρώτο τρίμηνο στις κυήσεις που προκύπτουν από τις τεχνικές ART δεν διαφέρει από την φυσιολογική κύηση. Στο δεύτερο τρίμηνο, η εκτίμηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να γίνεται περίπου κατά τη 14<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης τόσο από υπερηχογραφικά όσο και λαμβάνοντας κλινικά υπόψη παράγοντες κινδύνου όπως συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας, προηγούμενες αποβολές και πολύδυμες κυήσεις. Σε όλους τους ασθενείς που κινδυνεύουν να εμφανίσουν πρόωρο τοκετό, μπορεί να προσφερθεί προληπτική τοκολυτική χορήγηση προγεστερόνης και να συνεχιστεί έως την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

Εκτός από τα προαναφερθέντα, η τακτική προγεννητική φροντίδα θα πρέπει να δίνεται με ιδιαίτερη προσοχή στις ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου όπως, υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη, διαβήτη κύησης, πολύδυμη κύηση κ.λπ. Όλη η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται σε τριτοβάθμιο κέντρο περίθαλψης για να διασφαλιστεί η διεπιστημονική φροντίδα και επίσης η διαχείριση των προγεννητικών επιπλοκών σε περίπτωση που προκύψουν.

## **6.2 Παρακολούθηση εγκυμοσύνης**

### Παρακολούθηση 1<sup>ου</sup> τριμήνου

Για τον υπολογισμό της έναρξής της κύησης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση, ορίζεται πάντα μια θεωρητική ημερομηνία τελευταίας εμμηνορροϊκής περιόδου 14 ημέρες πριν από την ανάκτηση ωαρίων. Ως εκ τούτου, περίπου 14 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά, εάν μια ποσοτική β-hCG υποδηλώνει εμφύτευση, η επιβεβαίωση της θέσης κύησης στο διακολπικό υπερηχογράφημα θα πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό, καθώς είναι γνωστό ότι συμβαίνουν έκτοπες κυήσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών και η έγκαιρη διάγνωση θα αποτρέψει μια επιπλέον χειρουργική επέμβαση. Αυτό θα επιβεβαιώσει επίσης τη βιωσιμότητα και τη β-hCG.

Τα πολύ υψηλά επίπεδα β-hCG υποδηλώνουν πολύδυμη κύηση και επομένως θα πρέπει να αυξήσουν το επίπεδο υποψίας για όλες τις μελλοντικές σαρώσεις. Τα χαμηλά/οριακά επίπεδα από την άλλη πλευρά μπορεί να υποδεικνύουν αποτυχία ενδομήτριας κύησης ή έκτοπη κύηση, τα οποία χρειάζονται στενή παρακολούθηση. Εάν υπάρχουν οποιεσδήποτε ανησυχίες σχετικά με τη βιωσιμότητα του εμβρύου, τα ευρήματα του διακολπικού υπερηχογραφήματος μπορούν να συσχετιστούν με σειριακές ποσοτικές εκτιμήσεις β-hCG. Μια αύξηση στα επίπεδα πάνω από δύο φορές σε διάστημα 48 ωρών υποδηλώνει βιώσιμη εγκυμοσύνη.

Σε περιπτώσεις κύησης άγνωστης θέσης, η εκτίμηση της προγεστερόνης ορού είναι χρήσιμη, αλλά μέχρι να είναι ορατός ενδομήτρια ο σάκος κύησης στον υπέρηχο, όλες αυτές οι περιπτώσεις θα πρέπει να θεωρούνται ως έκτοπη κύηση, εκτός εάν αποδεικνύεται το αντίθετο.

Δεδομένου της αύξησης του αριθμού των εμβρύων που εμφυτεύονται στις τεχνικές ART, τα μονοζυγωτικά δίδυμα δεν είναι πλέον ασυνήθιστα. Η έγκαιρη ανίχνευση θα απαιτήσει περισσότερη επαγρύπνηση και η παρέμβαση στις κατάλληλες στιγμές θα οδηγήσει σε ευνοϊκό αποτέλεσμα.

Μόλις επιβεβαιωθεί η βιώσιμη ενδομήτρια κύηση στο υπερηχογράφημα, θα πρέπει να ληφθούν όλα τα μέτρα για την έγκαιρη ανίχνευση ανωμαλιών. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ανωμαλίες είναι πιο συχνές στις συλλήψεις εξωσωματικής γονιμοποίησης, επομένως προτιμάται ο προσυμπτωματικός έλεγχος πρώτου τριμήνου: Η «συνδυασμένη εξέταση» (αυχενική διαφάνεια, β-hCG, πρωτεΐνη Α του πλακούντα (PAPP-A) θα πρέπει να προσφέρεται για τον έλεγχο του συνδρόμου Down μεταξύ 11 εβδομάδες 0 ημέρες και 13 εβδομάδες 6 ημέρες σε μονήρη και δίδυμη κύηση. Σε κυήσεις υψηλού κινδύνου, η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σε συνδυασμό με την εκτίμηση του ρινικού οστού και της ροής στον φλεβικό πόρο χρησιμοποιείται για προληπτικό έλεγχο.

Εάν η δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου υποδεικνύει υψηλό κίνδυνο, πρέπει να προσφερθεί επεμβατική επιβεβαιωτική δοκιμή με τη μορφή δειγματοληψίας χοριακής λάχνης.

### Παρακολούθηση 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριμήνου

Η παρακολούθηση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι παρόμοια με αυτή που προσφέρεται στη φυσιολογική σύλληψη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στη στοχευμένη υπερηχογραφική σάρωση ανωμαλιών στην 20<sup>η</sup> εβδομάδα και στις σαρώσεις ανάπτυξης κατά την 28<sup>η</sup> και 34<sup>η</sup> εβδομάδα.

### 6.3 Προγεννητική διάγνωση δομικών συγγενών ανωμαλιών

Ο προγεννητικός έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες επιδιώκει να εντοπίσει εγκυμοσύνες με υψηλό κίνδυνο χρωμοσωμικά ανώμαλου εμβρύου χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό κλινικού ελέγχου (ηλικία της μητέρας, προηγούμενο έμβρυο με χρωμοσωμικές ανωμαλίες), βιοχημικό έλεγχο (πρωτεΐνη πλάσματος σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη (PAPP-A), ασύζευκτη οιστριόλη (uE3), α-Φετοπρωτεΐνη (AFP) και ελεύθερη β-hCG) και υπερηχογραφικό έλεγχο (εμβρυϊκή αυχενική διαφάνεια, απουσία ρινικού οστού, τριγλώχινα ανεπάρκεια). Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από αυτούς τους δείκτες μπορεί να συνδυαστούν με διαφορετικούς τρόπους, αλλά οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι συνδυασμοί είναι ο «τριπλός συνδυασμένος έλεγχος» στο πρώτο τρίμηνο με τον συνδυασμό υπερήχων και δύο δεικτών ορού που αποτελούν «τη τριπλή εξέταση» (PAPP-A και ελεύθερη β-hCG). Το δείγμα αίματος πρέπει να λαμβάνεται μεταξύ 8<sup>ης</sup> και 14<sup>ης</sup> ηλικία κύησης.

Ο προγεννητικός έλεγχος με συνδυασμό εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας και μητρικής ελεύθερης β-hCG και PAPP-A που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη μπορεί να εντοπίσει περίπου το 90% των εμβρύων με τρισωμία 21 και άλλες κύριες ανευπλοειδίες με ψευδώς θετικό ποσοστό 5%. Βελτίωση στην απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου μπορεί να επιτευχθεί με πρώτον, συμπερίληψη στην υπερηχογραφική αξιολόγηση του ρινικού οστού και της ροής στον φλεβικό πόρο, την ηπατική αρτηρία και κατά μήκος της τριγλώχινας βαλβίδας και, δεύτερον, με τη διεξαγωγή της βιοχημικής εξέτασης στην 9<sup>η</sup>-10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και το υπερηχογράφημα στην 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης (*Kirkegaard I. et al. 2008, Nicolaidis K.H. 2011*). Ο συνδυασμένος έλεγχος επέτρεψε στις γυναίκες να κάνουν μια πιο ενημερωμένη επιλογή σχετικά με τις επεμβατικές δοκιμές παρά μόνο με βάση την ηλικία τους.

#### Έλεγχος πρώτου τριμήνου σε μονήρεις κυήσεις μετά από IVF/ICSI

##### Βιοχημικοί δείκτες

Αρκετές μελέτες από τη δεκαετία του 1990 έδειξαν ότι οι δείκτες δοκιμής ορού πρώτου τριμήνου μεταβλήθηκαν σημαντικά μεταξύ των γυναικών που συνέλαβαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, με υψηλότερες τιμές β-hCG και χαμηλότερες τιμές AFP και uE3, οδηγώντας σε αυξημένα ποσοστά ψευδώς θετικών στην εξωσωματική γονιμοποίηση έναντι των φυσικών κυήσεων. Έτσι, συστήθηκε να μην χρησιμοποιείται ο συνδυασμός αυτών των



τριών βιοχημικών δεικτών σε γυναίκες που είχαν συλλάβει μετά από IVF/ICSI (*Barkai G. et al. 1996, Wald et al. N.J. 1999, Bar-Hava I. et al. 2001*).

Το πιο σταθερό εύρημα για τους δείκτες ορού πρώτου τριμήνου είναι ένα μειωμένο επίπεδο PAPP-A σε περίπου 0,8 MoM τόσο σε IVF εγκυμοσύνες όσο και σε ICSI εγκυμοσύνες (*Gjerris A.C. et al. 2009a,2009b, Bender F. et al. 2010, Engels M.A. et al. 2010, Casanova C. et al. 2011*). Οι αλλαγές αυτές στα επίπεδα PAPP-A στις εγκυμοσύνες εξωσωματικής γονιμοποίησης φαίνεται να προκαλούνται από διάφορους παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν την υπογονιμότητα και την ορμονική διέγερση (*Ranta J.K. et al. 2010*).

Τρεις μελέτες έχουν βρει αυξημένα επίπεδα β-hCG στο πρώτο τρίμηνο μετά την IVF/ICSI (*Liao A.W. et al. 2001, Ghisoni L. et al. 2003, Bender F. et al. 2010*). Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της β-hCG πολύ πρώιμης εγκυμοσύνης βρέθηκαν να είναι μειωμένα (*Zegers-Hochschild F. et al. 1994, Almog B. et al. 2011*). Αυτό είναι σύμφωνο με πολλές άλλες μελέτες, οι οποίες έχουν βρει ότι τα επίπεδα της β-hCG στο πρώτο τρίμηνο είναι μεταβλητά ή χαμηλότερα σε μονήρεις κυήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση (*Lambert-Messerlian G. et al. 2006, Tul N. & Novak-Antolic Z. 2006, Anckaert E. et al. 2008, Amor D.J. et al. 2009, Gjerris et al. 2009a,2009b, Engels M.A. et al. 2010*). Η εξήγηση για αυτό το παράδοξο μπορεί να είναι ότι σε εκείνες τις μελέτες που βρήκαν αυξημένη β-hCG, λήφθηκαν δείγματα αίματος που λήφθηκαν κατά την 11<sup>η</sup>-13<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, σε αντίθεση με μελέτες με παρόμοια επίπεδα β-hCG σε IVF κυήσεις και φυσικές κυήσεις, όπου δείγματα αίματος λήφθηκαν νωρίτερα από την 8<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Περαιτέρω, οι Gjerris et al. (2009 a,b) διαπίστωσαν ότι στην ομάδα IVF/ICSI, οι τιμές της β-hCG αυξήθηκαν σημαντικά με την αύξηση της εβδομάδας κύησης, κάτι που δεν ίσχυε για την ομάδα ελέγχου, υποδηλώνοντας διαφορετικά επίπεδα δεικτών ορού με την πάροδο του χρόνου μεταξύ των εγκύων γυναικών μετά από IVF/ICSI.

