

Γ. Χαριτάτος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

Η επίδραση της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην Έκβαση της Κυήσεως

Περίληψη

Σκοπός: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της εξωσωματικής γονιμοποίησης στην έκβαση και στην συχνότητα των επιπλοκών της κηήσεως.

Συμπέρασμα: Σε κηήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση 6/πλασιάζεται ο κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα και 2/πλασιάζεται ο κίνδυνος για διαβήτη και υπέρταση της κηήσεως, αποκόλληση πλακούντος, τοκετό με ΚΤ, και πρόκληση τοκετού. Εξ άλλου, στις μονήρεις κηήσεις με εξωσωματική, 3/πλασιάζεται ο κίνδυνος για νεογνά με βάρος <1500g, αυξάνεται κατά 50% η πιθανότητα ελλειποβαρών νεογνών και εισαγωγής στην εντατική και κατά 25% ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες διαπλάσεως. Στις δίδυμες κηήσεις με εξωσωματική, δεν φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά η έκβαση της κηήσεως παρα σε ο,τι αφορά στην εισαγωγή σε μονάδα εντατικής νεογνών όπου και πάλι η συχνότητα δεν είναι υψηλότερη αυτής των μονήρων εξωσωματικών.

Λέξεις - κλειδιά: εξωσωματική γονιμοποίηση, πολύδυμη κηήση, επιπλοκές κηήσεως

Αλληλογραφία:

Γ. Χαριτάτος

Νεοφύτου Δούκα 5, Αθήνα 10674

Τηλ.: 210 - 7224884

e-mail: gmth@otenet.gr

Κατατέθηκε 17/6/08

Έγινε δεκτή 25/6/08

Εισαγωγή

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή χρησιμοποιείται ευρύτατα και είναι υπεύθυνη για 3 εκατομμύρια γεννήσεις ανά τον κόσμο και περίπου 1% των γεννήσεων στην Αγγλία¹. Ένα

στα επτά ζευγάρια που ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας κάποια στιγμή στην αναπαραγωγική ζωή τους (Davidson and Quigley). Οι επιπλοκές που υπάρχουν για τη μητέρα και το παιδί σε κνήσεις από εξωσωματική, ήταν ανέκαθεν, αντικείμενο μεγάλου ενδιαφέροντος. Ήδη από το 1985, το Australian In Vitro Fertilisation Collaborative Group σε μια σειρά από 244 περιστατικά, εξέφρασε ανησυχίες για αύξηση επιπλοκών σε κνήσεις με εξωσωματική. Παρ' ό,τι τα στατιστικά δείγματα ήταν πολύ μικρά, οι συγγραφείς έδειξαν ότι υπάρχει τάση αύξησης των αποβολών, τάση αύξησης των εξωμήτριων κνήσεων αλλά και τριπλασιασμός των πρόωρων τοκετών². Σε μια μελέτη του 1995 οι Tallo et al.³ απέδειξαν αύξηση της θνητότητας και για τις μητέρες και για τα νεογνά. Η πλειοψηφία των επιπλοκών αυτών αποδόθηκε στην αύξηση των πολύδυμων κνήσεων. Αρκετές πρόσφατες μελέτες όμως, έδειξαν αύξηση της θνητότητας και στις μονήρεις κνήσεις⁴⁻⁷. Η εμφύτευση πολλών εμβρύων με αποτέλεσμα πολύδυμες κνήσεις, αποτελεί παράγοντα κινδύνου που επηρεάζει την έκβαση της κνήσεως. Δεν παύει όμως να αποτελεί παράγοντα κινδύνου και η ηλικία όπως και ο μεγάλος αριθμός τόκων της εγκύου.

Κίνδυνοι για τη μητέρα

Σε σύγκριση με μια αυτόματη σύλληψη οι κίνδυνοι μιας κνήσης με εξωσωματική, είναι γενικά αυξημένοι. Δεν είναι βέβαιο αν αιτία για αυτό είναι η ίδια η διαδικασία της εξωσωματικής. Η εξωσωματική απαιτεί διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες καθώς και μηχανικούς χειρισμούς των γαμετών σε δοκιμαστικό σωλήνα (in vitro). Οι επιπλοκές μπορεί να οφείλονται είτε στην εξωσωματική καθυπόγονιμότητα. Δηλαδή στην ηλικία της εγκύου, στο αυξημένο σωματικό βάρος, στην υπερωοιστρογοναιμία η και σε άλλα ιατρικά αίτια.

