



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Διευθύντρια Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

με τίτλο

**Ανάπτυξη Νευρωνικού Δικτύου με κλινικές,
εργαστηριακές και εμβρυολογικές παραμέτρους ως
μοντέλο πρόβλεψης της έκβασης των κύκλων
Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής**

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΒΟΓΙΑΤΖΗ

Γενετίστρια – Εμβρυολόγος, BSc, MSc

Αθήνα, Νοέμβριος 2018

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ¹

Ημερομηνία αιτήσεως: 23/09/2015

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 05/11/2015

Ημερομηνία δήλωσης θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 14/12/2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Αν. Καθηγητής Χαράλαμπος Συριστατίδης (Επιβλέπων Μέλος)

Αν. Καθηγητής Χαράλαμπος Χρέλιας

Επικ. Καθηγητής Περικλής Παναγόπουλος

Ημερομηνία κατάθεσης Α' προόδου: 07/12/2016

Ημερομηνία κατάθεσης Β' προόδου: 09/02/2018

Ημερομηνία κατάθεσης Γ' προόδου: 05/11/2018

Ημερομηνία κατάθεσης Διατριβής: 05/11/2018

¹ Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, Νόμος 5343)

ΕΘΜΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΪ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ· ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο	ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΒΟΓΙΑΤΖΗ
Διεύθυνση	ΑΓΙΑΣ ΛΑΥΡΑΣ 5, ΚΗΦΙΣΙΑ 14561
Τηλέφωνο	210 8085800 , 6980 958080
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο	enivogiatzi@gmail.com
Υπηκοότητα	ΕΛΛΗΝΙΚΗ, ΚΑΝΑΔΙΚΗ
Ημερομηνία γέννησης	1 ΙΟΥΝΙΟΥ 1981

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΕΙΡΑ

Ημερομηνίες Επωνυμία	Ιούλιος 2015 – Σήμερα Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο “Αττικόν” Γυναικεία και Γυναικολογική Κλινική. Ρίμινι 1, 12642 Χαϊδάρι
Κλάδος Ειδικότητα	Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Γενετίστρια - Κλινικός Εμβρυολόγος, Αν. Υπεύθυνη Εμβρυολογικού Εργαστηρίου και Τράπεζας Κρυοσυντήρησης
Ημερομηνίες Επωνυμία	Ιούνιος 2013 – Ιούλιος 2015 Εμβρυογένεσις – Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Λ.Κηφισίας 49, 15123 Μαρούσι
Κλάδος Ειδικότητα	Εργαστήριο Εμβρυολογίας-Γενετικής, Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος και Διάγνωση (ΠΓΕ-ΠΓΔ) Γενετίστρια- Κλινικός Εμβρυολόγος
Ημερομηνίες Επωνυμία	Ιανουάριος 2012 – Ιούνιος 2013 Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο “Αττικόν” Γυναικεία και Γυναικολογική Κλινική. Ρίμινι 1, 12642 Χαϊδάρι
Κλάδος Ειδικότητα	Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Κλινικός Εμβρυολόγος
Ημερομηνίες Επωνυμία	Φεβρουάριος 2005 – Σεπτέμβριος 2005 Imperial College London, Charing Cross Hospital (Kennedy Institute) Fulham Palace Rd, London W6 8RF, United Kingdom
Κλάδος	Ιατρική Έρευνα

Ειδικότητα Εργαστηριακός ερευνητής για τη διερεύνηση της προσταγλανδίνης
PGI2 ως πιθανό φαρμακευτικό μέσο για την ρευματοειδή αρθρίτιδα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Νοέμβριος 2015 – Νοέμβριος 2018
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Γυναικειακή και Γυναικολογική Πανεπιστημιακή Κλινική “Αττικών”
Θέμα διατριβής Ανάπτυξη Νευρωνικού Δικτύου με κλινικές, εργαστηριακές και εμβρυολογικές παραμέτρους ως μοντέλο πρόβλεψης της έκβασης των κύκλων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
Υπ. Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής

Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ιούλιος 2018
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Γυναικειακή και Γυναικολογική Πανεπιστημιακή Κλινική “Αττικών”
Τίτλος - Ερευνητική διπλωματική εργασία με τίτλο: «Ηλικία Εμμηναρχής και Κλινικά Αποτελέσματα στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή»
MSc. In High Risk Pregnancy (Παθολογία της Κύησης)
Κατάρτιση Μεταπτυχιακός Τίτλος

Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Μάρτιος 2011
University of Bristol
Τμήμα Αναπαραγωγικής Ιατρικής/ Μαιευτικής και Γυναικολογίας (Saint Michael’s Hospital)
Τίτλος - Ερευνητική διπλωματική εργασία με τίτλο: ‘Analysis of the evidence for tests used to evaluate sperm function’
MSc. in Reproduction and Development (Ανθρώπινη Αναπαραγωγή και Εμβρυϊκή Ανάπτυξη)
Κατάρτιση Μεταπτυχιακός Τίτλος

Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Δεκέμβριος 2008
International University of Andalusia – University of Cordoba

Κύρια θέματα	Τμήμα Βιοεπιστημών - Υποτροφία από το Διεθνές Πανεπιστήμιο Ανδαλουσίας και την UNEP
Τίτλος	DEA in Conservation Biology and Policy (Βιολογία Διατήρησης και Σχεδιασμός Πολιτικής)
Κατάρτιση	Μεταπτυχιακός Τίτλος

Εκπαιδευτικό Ίδρυμα	Ιούνιος 2006 Imperial College London Τμήμα Ιατρικής / Μοριακής Ιατρικής (Hammersmith Hospital) - Ερευνητική διπλωματική εργασία με τίτλο: 'Modulation of macrophage signalling pathways by the cyclopentanone prostaglandin PGJ2'
---------------------	---

Εκπαιδευτικό Ίδρυμα	Ιούνιος 2004 University of Wales, Cardiff (Cardiff University) Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών - Ερευνητική διπλωματική εργασία με τίτλο 'Cell Encapsulation in Gel in an Ultrasound Standing Wave'. Τα αποτελέσματα της εργασίας ανακοινώθηκαν σε διεθνές συνέδριο (XIVth International Workshop on Bioencapsulation. Lausanne, Switzerland, 2006)
Τίτλος Κατάρτιση	BSc. in Genetics (Γενετική) Πτυχιακός Τίτλος

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

ΜΗΤΡΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

	ΑΓΓΛΙΚΑ	ΓΑΛΛΙΚΑ
Ανάγνωση	ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗ	ΚΑΛΗ
Γραφή	ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗ	ΚΑΛΗ
Ομιλία	ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗ	ΚΑΛΗ

Η/Υ ΚΑΙ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ

- Microsoft Windows 10, 8, 7, Vista, XP
- MS Office Word, Excel, PowerPoint, Access (*versions 2000-10*)
- Προγράμματα Στατιστικής (*Minitab, StatsDirect*)
- Ηλεκτρονικές Βάσεις Επιστημονικών Δεδομένων (*PubMed, SCIRUS, EROS*)
- Λογισμικό Καταχώρησης Εμβρυολογικών Δεδομένων

(Omnis Studio)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
 - Διατήρηση ασφάλειας και άσηπτων συνθηκών στο εργαστήριο
 - Προετοιμασία καλλιεργητικών υλικών και τρυβλίων
 - Ανάλυση σπέρματος (συγκέντρωση, κινητικότητα, μορφολογία, προσδιορισμός συγκολλήσεων και στρογγυλών κυττάρων)
 - Προετοιμασία σπέρματος για IVF/ICSI/IUI διαδικασίες (Swim-up και διαβάθμιση πυκνοτήτων)
 - Ομόλογος και ετερόλογος σπερματέγχυση (IUI)
 - Κατάψυξη/Απόψυξη Σπέρματος (Αργή κατάψυξη)
 - Συλλογή ωαρίων (ωοληψία)
 - Κατάψυξη/Απόψυξη Ωαρίων (Υαλοποίηση)
 - in vitro γονιμοποίηση – Κλασσική εξωσωματική (IVF)
 - Μικρογονιμοποίηση (ICSI)
 - Καθαρισμός ωαρίων και εμβρύων από κοκκιώδη κύτταρα
 - Αξιολόγηση μορφολογίας ωαρίων/εμβρύων
 - Καλλιέργεια βλαστοκύστης
 - Κατάψυξη/Απόψυξη Εμβρύων μέσω υαλοποίησης (Υαλοποίηση)
 - Μεταφορά εμβρύων με καθετήρα (ET)
- Τεχνικές Γενετικού Προεμφυτευτικού Ελέγχου και Διάγνωσης (PGS/PGD) με μικροσυστοιχίες σε βιοψία πολικού σωματίου, βλαστομερίδιου και τροφοβλάστης (WGA-Array CGH, 24sure and 24sure+ platform, Bluegnome-Illumina)
 - Whole Genome Amplification
 - Labelling
 - Hybridization
 - Washing procedures
 - Scanning and interpretation of results (BlueFuse Software)
- Έλεγχος Κατακερματισμού DNA στο σπέρμα (Sperm Chromatin Dispersion - SCD Test), Έλεγχος Ζωτικότητας, Προσδιορισμός Λευκοκυττάρων και Αντισπερματικών Αντισωμάτων IgG/IgA

ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **Vogiatzi P**, Chrelas C, Cahill DJ, Creatsa M, Vrachnis N, Pliodromiti Z, Kassanos D, Siristatidis C. Hemizona Assay and Sperm Penetration Assay in the prediction of IVF outcome: A systematic review. **BioMed Research International** Volume 2013; 2013:945825 (doi: 10.1155/2013/945825)

- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Bettocchi S, Daskalakis G, Vrantza T, Siristatidis C. Age at menarche and clinical outcomes following Medically Assisted Reproduction (MAR): A cohort study. **Gyn Endocrinol (IGYE)** 2018; (doi: 10.1080/09513590.2018.1538344) (In Press)
- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Siristatidis C. Prediction of Medically Assisted Reproduction Outcome through an Artificial Neural Network System. *Fertil Steril* 2018 (In Review)
- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Trivella M, Papantoniou N, Bettocchi S. Predicting IVF outcome: a proposed web-based system using artificial intelligence. **In Vivo** 2016;30(4):507-12
- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Polizou H, Fascilla FD, Bettocchi S. Leiomyomas and Genomics. **Minerva Ginecologica** 2016;68(3):274-82
- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Varounis C, Askoxylaki M, Chrelias C, Papantoniou N. The effect of reactive oxygen species on embryo quality in IVF. **In Vivo** 2016;30(2):149-53
- Siristatidis CS, **Vogiatzi P**, Varounis C, Vaidakis D, Trivella M, Dafopoulos K. Metabolomics for improving pregnancy outcomes in women undergoing assisted reproductive technologies. September 2015. **Cochrane Database Syst Rev**, doi: 10.1002/14651858.CD011872
- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Brachnis N, Liassidou A, Iliodromiti Z, Bettocchi S, Chrelias C. MicroRNAs in assisted reproduction and their potential role in IVF failure. **In vivo** 2015;29(2):169-75
- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Basios G, Mastorakos G, Bettocchi S, Vrachnis N. Transvaginal ovarian trauma, poor responders and improvement of success rates in IVF: anecdotal data and a hypothesis. **Medical Hypotheses** 2014; 83(2):227-31 (doi: 10.1016/j.mehy.2014.04.022.)
- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Salamalekis G, Creatsa M, Vrachnis N, Glujovsky D, Iliodromiti Z, Chrelias C. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) supplementation in culture media for subfertile women undergoing assisted reproduction technologies: A systematic review. **International Journal of Endocrinology** Volume 2013; Article ID 704967. (doi:10.1155/2013/704967)

- Siristatidis C, **Vogiatzi P**, Varytimiadi A, Vrantza T, Iliodromiti Z, Vrachnis N, Karatrasoglou E, Chrelias C. Endometrium in improving IVF outcomes: assessing its behavior and making an ally from an enemy. **Reproductive System & Sexual Disorders** 2013; 1:e105. (doi:10.4172/2161-038X.1000e105)
- Siristatidis C, Drakopoulos P, **Vogiatzi P**, Karageorgiou V, Daskalakis G. Oocyte-triggering day progesterone levels and endometrial appearance in normoresponders undergoing IVF/ICSI cycles: a hypothesis and a study protocol. **Horm Mol Biol Clin Investig**. 2018 May 16;35(3)
- Siristatidis C, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Vrantza T, Matsota P, Pergialiotis V, Papantoniou N. Estradiol pretreatment in an ultrashort GnRH combined with a GnRH antagonist protocol in a cohort of poor responders undergoing IVF/ICSI: A Case-control study. **In Vivo** 2016 11-12;30(6):945-950.
- Siristatidis C, Sergentanis NT, **Vogiatzi P**, Kanavidis P, Chrelias C, Papantoniou N, Psaltopoulou T. In vitro maturation in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. **PLOS One** 2015;10(8):e0134696
- Siristatidis C, Vrachnis N, **Vogiatzi P**, Chrelias C, Quniteiro A, Glujovsky D. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury on IVF outcomes: A systematic review. **Reproductive Sciences** 2014; 21(8):955-965
- Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, **Vogiatzi P**. Aspirin for in vitro fertilisation. **Cochrane Database Syst Rev** 2016; 3;11:CD004832
- Askoxylaki M, Siristatidis C, Chrelias C, **Vogiatzi P**, Creatsa M, Salamalekis G, Vrantza T, Vrachnis N, Kassanos D. Reactive Oxygen Species in the follicular fluid of subfertile women undergoing in vitro Fertilization: A short narrative review. **Journal of Endocrinological Investigation** 2013;36:1117-1120
- Siristatidis C, Basios G, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Makris G, Vrachnis N, Bettocchi S. Office hysteroscopy and endometrial/cervical cancer: an update of their potential close relationship. **European Journal of Oncology** 2016; 20(1)
- Siristatidis C, Dafopoulos K, Vrantza T, Salamalekis G,

Basios G, **Vogiatzi P**, Pergialiotis V, Papantoniou N. Mild versus conventional antagonist ovarian stimulation protocols in expected normal responders undergoing IVF/ICSI: a case-control study. **Gynecol Endocrinol** 2017;33(7):553-556

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Siristatidis C, Salamalekis G, Basios G, Dafopoulos K, Basios G, **Vogiatzi P**, Papantoniou N. Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF / ICSI. **In Vivo** 2017;31(2):231-237
- Σαλαμαλέκης Γ, Συριστατίδης Χ, Χρέλιας Χ, **Βογιατζή Π**, Σπυράτου Ε, Βραχνής Ν, Κασσάνος Δ. Mini-IVF: Ήρθε η στιγμή για μετάβαση σε πρωτόκολλα ήπιας ωοθηκικής διέγερσης στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση? Ιούλιος 2013. **Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής**
- **Βογιατζή Π**, Βράντζα Τ, Σαλαμαλέκης Γ, Ρήγος Ι, Αλεξίου Ε, Βουργέντη Κ, Συριστατίδης Χ. Στοιχειοθετημένοι Προγνωστικοί Παράγοντες της Κλινικής έκβασης των κύκλων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. **Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής**, 2018 (Υποβληθείσα Εργασία)
- Πουλιάκης Α, **Βογιατζή Π**, Συριστατίδης Χ. Εισαγωγή στα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα / Τεχνητή Νοημοσύνη. **Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής**, 2018 (Υποβληθείσα Εργασία)

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Charalampos S, Oikonomou M. Menarche and clinical pregnancy outcomes following assisted reproduction technologies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2018) [Ahead of print]
- Siristatidis C, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Basios G, Pergialiotis V, Vrantza T, Papantoniou N. Clomiphene Citrate vs. Letrozole as mild stimulation regimes in women with expected normal ovarian response undergoing IVF. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology** 2016; 206: e99–e100
- Davies S, Tsorva E, Christopikou D, **Vogiatzi P**, Karagianni A, Handyside AH, Mastrominas M. Morphokinetic assessment using time-lapse imaging allows more accurate identification of embryos with multiple rather than single aneuploidies up to the 8-cell stage. **ESHRE, Human Reproduction** 2014; Volume 29: Supp 1

- Siristatidis C, Basios G, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Pergialiotis V, Vrantza T, Papantoniou N. Effect of total dose of gonadotrophins in the number of oocytes retrieved in mild ovarian stimulation protocols. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology** 2016; 206: e143
- Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, **Vogiatzi P**, Papantoniou N. Mild versus conventional ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF / ICSI: a prospective randomized study **Hum Reprod** 2016; 31 (suppl_1): i180, 438 (P718)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

- Endometrial Injury and IVF Outcome Parameters (**Investigator**). National and Kapodistrian University of Athens. Attikon Hospital – 3rd Department of Obstetrics & Gynecology, Assisted Reproduction Unit. ClinicalTrials.gov ID: **NCT01798862**
- Oestradiol Pre-treatment in an Ultrashort Flare GnRH Agonist/GnRH Antagonist Protocol in Poor Responders Undergoing IVF (**Investigator**). National and Kapodistrian University of Athens. Attikon Hospital – 3rd Department of Obstetrics & Gynecology, Assisted Reproduction Unit. ClinicalTrials.gov ID: **NCT01798836**