### Αυχενική διαφάνεια

Η πλειονότητα των μελετών δεν βρήκε διαφορά στις τιμές αυχενικής διαφάνειας μεταξύ των IVF και των φυσικών κυήσεων. Δύο μελέτες, ωστόσο, έχουν αναφέρει ότι βρήκαν παχύτερη την αυχενική μοίρα μεταξύ των εμβρύων IVF/ICSI (*Maymon R. & Shulman A. 2004, Hui P.W. et al. 2005*), ενώ δύο άλλες μελέτες βρήκαν λεπτότερη την αυχενική μοίρα σε εγκυμοσύνες IVF/ICSI (*Gjerris A.C. et al. 2009a, 2009b, Engels M.A. et al. 2010*). Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν προφανείς βιολογικές εξηγήσεις για τις μεταβλητές τιμές της αυχενικής μοίρας σε κυήσεις IVF/ICSI και τα ευρήματα των διαφορετικών τιμών μπορεί να είναι τυχαία.

### Συνδυασμένος προγεννητικός έλεγχος σε μονήρεις κύηση

Ως συνέπεια του μειωμένου επιπέδου PAPP-A, το ψευδώς θετικό ποσοστό για συνδυασμένο προσυμπτωματικό έλεγχο σε εγκυμοσύνες IVF/ICSI έχει αυξηθεί από 4,7 σε 15,9% σε σύγκριση με 3,1 έως 8,6% σε ομάδες γυναικών με φυσική κύηση (*Maymon R. & Shulman A. 2004, Amor D.J. et al. 2009, Gjerris A.C. et al. 2009a, 2009b, Engels M.A. et al. 2010*). Αυτή η αύξηση μπορεί, σε κάποιο βαθμό, να εξηγηθεί από την υψηλότερη ηλικία της μητέρας μεταξύ των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI για να μείνουν έγκυες. Ωστόσο, ακόμη και σε μελέτες που χρησιμοποιούν μάρτυρες αντιστοίχισης ηλικίας και σε μελέτες που διορθώνουν την ηλικία της μητέρας, το ποσοστό ψευδώς θετικών αυξάνεται επίμονα μετά την IVF/ICSI (*Amor D.J. et al. 2009, (Gjerris A.C. et al. 2009a, 2009b, Engels M.A. et al. 2010)*). Έχει προταθεί ότι ο λόγος για τα χαμηλότερα επίπεδα PAPP-A είναι ο τεκμηριωμένος αυξημένος κίνδυνος δυσμενούς μαιευτικής έκβασης μεταξύ των κυήσεων IVF/ICSI, καθώς η αρνητική μαιευτική έκβαση αυτή καθεαυτή σχετίζεται με μειωμένη PAPP-A. Ωστόσο, οι *Engels M.A. et al. (2010)* απέκλεισε όλες τις περιπτώσεις με δυσμενή μαιευτική έκβαση και οι τιμές PAPP-A στις κυήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση παρέμειναν χαμηλές. Περαιτέρω, οι *Bender F. et al. (2010)* ανέλυσαν 110 IVF, 331 ICSI και 1431 εγκυμοσύνες μετά από φυσική σύλληψη για τη σχέση των δεικτών προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου και της μικρής ηλικίας κύησης και του αριθμού των εμβρύων που μεταφέρθηκαν. Σε αναλύσεις που περιλαμβάνουν μόνο νεογνά με βάρος γέννησης κατάλληλο για την ηλικία κύησης, οι τιμές PAPP-A παρέμειναν σημαντικά χαμηλότερες στις ομάδες εξωσωματικής γονιμοποίησης έναντι των φυσικών κυήσεων (*Bender F. et al. 2010*).

Για τις μονήρεις κυήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI, η χρήση του συνδυασμένου προγεννητικού ελέγχου πρώτου τριμήνου, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας της μητέρας, της εμβρυικής διαφάνειας και των βιοδεικτών, υποστηρίζεται από τα δεδομένα. Οι βιοδείκτες, ωστόσο, φαίνεται να αλλοιώνονται προκαλώντας υψηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών. Επομένως, είναι σκόπιμο να γίνει διόρθωση για τον τρόπο σύλληψης και, ως εκ τούτου, το μεγαλύτερο μέρος του λογισμικού υπολογιστών για τον υπολογισμό του προγεννητικού κινδύνου είναι προγραμματισμένο να διορθώνει την IVF/ICSI με έναν προκαθορισμένο συντελεστή διόρθωσης. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή καθώς η αιτιολογία της υπογονιμότητας, ο τρόπος θεραπείας και η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να προκαλέσουν διαφορετικές αλλαγές στους δείκτες προσυμπτωματικού ελέγχου.

## Έλεγχος πρώτου τριμήνου σε δίδυμες κήσεις μετά από IVF/ICSI

Σε δίδυμες κήσεις που συλλαμβάνονται με φυσικό τρόπο, περίπου το ένα τρίτο είναι μονοζυγωτικά και τα δύο τρίτα είναι διζυγωτικά. Τα διζυγωτικά δίδυμα είναι πάντα διχοριακά, ενώ περίπου ένα στα τέσσερα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι διχοριακά. Η ζυγωτικότητα σχετίζεται με το εμβρυϊκό DNA και καθορίζει εάν τα έμβρυα είναι σύμφωνα (και τα δύο επηρεάζονται) ή ασύμφωνα (μόνο ένα επηρεάζεται) για μια συγκεκριμένη ανωμαλία. Η χοριονικότητα, που αναφέρεται στον τύπο του πλακούντα, μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια με υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου που εξετάζει τον αριθμό των θέσεων του πλακούντα, το πάχος όπως μεμβράνης μεταξύ των δίδυμων (*Sepulveda W. et al. 1996, Lee Y.M. et al. 2006*). Η συντριπτική πλειοψηφία των δίδυμων κήσεων με εξωσωματική γονιμοποίηση είναι αποτέλεσμα μεταφοράς και εμφύτευσης δύο εμβρύων και ως εκ τούτου είναι διζυγωτικές και διχοριονικές (98-99%). Παρόλα αυτά, το ποσοστό μονοχοριονικών διδύμων εξακολουθεί να είναι υψηλότερο όπως κήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση σε σύγκριση με όπως φυσικές κήσεις (*Wenstrom K.D. et al. 1993*). Ειδικότερα, οι προηγμένες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ICSI, η υποβοηθούμενη εκκόλαψη και η καλλιέργεια βλαστοκύστης, αυξάνουν τον κίνδυνο μονοχοριακών διδύμων (*Skiadas C.C. et al. 2008*) με 10-15% κίνδυνο μονοχοριακής μονοαμνιακής κήσης (*Bermudez C. et al. 2002*).

Ο προγεννητικός έλεγχος των δίδυμων κήσεων IVF/ICSI αντιμετωπίζει δύο προβλήματα. Πρώτον, οι βιοχημικές δοκιμές σε διζυγωτικά δίδυμα περιορίζονται από την επίδραση κάλυψης του φυσιολογικού δίδυμου και τη δυσκολία αναγνώρισης του ανώμαλου διδύμου (*Maymon R. & Jauniaux E. 2002*). Το δεύτερο εμπόδιο είναι ότι τα επίπεδα βιοχημικών δεικτών διαφέρουν μεταξύ των IVF/ICSI και των κήσεων που έχουν συλληφθεί με φυσικό τρόπο.

### Βιοχημικοί δείκτες

Τα επίπεδα της PAPP-A και της ελεύθερης β-hCG κατά το πρώτο τρίμηνο είναι περίπου διπλάσια στις δίδυμες κήσεις σε σύγκριση με τις μονήρεις κήσεις (*Mashiach R. et al. 2004, Gonc A. et al. 2005, Wojdemann K.R. et al. 2006, Spencer K. et al. 2008, Zheng et al. M.M 2010*). Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι η χοριονικότητα δεν επηρέασε τα επίπεδα PAPP-A και β-hCG (*Niemimaa N. et al. 2002, Gonc A. et al. 2005, Wojdemann et al. 2006*). Ωστόσο, οι πιο πρόσφατες μελέτες, διαπίστωσαν ότι τόσο η PAPP-A όσο και η β-hCG εξαρτώνται

σημαντικά από τη χοριονικότητα, με την τελευταία μελέτη να περιλαμβάνει >5000 δίδυμες κυήσεις (*Linskens I.H. et al. 2009, Madsen H.N. et al. 2011*).

Μια φινλανδική μελέτη με 145 δίδυμες κυήσεις αποκάλυψε ότι σε δίδυμες κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης τα επίπεδα της β-hCG ήταν υψηλότερα από τις φυσικές δίδυμες κυήσεις, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στο επίπεδο AFP (*Raty R. et al. 2000*). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα υψηλότερα επίπεδα β-hCG σε δίδυμες κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο του συνδρόμου Down για να αποφευχθούν υψηλότερα ποσοστά ψευδώς θετικών (*Raty R. et al. 2000*). Μεταγενέστερες μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στους βιοδείκτες μεταξύ της εξωσωματικής γονιμοποίησης και των φυσικών δίδυμων κυήσεων (*Gonce A. et al. 2005, Linskens I.H. et al. 2009*). Ωστόσο, μια μεγαλύτερη μελέτη βρήκε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PAPP-A σε εγκυμοσύνες με εξωσωματική γονιμοποίηση, ενώ τα επίπεδα της β-hCG δεν επηρεάστηκαν από τον τρόπο σύλληψης (*Madsen H.N. et al. 2011*). Από την τρέχουσα βιβλιογραφία, είναι αβέβαιο πώς ο τρόπος σύλληψης επηρεάζει τα επίπεδα βιοχημικών δεικτών σε δίδυμες κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης.

#### Αυχενική διαφάνεια

Οι αναφορές έχουν δείξει ότι το ποσοστό ανίχνευσης για το σύνδρομο Down με τη χρήση της μητρικής ηλικίας και της αυχενικής διαφάνειας σε δίδυμες και μονήρεις κυήσεις είναι παρόμοιο, αν και με υψηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών σε δίδυμες κυήσεις (*Pandya P.P. et al. 1995, Sebire N.J. et al. 1996*). Σε δίδυμες κυήσεις που συλλαμβάνονται με φυσικό τρόπο, οι τιμές της αυχενικής διαφάνειας επηρεάζονται από τη χοριονικότητα, καθώς βρέθηκε αυξημένες τιμές στην αυχενική διαφάνεια των χρωμοσωμικά φυσιολογικά εμβρύων από μονοχοριονικές, σε σύγκριση με τις διχοριονικές κυήσεις (*Sebire P.P. et al. 1996, Monni G. et al. 2000*).

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, είναι δύσκολο να εξαχθεί κάποιο σταθερό συμπέρασμα για το πάχος της αυχενικής μοίρας σε δίδυμα από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σύγκριση με δίδυμα που έχουν συλληφθεί με φυσικό τρόπο. Αν και οι τιμές της αυχενικής διαφάνειας στα δίδυμα ζεύγη δεν είναι πλήρως ανεξάρτητες, η αυχενική διαφάνεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης προγεννητικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε δίδυμες κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης, εάν ληφθεί υπόψη και το πάχος της αυχενικής μοίρας του ετέρου δίδυμου.

### Συνδυασμένος προληπτικός έλεγχος σε δίδυμη κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον συνδυασμένο προσυμπτωματικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου σε δίδυμα που έχουν συλληφθεί με φυσικό τρόπο έναντι αυτών με εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι βιοχημικοί δείκτες προσυμπτωματικού ελέγχου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε δίδυμες κύσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης έως ότου είναι διαθέσιμοι αλγόριθμοι υπολογισμού κινδύνου που βασίζονται σε έναν αρκετά μεγάλο πληθυσμό εμβρύων με σύνδρομο Down σε δίδυμες κύσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μέχρι τότε, ο συνδυασμένος προληπτικός έλεγχος του πρώτου τριμήνου σε δίδυμες κύσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να βασίζεται στην ηλικία της μητέρας και στην αυχενική διαφάνεια.

### Μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (NIPT)

Μια άλλη επιλογή μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου είναι η εξέταση NIPT στην οποία εξετάζεται απευθείας το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (cfDNA) που εντοπίζεται στο μητρικό αίμα κατά τη διάρκεια της 9<sup>ης</sup>-10<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Με μία απλή λήψη μητρικού αίματος χωρίς να υπάρχει ο παραμικρός κίνδυνος για το έμβρυο, είναι δυνατός ο εντοπισμός των εμβρύων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ανευπλοειδιών στα χρωμοσώματα 21 (σύνδρομο Down), 18 (σύνδρομο Edwards), 13 (σύνδρομο Patau), X και Y, ανευπλοειδίες οι οποίες συνδέονται με σοβαρά γενετικά σύνδρομα. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση με μονήρη κύηση, σε δίδυμες κύσεις αλλά και σε μονήρεις κύσεις που έχουν επιτευχθεί με δότρια ωαρίου με σκοπό τον εντοπισμό των εμβρύων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ανευπλοειδιών σε όλα τα χρωμοσώματα 1-22, X και Y.

## **6.4 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση/έλεγχος (PGD/PGS)**

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση/έλεγχος αποτελούν από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, εξασφαλίζοντας την πρόβλεψη σοβαρών ασθενειών και τη γέννηση υγιών παιδιών πριν τη σύλληψη και την εγκυμοσύνη. Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των γονιδίων ή των χρωμοσωμάτων των εμβρύων, τα οποία δημιουργούνται μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) ή μικρογονιμοποίησης (ICSI) και πραγματοποιείται πριν την εμβρυομεταφορά στη μήτρα. Με τις συγκεκριμένες

μεθόδους διασφαλίζεται η μεταφορά των υγιών, μόνο, εμβρύων στη μήτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (*Simpson J.L. 2010, Lu L. et al. 2016*). Παράλληλα, αποτελούν εναλλακτική λύση στις τρέχουσες διαγνωστικές εξετάσεις μετά τη σύλληψη (π.χ. αμνιοπαρακέντηση ή δειγματοληψία χοριακών λαχνών), οι οποίες συχνά ακολουθούνται από τη δυσάρεστη απόφαση διακοπής της εγκυμοσύνης (σε περίπτωση που τα αποτελέσματα είναι δυσμενή) (*Akolekar R. et al. 2015, Greco E. et al. 2020*). Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση/έλεγχος δεν αντικαθιστά τον προγεννητικό έλεγχο και τις διαγνωστικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης. Η εσφαλμένη διάγνωση είναι δυνατή με τις PGD/PGS και συνιστάται επιβεβαιωτικές εξετάσεις.

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) είναι χρήσιμη σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό γενετικών διαταραχών. Συνιστάται σε ζευγάρια σε περιπτώσεις όπου ο ένας ή κι οι δύο γονείς φέρουν γονιδιακή μετάλλαξη ή χρωμοσωμική μετατόπιση (*Harper J.C. 2009, Harton G.L. 2011*).

Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (PGS) είναι ο έλεγχος των εμβρύων για την αποφυγή εγκυμοσύνης με χρωμοσωμιακή αριθμητική ανωμαλία (π.χ. τρισωμίες για τα χρωμοσώματα 13, 18 και 21) (*Keltz M.D. et al. 2013*). Είναι δεδομένο πως έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν μπορούν να εμφυτευθούν με επιτυχία, ή θα οδηγήσουν σε αποβολή ή σε μία παθολογική εγκυμοσύνη. Για το λόγο αυτό ο PGS είναι μια επιλογή που προσφέρεται σε ζευγάρια που έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν έμβρυα με αυτές τις ανωμαλίες, όπως αυτά όπου η γυναίκα είναι μεγάλης ηλικίας (πάνω από τα 38), ζευγάρια με επανειλημμένες αποβολές κι εκείνα με πολλές ανεπιτυχείς προσπάθειες εξωσωματικής, περιπτώσεις σοβαρού αντρικού παράγοντα και ανεξήγητη υπογονιμότητα (*Bianco K. et al. 2006, Stephenson M. & Kutteh W. 2007, Hassold T. & Hunt P. 2009, Kamel R.M. 2013, Franasiak J.M. et al. 2014*).

## 6.5 Αντιμετώπιση καταστάσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

### Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS)

Η συχνότητα εμφάνισης του OHSS ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών τύπων θεραπείας γονιμότητας, με θεραπείες που περιλαμβάνουν μεγαλύτερους βαθμούς διέγερσης των ωοθηκών να συνδέονται με υψηλότερη επίπτωση. Μετά τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση, το ήπιο OHSS έχει υπολογιστεί ότι επηρεάζει περίπου το ένα τρίτο των κύκλων, ενώ η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης μέτριου ή σοβαρού OHSS κυμαίνεται από 3,1% έως 8,0% (*Delvigne A. & Rozenberg S. 2002*). Το 2010, στοιχεία από 25 ευρωπαϊκές χώρες διαπίστωσαν ότι η συχνότητα νοσηλείας που προκαλείται από OHSS ήταν 0,3% (*Kurka M.S. et al. 2014*).

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης που προκαλείται από την εγκυμοσύνη και πρόωρου τοκετού σε εγκυμοσύνες που επιπλέκονται από σοβαρό OHSS (*Abramov Y. et al. 1998, Mathur R.S. & Jenkins J.M. 2000, Courbiere B. et al. 2011*). Επιπλέον, το OHSS είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, με τη συχνότητα θρόμβωσης να εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,7% και 10% (*Rova K. et al. 2012*). Η θρόμβωση σε γυναίκες με OHSS συχνά επηρεάζει τα άνω σημεία του σώματος ή/και το αρτηριακό σύστημα και οι γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα αρκετές εβδομάδες μετά την εμφανή υποχώρηση του OHSS. Η θρομβοπροφύλαξη συνιστάται για γυναίκες με σοβαρό OHSS ή άλλους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου και η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου (*RCOG, Green-top guideline No 5. 2016*).

### Προκαλούμενη από την εγκυμοσύνη υπέρταση και προεκλαμψία

Οι γυναίκες που μένουν έγκυες μέσω των τεχνικών ART θα πρέπει, όπως όλες οι γυναίκες, να έχουν αξιολόγηση κινδύνου μετά την επιτυχή σύλληψη. Σε όσες θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υπέρτασης ή προεκλαμψίας θα πρέπει να προσφέρεται χαμηλή δόση ασπιρίνης (75 mg) από τη 12η εβδομάδα κύησης έως τον τοκετό (*NICE guideline NG133, 2019*). Οι γυναίκες που θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας περιλαμβάνουν εκείνες με έναν σοβαρό παράγοντα κινδύνου ή περισσότερους από έναν μετρίου βαθμού παράγοντα κινδύνου (*NICE guideline NG133, 2019*). Σοβαροί παράγοντες κινδύνου είναι η

υπερτασική νόσος κατά την προηγούμενη εγκυμοσύνη, η χρόνια νεφρική νόσος, τα αυτοάνοσα νοσήματα, ο διαβήτης και η χρόνια υπέρταση. Οι μέτριοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την πρώτη εγκυμοσύνη, την ηλικία της μητέρας  $\geq 40$  ετών, το διάστημα εγκυμοσύνης  $>10$  έτη, τον ΔΜΣ  $>35$  kg/m<sup>2</sup>, το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας και την πολύδυμη κύηση.

Οι γυναίκες με οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, ανεξάρτητα από το αν πληρούν τα κριτήρια για θεραπεία, θα πρέπει επίσης να έχουν ένα σχέδιο για στενότερη παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου. για παράδειγμα, τουλάχιστον κάθε 3 εβδομάδες μεταξύ 24 και 32 εβδομάδων κύησης, αυξάνοντας σε κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια (*Action on Pre-eclampsia (APEC), 2004*). Αν και διατρέχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο, οι γυναίκες που μένουν έγκυες μέσω των τεχνικών ART δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υπέρτασης ή προεκλαμψίας. Ωστόσο, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι γυναίκες που απευθύνονται στις τεχνικές ART για να συλλάβουν μπορεί να είναι πιο πιθανό να έχουν έναν κύριο ή δύο μέτριους παράγοντες κινδύνου.

### Έκτοπη κύηση

Ο κίνδυνος έκτοπης εγκυμοσύνης μετά από τη χρήση των τεχνικών ART είναι περίπου 1,4% (*Santos-Ribeiro S. et al. 2016*). Πολλές κλινικές γονιμότητας, σε μια προσπάθεια να καθυσχύσουν τις γυναίκες (και τους συντρόφους τους) και να διαγνώσουν έγκαιρα τις επιπλοκές, συνηγορούν υπέρ ενός πρώιμου υπερηχογραφήματος για να επιβεβαιωθεί η θέση και η βιωσιμότητα της εγκυμοσύνης. Σε ασυμπτωματικές γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό έκτοπης εγκυμοσύνης, ο βέλτιστος χρόνος για αυτόν τον υπέρηχο είναι περίπου στις 7 εβδομάδες κύησης. (*Bottomley C. et al. 2009*). Απαιτείται προσεκτική υπερηχογραφική εξέταση των σαλπίγγων, ακόμη και με την παρουσία ενδομήτριας εγκυμοσύνης.

Η διαχείριση της έκτοπης εγκυμοσύνης περιλαμβάνει συντηρητικές, ιατρικές και χειρουργικές προσεγγίσεις και θα πρέπει να ακολουθεί τοπικά πρωτόκολλα με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές και να λαμβάνει υπόψη την προτίμηση της γυναίκας μετά από τεκμηριωμένη απόφαση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν εξετάζεται η χειρουργική αντιμετώπιση μιας σαλπιγγικής έκτοπης κύησης σε γυναίκες με ιστορικό παραγόντων μείωσης της γονιμότητας, η σαλπιγγεκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, λόγω των υψηλότερων ποσοστών ενδομήτριας εγκυμοσύνης που παρατηρούνται (*RCOG, Green-top guideline no. 21, 2016*). Ωστόσο, σε γυναίκες που βασίζονται στην ART για να συλλάβουν, οι σάλπιγγες είναι περιττές. Ως εκ τούτου, μια σαλπιγγεκτομή μπορεί στην πραγματικότητα να είναι προτιμότερη (ανάλογα



με την αιτία της υπογονιμότητας) επειδή εξαλείφει την πιθανότητα μιας επακόλουθης έκτοπης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με πιθανή μείωση του αποθέματος των ωοθηκών μετά από την χειρουργική επέμβαση των σαλπίγγων, αλλά αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι αυτές είναι αβάσιμες (*Rustamov O. et al. 2016*). Οι χειρουργοί πρέπει, ωστόσο, να προσπαθούν να αποφύγουν ακούσια βλάβη στη ωοθηκική αρτηρία κατά τη διάρκεια της σαλπινγεκτομής, ώστε να μην διαταράσσεται άσκοπα η παροχή αίματος στην ωοθήκη.