Πρώτο τρίμηνο

Οι επιπλοκές του πρώτου τριμήνου συνίστανται σε πολύδυμη κνήση, αποβολή, εξωμήτριο κνήση και σύνδρομο υπερδιεγέρσεως

των ωοθηκών (ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS).

Πολύδυμη κνήση

Οι πολύδυμες κνήσεις στον γενικό πληθυσμό είναι 1%. Με εξωσωματική μπορεί να φτάσουν ακόμη και το 27%^{8,9}. Άρα το ποσοστό είναι πολύ αυξημένο. Αυτή η αύξηση είναι ευθέως ανάλογη με τον αριθμό των εμβρύων που εμφυτεύονται. Τα τρίδυμα έχουν 60% μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από ό,τι τα δίδυμα (σχετικός κίνδυνος (odds ratio=OR) θνητότητας τριδύμων/δίδυμα = 1.6 (95% confidence interval=CI) 1.5 - 1.8) [10]. Αν και τα δίδυμα έχουν πολύ καλή πρόγνωση μακροπρόθεσμα, ξεκινάνε τη ζωή τους με υψηλό κίνδυνο λόγω προωρότητας. Γι αυτό από τον Μάρτιο του 2004 η Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) πρότεινε να εμφυτεύονται μονό δύο έμβρυα σε κάθε κύκλο, ακριβώς για να μειωθούν οι πολύδυμες κνήσεις.

Αποβολές

Η απώλεια της κνήσης στο πρώτο τρίμηνο είναι πιο συχνή σε κνήσεις με εξωσωματική. Τα αίτια δεν είναι απόλυτα κατανοητά, αλλά θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν συνυπάρχουσες αιτίες, όπως παθολογία σάλπιγγων, ανωμαλίες μήτρας, θρομβοφιλία η ενδομητρίωση. Καθώς αυξάνεται η ηλικία των εγκύων αυξάνεται και ο κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών, άρα και αποβολής. Οι Klipstein et al. σε δείγμα 2705 κύκλων IVF με γυναίκες άνω των 40 ετών, βρήκαν ποσοστό αποβολής 32.6% (23.9 - 66.7%)¹¹. Οι La Sala et al.¹² ανέφεραν ποσοστό αποβολής υψηλότερο σε μονήρεις IVF/ICSI κνήσεις (OR 5.0; 95% CI 2.2-11.9) συγκριτικά με δίδυμες IVF (OR 3.0; 95% CI 1.9 - 11.9). Η εξήγηση ήταν ότι υψηλότερα ποσοστά εμφύτευσης (από όπου προκύπτει και η δίδυμη κνήση) υποδηλώνουν καλύτερη λειτουργία της μήτρας. Οι Papanikolaou et al.¹³ έδειξαν ότι οι αποβολές ήταν σημαντικά συχνότερες σε εμφύτευση εμβρύου 3ης ημέρας (26.8%) σε σύγκριση με εμφύτευση μιάς βλαστοκύστης (17.2%). Κακή επιλογή εμβρύου και έλλειψη συγχρο-

σμού ενδομητρίου - εμβρύου μπορεί να εξηγούν αυτή τη παρατήρηση.

Η προεμφυτευτική διάγνωση/ανίχνευση (PGD/PGS) είναι κάτι σχετικά νέο στην εξωσωματική. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη οι Munne et al.¹⁴ βρήκαν ότι στην ομάδα που έκανε προεμφυτευτική διάγνωση, το ποσοστό αποβολών ήταν χαμηλότερο από ό,τι στην ομάδα που δεν έκανε.

Εξωμήτριος Κύηση

Η συχνότητα εξωμήτριων κυήσεων στην Αγγλία είναι 1.1% και έχει μείνει σταθερή τα τελευταία 15 χρόνια¹⁵. Η συχνότητα εξωμήτριων κυήσεων σε εγκύους με εξωσωματική σχετίζεται με τυχόν παθολογία των σαλπινγίων, δηλαδή ενδομητρίωσης ή άλλων παραγόντων. Γυναίκες με παθολογία σαλπινγίων, ενδομητρίωση και ιστορικό εξωμήτριων κυήσεων, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εξωμήτριο κύηση. Οι Clayton et al.¹⁶ ανέφεραν συχνότητα εξωμήτριου κυήσεως 2.1% σε ένα πληθυσμό 94118 κυήσεων με εξωσωματική.