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Siristatidis C. Age at menarche and clinical pregnancy outcomes following assisted reproduction technologies. **SSRHR International Meeting – Hot topics in Reproductive Medicine**, Crete-Greece 2017
- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Oikonomou M, Siristatidis C. Age at menarche and clinical pregnancy outcome following Assisted Reproduction Technologies (ART). **European Board and College of Obstetrics and Gynaecology EBCOG Congress**, Paris-France 2018
- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Siristatidis C. Age at menarche in the prediction of clinical pregnancy and live birth outcomes following Assisted Reproduction Technologies (ART). **Gynecological Endocrinology – the 18th Congress ISGE – International Society of Gynecological Endocrinology**, Firenze-Italy 2018
- **Vogiatzi P**, Pouliakis A, Vrantza T, Alexiou E, Chrelias G, Oikonomou M, Siristatidis C. Age of subfertile women and clinical pregnancy outcome following Assisted

Reproduction Technologies (ART). **Gynecological Endocrinology – the 18th Congress ISGE – International Society of Gynecological Endocrinology**, Firenze-Italy 2018

- Coakley WT, **Vogiatzi P**, Blair M, Bazou DA. Technique for encapsulation of high cell density aggregates. **XIVth International Workshop on Bioencapsulation**. Lausanne, Switzerland - October 2006. Contribution Reference P7-2
- Siristatidis C, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Vrantza T, Matsota P, Papantoniou N. Estradiol pretreatment in an ultrashort GnRH combined with a GnRH antagonist protocol in a cohort of poor responders. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. **Symposium: Advancing women's health through evidence**. Lady Margaret Hall, Oxford, 2-3 April 2016
- Siristatidis C, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Basios G, Pergialiotis V, Vrantza T, Papantoniou N. Clomiphene Citrate vs. Letrozole as mild stimulation regimes in women with expected normal ovarian response undergoing IVF. **European Board and College of Obstetrics and Gynaecology EBCOG Congress**, Turin 2016
- Christopikou D, Tsorva E, **Vogiatzi P**, Economou K, Davies S, Papanikopoulos C, Pachidakis T, Koufomichail B, Mastrominas M. Embryonic aneuploidy rates in natural and stimulated IVF cycles do not differ within the same cohort of patients: an interim analysis. **Preimplantation Genetic Diagnosis International Society – PGDIS**. Chicago, Illinois USA – May 2015
- Siristatidis C, Vrantza T, **Vogiatzi P**, Varounis C, Papantoniou N. Follicular diameter profile at the final ultrasound scan before oocyte recovery in predicting IVF outcome. **EUROSON 2015 - European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) and the Hellenic Society for Ultrasound in Medicine and Biology (HSUMB)**. Contribution Reference 152EUAB15150719
- Χριστόπικου Δ., Τσορβά Ε., **Βογιατζή Π.**, Γαραντζιώτη Α., Καραγιάννη Τ., Αργυρού Μ., Σίση Π., Μεντώρου Χ., Οικονόμου Κ., Davies S., Παπανικόπουλος Χ., Παχυδάκης Α., Κουφομχαήλ Β., Μαστρομηνάς Μ. Κλινικά αποτελέσματα από 1151 κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με την εφαρμογή της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών. **13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας**. Βόλος, Ελλάδα 2015. Κωδικός συμβολής EA-046

- Siristatidis C, Basios G, Salamalekis G, **Vogiatzi P**, Pergialiotis V, Vrantza T, Papantoniou N. Effect of total dose of gonadotrophins in the number of oocytes retrieved in mild ovarian stimulation protocols. **European Board and College of Obstetrics and Gynaecology EBCOG Congress**, Turin 2016
- Siristatidis C, Creatsa M, Pergialiotis V, Basios G, **Vogiatzi P**, Vrantza T, Salamalekis G, Papantoniou N. Single versus multiple embryo transfer in an unselected population from a single centre: a retrospective analysis: is it the time to convert all cycles to the SET strategy? **10th Athens Congress on Women's Health and Disease: "Preconception to Menopause"** Athens Hilton, 1-3 August 2016
- Salamalekis G, Siristatidis C, Creatsa M, Basios G, **Vogiatzi P**, Vrantza T, Pergialiotis V, Papantoniou N. Fresh versus frozen cycles in an unselected population from a single center: a retrospective analysis: is it the time to convert all cycles to the "freeze all strategy"? **10th Athens Congress on Women's Health and Disease: "Preconception to Menopause"** Athens Hilton, 1-3 August 2016
- Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, **Vogiatzi P**, Papantoniou N. Mild versus conventional ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF / ICSI: a prospective randomized study. Abstract in the **32nd Annual Meeting of ESHRE**, Helsinki, Finland, 3 July – 6 July, 2016
- Siristatidis C, Vrantza T, Vourgenti K, Varounis C, **Vogiatzi P**, Papantoniou N. Ultrasonographic and biochemical parameters in the prediction of embryo quality during IVF: a retrospective analysis. **EUROSON 2015 - European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) and the Hellenic Society for Ultrasound in Medicine and Biology (HSUMB)**. Contribution Reference 153EUAB15150719 (**2ο Βραβείο Συνεδρίου**)
- Salamalekis G, Siristatidis C, Basios G, Vrantza T, **Vogiatzi P**, Alexiou E, Spiratou I, Pilitsidou K, Chrelias C. Efficacy of Estradiol pretreatment in ultrashort GnRH-Agonist/Antagonist cycles in poor responders: A preliminary report of a randomized clinical trial. **9th Athens Congress on Women's Health and Disease: "From Puberty to Menopause"** Athens, Greece - August 2014. Contribution Reference OP-52
- Siristatidis C, Basios G, Salamalekis G, Vrantza T, **Vogiatzi P**, Alexiou H, Pilitsidou K, Mastorakos G, Vrachnis N,

Chrelias C. Ovarian trauma in poor responders undergoing IVF/ICSI: a case series. **9th Athens Congress on Women's Health and Disease: "From Puberty to Menopause"** Athens Hilton, August 28-30, 2014. Contribution Reference OP-57

- Siristatidis C, Basios G, Vrantza T, Salamalekis G, Creatsa M, **Vogiatzi P**, Pergialiotis V, Papantoniou N. Oocyte maturity in mild vs. GnRH-antagonist ovarian stimulation protocols in expected normal responders undergoing IVF/ICSI: A prospective case-control study. **10th Athens Congress on Women's Health and Disease: "Preconception to Menopause"** Athens Hilton, 1-3 August 2016
- Vrantza T, Siristatidis C, Mastorakos G, Ilias I, Spanoudi F, **Vogiatzi P**, Askoxylaki M, Alexiou E, Nicopoulou S. Male fertility evaluation following empirical treatment with tamoxiphen citrate and testosterone undecanoate, in men with idiopathic oligo- astheno- terato- zoospermia. **9th Congress on Women's Health and Disease.** Athens, Greece - August 2014. Contribution Reference OP-53
- Siristatidis C, Askoxylaki M, Basios G, Salamalekis G, Vrantza T, **Vogiatzi P**, Chrelias C. Male fertility evaluation following empirical treatment with tamixiphen citrate and testosterone in men with idiopathic teratozoospermia. **9th Athens Congress on Women's Health and Disease: "From Puberty to Menopause"** Athens Hilton, August 28-30, 2014

ΛΟΙΠΕΣ
ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Μέλος της Συντακτικής Επιτροπής (Editor) του Παγκόσμιου Οργανισμού Cochrane Collaboration στον Τομέα Γυναικολογίας και Γονιμότητας
- Κλινικός Σύμβουλος (Clinical Advisor) σε θέματα Γονιμότητας και Αναπαραγωγής στη Διεθνή Πρωτοβουλία Cochrane Clinical Answers
- Κριτής σε διεθνή ιατρικά και επιστημονικά περιοδικά
- Εκπαιδευτής στα Μαθήματα Εργαστηριακής Ανδρολογίας υπό την αιγίδα της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας. (Οκτώβριος 2015 – Δεκέμβριος 2017)
- Μέλος του Βρετανικού Ινστιτούτου Βιολογίας (IOB)
- Μέλος της Πανελλήνιας Ένωσης Κλινικών Εμβρυολόγων (ΠΕΚΕ)

- Μέλος της Πανελλήνιας Ένωσης Βιοεπιστημόνων (ΠΕΒ)
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Προγεννητικής Διάγνωσης και Θεραπείας του Εμβρύου

Δημοσιεύσεις (Διεθνή Περιοδικά):

- 1. Siristatidis C, Vogiatzi P, Pouliakis A, Trivella M, Papantoniou N, Bettocchi S. Predicting IVF outcome: a proposed web-based system using artificial intelligence. In Vivo 2016;30(4):507-12**

Aim: To propose a functional in vitro fertilization (IVF) prediction model to assist clinicians in tailoring personalized treatment of subfertile couples and improve assisted reproduction outcome.