### Αποβολή

Το ποσοστό αποβολών μεταξύ των κυήσεων μετά από ART υπολογίζεται ότι είναι περίπου 15-20% (*Schieve L.A. 2003, Tummers P. et al. 2003*) και, όπως και οι φυσικές συλλήψεις, αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας (*Sunkara S.K. et al. 2014*). Η συγκεκριμένη αιτία της υπογονιμότητας μπορεί επίσης να επηρεάσει το ποσοστό αποβολών: γυναίκες με, για παράδειγμα, ορισμένες συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, (*Chan Y.Y. et al. 2011*) ινομώματα (*Klatsky P.C. et al. 2008*) και ορισμένες ενδοκρινικές διαταραχές έχουν υψηλότερα ποσοστά αποβολών (*Vissenberg R. et al. 2012*). Αν και οι γυναίκες που αποβάλλουν μετά από ART μπορούν γενικά να είναι σίγουροι ότι είναι πιο πιθανό να επιτύχουν ζωντανό τοκετό στους επόμενους κύκλους από ό,τι αν δεν είχαν συλλάβει ποτέ (*Cameron N.J. et al. 2017*). Όπως και στον γενικό πληθυσμό, ορισμένες γυναίκες που υποβάλλονται σε ART μπορεί επίσης να εμφανίσουν επαναλαμβανόμενες αποβολές. Συνεπώς, η διαχείριση των γυναικών με σποραδικές και επαναλαμβανόμενες αποβολές στον πληθυσμό ART δεν διαφέρει από αυτήν των γυναικών στο γενικό πληθυσμό (*NICE Clinical guideline CG154 2012, ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group 2017*).

### Φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την υποστήριξη της εγκυμοσύνης

Την τελευταία δεκαετία, έχουν εισαχθεί μια πληθώρα συμπληρωμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης, πολλά χωρίς ισχυρές ενδείξεις ότι αυξάνουν την πιθανότητα ενός ζωντανού τοκετού ή έχουν κάποιο πραγματικό όφελος όσον αφορά την υγεία και την ευημερία του παιδιού (*Harper J. et al. 2017, Bhandari H.M. et al. 2018*). Υπάρχουν πολυάριθμες

φαρμακολογικές παρεμβάσεις που υποτίθεται ότι βελτιώνουν τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης και γεννήσεων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART. Ωστόσο, για τα περισσότερα από αυτά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν τη χρήση τους. Μερικά από τα φάρμακα που συναντώνται πιο συχνά είναι η ασπιρίνη (Kaandorp S.P. et al. 2010), G-CSF (NT100) (Zeyneloglu H.B. & Onalan G. 2014), hCG (Morley L.C. et al. 2013), ηπαρίνη (de Jong P.G. et al. 2014), προγεστερόνη (van der Linden M. et al. 2015, Haas D.M. & Ramsey P.S. 2013, Wahabi H.A. et al. 2011) και στεροειδή (Tang A.W. et al. 2013). Οι μαιευτήρες μπορεί να συναντήσουν γυναίκες με αυτά (και άλλα) φάρμακα που συνταγογραφούνται από τους συναδέλφους τους στην αναπαραγωγική ιατρική για τα οποία δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη βάση στοιχείων. Σε αυτές τις καταστάσεις, συνίσταται η εξατομικευμένη προσέγγιση της κάθε ασθενούς και η κατά περιορισμό συνταγογράφηση τέτοιων σκευασμάτων έως ότου εξακριβωθεί το όφελος τους.

## 6.6 Θεραπεία Φλεβικής Θρομβοεμβολής

Η ART έχει αποδειχθεί ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο φλεβική θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης (Henriksson P. et al. 2013). Σε αντίθεση με την υπέρταση, την προεκλαμψία και το διαβήτη κύησης, η ART θεωρείται η ίδια παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής στην εγκυμοσύνη. Ωστόσο, ελλείψει άλλων παραγόντων κινδύνου, δεν απαιτείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Richardson A. et al. 2020). Η προφύλαξη συνιστάται από το πρώτο τρίμηνο και μετά εάν υπάρχουν τρεις επιπλέον παράγοντες κινδύνου και από την 28η εβδομάδα κύησης και μετά εάν υπάρχουν δύο επιπλέον παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>, ηλικία >35 ετών, ισοτιμία ≥ 3, κάπνισμα, ευρυαγγείες, ακινησία, οικογενειακό ιστορικό απρόκλητης ή προκληθείσας από οιστρογόνα φλεβικής θρομβοεμβολής σε συγγενή πρώτου βαθμού, θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου και πολύδυμη κύηση (Richardson A. et al. 2020). Προσωρινοί παράγοντες όπως το OHSS, η υπερέμεση, η αφυδάτωση, η χειρουργική επέμβαση, η συστηματική λοίμωξη, η ακινησία και τα ταξίδια μεγάλων αποστάσεων αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και θα πρέπει να ωθήσουν την έναρξη της θρομβοπροφύλαξης μέχρι να περάσει η περίοδος κινδύνου.

## 6.7 Θεραπεία για τον υποκλινικό θυρεοειδισμό

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός αλλά και ο κλινικός υποθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικό αντίκτυπο στην πορεία της εγκυμοσύνης και τη νευρολογική ανάπτυξη των παιδιών. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (Subclinical Hypothyroidism, SCH), που ορίζεται ως αυξημένα επίπεδα TSH με φυσιολογική ελεύθερη T4 (fT4), με συχνότητα 2-13,7% είναι η πιο κοινή διαταραχή του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια επίπεδα TSH μεγαλύτερα του 2,5 mIU/l στο πρώτο τρίμηνο συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο αποβολής ενώ αυτό είναι το όριο που προτείνεται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την TSH πριν τη σύλληψη (*ASRM, Practice Committee 2015*).

Οι αποδείξεις ότι η SCH προκαλεί δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης είναι ασυνεπείς και αντικρουόμενες. Πολλές, αλλά όχι όλες, μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν την επίδραση της SCH στα αποτελέσματα που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, τη συσχέτισαν με πολλαπλές ανεπιθύμητες εκβάσεις. Μια μετα-ανάλυση που ενσωμάτωσε 18 μελέτες κοόρτης διαπίστωσε ότι οι έγκυες γυναίκες με SCH χωρίς θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, αποκόλλησης πλακούντα, πρόωρης ρήξης των μεμβρανών και νεογνικού θανάτου σε σύγκριση με τις ευθυρεοειδείς γυναίκες (*Maraka S. et al. 2016*). Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν θεραπεία με λεβοθυροξίνη σε έγκυες γυναίκες με SCH (*De Groot L. et al. 2012, Lazarus J. et al. 2014*), αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι αυτή η προσέγγιση βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα (*Wiles K.S. et al. 2015*). Μια πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 5405 έγκυες γυναίκες με SCH έδειξε ότι, σε σύγκριση με γυναίκες με SCH που δεν έλαβαν θεραπεία, η θεραπεία με λεβοθυροξίνη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο αποβολής αλλά αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, GDM και προεκλαμψίας (*Maraka S. et al. 2017*). Μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη, που περιλάμβανε 677 έγκυες γυναίκες με διάγνωση SCH, έδειξε ότι η θεραπεία με λεβοθυροξίνη δεν είχε σημαντικά καλύτερα γνωστικά αποτελέσματα σε παιδιά στα 5 έτη παρακολούθησης. (*Casey B.M. et al. 2017*). Μια μικρή μελέτη που συμπεριέλαβε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ART, έδειξε ότι σε γυναίκες με SCH, η θεραπεία με λεβοθυροξίνη μείωσε τις αποβολές και αύξησε τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων, ενώ δεν επηρέασε τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης (*Kim C.H. et al. 2011*).

## 6.8 Προγραμματισμός Τοκετού

Ορισμένοι κλινικοί γιατροί πιστεύουν ότι λόγω των υψηλότερων ποσοστών θνησιγένειας που παρατηρούνται στις υποβοηθούμενες συλλήψεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πρόκληση τοκετού στο τέλος. Από τη μία πλευρά, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία ότι αυτή η πρακτική αυξάνει τις παρεμβάσεις όπως οι επείγουσες καισαρικές τομές (*Grobman W.A. et al. 2018*) και είναι πιθανό να μειώσει την περιγεννητική θνησιμότητα περιορίζοντας τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ως εκ τούτου τον κίνδυνο θανάτου του εμβρύου (*Rosenstein M.G. et al. 2012, Grobman W.A. et al. 2018*). Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρξε καμία δοκιμή που να υποδεικνύει ότι δεν μπορούν να επιτευχθούν εξίσου καλά αποτελέσματα μετά από βέλτιστη επιτήρηση, εντοπισμό παραγόντων κινδύνου και πρόκληση τοκετού, εάν η εγκυμοσύνη εξελιχθεί σε διάστημα 41 εβδομάδων.

Η εκλεκτική καισαρική τομή είναι πιο συχνή σε υποβοηθούμενη σύλληψη (*Koudstaal J. et al. 2000*). Ωστόσο, το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας της Αγγλίας, υποστηρίζει την ικανότητα όλων των γυναικών να επιλέγουν τον τρόπο τοκετού για τον εαυτό τους και υποστηρίζει την παραπομπή σε εναλλακτικό κλινικό ιατρό εάν ο μαιευτήρας αισθάνεται ανίκανος να υποστηρίξει ένα συγκεκριμένο αίτημα (*NICE Clinical guideline CG132, 2011*).

## 6.9 Ψυχοκοινωνική φροντίδα και συμβουλευτική

Για τις γυναίκες και τους συντρόφους τους, η σύλληψη, η εγκυμοσύνη, η διαδικασία γέννησης και η μετάβαση στη γονεϊκότητα αποτελούν μια πολύ σημαντική και με έντονη σημασία περίοδο. Για τους περισσότερους, η εγκυμοσύνη θα συμβεί όταν έχει προγραμματιστεί, αλλά η ακούσια έλλειψη τέκνου είναι μια πραγματικότητα που θεωρείται ψυχολογικά αγχωτική για τα περισσότερα ζευγάρια. Ορισμένοι μελετητές έχουν μάλιστα υποστηρίξει ότι τα συμπτώματα αυτού του στρες είναι παρόμοια με εκείνα που σχετίζονται με άλλες σοβαρές ιατρικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος (*Johansson M. et al. 2010*). Συχνά θεωρείται ότι η εγκυμοσύνη και η γονεϊκότητα μετά από θεραπεία υπογονιμότητας με χρήση τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν είναι προβληματικές και ευχάριστες, ωστόσο οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν είναι ακίνδυνες και η έρευνα σε αυτόν τον τομέα υπογραμμίζει τις ανεκπλήρωτες ψυχοκοινωνικές ανάγκες των γυναικών και των συντρόφων τους μετά από επιτυχημένη θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καθώς κάνουν τη μετάβαση στη γονεϊκότητα (*Hammarberg K. et al. 2008, French L.R. et al. 2015, Lehto S. et al. 2019*).