Υπερδιέγερση ωοθηκών

Το σύνδρομο υπερδιέγερσεως ωοθηκών (ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) είναι ιατρογενής επιπλοκή της εξωσωματικής με δυνητικώς, κίνδυνο για τη ζωή της γυναίκας. Έχει περίπλοκη παθολογία με βλάβη σε

πολλά όργανα, στην πιο βαρεία μορφή της. Οι Abramov et al.¹⁷ έδειξαν το 1998 υψηλότερη συχνότητα πολύδυμης κύησης, αποβολών (29.8%), προωρότητας (44%), χαμηλού βάρους νεογνών (62.1%), υπέρτασης της κυήσεως (13.2%), σακχαρώδους διαβήτου της κυήσεως (5.9%), αποκόλλησης πλακούντος (4.4%) και καισαρικής τομής (44.1%) σε κυήσεις που είχαν επιπλακεί με OHSS. Όμως, τελευταία, φάνηκε ότι η έκβαση κυήσεων με OHSS δεν διέφερε τελικά από κυήσεις με IVF χωρίς επιπλοκή με OHSS¹⁸. Τα τελευταία χρόνια η Metformin χρησιμοποιείται ευρέως σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCO). Η χορήγηση Metformin μαζί με τα φάρμακα της εξωσωματικής δεν αυξάνει τα ποσοστά εγκυμοσύνης ή γέννησης ζώντος νεογνού, ελαττώνει όμως τον κίνδυνο OHSS κατά 79% (OR 0.21; 95% CI 0.11 - 0.41)¹⁹.

Δεύτερο και Τρίτο Τρίμηνο

Διάφορες επιπλοκές είναι πιθανές κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο^{4, 20, 21, 22, 23, 24}. Πίνακας 1.

Προδρομικός πλακούς

Προδρομικός θεωρείται ένας πλακούντας όταν έχει εμφυτευθεί εν όλω ή εν μέρει στο χαμηλότερο ήμισυ της μήτρας. Επιπλέκει 1:200 κυήσεις. Αυτό σημαίνει πιθανότητα

Πίνακας 1: Σύγκριση (odds ratio) έκβασης κυήσεων με εξωσωματική και κυήσεων με φυσιολογική σύλληψη

Προδρομικός πλακούς	Shevell et al. 2005 ²¹	6 φορές μεγαλύτερος	6.0 (3.4-10.7)
	Kallen et al. 2005 ²⁰	4 φορές μεγαλύτερος	3.65 (3.2-4.2)
	Romunstad et al. 2006 ²³	6 φορές μεγαλύτερος	5.6 (4.4-7.0)
Υπέρταση κυήσεως	Shevell et al. 2005 ²¹	1.6 φορές μεγαλύτερος	1.6 (1.0-2.5)
	Allen & Wilson 2006 ²²	2 φορές μεγαλύτερος	
	Jackson et al. 2004 ²⁴	2 φορές μεγαλύτερος	
	Maman et al. 1998 ⁴	2.1 φορές μεγαλύτερος	
Διαβήτης κυήσεως	Allen & Wilson 2006 ²²	2 φορές μεγαλύτερος	
	Shevell et al. 2005 ²¹	0.5 φορές μεγαλύτερος	0.5 (0.2-1.0)
Αποκόλληση πλακούντος	Shevell et al. 2005 ²¹	2.4 φορές μεγαλύτερος	2.4 (1.0-5.2)
Τοκετός με ΚΤ	Shevell et al. 2005 ²¹	2 φορές μεγαλύτερος	2.3 (1.8-2.9)
	Allen & Wilson 2006 ²²	2 φορές μεγαλύτερος	
	Kallen et al. 2005 ²⁰	1.5 φορές μεγαλύτερος	1.4 (1.3-1.4)
Πρόκληση τοκετού	Allen & Wilson 2006 ²²	2 φορές μεγαλύτερος	
	Kallen et al. 2005 ²⁰	1.5 φορές μεγαλύτερος	1.37 (1.3-1.5)