Materials and methods: Construction and evaluation of an enhanced web-based system with a novel Artificial Neural Network (ANN) architecture and conformed input and output parameters according to the clinical and bibliographical standards, driven by a complete data set and "trained" by a network expert in an IVF setting.

Results: The system is capable to act as a routine information technology platform for the IVF unit and is capable of recalling and evaluating a vast amount of information in a rapid and automated manner to provide an objective indication on the outcome of an artificial reproductive cycle.

Conclusion: ANNs are an exceptional candidate in providing the fertility specialist with numerical estimates to promote personalization of healthcare and adaptation of the course of treatment according to the indications.

Keywords: Artificial neural network; assisted reproduction; in vitro fertilization; personalized treatment; prediction model; subfertility

- 2. Vogiatzi P, Pouliakis A, Bettocchi S, Daskalakis G, Vrantza T, Siristatidis C. Age at menarche and clinical outcomes following Medically Assisted Reproduction (MAR): A cohort study. Gynecology Endocrinology (IGYE) 2018; (doi: 10.1080/09513590.2018.1538344) (In Press)**

Medically Assisted Reproduction (MAR) technologies have advanced rapidly, but in contrast to the specificity and complexity of modern approaches, they provide limited effectiveness in the management of the infertile couple. The purpose of this cohort study was to assess the possible relationship between age at menarche and MAR outcomes and the evaluation of concurring secondary parameters on a relative effect on the clinical outcomes of pregnancy, live birth and the adverse incident of miscarriage. In a cohort of 254 infertile couples who underwent 426

IVF/ICSI cycles, statistical analysis was performed by applying student's t-test, chi-square test and logistic regression models, adequately in the respective parameters and outcomes. The results indicated a strong association of age at menarche with the outcomes of clinical pregnancy ($p=0.0007$) and live birth ($p<0.0001$), especially on a threshold of 12 years in the first occurrence of menstruation ($p=0.0019$ for clinical pregnancy, $p<0.0001$ for live birth), also demonstrating a negative effect for earlier menarche that acts in parallel with the increasing age of the woman. Age at menarche could serve as a surrogate parameter for reproductive potential, and this primary evidence indicates a fertility factor that should be further investigated and adopted in personalized management of infertility.

Keywords: Menarche; Clinical pregnancy; Live birth; Assisted Reproduction; IVF; Fertility.

3. Vogiatzi P, Pouliakis A, Siristatidis C. Prediction of Medically Assisted Reproduction Outcome through an Artificial Neural Network System. Fertil Steril 2018 (Under Review)

Objective: To construct an efficient Artificial Neural Network (ANN), based on parameters with statistical correlation to predict live birth following medically assisted reproduction in infertile patients.

Design: Retrospective cohort analysis and ANN construction and validation.

Setting: Assisted Reproduction Unit of a University Hospital.

Patients: A total of 257 infertile couples who underwent 426 MAR cycles followed by in vitro fertilization (IVF)/Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) from July 2010 to February 2017.

Intervention: A stable and reproducible ANN with increased efficiency in predicting live birth following assisted reproduction, with multilayer feed forward architecture.

Main Outcome Measures: Prediction of live birth incidence through ANN.

Results: We found a small standard deviation and difference between the performance indices between the training and test set, indicating a stable performance of the ANN. The system, after training and testing via 10 different random data sets, exhibited the following performance indices: sensitivity $69.2\% \pm 2.36\%$, specificity $69.19\% \pm 2.8\%$ (with odds ratios 5.21 ± 1.27), positive predictive value 36.96 ± 3.44 , negative predictive value 89.61 ± 1.09 and overall accuracy $69.19\% \pm 2.69\%$.

Conclusions: The constructed ANN, with 12 previously statistically signified variables contributing to the clinical outcome of assisted reproduction, represents a cross-validated stable system with increased efficiency in predicting live birth. This approach could be replicated and augmented with a user-friendly interface to be used in practice in other centers, following external validation by IVF units.

Keywords: Artificial Neural Network; Artificial Intelligence; Assisted Reproduction; Prediction Model; Personalized Treatment

Δημοσιεύσεις (Ελληνικά Περιοδικά):

1. Βογιατζή Π, Βράντζα Τ, Σαλαμαλέκης Γ, Ρήγος Ι, Αλεξίου Ε, Βουργέντη Κ, Συριστατίδης Χ. Στοιχειοθετημένοι Προγνωστικοί Παράγοντες της Κλινικής έκβασης των κύκλων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής, 2018 (Υποβληθείσα Εργασία)
2. Πουλιάκης Α, Βογιατζή Π, Συριστατίδης Χ. Εισαγωγή στα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα/Τεχνητή Νοημοσύνη. Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής, 2018 (Υποβληθείσα Εργασία)

Ανακοινώσεις:

1. Vogiatzi P, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Siristatidis C. Age at menarche and clinical pregnancy outcomes following assisted reproduction technologies. SSRHR International Meeting - Hot topics in Reproductive Medicine, Crete-Greece 2017.
2. Vogiatzi P, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Oikonomou M, Siristatidis C. Age at menarche and clinical pregnancy outcome following Assisted Reproduction Technologies (ART). European Board and College of Obstetrics and Gynaecology EBCOG Congress, Paris-France 2018.
3. Vogiatzi P, Pouliakis A, Salamalekis G, Vrantza T, Alexiou E, Siristatidis C. Age at menarche in the prediction of clinical pregnancy and live birth outcomes following Assisted Reproduction Technologies (ART). Gynecological Endocrinology - the 18th Congress ISGE - International Society of Gynecological Endocrinology, Firenze-Italy 2018.
4. Vogiatzi P, Pouliakis A, Vrantza T, Alexiou E, Chrelias G, Oikonomou M, Siristatidis C. Age of subfertile women and clinical pregnancy outcome

following Assisted Reproduction Technologies (ART). Gynecological Endocrinology - the 18th Congress ISGE - International Society of Gynecological Endocrinology, Firenze-Italy 2018.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ¹	III
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	XI
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	XXIII
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	29
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	33
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	35
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	37
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)	39
ΠΡΟΛΟΓΟΣ & ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	41
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	47
1.1. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	49
1.2. ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ	56
1.3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΚΛΩΝ Ι.Υ.Α.....	62
1.3.1. Ηλικία της Γυναίκας.....	62
1.3.2. Ηλικία Εμμηναρχής.....	65
1.3.3. Ενδομήτριο	68
1.3.4. Δυσπαρεύνια και Ενδομητρίωση.....	71
1.3.5. Συνολική δόση Γοναδοτροπινών κατά την Ι.Υ.Α.	73
1.3.6. Ποιότητα Εμβρύων κατά την Ι.Υ.Α.	76
1.3.7. Τεχνική Εμβρυομεταφοράς κατά την Ι.Υ.Α.....	78
1.4. ΤΕΧΝΗΤΑ ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ	83
1.5. ΤΕΧΝΗΤΑ ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ ΚΑΙ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΤΗΝ Ι.Υ.Α.....	88
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	95
2.1. ΣΚΟΠΟΣ.....	97
2.2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ, ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ Ι.Υ.Α. ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ	99
2.2.1. Επιλογή ασθενών και Χαρακτηριστικά Πληθυσμού.....	99
2.2.2. Διαδικασίες Ι.Υ.Α. και κλινική έκβαση	100
2.3. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	103
2.3.1. Κλινικά αποτελέσματα, συλλογή δεδομένων και προεπεξεργασία δεδομένων.....	103
2.3.2. Επεξεργασία δεδομένων και στατιστικές αναλύσεις	104
2.3.3. Αναλογία Φύλου μεταξύ αρρένων και θηλέων νεογνών.....	106
2.3.4. Αρχιτεκτονική, Σχεδιασμός και Κατασκευή Τ.Ν.Δ.....	106
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	113
3.1.1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών και χαρακτηριστικά πληθυσμού	113
3.1.2. Στατιστική ανάλυση των συνολικών παραγόντων και κλινικά αποτελέσματα	115
3.1.3. Στατιστική ανάλυση ηλικίας των γυναικών στο κύκλο Ι.Υ.Α. και της ηλικιακή τους ομάδας.....	126
3.1.4. Στατιστική ανάλυση ηλικίας εμμηναρχής.....	129
3.1.5. Στατιστική σημασία της ηλικίας εμμηναρχής και των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου στη κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α.....	132
3.1.6. Στατιστική ανάλυση υπερηχογραφικής μέτρησης του πάχους ενδομητρίου κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α.	135
3.1.7. Στατιστική ανάλυση συνολικής δόσης γοναδοτροπινών κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α.	136
3.1.8. Στατιστική ανάλυση αριθμού και ποιότητας των εμβρύων μετά από Ι.Υ.Α.....	137
3.1.9. Στατιστική ανάλυση της τεχνικής δυσκολίας κατά τη μεταφορά εμβρύων	142
3.1.10. Στατιστική ανάλυση της δυσπαρεύνιας κατά τη σεξουαλική επαφή	143
3.1.11. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της γέννησης ζώντος τέκνου κατά την Ι.Υ.Α.	144
3.1.12. Αποτελέσματα συσχετισμού φύλλου και ηλικίας εμμηναρχής στους κύκλους με θετική κλινική έκβαση.....	150
3.1.13. Αποτελέσματα απόδοσης του Τ.Ν.Δ. με βάση τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους.....	152
3.1.14. Αποτελέσματα της σταθερότητας του Τ.Ν.Δ. με βάση τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους.....	157
3.2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	161
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	181
5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	207