Οι γυναίκες μπορεί να βιώσουν αντιφατικά συναισθήματα μετά τη μετάβαση από την υπογονιμότητα στην εγκυμοσύνη. Τρία άρθρα αποκάλυψαν ότι οι γυναίκες αυτές βίωσαν μια πολυπλοκότητα ανάμεικτων συναισθημάτων, όπως ενθουσιασμό και χαρά έναντι αβεβαιότητας και φόβου (*Ranjbar F. et al. 2015, Warmelink J.C. et al. 2016, Huang M.Z. et al. 2019a*). Για τη μείωση της ψυχολογικής πίεσης, η ομαδική και οικογενειακή ψυχολογική συμβουλευτική θεραπεία ή ατομικές προσαρμοσμένες ή βασισμένες στο διαδίκτυο ψυχολογικές παρεμβάσεις μπορεί να βοηθήσουν (*Lehto S. et al. 2019, Huang M.Z. et al. 2019b*). Το προσωπικό γονιμότητας θα πρέπει να παραπέμπει ή να προσφέρει πρόσθετη ψυχοκοινωνική φροντίδα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εάν βιώσουν ψυχοκοινωνική δυσφορία ή προβλήματα ή να συζητήσει τις ανησυχίες τους σχετικά με την εγκυμοσύνη (*Gameiro S. et al. 2015, Allan H.T. et al. 2021*). Επιπλέον, θα πρέπει να παρέχει περισσότερες ευκαιρίες στις γυναίκες που απευθύνονται στις τεχνικές ART να συζητήσουν το άγχος τους ή τα κενά που έχουν από την εμπειρία της φροντίδας τους. Για να υποστηρίξουν τις γυναίκες ART στην έκφραση των συναισθημάτων τους, πρέπει να έχουν την αίσθηση ότι γίνονται κατανοητές και αποδεκτές. Ως εκ τούτου, συνίσταται από το προσωπικό γονιμότητας να αναγνωρίζουν με έμφαση τα συναισθήματα των γυναικών αυτών, να σέβονται τις επιθυμίες τους και να ρωτούν για το ιστορικό υπογονιμότητάς τους και συγκεκριμένα να ρωτούν τις γυναίκες ποιες είναι οι ανάγκες τους, για παράδειγμα σε σχέδια τοκετού (*Jolles M.W. et al.*

2019). Συνεπώς, το προσωπικό γονιμότητας πρέπει να είναι σε θέση να παρέχει πρόσθετη υποστήριξη και φροντίδα στις γυναίκες που απευθύνονται στις τεχνικές ART για να μπορέσουν αυτές οι γυναίκες να επιτύχουν μια ικανοποιητική εμπειρία σε αυτό το νέο στάδιο της ζωής τους.

## 7. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 146 άρθρα, με έμφαση στα σχέδια φροντίδας, τους κινδύνους της ART, τον προσυμπτωματικό έλεγχο σε έγκυες γυναίκες, τη φροντίδα γυναικών με παθήσεις ειδικές για τις έγκυες που χρησιμοποιούν ART και την ψυχοκοινωνική συμβουλευτική για όσες χρησιμοποιούν τις τεχνικές ART. Οι συστάσεις εντός αυτών των μελετών βασίζονταν συχνά σε μελέτες παρατήρησης και γνώμες εμπειρογνομόνων. Πολλές από τις συστάσεις υποδείχθηκε ότι είναι οι ίδιες με τη φροντίδα που προτείνεται για τις γυναίκες που συλλαμβάνουν αυθόρμητα. Αυτό οφειλόταν είτε σε έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων ειδικά για γυναίκες που συνέλαβαν με ART, αντικρουόμενα στοιχεία, είτε επειδή τα στοιχεία έδειχναν ότι υπήρχε μικρή ή καθόλου διαφορά μεταξύ αυτών των γυναικών.

Μία από τις κύριες διαφορές φροντίδας για τις γυναίκες που έμειναν έγκυες χρησιμοποιώντας ART (σε σχέση με εκείνες που συλλαμβάνουν αυθόρμητα) ήταν για εκείνες που έμειναν έγκυες με IVF-ICSI, λόγω υψηλότερου κινδύνου γενετικών ανωμαλιών. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται έλεγχος προγεννητικής διάγνωσης. Επιπλέον, υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι οι πολύδυμες κυήσεις συμβάλλουν σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου, τοκετούς και φτωχότερα αποτελέσματα. Αυτές οι εγκυμοσύνες θα πρέπει να αποφεύγονται και, εάν συμβούν, θα πρέπει να συζητηθεί η επιλογή της επιλεκτικής μείωσης, συμπεριλαμβανομένων των συναισθημάτων που σχετίζονται με αυτό και της πιθανότητας απώλειας ολόκληρης της εγκυμοσύνης. Ένα κοινό θέμα σε πολλές από τις οδηγίες φροντίδας ήταν η ανάγκη για συμβουλευτική πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πολλές από τις αποφάσεις που πρόκειται να ληφθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ART θα πρέπει να συζητηθούν με ειδικευμένους επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. πολύδυμες κυήσεις), των κινδύνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (π.χ. προεκλαμψία), τοκετούς υψηλότερου κινδύνου (π.χ. αιμορραγία μετά τον τοκετό), και τον κίνδυνο για το μωρό (π.χ. χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρος τοκετός). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν περιεγράφηκαν όλες οι μέθοδοι ART στο σύνολο των συμπεριλαμβανόμενων μελετών που αφορούν τις κλινικές πρακτικές φροντίδας των γυναικών που θα συλλάβουν με ART (π.χ. καμία ειδική αναφορά για παρένθετες μητέρες). Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστούν διαφορετικές επιλογές φροντίδας ανάλογα με τους διαφορετικούς τύπους ART, καθώς ορισμένες τεχνικές συνδέονται με πρόσθετους κινδύνους.

## 8. Συμπεράσματα

Η εξωσωματική γονιμοποίηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αρκετές δυσμενείς μητρικές και περιγεννητικές εκβάσεις. Ωστόσο, τα στοιχεία είναι περιορισμένα σχετικά με το εάν οι ειδικοί προληπτικοί έλεγχοι, διαγνωστικές ή προληπτικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτρέπουν ή μειώνουν τέτοιους κινδύνους. Ειδικά τεχνικά χαρακτηριστικά της εξωσωματικής γονιμοποίησης (π.χ. εάν ο κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν φυσικός ή διεγερμένος, ο τύπος της PGT που εκτελέστηκε, εάν τα έμβρυα που μεταφέρθηκαν ήταν φρέσκα ή κατεψυγμένα και εάν έγινε ICSI ή συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση), εκτός από την παρουσία υποκείμενης υπογονιμότητας, επηρεάζουν τους κινδύνους για ανεπιθύμητες κλινικές εκβάσεις. Επομένως, η εξατομίκευση της φροντίδας μπορεί να είναι ιδανική για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων.

Αν και η ποιότητα των περισσότερων πρακτικών φροντίδας που συμπεριλήφθηκαν θεωρήθηκε ότι απαιτεί τροποποιήσεις (π.χ. παροχή πρόσθετων λεπτομερειών μεθοδολογίας), συνιστάται στις γυναίκες που συλλαμβάνουν με χρήση ART να ακολουθούνται από πάροχους υγειονομικής περίθαλψης με εξειδίκευση σε αυτό το πληθυσμό γυναικών. Θα πρέπει να υπάρχει καλή επικοινωνία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και των γυναικών που έχουν συλλάβει μέσω των τεχνικών ART. Αυτό θα πρέπει να υποστηρίζεται από τεκμηριωμένες, οπτικοακουστικές πληροφορίες προσαρμοσμένες στις ανάγκες της γυναίκας. Επιπλέον, συνιστάται στις γυναίκες που συλλαμβάνουν με χρήση των τεχνικών ART να τους προσφέρεται κατάλληλος έλεγχος και διαγνωστικά τεστ και να έχουν πρόσβαση σε ψυχοκοινωνική συμβουλευτική καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Η φροντίδα μιας εγκύου ασθενή απαιτεί συντονισμό μεταξύ μιας διεπαγγελματικής ομάδας που αποτελείται από γιατρούς, νοσηλευτές, φαρμακοποιούς και άλλους επαγγελματίες υγείας. Δεν είναι κάθε παράπονο στην εγκυμοσύνη επείγουσα μαιευτική ανάγκη. Ωστόσο, συνειδητοποιώντας ότι οι επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν, η έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση είναι δικαιολογημένη για να διασφαλιστεί το επιθυμητό αποτέλεσμα ενός υγιούς μωρού και μιας υγιούς μητέρας.



## 9. Βιβλιογραφία

1. Abebe M.S., Afework M., Abaynew Y. (2020). Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertil Res Pract*, 6(20):1-11.
2. Abramov Y., Elchalal U, Schenker J.G. (1998). Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril*, 70(6):1070-1076.
3. Action on Pre-eclampsia (APEC), (2004). PRECOG: the pre-eclampsia community guideline. Evesham.
4. Adamson D. & Baker V. (2004). Multiple births from assisted reproductive technologies: A challenge that must be met. *Fertility and Sterility*, 81(3):517-522.
5. Aiken C. & Brockelsby J. (2014). Fetal and maternal consequences of pregnancies conceived using ART. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 25:281-294.
6. Akolekar R., Beta J., Picciarelli G., Ogilvie C., D'Antonio F. (2015). Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(1):16-26.
7. Allahbadia G.N. (2017). Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynaecol India*, 67(6):385-392.
8. Allan H.T., van den Akker O., Culley L., Mounce G., Odelius A., Symon A. (2021). An integrative literature review of psychosocial factors in the transition to parenthood following non-donor-assisted reproduction compared with spontaneously conceiving couples. *Hum Fertil*, 24(4):249-266.
9. Almasi-Hashiani A., Omani-Samani R., Mohammadi M., Amini P., Navid B., Alizadeh A., Morasae E.K., Maroufizadeh S. (2019). Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 19:149.
10. Almog B., Al-Shalaty J., Sheizaf B., Shehata F., Son W.Y., Tan S.L., Tulandi T. (2011). Difference between serum beta-human chorionic gonadotropin levels in pregnancies after in vitro maturation and in vitro fertilization treatments, *Fertil Steril*, 95(1):85-88.
11. Amor D.J., Xu J.X., Halliday J.L., Francis I., Healy D.L., Breheny S., Baker H.W., Jaques A.M. (2009). Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading

to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome, *Hum Reprod*, 24(6):1330-1338.

12. Anckaert E., Schiettecatte J., Sleurs E., Devroey P., Smits J. (2008). First trimester screening for Down's syndrome after assisted reproductive technology: non-male factor infertility is associated with elevated free beta-human chorionic gonadotropin levels at 10–14 weeks of gestation, *Fertil Steril*, 90(4):1206-1210.
13. Ashrafi M., Gosili R., Hosseini R., Arabipoor A., Ahmadi J., Chehrazi M. (2014). Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 176:149-152.
14. ASRM, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*, 104(3):545-553.
15. Ayeleke R.O., Asseler J.D., Cohlen B.J., Veltman-Verhulst S.M. (2020). Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020(3):CD001838.
16. Bar-Hava I., Yitzhak M., Krissi H., Shohat M., Shalev J., Czitron B., Ben-Rafael Z., Orvieto R. (2001). Triple-test screening in in vitro fertilization pregnancies, *J Assist Reprod Genet*, 18(4):226-229.
17. Barile J.P., Reeve B.B., Smith A.W., Zack M.M, Mitchell S.A, Kobau R., Cella D.F, Luncheon C., Thompson W.W. (2013). Monitoring population health for Healthy People 2020: evaluation of the NIH PROMIS(R) Global Health, CDC Healthy Days, and satisfaction with life instruments. *Qual Life Res*. 22:1201–1211.
18. Barkai G., Goldman B., Ries L., Chaki R., Dor J., Cuckle H. (1996). Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction, *Prenat Diagn*, 16:1111-1114.
19. Bender F., Hecken J., Reinsberg J., Berg C., van der Ven H., Gembruch U., Geipel A. (2010). Altered first-trimester screening markers after IVF/ICSI: no relationship with small-for-gestational-age and number of embryos transferred, *Reprod Biomed Online*, 20(4):516-522.
20. Bermudez C., Becerra C.H., Bornick P.W., Allen M.H., Arroyo J., Quintero R.A. (2002). Placental types and twin-twin transfusion syndrome, *Am J Obstet Gynecol*, 187(2):489-494.