θανάτου της μητέρας 0.03% σε ανεπτυγμένες χώρες²⁵. Η αιτία θανάτου της εγκύου είναι η αιμορραγία. Η αιτία της νεογνικής θνητότητας είναι η προωρότητα. Οι Verlaenen et al.²⁶ σε δείγμα 140 γυναικών με ισάριθμες μάρτυρες, έδειξαν τετραπλασιασμό των προδρομικών πλακούντων σε κνήσεις με IVF. Με τα αποτελέσματα αυτά, αργότερα συμφώνησαν κι άλλοι^{20,21, 22}.

Οι Romundstad et al.²³ έδειξαν ότι όταν η ίδια γυναίκα συλλαμβάνει άλλοτε με εξωσωματική και άλλοτε αυτομάτως, υπάρχει τριπλάσιος κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα όταν η σύλληψη γίνεται με εξωσωματική. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι τα αυξημένα ποσοστά προδρομικού πλακούντα οφείλονται αφ' ενός, στο ότι τα έμβρυα εμφυτεύονται στο χαμηλότερο ήμισυ της μήτρας και αφ' ετέρου, στο ότι οι συσπάσεις του μυομητρίου, που εκπορεύονται από τον πυθμένα της μήτρας στην αρχή της εκκριτικής φάσης, ωθούν το ωάριο προς τον τράχηλο.

Υπέρταση κνήσεως και αποκόλληση πλακούντος

Η συχνότητα προεκλαμψίας και εκλαμψίας στην Αγγλία είναι 5/1000 και 5/10000 γεννήσεις αντίστοιχα²⁷. Ως προεκλαμψία ορίζεται υπέρταση της κνήσεως σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία (>0.3g ανα 24ωρο), με η χωρίς οίδημα και, πολυοργανική δυσλειτουργία²⁸.

Ο συσχετισμός IVF και προεκλαμψίας είχε παρατηρηθεί ήδη από τους Tan et al. το 1992²⁹ και ακολούθησαν οι Maman et al.⁴ το 1998 και Jackson et al.²⁴ το 2004. Οι Shevell et al.²¹ ανέφεραν αύξηση προεκλαμψίας κατά 2.7 φορές σε κνήσεις με IVF. Οι Allen & Wilson²² ανέφεραν διπλασιασμό υπέρτασης της κνήσης και αποκόλλησης πλακούντα σε κνήσεις με IVF σε σύγκριση με φυσιολογικές συλλήψεις. Υπάρχει η υπόθεση ότι μπορεί να υπάρχει μια εγγενής διάφορα στο χρόνο έναρξης σχηματισμού του χορίου, ενώ το έμβρυο είναι στον δοκιμαστικό σωλήνα (in vitro), γεγονός που οδηγεί σε ανώμαλη πλακουντοποίηση και από πλευράς θέσεως και από πλευράς λειτουργίας. Πάντως, δεν υπάρχουν ακόμη αποδείξεις που να υποστηρίζουν

ότι τα διάφορα πρωτόκολλα εξωσωματικής προκαλούν αυτές τις επιπλοκές. Ο αριθμός των τέκνων και η ηλικία της μητέρας είναι σίγουρα πρόσθετοι λόγοι που ίσως αύξάνουν αυτούς τους κινδύνους. Μητέρες με IVF η IVF/ICSI δίδυμα είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν υπέρταση από ό,τι έγκυοι με IVF η IVF/ICSI μονήρεις κνήσεις²². Γυναίκες με ωάρια δότριας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για διαβήτη και υπέρταση κνήσεως, γεγονός που ίσως τελικά σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία που οι γυναίκες αυτές κατά κανόνα έχουν.

Οι Woldring et al.³⁰ συσχέτισαν πρόσφατα ελαττωμένες εφεδρείες ωοθηκών με προεκλαμψία. Δηλαδή έδειξαν ότι η μειωμένη ανταπόκριση των ωοθηκών σε διέγερση με FSH κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής, συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα προεκλαμψίας σε επόμενο κύκλο.