5.1.	ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	209
5.2.	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ Τ.Ν.Δ. ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΣΕΣ ΤΙΜΕΣ	211
5.3.	ΒΑΣΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ Τ.Ν.Δ.....	215
5.4.	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΝΔ.....	249

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1	Απεικόνιση του ανδρικού και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος	Σελ. 50
Εικόνα 2	Διασπορά πρωτοπαθούς υπογονιμότητας το 2010, σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών	Σελ. 51
Εικόνα 3	Διασπορά δευτεροπαθούς υπογονιμότητας το 2010, σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών	Σελ. 52
Εικόνα 4	Η διαδικασία μικρογονιμοποίησης του ωαρίου με τη μέθοδο ενδοκυτταρικής έγχυσης σπερματοζωαρίου	Σελ. 58
Εικόνα 5	Το γονιμοποιημένο ωάριο και η πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη έως το στάδιο της βλαστοκύστης σε ελεγχόμενες συνθήκες στο εμβρυολογικό εργαστήριο	Σελ. 59
Εικόνα 6	Ιστορικά δεδομένα για τα ποσοστά γονιμότητα της γυναίκας σε σχέση με την ηλικία σε διαφορετικές εθνικότητες που αναπαρίστανται στο γράφημα με διαφορετικό σχήμα	Σελ. 64
Εικόνα 7	Ο έμμηνος κύκλος με τις προοδευτικές ορμονικές, ωοθηκικές μεταβολές και τη διακύμανση στη φυσιολογία του ενδομητρίου	Σελ. 68
Εικόνα 8	Μορφολογία του δεκτικού ενδομητρίου με τα επιμέρους λειτουργικά στρώματα	Σελ. 69
Εικόνα 9	Απεικόνιση της ενδομητρίωσης και των σχετικών θέσεων που απαντάται στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα	Σελ. 72
Εικόνα 10	Ορόσημα στην ανάπτυξη παρασκευασμάτων γοναδοτροπίνης	Σελ. 75
Εικόνα 11	Απεικόνιση της τεχνικής εμβρυομεταφοράς με υπερηχογραφική καθοδήγηση	Σελ. 80
Εικόνα 12	Η δομή ενός νευρώνα Τ.Ν.Δ. με τις εισόδους δεδομένων και την έξοδο για διασύνδεση με νέο νευρώνα	Σελ. 84
Εικόνα 13	Παράδειγμα δομής ενός εικονικού Νευρωνικού Δικτύου, με τα στρώματα εισόδου-εξόδου και τα ενδιάμεσα κρυφά στρώματα	Σελ. 86
Εικόνα 14	Διάγραμμα ανάπτυξης Τ.Ν.Δ.	Σελ. 87
Εικόνα 15	Μοντέλο συστήματος για συνήθη χρήση και υποστήριξη Τ.Ν.Δ. σε Μ.Ι.Υ.Α.	Σελ. 90
Εικόνα 16	Συνολική δομή και οργάνωση ενός μοντέλου Τ.Ν.Δ. στην Ι.Υ.Α.	Σελ. 91
Εικόνα 17	Ροή εργασίας για τη κατασκευή του Τ.Ν.Δ.	Σελ. 107
Εικόνα 18	Γραφική απεικόνιση της κατανομής των ηλικιακών ομάδων του πληθυσμού γυναικών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη	Σελ. 113
Εικόνα 19	Γραφική απεικόνιση της κατανομής της ηλικίας των γυναικών σύμφωνα με τη κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου	Σελ. 127
Εικόνα 20	Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα της γέννησης ζώντος τέκνου ανά ηλικιακή ομάδα	Σελ. 129

Εικόνα 21	Γραφική απεικόνιση της κατανομής της ηλικίας εμμηναρχής σύμφωνα με τη κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου	Σελ. 130
Εικόνα 22	Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα της γέννησης ζώντος τέκνου ανά ομάδα με βάση την ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών	Σελ. 131
Εικόνα 23	Γραφική απεικόνιση της κατανομής της μέτρησης του πάχους του ενδομητρίου σύμφωνα με τη κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου	Σελ. 135
Εικόνα 24	Γραφική απεικόνιση της κατανομής της συνολικής δόσης γοναδοτροπινών σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α.	Σελ. 136
Εικόνα 25	Γραφική απεικόνιση της κατανομής του λόγου των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων που προέκυψαν μετά από Ι.Υ.Α. στο συγκεκριμένο κύκλο και σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης	Σελ. 137
Εικόνα 26	Γραφική απεικόνιση της κατανομής του λόγου των εμβρύων άριστης ποιότητας προς τον αριθμό των συνολικών διαθέσιμων εμβρύων ανά κύκλο Ι.Υ.Α., σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης	Σελ. 138
Εικόνα 27	Γραφική απεικόνιση της κατανομής της του αριθμού εμβρύων άριστης ποιότητας ανά κύκλο Ι.Υ.Α. σε σχέση με τη κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου	Σελ. 139
Εικόνα 28	Γραφική απεικόνιση δοκιμασίας ANOVA (Box and Whisker plot) της κατανομής του λόγου των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων, σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης	Σελ. 140
Εικόνα 29	Γραφική απεικόνιση δοκιμασίας ANOVA (Box and Whisker plot) της κατανομής του λόγου άριστων εμβρύων προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων, σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης	Σελ. 141
Εικόνα 30	Γραφική απεικόνιση δοκιμασίας ANOVA (Box and Whisker plot) της κατανομής του αριθμού εμβρύων άριστης ποιότητας, σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης	Σελ. 141
Εικόνα 31	Γραφική απεικόνιση της κατανομής της μέσης δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά, σε σχέση με τη κλινική έκβαση ζωντανής γέννησης	Σελ. 142
Εικόνα 32	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με ζωντανή γέννηση σε σχέση με την ηλικία της γυναίκας στο κύκλο	Σελ. 145
Εικόνα 33	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με ζωντανή γέννηση σε σχέση με την ηλικία εμμηναρχής	Σελ. 146
Εικόνα 34	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με ζωντανή γέννηση σε σχέση με την υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου	Σελ. 146

Εικόνα 35	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με τη συνολική δόση γοναδοτροπινών που χορηγήθηκε κατά το κύκλο ωοθηκικής διέγερσης	Σελ. 147
Εικόνα 36	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με την αναλογία των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων του κύκλου Ι.Υ.Α.	Σελ. 147
Εικόνα 37	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με τον αριθμό εμβρύων άριστης ποιότητας κατά τη 3 ^η ημέρα ανάπτυξης ως προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων κατά το κύκλο Ι.Υ.Α.	Σελ. 148
Εικόνα 38	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με τον αριθμό εμβρύων άριστης ποιότητας κατά τη 3 ^η ημέρα ανάπτυξης κατά το κύκλο Ι.Υ.Α.	Σελ. 149
Εικόνα 39	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. σε σχέση με την ύπαρξη τεχνικής δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά	Σελ. 149
Εικόνα 40	Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα κατανομής των συνολικών γεννήσεων ζώντος νεογνού ανά φύλο, συμπεριλαμβάνοντας και τις πολύδυμες κυήσεις, με βάση την ηλικία εμμηναρχής	Σελ. 150
Εικόνα 41	Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα κατανομής των γεννήσεων ζώντος νεογνού ανά φύλο σε μονήρεις κυήσεις, με βάση την ηλικία εμμηναρχής	Σελ. 152
Εικόνα 42	Διάγραμμα αποτελεσμάτων ευαισθησίας, ειδικότητας και συνολικής ακρίβειας του Τ.Ν.Δ. κάνοντας χρήση των στατιστικά σημαντικών παραμέτρων κατά την εκπαίδευση. Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια της εκροής του Τ.Ν.Δ. στο σετ εκπαίδευσης	Σελ. 155
Εικόνα 43	Διάγραμμα αποτελεσμάτων ευαισθησίας, ειδικότητας και συνολικής ακρίβειας του Τ.Ν.Δ. κάνοντας χρήση των στατιστικά σημαντικών παραμέτρων κατά την εκπαίδευση. Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια της εκροής του Τ.Ν.Δ. στο σετ δοκιμών	Σελ. 155
Εικόνα 44	Ευαισθησία, ειδικότητα και συνολική ακρίβεια του Τ.Ν.Δ. με τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους. Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια της εκροής του Τ.Ν.Δ. στα συνδυασμένα σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών	Σελ. 156