21. Berntsen S. & Pinborg A. (2018). Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Res*, 110(8):630-643.
22. Bhandari H.M., Choudhary M.K., Stewart J.A. (2018). Complications of assisted reproductive technology treatment and the factors influencing reproductive outcome. *Obstet Gynaecol*, 20(3):177-186.
23. Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L., Davis R., Norton M.E. (2006). History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*, 107:1098-1102.
24. Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*, 22(6):1506-1512.
25. Boivin J., Takefman J., Braverman A. (2011). The fertility quality of life (FertiQoL) tool: Development and general psychometric properties. *Hum. Reprod*, 26:2084-91.
26. Bosdou J.K., Anagnostis P., Goulis D.G., Lainas G.T., Tarlatzis B.C., Grimbizis G.F., Kolibianakis E.F. (2020). Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 26:514-544.
27. Bottomley C., Van Belle V., Mukri F., Kirk E., Van Huffel S., Timmerman D., Bourne T. (2009). The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. *Hum Reprod*, 24(8):1811-1817.
28. Bowling. A. (2005). *Measuring Health: A review quality of life measurement scales*. 3rd edition, Open University Press.
29. Cameron N.J., Bhattacharya S., Bhattacharya S., McLernon D.J. (2017). Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. *Hum Reprod*, 32(11):2287-2297.
30. Casanova C., Bellver J., Garrido N., Lara C., Pellicer A., Serra V. (2011). First trimester screening for Downs syndrome in natural versus assisted conception, Annual Meeting of ESHRE Abstract July.
31. Casey B.M., Thom E.A., Peaceman A.M., Varner M.W., Sorokin Y., Hirtz D.G., Reddy U.M., Wapner R.J. Thorp J.M., et al. (2017). Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*, 376:815-25.
32. Castillo C.M., Johnstone E.D., Horne G., Falconer D.A., Troup S.T., Cutting R., Sharma V., Brison D.R., Roberts S.T. (2020). Associations of IVF singleton

- birthweight and gestation with clinical treatment and laboratory factors: a multicentre cohort study. *Hum Reprod*, 35(12):2860-2870.
33. Cavoretto P., Candiani M., Giorgione V., Inversetti A., Abu-Saba M.M., Tiberio F., Sigismondi C., Farina A. (2018). Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51:43-53.
  34. Centers for Disease Control and Prevention. (2000). *Measuring Healthy Days: Population assessment of health-related quality of life*. Atlanta, Georgia: CDC.
  35. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Tan A., Thornton J.G., Coomarasamy A., Raine-Fenning N.J. (2011). Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(4):371-382.
  36. Chang H.Y., Hwu W.L., Chen C.H., Hou C.Y., Cheng W. (2020). Children Conceived by Assisted Reproductive Technology Prone to Low Birth Weight, Preterm Birth, and Birth Defects: A Cohort Review of More Than 50,000 Live Births during 2011-2017 in Taiwan. *Front. Pediatrics*, 8:1-5.
  37. Chaveeva P., Carbone I.F., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H. (2011). Contribution of Method of Conception on Pregnancy Outcome after the 11-13 Weeks Scan. *Fetal diagn. Ther*, 30: 9-22.
  38. Chi H.J., Park I.H., Sun H.G., Kim J.W., Lee K.H. (2016). Psychological distress and fertility quality of life (FertiQoL) in infertile Korean women: The first validation study of Korean FertiQoL. *Clin. Exp. Reprod. Med*, 43:174-180.
  39. Chimbatata N.B. & Malimba C. (2016). Infertility in Sub-Saharan Africa: a Woman's issue for how long? A qualitative review of literature. *Open J Soc Sci*, 4:96-102.
  40. Choe J. & Shanks A.L. (2022). In Vitro Fertilization. *StatPearls (Internet)* September 5.
  41. Cochrane E., Pando C., Kirschen G.W., Soucier D., Fuchs A., Garry D.J. (2020). Assisted Reproductive Technologies (ART) and Placental Abnormalities. *J. Perinat. Med*: 48:825-828.
  42. Cortessis V.K., Azadian M., Buxbaum J., Sanogo F., Song A.Y., Sriprasert I., Wei P.C., Yu J., Chung K., Siegmund K.D. (2018). Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet*, 35:(6)943-952.
  43. Courbiere B., Oborski V., Braunstein D., Desparoir A., Noizet A., Gamberre M. (2011). Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for

- ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril*, 95(5):1629-1632.
44. Dar S., Librach C.L., Gunby J., Bissonnette F., Cowan L. (2013). Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod*, 28:924-928.
  45. Darwiche J, Maillard F, Germond M, Favez N, Lancaster D, de Roten Y, et al. The transition of care from fertility specialists to obstetricians: maternal adjustment and postpartum depressive symptoms. *Women's health (London, England)* 2013;9(1):109–118.
  46. Darwiche J., Maillard F., Germond M., Favez N., Lancaster D., de Roten Y., Guex P., Despland J.N. (2013). The transition of care from fertility specialists to obstetricians: maternal adjustment and postpartum depressive symptoms. *Women's health (London, England)*, 9(1):109-118.
  47. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P., Priest K., Scott H., Haan E.A., Chan A. (2012). Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 366(19):1803-1813.
  48. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T, Scaravelli G., Smeenk J., Vidakovic S., Goossens V. (2018). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)*Hum Reprod*, 33(9):1586-1601.
  49. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., Amino N., Barbour L., Cobin R.H., Eastman C.J., Lazarus J.H., Luton D., Mandel S.J. et al. (2012). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(8):2543-2565.
  50. de Jong P.G., Kaandorp S., Di Nisio M., Goddijn M., Middeldorp S. (2014). Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*, (7):CD004734.
  51. Dembinska A. (2015). Partnership relations in infertility treatment. *Med. Ogolna Nauk. Zdrowiu*, 21:174-180.
  52. Donjacour A., Liu X., Lin W., Simbulan R., Rinaudo P.F. (2014). In vitro fertilization affects growth and glucose metabolism in a sex-specific manner in an outbred mouse model. *Biol Reprod*, 90(4):80.

53. Donzelli G., Carnesecchi G., Amador C., Di Tommaso M., Filippi L., Caporali R., Codullo V., Ricciari V., Valesini G., et al. (2015). Fetal Programming and Systemic Sclerosis. *Am. J. Obstetrics Gynecol*, 213(6): 839.e1-8.
54. Emperaire J.C., Ruffie A., Audebert A.J. (1992). Ovulation induction by endogenous LH released by the administration of an LHRH agonist after follicular stimulation for in vitro fertilization. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 21(5):489-494.
55. Engels M.A., Kooij M., Schats R., Twisk J.W., Blankenstein M.A., van Vugt J.M. (2010). First-trimester serum marker distribution in singleton pregnancies conceived with assisted reproduction, *Prenat Diagn*, 30(4):372-377.
56. ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology (2017). Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. Grimbergen.
57. Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H., Werner M.D., Upham K.M., Treff N.R. (2014). The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*, 101:656-663.
58. French D.B., Sabanegh E.S., Goldfarb J., Desai N. (2010). Does severe teratozoospermia affect blastocyst formation, live birth rate, and other clinical outcome parameters in ICSI cycles?. *Fertil Steril*, 93(4):1097-1103.
59. French L.R., Sharp D.J., Turner K.M. (2015). Antenatal needs of couples following fertility treatment: a qualitative study in primary care. *Br J Gen Pract*, 65(638):e570-e577.
60. Gameiro S., Boivin J., Dancet E., de Klerk C., Emery M., Lewis-Jones C., Thorn P., et al. (2015). ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Human reproduction (Oxford, England)*, 30(11):2476-2485.
61. Ghisoni L., Ferrazzi E., Castagna C., Levi Setti P.E., Masini A.C., Pigni A.U. (2003). Prenatal diagnosis after ART success: the role of early combined screening tests in counselling pregnant patients, *Placenta*, 24(2):99-103.
62. Giorgione V., Parazzini F., Fesslova V., Cipriani S., Candiani M., Inversetti A., Sigismondi C., Tiberio F., Cavoretto P. (2018). Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51(1):33-42.

63. Gjerris A.C., Loft A., Pinborg A., Christiansen M., Tabor A. (2009a). First-trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33(1):8-17.
64. Gjerris A.C., Loft A., Pinborg A., Christiansen M., Tabor A. (2009b). The effect of a 'vanishing twin' on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for Down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology, *Hum Reprod*, 24(1):55-62.
65. Glatthorn H.N., Sauer M.V., Brandt J.S., Ananth C.V. (2021). Infertility Treatment and the Risk of Small for Gestational Age Births: A Population-Based Study in the United States. *F&S Rep*, 2:413-420.
66. Gonce A., Borrell A., Fortuny A., Casals E., Martinez M.A., Mercade I., Cararach V., Vanrell J.A. (2005). First-trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement?, *Prenat Diagn*, 25 (12):1156-1161.
67. Greco E., Litwicka K., Minasi M.G., Cursio E., Greco P.F., Barillari P. (2020). Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. *Int J Mol Sci*, 21(12):4381.
68. Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M., Tita A.T.N., Silver R.M., Mallett G., et al. (2018). Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*, 379(6):513-523.
69. Gui J., Ling Z., Hou X., Fan Y., Xie K., Shen R. (2020). In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta* 89:50-57.
70. Haas D.M. & Ramsey P.S. (2013). Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, (10):CD003511.
71. Hammarberg K., Fisher J.R., Wynter K. (2008). Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception: a systematic review. *Hum. Reprod*,14(5):395-414.
72. Hansen M., Kurinczuk J.J., De Klerk N., Burton P., Bower C. (2012). Assisted Reproductive Technology and Major Birth Defects in Western Australia. *Obstetrics Gynecol*,120:852-863.
73. Hargreave M., Jensen A., Toender A., Andersen K.K., Kjaer S.K. (2013). Fertility Treatment and Childhood Cancer Risk: a Systematic Meta-Analysis. *Fertil. Steril*, 100(1):150-161.

74. Harper J., Jackson E., Sermon K., Aitken R.J., Harbottle S., Mocanu E., et al. (2017). Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for 'add-on' interventions? *Hum Reprod*, 32(3):485-491.
75. Harper J.C. (2009). *Preimplantation genetic diagnosis. 2.* Cambridge: Cambridge University Press, Viii, p.294.
76. Harton G.L., Rycke M.D., Fiorentino F., Moutou C., SenGupta S., Traeger-Synodinos J., Harper J.C. (2011). ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod*, 26(1):33-40.
77. Hassold T. & Hunt P. (2009). Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: What we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr*, 21:703-708.
78. Henriksson P., Westerlund E., Wallen H., Brandt L., Hovatta O., Ekblom A. (2013). Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*, 346:e8632.
79. Ho V.N., Braam S.C., Pham T.D., Mol B.W., Vuong L.N. (2019). The effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilization in women with a high antral follicle count. *Hum Reprod*, 34(6):1055-1064.
80. Ho V.N., Pham T.D., Le A.H., Ho T.M., Vuong L.N. (2018). Live birth rate after human chorionic gonadotropin priming in vitro maturation in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*, 11(1):70.
81. Hoyos L.R. & Ory S.J. (2021). The Influence of Assisted Reproductive Technologies on Obstetric and Perinatal Outcomes: the Chicken, the Egg, or Both? *Fertil. Steril*, 115(4):884-885.
82. Huang M.Z., Kao C.H., Lin K.C., Hwang J.L., Puthussery S., Gau M.L. (2019b) Psychological health of women who have conceived using assisted reproductive technology in Taiwan: findings from a longitudinal study. *BMC Women's Health*, 19(1):97.
83. Huang M.Z., Sun Y.C., Gau M.L., Puthussery S., Kao C.H. (2019a). First-time mothers' experiences of pregnancy and birth following assisted reproductive technology treatment in Taiwan. *J Health Popul Nutr*, 38(1):10.
84. Hui P.W., Tang M.H., Lam Y.H., Yeung W.S., Ng E.H., Ho P.C. (2005). Nuchal translucency in pregnancies conceived after assisted reproduction technology, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25(3):234-238.