Διαβήτης κνήσεως

Οι Allen & Wilson²² ανέφεραν διπλάσια συχνότητα διαβήτη κνήσεως σε γονιμοποιήσεις με εξωσωματική.

Μέθοδος τοκετού

Αρκετοί συγγραφείς³¹⁻³⁵ τεκμηριώνουν κάτι που είναι σε όλους γνωστό. Οτι δηλαδή, υπάρχει αύξηση των ΚΤ στις κνήσεις απο εξωσωματική. Οι Shevell et al.²¹ βρήκαν διπλασιασμό του ποσοστού των ΚΤ στην ομάδα γυναικών με εξωσωματική. Οι Allen και Wilson²² έμεσα συμφωνούν, αφού βρήκαν διπλασιασμό των προκλήσεων τοκετού στις IVF/ICSI κνήσεις, είτε είναι μονήρεις είτε δίδυμες. Η αύξηση των ΚΤ μάλλον οφείλεται σε ανησυχία των εγκύων η σε επιλογή των ιατρών, παρά σε φυσιολογικά η παθολογικά αίτια.

Stress

Εγκυοι με μονήρεις η δίδυμες IVF/ICSI κνήσεις έχουν 2 έως 7 φορές αυξημένη πιθανότητα να ζητήσουν αναρρωτική άδεια. Το stress που βιώνουν οι πρωτοτόκες με IVF είναι ίδιο με αυτό που βιώνουν οι πρωτοτόκες με αυτόματη σύλληψη. Αντίθετα, το stress που βιώνουν οι έγκυες με δίδυμη IVF είναι μεγαλύτερο από αυτό που βιώνουν οι έγκυοι με μονήρη IVF³⁶.

Περιγεννητικοί και νεογνικοί κίνδυνοι

Οι κίνδυνοι περιγεννητικού και νεογνικού θανάτου αναφέρονται αυξημένοι σε νεογνά που προέρχονται από κηήσεις με εξωσωματική (Πίνακας 2)^{6,21,24,34,37}. Αυτή η παρατήρηση αποδίδεται κυρίως στο αυξημένο ποσοστό πολυδύμων κηήσεων. 30-35% των νεογνών που προέρχονται από εξωσωματική είναι δίδυμα, τριδύμα και άνω. Γι αυτό στην Αγγλία σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40, επιτρέπεται να εμφυτεύονται μόνο μέχρι δύο έμβρυα³⁸.

Προωρότης

Η προωρότητα είναι βασικό αίτιο για τη νεογνική θνητότητα και θνησιμότητα και αυξάνεται τελευταία. Οι πρόωροι τοκετοί αποτελούν το 10% των γεννήσεων και ευθύνονται για το 75% των νεογνικών θανάτων. Επίσης, η πλειοψηφία των εισαγωγών σε μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών αποτελείται από πρόωρα^{21,24,29,34,39-43}.

Ελλειποβαρή Νεογνά

Σύμφωνα με πρόσφατες αναδρομικές μελέτες (meta-analyses)^{24,34} ο κίνδυνος για νεογνά χαμηλού βάρους (<2500g), όπως και πολύ χαμηλού βάρους (<1500g) φαίνεται ότι είναι

αυξημένος στις μονήρεις IVF-κηήσεις σε σχέση με αντίστοιχες με φυσιολογική σύλληψη. Οι περισσότερες περιπτώσεις χαμηλού νεογνικού βάρους είναι αποτέλεσμα προωρότητας. Είναι πάντως ενδιαφέρον ότι το χαμηλό νεογνικό βάρος σε IVF-δίδυμα είναι το ίδιο συχνό με κηήσεις διδύμων με φυσιολογική γονιμοποίηση.^{21,24,34}

Συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης

Έχουν γίνει πολλές μελέτες για τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών διάπλασης σε κηήσεις IVF η IVF/ICSI. Όμως όλες μειονεκτούν στο ότι έχουν μικρό δείγμα και ανομοιομορφία ως προς το πώς ορίζονται οι διάφορες ανωμαλίες. Οι Hansen et al.³⁷ έδειξαν διπλασιασμό των σοβαρών συγγενών ανωμαλιών και στις μονήρεις αλλά και στις δίδυμες IVF-ICSI κηήσεις. Αντίθετα, άλλες μελέτες δεν έδειξαν καμμία αύξηση στις συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης⁴⁴.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Απο παλιά έχουν εκφρασθεί ανησυχίες για πιθανή αύξηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε IVF/IVF-ICSI κηήσεις. Το κατά πόσον ευθύνεται η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης η οι ανωμαλίες είναι κλη-