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1	Ποσοστά υπογονιμότητας σύμφωνα με τον παράγοντα	Σελ. 52
Πίνακας 2	Στοιχεία καταγραφής κατά τη διερεύνηση του υπογόνιμου ζευγαριού σύμφωνα με το ιστορικό της Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικόν»	Σελ. 104
Πίνακας 3	Δείκτες Απόδοσης Τ.Ν.Δ. : Περιγραφή και Υπολογισμός	Σελ. 109
Πίνακας 4	Κατανομή των περιπτώσεων ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα (μέσος όρος, SD, min & max)	Σελ. 113
Πίνακας 5	Κατανομή των περιπτώσεων ανάλογα με τη διάρκεια υπογονιμότητας στις ηλικιακές ομάδες (μέσος όρος, SD, min & max)	Σελ. 114
Πίνακας 6	Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης (μέσος όρος, SD, min & max, %)	Σελ. 114
Πίνακας 7	Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με τη θετική μέτρηση της hCG	Σελ. 116
Πίνακας 8	Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με τη κλινική κύηση	Σελ. 117
Πίνακας 9	Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με την έκβαση της αποβολής εμβρύου	Σελ. 118
Πίνακας 10	Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με την γέννηση ζώντος τέκνου	Σελ. 119
Πίνακας 11	Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με τη θετική μέτρηση της hCG	Σελ. 121
Πίνακας 12	Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με τη κλινική κύηση	Σελ. 122
Πίνακας 13	Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με την έκβαση της αποβολής εμβρύου	Σελ. 123
Πίνακας 14	Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με την γέννηση ζώντος τέκνου	Σελ. 124
Πίνακας 15	Διασταύρωση της κλινικής έκβασης με γέννηση ζώντος τέκνου με την ηλικιακή ομάδα	Σελ. 128
Πίνακας 16	Διασταύρωση της κλινικής έκβασης με γέννηση ζώντος τέκνου με την ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών	Σελ. 131
Πίνακας 17	Αριθμητικές και κατηγορικές παράμετροι των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου σε σχέση με τη κλινική κύηση	Σελ. 133
Πίνακας 18	Αριθμητικές και κατηγορικές παράμετροι των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου σε σχέση με την αποβολή εμβρύου	Σελ. 134
Πίνακας 19	Αριθμητικές και κατηγορικές παράμετροι των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου σε σχέση με τη ζωντανή γέννηση	Σελ. 134
Πίνακας 20	Διασταύρωση της κλινικής έκβασης με γέννηση ζώντος τέκνου με την ύπαρξη δυσπαρεύνιας κατά τη	Σελ. 144

	σεξουαλική επαφή	
Πίνακας 21	Διασταύρωση της ηλικίας εμμηναρχής, με κατώφλι τα 12 έτη σε σχέση με το φύλου του νεογνού	Σελ. 151
Πίνακας 22	Ποσοτικές και κατηγορικές παράμετροι που ήταν στατιστικά διαφορετικές για τη θετική ή αρνητική κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου	Σελ. 154
Πίνακας 23	Δείκτες απόδοσης για το σετ εκπαίδευσης, το σετ δοκιμών και το σύνολο εκπαίδευσης και δοκιμής του Τ.Ν.Δ., περιλαμβάνοντας τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους	Σελ. 156
Πίνακας 24	Δείκτες απόδοσης ως προς το σετ εκπαίδευσης, για τα 10 Τ.Ν.Δ. που εκπαιδεύτηκαν με διαφορετικά σύνολα δεδομένων	Σελ. 157
Πίνακας 25	Δείκτες απόδοσης ως προς το σετ δοκιμών, για τα 10 Τ.Ν.Δ. που εκπαιδεύτηκαν με διαφορετικά σύνολα δεδομένων	Σελ. 159
Πίνακας 26	Δείκτες απόδοσης ως προς το σετ εκπαίδευσης και το σετ δοκιμών, για τα 10 Τ.Ν.Δ. που εκπαιδεύτηκαν με διαφορετικά σύνολα δεδομένων	Σελ. 159

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

2PN	2 Pro-nuclei – Fertilized oocyte
AFC	Αριθμός Ωοθυλακίων Άντρου
AH	Υποβοήθηση εκκόλαψης - Assisted Hatching
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area under the curve
BPA	βισφενόλη-A
CI	Confidence Interval
COH	Ελεγχόμενη Υπερδιέγερση των Ωοθηκών
DNA	Δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ
ESHRE	Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας
FN	False Negative
FNR	False Negative Rate
FP	False Positive
FPR	False Positive Rate
FSH	Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
GnRH	Εκλυτική Ορμόνη των Γοναδοτροπινών
hCG	Ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροπίνη
ICSI	Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου
IGFBP-1	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1
IMSI	Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection
IU	International Units
IUI	Ενδομήτρια Σπερματέγχυση
IVF	Γονιμοποίηση <i>in vitro</i>
IVM	Ωρίμανση ωαρίων <i>in vitro</i> - <i>in vitro</i> Maturation
LH	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
Max	Maximum
MESA	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration
Min	Minimum
MUC1	Βλεννίνη-1
NPV	Negative Predictive Value
OA	Overall Accuracy
OHSS	Σύνδρομο Υπερδιέγερσης ωοθηκών
OR	Ωοληψία
OR	Odds Ratio
P4	Προγεστερόνη
PCO	Πολυκυστικές ωοθήκες
PCOS	Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών-

PESA	Percutaneous Epididymal Sperm Extraction
PICSI	Physiological IntraCytoplasmic Sperm Injection
PPV	Positive Predictive Value
PRL	Προλακτίνη
SD	Standard Deviation
TESA	Testicular Sperm Aspiration
TESE	Testicular Sperm Extraction
TGF-β	Transforming Growth Factor β
TN	True Negative
TP	True Positive
TPR	True Positive Rate
TQE	Top Quality Embryos
TSH	Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνης
TVS	Διακολπικό Υπερηχογράφημα
AMH	Αντιμυλλέριος Ορμόνη
Δ.Μ.Σ.	Δείκτης Μάζας Σώματος
Ε.Κ.	Έμμηνος Κύκλος
Ε2	Οιστραδιόλη
ΕΤ	Εμβρυομεταφορά
Η.Π.Α.	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
Ι.Υ.Α.	Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
Μ.Ι.Υ.Α.	Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
Π.Γ.Ε./Π.Γ.Δ. – PGD/PGS	Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος και Διάγνωση
Π.Γ.Ν.	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Τ.Ν.	Τεχνητή Νοημοσύνη
Τ.Ν.Δ.	Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (Ι.Υ.Α.) αποτελεί επί τέσσερις δεκαετίες ένα ραγδαία εξελισσόμενο κλάδο για την πρόληψη και αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, όμως με σταθερά χαμηλά ποσοστά επιτυχίας παγκοσμίως, σε σύγκριση με τα αναμενόμενα ως προς το βαθμό της ιατρικής παρέμβασης στη διαδικασία της ανθρώπινης αναπαραγωγής. Ακολουθώντας τις τεχνολογικές εξελίξεις σε άλλα ιατρικά πεδία, στο πεδίο της Ι.Υ.Α. τα μοντέλα πρόβλεψης έχουν αξιοποιηθεί ελάχιστα ως συμπληρωματικό εργαλείο λήψης ιατρικών αποφάσεων και εκτίμησης πιθανών παραγόντων που συμβάλλουν στη θετική ή αρνητική έκβαση της Ι.Υ.Α. αλλά με διαφορετικά επίπεδα ακρίβειας και περιορισμούς που θέτουν όρια στην καθημερινή εφαρμογή τους. Τα πιο εξελιγμένα συστήματα, όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Τ.Ν.Δ.) που βασίζονται στη Τεχνητή Νοημοσύνη, επιδεικνύουν ευελιξία με τη δυνατότητα διαρκούς εκμάθησης και αναπροσαρμογής, επιδεικνύοντας παράλληλα σταθερότητα και υψηλή απόδοση, χαρακτηριστικά που υπερτερούν για τη βελτίωση των διαδικασιών των Μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, των αντίστοιχων ποσοστών επιτυχίας και υποστηρίζοντας τις ιατρικές αποφάσεις με στόχο την εξατομικευμένη διαχείριση των υπογόνιμων ασθενών.