85. Hunt S.M., McEwen J., McKenna S.P. (1985). Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 35(273):185-188.
86. Hwang S.S., Dukhovny D., Gopal D., Cabral H., Missmer S., Diop H., Declercq E., Stern J.E. (2018). Health of Infants after ART-Treated, Subfertile, and Fertile Deliveries. *Pediatrics*, 142(2):e20174069.
87. Inhorn M.C. & Patrizio P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*, 21(4):411-426.
88. Johansson M., Adolfsson A., Berg M., Francis J., Hogstrom L., Janson P.O., Sogn J., Hellstrom A. (2010). Gender perspective on quality of life, comparison between groups 4–5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment. *Acta Obstet Gynecol*, 89(5):683-691.
89. Jolles M.W., de Vries M., Hollander M.H., van Dillen J. (2019). Prevalence, characteristics, and satisfaction of women with a birth plan in The Netherlands. *Birth*, 46(4):686-692.
90. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A., Hutten B.A., Verhoeve H.R., Hamulyak K., et al. (2010). Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*, 362:1586-1596.
91. Kamel R.M. (2013). Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown. *Journal of Reproduction and Infertility*, 14(3):96-109.
92. Karabulut A., Ozkan S., Oguz N. (2013). Predictors of fertility quality of life (FertiQoL) in infertile women: Analysis of confounding factors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*, 170:193-197.
93. Karami M., Jenabi E., Fereidooni B. (2019). The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis [published correction appears in. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 32:4191.
94. Keltz M.D., Vega M., Sirota I., Lederman M., Moshier E.L., Gonzales E., Stein D. (2013). Preimplantation genetic screening (PGS) with comparative genomic hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages. *J Assist Reprod Genet*, 30(10):1333-1339.

95. Keramat A., Masoumi S.Z., Mousavi S.A., Poorolajal J., Shobeiri F., Hazavehie S.M. (2014). Quality of life and its related factors in infertile couples. *J. Res. Health Sci*, 14:57-63.
96. Kim C.H., Ahn J.W., Kang S.P., Kim S.H., Chae H.D., Kang B.M. (2011). Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 95(5):1650-4.
97. Kind P. (2001). Measuring quality of life in evaluating clinical interventions: an overview. *Annals of Medicine*, 33(5):323-327.
98. Kirkegaard I., Petersen O.B., Ulbjerg N., Topping N. (2008). Improved performance of first-trimester combined screening for trisomy 21 with the double test taken before a gestational age of 10 weeks, *Prenat Diagn*, 28(9):839-844.
99. Kissin D.M., Denise J.J., Wanda D. (2014). Barfield, monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *New England Journal of Medicine*, 371(1):91-93.
100. Klatsky P.C., Tran N.D., Caughey A.B., Fujimoto V.Y. (2008). Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 198(4):357-366.
101. Kop P.A., Mochtar M.H., O'Brien P.A., Veen F., Wely M. (2018). Intrauterine insemination versus intracervical insemination in donor sperm treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1):CD000317.
102. Kornas-Biela D. (1999). *Oblicza Macierzynstwa*. Wyd. KUL, Lublin, Poland.
103. Koudstaal J., Braat D.D., Bruinse H.W., Naaktgeboren N., Vermeiden J.P., Visser G.H. (2000). Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*, 15:1819-1925.
104. Kupka M.S., Ferraretti A.P., de Mouzon J., Erb K., D'Hooghe T., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V., Strohmer H., et al. (2014). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE dagger. *Hum Reprod*, 29(10):2099-2113.
105. Lambert-Messerlian G., Dugoff L., Vidaver J., Canick J.A., Malone F.D., Ball R.H., Comstock C.H., Nyberg D.A., Saase G., Eddleman K., et al. (2006). First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): a FASTER trial study, *Prenatal Diagn*, 26:672-678.

106. Laupacis A., Muirhead N., Keown P., Wong C. (1992). A disease-specific questionnaire for assessing quality of life in patients on hemodialysis. *Nephron*, 60(3):302-306.
107. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. (2014). 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*, 3(2):76-94.
108. Ledger W.L. (2009). Demographics of infertility. *Reprod Biomed Online*, 18(2):11-14.
109. Lee Y.M., Cleary-Goldman J., Thaker H.M., Simpson L.L. (2006). Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity, *Am J Obstet Gynecol*, 195(3):863-867.
110. Lehto S., Sevon E., Ronka A., Laakso M.L. (2019). Narrative study of the significance of infertility and its treatment for maternal identity. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 48(4):445-455.
111. Lepine S., McDowell S., Searle L.M., Kroon B., Glujovsky D., Yazdani A. (2019). Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7):CD010461.
112. Levi-Setti P.E. & Patrizio P. (2018). Assisted Reproductive Technologies (ART) and Childhood Cancer: Is the Risk Real? *J Assist Reprod Genet*, 35(10): 1773-1775.
113. Li Z., Wang Y.A., Ledger W., Edgar D.H., Sullivan E.A. (2014). Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod*, 29(12):2794-2801.
114. Liao A.W., Heath V., Kametas N., Spencer K., Nicolaides K.H. (2001). First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction, *Hum Reprod*, 16(7):1501-1504.
115. Licht P., Neuwinger J., Fischer O., Siebzehrubl E., Wildt L. (2002). VEGF plasma pattern in ovulation induction: evidence for an episodic secretion and lack of immediate effect of hCG. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*, 110(3):130-133.
116. Linskens I.H., Spreeuwenberg M.D., Blankenstein M.A., van Vugt J.M. (2009). Early first-trimester free beta-hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins, *Prenat Diagn*, 29(1):74-78.

117. Lu L., Bo L.V., Huang K., Xue Z., Zhu X., Fan G. (2016). Recent advances in preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Assist Reprod Genet*, 33(9):1129-1134.
118. Luke B., Brown M.B., Eisenberg M.L., Callan C., Botting B.J., Pacey A., Sutcliffe A.G., Baker V.L. (2020). In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *Am J Obstet Gynecol*, 222:350.
119. Luke B., Gopal D., Cabral H., Stern J.E., Diop H. (2017). Pregnancy, Birth, and Infant Outcomes by Maternal Fertility Status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am. J. Obstetrics Gynecol*, 217: e1-e14.
120. Macaluso M., Wright-Schnapp T.J., Chandra A., Johnson R., Satterwhite C.L., Pulver A., et al. (2010). A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril*, 93(1):16.e1-e10.
121. Madsen H.N., Ball S., Wright D., Topping N., Petersen O.B., Nicolaides K.H., Spencer K. (2011). A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37(1):38-47.
122. Maheshwari A., Pandey S., Amalraj Raja E., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S. (2018). Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*, 24:35-58.
123. Maheshwari A., Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 98(2):368-77.
124. Mainigi M.A., Olalere D., Burd I., Sapienza C., Bartolomei M., Coutifaris C. (2014). Peri-Implantation Hormonal Milieu: Elucidating Mechanisms of Abnormal Placentation and Fetal Growth. *Biology of Reproduction*, 90(2):26, 21-29.
125. Makara-Studzinska M., Moryłowska-Topolska J., Wdowiak A., Bakalczuk G., Bakalczuk S. (2010). Lek i depresja u kobiet leczonych z powodu niepłodności. *Prz. Menopauzalny*, 6:414-418.
126. Makara-Studzinska M., Wdowiak A., Bakalczuk G., Bakalczuk S., Kryś K. (2012). Emotional problems among couples treated for infertility Problemy emocjonalne wśród par leczonych z powodu niepłodności. *Seksuologia Pol*, 10:28-35.
127. Maraka S., Mwangi R., McCoy R.G., Yao X., Sangaralingham L.R., Singh Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., et al. (2017). Thyroid hormone

- treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*, 356:i6865.
128. Maraka S., Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J., Coddington C.C., Stan M.N., Murad M.H., Montori V.M. (2016). Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 26(4):580-90.
  129. Marino J.L., Moore V.M., Willson K.J., Rumbold A., Whitrow M.J., Giles L.C., Davies M.J. (2014). Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One*, 9(1):e80398.
  130. Maroufizadeh S., Ghaheri A., Omani Samani R. (2017). Factors associated with poor quality of life among Iranian infertile women undergoing IVF. *Psychol. Health Med*, 22:145-151.
  131. Mashiach R., Orr-Urtreger A., Yaron Y. (2004). A comparison between maternal serum free beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A levels in first-trimester twin and singleton pregnancies, *Fetal Diagn Ther*, 19(2):174-177.
  132. Mathur R.S. & Jenkins J.M. (2000). Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG*, 107(8):943-946.
  133. Maymon R. & Jauniaux E. (2002). Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update, *Reprod Biomed Online*, 4(3):285-293.
  134. Maymon R. & Shulman A. (2004). Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies, *Prenat Diagn*, 24(2):125-129.
  135. Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W., De Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T. & NECOSAD Study Group. (1999). Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney International*, 56(2):720-728.
  136. Monni G., Zoppi M.A., Ibba R.M., Putzolu M., Floris M. (2000). Nuchal translucency in multiple pregnancies, *Croat Med J*, 41(3):266-269.
  137. Murphy H. B. (1973). The Detection of Psychiatric Illness by Questionnaire; A Technique for the Identification and Assessment of Non-Psychotic Psychiatric Illness. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 18(4):348-9.

138. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline CG154 (2012). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. London.
139. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline CG132 (2011). Caesarean section. London.
140. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline NG133. (2019). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London.
141. Nicolaides K.H. (2011). Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn*, 31(1):7-15.
142. Niemimaa M., Suonpaa M., Heinonen S., Seppala M., Bloigu R., Ryynanen M. (2002). Maternal human serum chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A in twin pregnancies in the first trimester, *Prenatal Diagn*, 22:183-185.
143. Nisal A., Diwekar U., Bhalerao V. (2020). Personalized medicine for in vitro fertilization procedure using modeling and optimal control. *J Theor Biol*, 487:110105
144. Nyboe Andersen A., Popovic-Todorovic B., Schmidt K.T., Loft A., Lindhard A., Hojgaard A., et al. (2002). Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates:a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 17:357-61.
145. Ombelet W., Martens G., Bruckers L. (2016). Pregnant after Assisted Reproduction: a Risk Pregnancy Is Born! 18-years Perinatal Outcome Results from a Population-Based Registry in Flanders. *Facts, views Vis. Ob Gyn* 8, 193-204.
146. Ortega-Hrepich C., Stoop D., Guzmán L., Van Landuyt L., Tournaye H., Smitz J., De Vos M. (2013). A "freeze-all" embryo strategy after in vitro maturation: a novel approach in women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 100(4):1002-1007.
147. Palermo G.D., Colombero L.T., Schattman G.L., Davis O.K., Rosenwaks Z. (1996). Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. *JAMA*, 276:1893-1897.
148. Palermo G.D., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A.C. (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 340:17-18.
149. Palermo G.D., Neri Q.V., Rosenwaks Z. (2015). To ICSI or Not to ICSI. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33:92-102.

150. Palermo G.D., O'Neill C.L., Chow S., Cheung S., Parrella A., Pereira N., Rosenwaks Z. (2017). Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans, *Reproduction*, 154(6):93-110.
151. Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 18(5):485-503.
152. Pandya P.P., Snijders R.J., Johnson S.P., De Lourdes Brizot M., Nicolaides K.H. (1995). Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation, *Br J Obstet Gynaecol*, 102(12):957-962.
153. Podolska M.Z. & Bidzan M. (2011). Infertility as a psychological problem. *Ginekol Pol*, 82:40-49.
154. Practice Bulletin No.137. (2013). Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 122(2 Pt 1):406-416.
155. Qin J., Liu X., Sheng X., Wang H., Gao S. (2016). Assisted Reproductive Technology and the Risk of Pregnancy-Related Complications and Adverse Pregnancy Outcomes in Singleton Pregnancies: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Fertil. Steril*, 105(1):73-85.
156. Qin J., Sheng X., Wu D., Gao S., You Y., Yang T., Wang H. (2017). Adverse Obstetric Outcomes Associated With In Vitro Fertilization in Singleton Pregnancies. *Reproductive Sciences*, 24(4):595-608.
157. Qin J., Wang H., Sheng X., Liang D., Tan H., Xia J. (2015). Pregnancy-related Complications and Adverse Pregnancy Outcomes in Multiple Pregnancies Resulting from Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Fertil. Steril*, 103(6):1492-1508.
158. Raimondi S., Pedotti P., Taioli E. (2005). Meta-analysis of Cancer Incidence in Children Born after Assisted Reproductive Technologies. *Br. J. Cancer*, 93(9):1053-1056.
159. Ranjbar F., Akhondi M.M., Borimnejad L., Ghaffari S.R., Behboodi-Moghadam Z. (2015). Paradox of modern pregnancy: a phenomenological study of women's lived experiences from assisted pregnancy. *J Pregnancy*, 2015:543210.
160. Ranta J.K., Raatikainen K., Romppanen J., Pulkki K., Heinonen S. (2010). Increased time-to-pregnancy and first trimester Down's syndrome screening, *Hum Reprod*, 25(2):412-417.