Πίνακας 2: Σύγκριση (odds ratio) εκβασης κηήσεων με εξωσωματική και κηήσεων με φυσιολογική σύλληψη

Εκβαση	Μονήρεις κηήσεις	Δίδυμες κηήσεις
Βάρος κατά τη γεννήση < 1500g		
Helmershorst et al. 2004 ³⁴	3.00 (2.07-4.36)	0.89 (0.74-1.07)
Jackson et al. 2004 ²⁴		2.7 (2.3-3.1)
Ελλειποβαρή		
Helmershorst et al. 2004 ³⁴	1.40 (1.15-1.71)	0.93 (0.73-1.18)
Jackson et al. 2004 ²⁴		1.60 (1.25-2.04)
Jackson et al. 2004 ²⁴		0.57 (0.1-2.2)
Εισαγωγή στην εντατική νεογνών		
Helmershorst et al. 2004 ³⁴	1.27 (1.16-1.40)	1.26 (1.16-1.36)
Jackson et al. 2004 ²⁴	1.6	
Συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης		
Rimm et al. 2004 ⁶	1.29 (1.01-1.67)	
Hansen et al. 2002 ³⁷	1.29 (1.21-1.53)	
Jackson et al. 2004 ²⁴	0.9 (0.4-2.0)	
Helmershorst et al. 2004 ³⁴	1.27 (1.16-2.55)	

ρονομικές, δεν είναι ξεκάθαρο. Οι άνδρες με αζοοσπερμία και ολιγοσπερμία έχουν ανώμαλο καρυότυπο σε ποσοστό 13.7% και 4.6% αντίστοιχα⁴⁵. Οι άνδρες με ολιγοσπερμία παρουσιάζουν αυτοσωματικές (autosomal) ανωμαλίες (συχνότερες οι Ρομπερτσόνιες και οι Αμοιβαίες Μετατοπίσεις), συχνότερα από ό,τι ο γενικός πληθυσμός. Ο έλεγχος καρυότυπου για μεταλλάξεις κυστικής ίνωσης (CTFR = transmembrane regulator gene = ρυθμιστικό γονίδιο διαμεμβρανικού υποδοχέα) καθώς και για ελλείματα του χρωμοσώματος Y (Y chromosome deletions) σε άνδρες με αζοοσπερμία, ολιγοσπερμία (<5,000,000/ml) και τερατοσπερμία, αποτελεί πλέον κανόνα. 10-15% των ανδρών με αζοοσπερμία και 5-10% των ανδρών με ολιγοσπερμία έχουν μικροελλείματα του Yq (Yq microdeletions)⁴⁶. Τα άρρενα νεογνά των ανδρών αυτών μπορεί να έχουν τις ίδιες μικρές ελλείψεις όπως οι πατέρες τους⁴⁷. Ο κίνδυνος για σύνδρομο Beckwith-Wiedemann στο γενικό πληθυσμό είναι 1.3/100000 νεογνά^{48,49}. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν 6-πλασιασμό του συνδρόμου αυτού σε κνήσεις με IVF. Αυτές οι ασθένειες γενομικής αποτύπωσης (imprinting disorders) είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με κνήσεις με εξωσωματική, αλλά δεν υπάρχει σαφής εξήγηση για τον σχετικό μηχανισμό.