Σκοπός: Η ανάπτυξη ενός καινοτόμου, αποδοτικού και αξιόπιστου Τ.Ν.Δ. με κλινικές, εργαστηριακές και εμβρυολογικές παραμέτρους για την πρόβλεψη της έκβασης των επερχόμενων κύκλων Ι.Υ.Α. και η στατιστικά τεκμηριωμένη ανάδειξη των μελετώμενων παραγόντων, ως προς τον ρόλο τους στη κλινική έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με τελικό αποτέλεσμα τη γέννηση ζώντος νεογνού.

Υλικό και μέθοδος: Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μέσω της αναδρομικής και μη ιχνηλάσιμης καταγραφής 118 παραμέτρων σε ένα ομαλοποιημένο πληθυσμό 256 υπογονιμων ζευγαριών που υπεβλήθησαν σε 426 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης στην Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» (Ιούλιος 2010-Φεβρουάριος 2017), μετά από σχετικές εγκρίσεις από τους αρμόδιους φορείς της Επιτροπής Βιοηθικής και του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου και σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας και αποκλεισμού. Δημιουργήθηκε μια δυναμική βάση δεδομένων με δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά κύκλων Ι.Υ.Α., κλινικές, εργαστηριακές και εμβρυολογικές παραμέτρους, περιλαμβάνοντας και τη κλινική έκβαση για το σύνολο των περιστατικών. Πραγματοποιήθηκε παραμετροποίηση των τιμών και κωδικοποίηση σε αριθμητικά και ποιοτικά δεδομένα, ενώ ακολούθησε στατιστική αξιολόγηση για το σύνολο των καταγεγραμμένων παραγόντων με προγραμματισμό στο λογισμικό SAS 9.4, επιλέγοντας τη κατάλληλη στατιστική δοκιμασία για τα μελετώμενα δεδομένα, ενώ εφαρμόστηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την ανάδειξη των συσχετισμών με τη κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. Με βάση τους παράγοντες που αναδείχθηκαν, αναπτύχθηκε καινοτόμο Τ.Ν.Δ. με προγραμματισμό στο λογισμικό MATLAB, το οποίο και επικυρώθηκε ως προς τη σταθερότητά του με την επανάληψη της διαδικασίας εκπαίδευσης και δοκιμής σε 10 ομάδες που περιλάμβαναν τυχαία δεδομένα. Η αποδοτικότητα και ακρίβεια του κατασκευασμένου Τ.Ν.Δ. αξιολογήθηκε με τον υπολογισμό της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της Θετικής Προγνωστικής Αξίας (PPV), της Αρνητικής Προγνωστικής Αξίας (NPV), του Ποσοστού Ψευδώς Θετικών τιμών (FPR), του Ποσοστού Ψευδώς Αρνητικών τιμών (FNR), της Συνολικής Ακρίβειας (OA) και της

Αναλογίας Πιθανότητας (OR) για το σύνολο των 10 ξεχωριστών που αναπτύχθηκαν για τις ανάγκες της μελέτης.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 118 παραμέτρων που μελετήθηκαν, η στατιστική ανάλυση ανέδειξε την ηλικία της γυναίκας, την ηλικιακή ομάδα, την ηλικία εμμηναρχής και ειδικότερα σε ένα υπολογισμένο κατώφλι των 12 ετών, τη συνολική δόση των γοναδοτροπινών κατά το κύκλο I.Y.A., την μέτρηση πάχους του ενδομητρίου, τον αριθμό εμβρύων άριστης ποιότητας κατά τη 3^η ημέρα της εργαστηριακής τους ανάπτυξης και την αντίστοιχη αναλογία προς τον αριθμό των διαθέσιμων εμβρύων, τον λόγο του αριθμού των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων του κύκλου και τη διενέργεια εμβρυομεταφοράς σε «φρέσκο» ή σε επερχόμενο κύκλο μετά από κρυσσυντήρηση, ως παράγοντες που επέδειξαν στατιστική σημασία για την επιρροή τους στο κλινικό αποτέλεσμα της I.Y.A., με τη περεταίρω ανάδειξη του συσχετισμού τους μέσω μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης. Πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα και ανάλυση του συσχετισμού φύλλου και ηλικίας εμμηναρχής στο δείγμα που αφορούσε θετική κλινική έκβαση, επιβεβαιώνοντας μια τάση για θηλυκούς απογόνους σε γυναίκες με νεαρότερη ηλικία εμμηναρχής. Οι στατιστικά σημαντικές παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν ως εισροές στο ανεπτυγμένο T.N.Δ., το οποίο παρουσίασε ευαισθησία 77,68%, ειδικότητα 74,55% και συνολική ακρίβεια 76,12% για το σετ εκπαίδευσης και ευαισθησία 71,05%, με ειδικότητα 70,91% και συνολική ακρίβεια 70,95% για σετ δοκιμών. Το σύστημα επέδειξε μικρή τυπική απόκλιση και διαφορά στους δείκτες απόδοσης, μεταξύ των σετ εκπαίδευσης και δοκιμών. Μετά την εκπαίδευση και δοκιμή του συστήματος με δέκα διαφορετικά σύνολα τυχαίων δεδομένων η ευαισθησία ήταν $69,2\% \pm 2,36\%$, η ειδικότητα ήταν $69,19\% \pm 2,8\%$ (αναλογίες πιθανότητας $5,21 \pm 1,27$) με θετική προγνωστική αξία $36,96 \pm 3,44$ και αρνητική προγνωστική αξία $89,61 \pm 1,09$, ενώ επέδειξε συνολική ακρίβεια $69,19\% \pm 2,69\%$.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της μελέτης συγκλίνουν στην επανειλημμένη ανάδειξη του ρόλου ορισμένων παραμέτρων για τις οποίες υπήρχε τεκμηριωμένη βιβλιογραφία ως προς την επιρροή τους στο κλινικό αποτέλεσμα της I.Y.A. Για άλλες παράμετρους τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν ήρθαν να προσθέσουν κλινική αξία και να «βαρύνουν» την επιστημονική άποψη σε ένα αντιφατικό περιβάλλον δεδομένων. Σημαντικότερα όμως, κάποιες παράμετροι δεν είχαν ποτέ πριν αναδειχθεί όπως για παράδειγμα ο ρόλος της εμμηναρχής στη κλινική έκβαση της I.Y.A. Στη τελική φάση της μελέτης και όπως είχε οριστεί από τον αρχικό της σχεδιασμό, κατασκευάστηκε ένα καινοτόμο T.N.Δ., βασισμένο στην έννοια της αξιοποίησης της τεχνητής νοημοσύνης στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, επιδεικνύοντας αυξημένη απόδοση με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα ακόμη και μετά τη δοκιμή του και επικύρωση του με τη χρήση 10 τυχαίων συνόλων δεδομένων, επιδεικνύοντας αυξημένη σταθερότητα στη πρόβλεψη της γέννησης ζώντος νεογνού μετά από I.Y.A. Το παρόν σύστημα θα μπορούσε να αξιοποιηθεί στην υποστήριξη την εξατομικευμένης ιατρικής διαχείρισης του υπογόνιμου ζευγαριού, προσφέροντας επιπλέον τεκμηρίωση στις κλινικές αποφάσεις και μέσω της επιπρόσθετης εξωτερικής επικύρωσης και της συνεισφοράς με δεδομένα από άλλες M.I.Y.A. με τη ταυτόχρονη χρήση του, η απόδοσή του θα ενισχύονταν με τη προσαρμογή σε διαφορετικά περιβάλλοντα M.I.Y.A. και διαφορετικές τεχνικές προσεγγίσεις της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)

Introduction: Medically Assisted Reproduction (MAR) has completed four decades of development and rapid evolution as a medical field, for the prevention and treatment of infertility, but with consistently low success rates worldwide, compared to the anticipated rate due to the level of medical intervention in the process of human reproduction. Following technological advances in other medical fields, in the MAR field, prediction models have been minimally utilized as a complementary tool for making medical decisions and for the assessment of possible factors that contribute to the positive or negative outcome of assisted reproduction, but with varying levels of precision and limitations that restrict their routine application. More sophisticated systems, such as Artificial Neural Networks (ANN) based on Artificial Intelligence, demonstrate flexibility with the ability to constantly learn from their surroundings and readapt, while demonstrating stability and efficiency, features that are superior in the context of improving the processes surrounding Assisted Reproduction Units, their respective success rates, and supporting medical decisions aimed at the individualized management of infertile patients.

Objective: The development of an innovative, efficient and reliable ANN. with clinical, laboratory and embryological parameters to predict the outcome of forthcoming MAR cycles and the statistical assessment of the included parameters to signify their role in the positive or negative clinical outcome of assisted reproduction, with the end-point of livebirth.