161. Raty R., Virtanen A., Koskinen P., Laitinen P., Forsstunm J., Salonen R., Munrsky P., Ekblad U. (2000). Maternal midtrimester serum AFP and free beta-hCG levels in in vitro fertilization twin pregnancies, *Prenat Diagn*, 20(3):221-223.
162. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline No 5. (2016). The management of ovarian hyperstimulation syndrome. London.
163. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline No 21. (2016). Diagnosis and management of ectopic pregnancy. London.
164. Reig A. & Seli E. (2019). The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 31:183-187.
165. Revicki D.A., Kleinman L., Cella D. (2014). A history of health-related quality of life outcomes in psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci*. 16:127-135.
166. Richardson A., Taylor M., Teoh J.P., Karasu T. (2020). Antenatal management of singleton pregnancies conceived using assisted reproductive technology. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 22:34-44.
167. Roque M., Valle M., Sampaio M., Geber S. (2018). Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*, 22(3):253-260.
168. Roseboom T.J., van der Meulen J.H., Osmond C., Barker D.J., Ravelli A.C., Schroeder-Tanka J.M., van Montfrans G.A., Michels R.P., Bleker O.P. (2000). Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart (British Cardiac Society)*, 84(6):595-598.
169. Rosenstein M.G., Cheng Y.W., Snowden J.M., Nicholson J.M., Doss A.E., Caughey A.B. (2012). The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 206(309):e1-7.
170. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. (2012). Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 97(1):95-100.
171. Rustamov O., Krishnan M., Roberts S.A., Fitzgerald C.T. (2016). Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve. *Gynecol Surg*, 13:173-178.
172. Santos-Ribeiro S., Tournaye H., Polyzos N.P. (2016). Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. *Hum Reprod*, 31(2):393-402.



173. Schieve L.A., Tatham L., Peterson H.B., Toner J., Jeng G (2003). Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol*, 101:959-967.
174. Sebire N.J., Snijders R.J., Hughes K., Sepulveda W., Nicolaides K.H. (1996). Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation, *Br J Obstet Gynaecol*, 103(10):999-1003.
175. Sepulveda W., Sebire N.J., Hughes K., Odibo A., Nicolaides K.H. (1996). The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7(6):421-423.
176. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey I.Y. (2018). Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 109(2):330-342.
177. Sharma M. & Balasundaram P. (2022). Ovulation Induction Techniques. *StatPearls* (Internet) September 26.
178. Simpson J.L. (2010). Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenat Diagn*, 30(7):682-695.
179. Skiadas C.C., Missmer S.A., Benson C.B., Gee R.E., Racowsky C. (2008). Risk factors associated with pregnancies containing a monochorionic pair following assisted reproductive technologies, *Hum Reprod*, 23(6):1366-1371.
180. Spangmose A.L., Ginstrom Erntstad E., Malchau S., Forman J., Tiitinen A., Gissler M., Opdahl S., Romundstad L.B., et al. (2020). Obstetric and perinatal risks in 4601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*, 35:805-815.
181. Spencer K., Kagan K.O., Nicolaides K.H. (2008). Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers, *Prenat Diagn*, 28(1):49-52.
182. Stephenson M. & Kutteh W. (2007). Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*, 50:132-145.
183. Steptoe P.C. & Edwards R.G. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 2(8085):366.
184. Strzelecki Z., Gałazka A., Jakimiuk A., Issat T., Korbasinska D., Kowalska I., Kurkiewicz J., Kuropka I., Anacka M., Potrykowska A., et al. (2014). *Sytuacja Demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa, Poland: p.286.*

185. Sunderam S., Kissin D.M., Zhang Y., Folger S.G., Boulet S.L., Warner L., Callaghan W.M., Barfield W.D. (2019). Assisted Reproductive Technology Surveillance-United States. *MMWR Surveill Summ*, 68(4):1-23.
186. Sunkara S.K., Khalaf Y., Maheshwari A., Seed P., Coomarasamy A. (2014). Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Hum Reprod*, 29(6):1218-1224.
187. Tang A.W., Alfirevic Z., Turner M.A., Drury J.A., Small R., Quenby S. (2013). A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*, 28:1743-1752.
188. Telka E. (2013). Ocena jakości życia w wymiarze psychologicznym, zdrowotnym i społecznym. *Nowa Med*, 4:184-186.
189. Theofilou P. (2013). Association of insomnia symptoms with kidney disease quality of life reported by patients on maintenance dialysis. *Psychology, Health & Medicine*, 18(1):70-78.
190. Thomopoulos C., Tsioufis C., Michalopoulou H., Makris T., Papademetriou V., Stefanadis C. (2013). Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens*, 27:148-157.
191. Trent M. (2013). Status of adolescent pelvic inflammatory disease management in the United States. *Physiol Behav*, 176(10):139-148.
192. Tul N. & Novak-Antolic Z. (2006). Serum PAPP-A levels at 10–14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception, *Prenat Diagn*, 26:1206-1211.
193. Tummers P., De Sutter P., Dhont M. (2003). Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod*, 18(8):1720-1723.
194. Valenzuela-Alcaraz B., Crispi F., Bijns B., Cruz-Lemini M., Creus M., Sitges M., Bartrons J., Civico S., Balasch J., Gratacos E. (2013). Assisted Reproductive Technologies Are Associated with Cardiovascular Remodeling in Utero that Persists Postnatally. *Circulation* 128(13):1442-1450.
195. Valenzuela-Alcaraz B., Cruz-Lemini M., Rodriguez-Lopez M., Gonce A., Garcia-Otero L., Ayuso H., Sitges M., Bijns B., Balasch J., Gratacos E., Crispi F. (2018). Fetal Cardiac Remodeling in Twin Pregnancy Conceived by Assisted Reproductive Technology. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 51(1):94-100.
196. Valenzuela-Alcaraz B., Serafini A., Sepulveda-Martinez A., Casals G., Rodríguez Lopez M., Garcia Otero L., et al. (2019). Postnatal Persistence of Fetal Cardiovascular

- Remodelling Associated with Assisted Reproductive Technologies: a Cohort Study. *BJOG Int. J Obstet Gy*, 126(2):291-298.
197. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. (2015). Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD009154.
198. Vermeij B.G., Buchanan A., Chambers G.M., Kolibianakis E.M., Bosdou J., Chapman M.G., Venetis C.A. (2019). Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 126:209-218.
199. Vetter N.J., Jones D.A., Victor C.R. (1988). The quality of life of the over 70s in the community *Health Visit* 61(1):10-3.
200. Vissenberg R., van den Boogaard E., van Wely M., van der Post J.A., Fliers E., Bisschop P.H., et al. (2012). Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 1(4):360-373.
201. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A. Al Zeidan R.A. (2011). Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, (12):CD005943.
202. Wald N.J., White N., Morris J.K., Huttly W.J., Canick J.A. (1999). Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening, *Br J Obstet Gynaecol*, 106(12):1304-1306.
203. Wallach E.E., Palermo G.D., Cohen J., Rosenwaks Z. (1996). Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool to overcome fertilization failure. *Fertility and Sterility*, 65:899-908.
204. Wang T., Chen L., Yang T., Wang L., Zhao L., Zhang S., Ye Z., Chen L., Zheng Z., Qin J. (2019). Cancer Risk Among Children Conceived by Fertility Treatment. *Int. J. Cancer*, 144(12): 3001-3013.
205. Wang Y.A., Chambers G.M., Sullivan E.A. (2010). Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2008. Assisted reproduction technology series no. 14. Cat. no. PER 49, Australian Institute of Health and Welfare, Canberra, Australia.
206. Warmelink J.C., Adema W., Pranger A., de Cock T.P. (2016). Client perspectives of midwifery care in the transition from subfertility to parenthood: a qualitative study in The Netherlands. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 37(1):12-20.

207. Wdowiak A., Anusiewicz A., Bakalczuk G., Racziewicz D., Janczyk P., Makara-Studzinska M. (2021). Assessment of Quality of Life in Infertility Treated Women in Poland. *Int J Environ Res Public Health*, 18(8): 4275.
208. Wennerholm U.B. & Bergh C. (2020). Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci*. 125(2):158-166.
209. Wenstrom K.D., Syrop C.H., Hammitt D.G., Van Voorhis B.J. (1993). Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction, *Fertil Steril*, 60(3):510-514.
210. Wiles K.S., Jarvis S., Nelson-Piercy C. (2015). Are we overtreating subclinical hypothyroidism in pregnancy? *BMJ*, 351:h4726.
211. Wojdemann K.R., Larsen S.O., Shalmi A.C., Sundberg K., Tabor A., Christiansen M. (2006). Nuchal translucency measurements are highly correlated in both mono- and dichorionic twin pairs, *Prenat Diagn*, 26(3):218-220.
212. World Health Organization WHOQOL: Measuring Quality of Life". Retrieved 22 May 2020.
213. Zegers-Hochschild F., Altieri E., Fabres C., Fernandez E., Mackenna A., Orihuela P. (1994). Predictive value of human chorionic gonadotrophin in the outcome of early pregnancy after in-vitro fertilization and spontaneous conception, *Hum Reprod*, 9(8):1550-1555.
214. Zegers-Hochschild F., Nygren K.G., Adamson G.D., de Mouzon J., Lancaster P., Mansour R., Sullivan E. (2006). The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology. *Fertil Steril*, 86:16-19
215. Zeyneloglu H.B. & Onalan G. (2014). Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med*, 32:297-305.
216. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li H. (2020). Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatol*, 33(2):322–333.
217. Zheng M.M., Hu Y.L., Zhang C.Y., Ru T., Liu Q.L., Xu B.Y., Chen Q.G., Xu Z.F., Zhang Y., Zhong X.L. (2010). Comparison of second-trimester maternal serum free-beta-human chorionic gonadotrophin and alfa-fetoprotein between normal singleton and twin pregnancies: a population-based study, *Chin Med J (Engl)*, 123(5):555-558.

218. 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. *Reprod Biomed Online*, 36(4):472-482.
219. Zhu L., Zhang Y., Liu Y., Zhang R., Wu Y., Huang Y., Liu F., Li M., Sun S., Xing L., Zhu Y., Chen Y., et al. (2016). Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*, 6:35141.
220. Άπαντα: Ηθικά Νικομάχεια», Αριστοτέλης, Βιβλία Ε΄-Κ΄, εισαγωγή-μετάφραση-σχόλια Λυμπουρλής Δ., Εκδόσεις Ζήτηρος, Θεσσαλονίκη 2000.
221. Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) (2016). Συστάσεις του ΠΟΥ για την προγεννητική φροντίδα για μια θετική εμπειρία εγκυμοσύνης.
222. Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) (2021). Διαθέσιμο από: Π.Ο.Υ. [https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1).
223. Υφαντόπουλος Γ. & Σαρρής Μ. (2001). Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Μεθοδολογία μέτρησης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 18(3):218-229.