Περιγεννητική θνησιμότητα

Οι Oakley και Doyle⁵⁰ θεωρούν ότι 2-5% όλων των περιγεννητικών θανάτων θα μπορούσαν να αποφευχθούν αν τα νεογνά αυτά είχαν γεννηθεί με μονήρεις κνήσεις. Η προωρότητα και ο περιγεννητικός θάνατος είναι οντότητες στενά συσχετιζόμενες. Στη Δανία αναφέρεται αύξηση προωρότητας 22%, μεταξύ 1995-2004, που οφείλεται στην εξωσωματική, τις πολύδυμες κνήσεις και την αυξανόμενη τάση για προγραμματισμένους τοκετούς. Γενικά, υπάρχει ανακολουθία μεταξύ των διαφόρων μελετών σε ό,τι αφορά στην περιγεννητική θνησιμότητα. Χαρακτηριστικά, σε μία μεγάλη μελέτη των Helmerhorst et al.³⁴, αναφέρεται ότι τα δίδυμα από εξωσωματική έχουν ελαττωμένο κίνδυνο περιγεννητικού

θανάτου κατά 16% έως 42%³⁴. Αν και δεν υπάρχει σαφής εξήγηση για το φαινόμενο αυτό, ίσως το γεγονός ότι τα δίδυμα με εξωσωματική παρακολουθούνται καλύτερα από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, το εξηγεί εν μέρει. Άλλη εξήγηση μπορεί να είναι ότι η συχνότητα μονοχοριακών διδύμων είναι μόνο 5-7% στις κνήσεις με εξωσωματική εν αντιθέσει με 30% στον γενικό πληθυσμό^{24,34,40,51,53}.

Συμπεράσματα

Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι για τη μητέρα και το έμβryo είναι μεγαλύτεροι στις κνήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι μηχανισμοί που αυξάνουν τον κίνδυνο ακόμη δεν είναι γνωστοί με ακρίβεια. Όλα τα ζευγάρια που ξεκινούν εξωσωματική θα πρέπει να πληροφορούνται για τους αυξημένους κινδύνους πριν ξεκινήσει η διαδικασία. Η παρακολούθηση τέτοιων κνήσεων θα πρέπει να είναι εντατική. Τα περισσότερα προβλήματα οφείλονται στις πολύδυμες κνήσεις και στην προωρότητα.

The effect of assisted reproduction on the outcome of pregnancy

G. Haritatos

Obstetrics-Gynecologist

Correspondence: George Haritatos, 5 Neofytou Douka Str.

Athens, Greece - 10674

Tel.: 0030 - 6944208885

E-mail: gmth@otenet.gr

Summary

Aim: To review the literature in order to assess the impact of assisted reproduction in the outcome of pregnancy and the risk of complications during pregnancy.

Conclusion: in assisted reproduction pregnancies the risk of placenta praevia increases 6-fold and that of gestational diabetes and hypertension, placental abruption, Caesarian Section and induction of labor doubles.

Moreover, in singleton assisted reproduction pregnancies, the risk of very small babies (<1500g) triples, risk of growth retarded babies and admission to a special care baby unit increases by 50% and the risk of congenital anomalies increases by 25%.

Key words: assisted fertilization, in-vitro fertilization, multiple gestation, pregnancy complications

Βιβλιογραφία

1. Andersen AN, Gianoroli L, Felberbaum R, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2002: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21:1680-1697.
2. Australian In Vitro Fertilisation Collaborative Group. High Incidence of preterm births and early losses in pregnancy after IVF. *BMJ* 1985; 291:1160-1163.
3. Tallo Cp, Vohr B, Oh W, et al. Maternal and neonatal morbidity associated with IVF. *J Pediatr* 1995; 127:794-800.
4. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by IVF and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998; 70:240-245.
5. Isaakson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case control study. *Hum Reprod* 2002; 17:1755-1761.
6. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformations rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21:437-443.
7. Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, et al. Impact of medically assisted fertility on preterm birth. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1):113-117.
8. Dunn A, Macfarlane A. Recent trends in the incidence of multiple births associated mortality in England and Wales. *Arch Dis Child* 1996; 75:F10-F19.
9. Bergh T, Ericson A, Hillenjsjo T, et al. Deliveries and children born after IVF in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 254:1579-1585.
10. Templeton A, Morris JKP. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after IVF. *N Engl J Med* 1999; 341:1313-1314.
11. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. One last chance for pregnancy: a review of 2705 IVF cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril* 2005; 84:435-445.
12. La Sala GB, Nuncera G, Gallinelli A, et al. Lower embryonic loss rates among twin gestations following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22:181-184.
13. Papanikolaou EG, Camus M, Fatemi HM, et al. Early pregnancy loss is significantly higher after day 3 single embryo transfer than after day 5 single blastocyst transfer I GnRH antagonist stimulated cycles. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:60-65.
14. Munne S, Fischer J, Warner A, et al. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril* 2006; 85:326-332.
15. Lewis G, Drife J, editors. Why mothers die 1997-1999: the 5th report of Confidential Inquiries into Maternal Death in the UK. London:RCOG Press. 2001.
16. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 107:595-604.
17. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of IVF pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1998;1070-1076.
18. Wisner A, Levron J, Kreizer D, et al. Outcome of pregnancies complicated by severe OHSS: a follow up beyond the 2nd trimester. *Hum Reprod* 2005; 20:910-914.
19. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on Metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with PCO. *Hum Reprod* 2006; 21:1387-1399.
20. Kallen B, Finnstrom O, Nygren RG, et al. IVF in Sweden: obstetric characteristics and maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005; 112:529-535.
21. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1039-1045.
22. Allen VM, Wilson RD, et al. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynecol Can* 2006; 28:220-223.
23. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, et al. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI: a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod* 2006; 21:2353-2358.
24. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following IVF: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103:551-563.
25. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association

- of placenta previa with a history of caesarian delivery and abortion: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1071-1078.
26. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, et al. Singleton pregnancy after IVF: expectations and outcome. *Obstet Gynecol* 1995; 86:906-910.
 27. Tufnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire: 1999/2003. *BJOG* 2005; 112:875-880.
 28. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332-1336.
 29. Tan SL, Doyle P, Campbell S, et al. Obstetric outcome of IVF pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:778-784.
 30. Woldringh GH, Frunt MH, Kremer JA, et al. Decreased ovarian reserve related to pre-eclampsia in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2006; 21:2948-2954.
 31. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, et al. Outcome in the second year of life after IVF by intra-cytoplasmic injection: a UK based case-control study. *Lancet* 2001; 357:2080-2084.
 32. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through IVF. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:513-518.
 33. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after ICSI: a controlled prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81:1604-1616.
 34. Helmehorst FM, Perquin DAM, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328:261-265.
 35. Smithers PR, Halliday J, Hale L, et al. High frequency of CS, antepartum haemorrhage, placenta praevia and preterm delivery in IVF twin pregnancies. *Fertil Steril* 2003; 80:666-668.
 36. Glazebrook C, Sheard C, Cox S, et al. Parenting stress in first time mothers of twins and triplets conceived after IVF. *Fertil Steril* 2004; 81:505-511.
 37. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after ICSI and IVF. *N Engl J Med* 2002; 346:725-730.
 38. Human Fertilisation and Embryology Authority. HFEA 11th annual report and accounts London. HFEA. 2002.
 39. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360:1489-1497.
 40. Dhont M, DeSutter P, Ruysinck G, et al. Perinatal outcomes of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:688-695.
 41. Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch University Hospitals. *Hum Reprod* 2000; 15:1819-1825.
 42. Tanbo T, Dale PO, Campbell S, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995; 86:906-910.
 43. Reubinoff BE, Samueloff A, Ben Haim M, et al. Is the obstetric outcome of IVF singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997; 67:1077-1083.
 44. Zadori J, Kozinsky Z, Orvos H, et al. The incidence of major birth defects following IVF. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20:131-132.
 45. Van Assche E, Bonduelee M, Tornaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11:1-24; discussion 25-26.
 46. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing ICSI after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3332-3337.
 47. Cram DS, Ma K, Bhasin S, et al. Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through ICSI: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertil Steril* 2000; 74:909-915.
 48. Halliday J, Oke K, Breheny S, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case control study. *Am J Hum Genet* 2004; 75:526-528.
 49. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, et al. Rare congenital disorders, imprinted genes and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361:1975-1977.
 50. Oakley L, Doyle P. Predicting the impact of IVF and other forms of assisted conception on perinatal and infant mortality in England and Wales: examining the role of multiplicity. *BJOG* 2006; 113:738-741.
 51. Lanhoff-Roos J, Kesmodil U, Jacobson B, et al. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006; 332:937-939.
 52. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmehorst FM, et al. Obstetric outcome of twin pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000; 15:935-940.
 53. Chow JS, Benson CB, Racowsky C, et al. Frequency of a monochorionic pair in multiple gestations: a relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med* 2001; 20:757-760.