Participants and Methods: The present study was conducted through the retrospective and anonymous data recording on 118 parameters in a normalized population of 256 subfertile couples that underwent MAR 426 cycles in the Assisted Reproduction Unit of the Attikon University Hospital (July 2010 - February 2017), after relevant approvals by the Bioethics Committee and the Scientific Council of the Hospital and according to predefined eligibility and exclusion criteria. A dynamic database with demographic data, MAR cycle characteristics, clinical, laboratory and embryological parameters was created, including the clinical outcome for all included cycles. Data was re-adjusted and recorded according to its nature as numerical and qualitative data, followed by a statistical evaluation for the total of parameters included through SAS 9.4 software, by selecting the appropriate statistical test for the type of data, while logistic regression models were applied to highlight non-linear correlations with clinical outcome of MAR. On the basis of the statistically emerging factors, an innovative ANN was developed. Through programming in MATLAB software, which was validated for its stability by repeating the training and testing process in 10 groups of randomly divided data. The efficiency and accuracy of the developed ANN was assessed through the calculation of sensitivity and specificity values, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV), False Positive Rate (FPR), False Negative Rate (FNR), Overall Accuracy(OA) and Odds Ratio (OR) for all 10 separate ANNs that descended for the originally developed system.

Results: Of the 118 parameters studied, the statistical analysis revealed that age of the woman, age group, age at menarche and particularly in a calculated threshold of 12 years, the total dose of gonadotropins in a single MAR cycle, endometrial thickness, top quality embryos on Day 3 of laboratory development and the corresponding ratio to the number

of embryos available, the ratio of the number of embryos transferred to the total number of embryos of the cycle and “fresh” or “frozen” cycle, as evaluated parameters demonstrated statistical significance for their effect on the clinical outcome of MAR, with a further establishment of their relationship through the applied logistic regression models. In addition, an assessment of the correlation of sex ratio with age at menarche was performed in cycles with a positive clinical outcome, confirming a tendency for female offspring in women with earlier menarche. The statistically significant parameters were used as inputs to the developed ANN which was assigned a sensitivity of 77.68%, a specificity of 74.55% and total accuracy of 76.12% for the training set and a sensitivity of 71.05%, with a specificity 70.91% and a total accuracy of 70.95% for the test set. The system demonstrated a minimal standard deviation and difference in performance indicators between the training and test set. Following the training and testing of the system with ten different sets of random data, the sensitivity was $69.2\% \pm 2.36\%$, the specificity was $69.19\% \pm 2.8\%$ (OR 5.21 ± 1.27) with a PPV of 36.96 ± 3.44 and a NPV of 89.61 ± 1.09 , while exhibiting an OA of $69.19\% \pm 2.69\%$.

Conclusions: The findings of the study converge on repeatedly highlighting the role of certain parameters for which there is documented literature on their influence on the clinical outcome of MAR cycles, For others parameters the results presented here, came to add clinical value to previously presented data, sometimes with conflicting views and results. Furthermore and importantly, other parameters are genuinely documented and reported here for the first time in the scientific community, such as the role of age at menarche in the clinical outcome of MAR. In the final phase of the study and as defined by its initial design, an innovative ANN was developed, based on the concept of the use of artificial intelligence in assisted reproduction, demonstrating quality performance with high sensitivity and specificity values, even after testing and validating it with 10 random data sets and demonstrating increased stability in predicting livebirth following MAR. The presented system could act as a surrogate tool for infertility management by providing additional evidence on clinical decisions and through additional external validation and contribution with data from other IVF Units. with its simultaneous use, its performance could be enhanced by adapting to different MAR environments with differing practices.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ & ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η υπογονιμότητα είναι ένα σύγχρονο κοινωνικό πρόβλημα που περιλαμβάνει ένα ευρύτατο φάσμα παθολογιών ή επιστημονικά ανεξήγητων παραγόντων που συμβάλλουν στη δυσκολία ή ακόμη και αδυναμία απόκτησης τέκνου και κατά συνέπεια κωλύουν τη διεύρυνση του οικογενειακού ιστού. Οι επιπτώσεις της υπογονιμότητας είναι εν δυνάμει βαρύτατες, επηρεάζοντας την ψυχολογική και σωματική υγεία ατομικά ή συνολικά για το υπογόνιμο ζευγάρι, έχοντας κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις για το ίδιο το ζευγάρι αλλά και για το κοινωνικό σύνολο, καθόσον οι κρατικές δομές υγείας πολυάριθμων χωρών στηρίζουν οικονομικά την υποβοήθηση της αναπαραγωγής.

Σε αυτό το πλαίσιο οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις έχουν εδραιώσει παρεμβατικές τεχνικές στην υποβοήθηση της αναπαραγωγής σε βαθμό όπου όλη η διαδικασία γονιμοποίησης και εμφύτευσης πραγματοποιείται και υποστηρίζεται τεχνητά και σε ελεγχόμενο περιβάλλον. Παρόλο που ο Ιατρικός Κλάδος της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής έχει παρουσιάσει ραγδαία εξέλιξη και μέσω αυτών των τεχνολογιών έχουν έρθει εκατομμύρια παιδιά στη ζωή, τα ποσοστά επιτυχίας δεν παύουν να είναι περιορισμένα εν συγκρίσει με το βαθμό παρέμβασης στη διαδικασία της τεκνοποίησης και παρόλη τη χρήση ολοένα πιο ελεγχόμενου περιβάλλοντος και αυστηρών διαδικασιών αλλά και εξελιγμένων εργαλείων, τεχνικών και υλικών που εξομοιώνουν όσο πιο πιστά γίνεται τις φυσικές διαδικασίες αναπαραγωγής.

Τα περιορισμένα ποσοστά επιτυχίας αποτελούν βάση διερεύνησης επιπρόσθετων παραγόντων που δύναται να συμβάλλουν στην αποτυχία ενός κύκλου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με το επιστημονικό βλέμμα να στρέφεται στην εξειδικευμένη μελέτη των ιατρικών και δημογραφικών παραμέτρων, στην εντατικοποίηση της προσπάθειας βελτίωσης των μέσων και των τεχνικών που χρησιμοποιούνται, στην ανεύρεση νέων προσεγγίσεων και αυτοματοποιημένων εφαρμογών με στόχο την εξατομικευμένη και τεκμηριωμένη ιατρική διαχείριση, αλλά και με την επιστράτευση των ραγδαία εξελισσόμενων μοριακών τεχνικών για την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που οδηγούν στην επιτυχή ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Στη Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.) της Γυναικολογικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) «Αττικόν», διενεργούνται ερευνητικά πρωτόκολλα για τη μελέτη πιθανών παραγόντων υπογονιμότητας, αλλά και πρωτοποριακών παρεμβάσεων για τη βελτίωση των ποσοστών

κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού. Στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου που παράγεται από τη Μονάδα, μελετήθηκε για πρώτη φορά διεθνώς μετά από επιστημονική παρατήρηση, η ηλικία εμμηναρχής ως πιθανός παράγοντας διαφοροποίησης των κλινικών αποτελεσμάτων της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, εν μέσω ενός ευρύτατου φάσματος κλινικών, εργαστηριακών και εμβρυολογικών παραμέτρων που παρείχαν αποτελέσματα με έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον. Στη συνέχεια και σημαντικότερα, αναπτύχθηκε ένα καινοτόμο Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο (Τ.Ν.Δ.) με τη χρήση των στατιστικά σημαντικών παραγόντων που επηρεάζουν το κλινικό αποτέλεσμα, το οποίο επέδειξε υψηλή απόδοση και τεκμηριωμένη σταθερότητα, για την περαιτέρω εφαρμογή του ως επικουρικό εργαλείο λήψης ιατρικών αποφάσεων και εδραίωση του στην εξατομικευμένη ιατρική διαχείριση του υπογόνιμου ασθενούς, ως προς την προβλεπτική του ικανότητα για την επίτευξη κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος τέκνου.

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε σε συνεργασία με την ΒΉΠαθολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» και υπό την επίβλεψη και κατεύθυνση του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπου Συριστατίδη και την καθοριστική συμβολή των μελών της Συμβουλευτικής Επιτροπής Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπου Χρέλια και Επίκουρου Καθηγητή κ. Περικλή Παναγόπουλου. Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη του Τ.Ν.Δ. πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με τον διακεκριμένο Ερευνητή Ιατρικής Δρ. Αβραάμ Πουλιάκη.

Ευχαριστώ θερμά και εγκάρδια τον Αναπληρωτή Καθηγητή και Επιστημονικό Υπεύθυνο της Μονάδας κ. Χαράλαμπο Συριστατίδη και τον Βασικό Ερευνητή του ΒΉΕργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Δρ. Αβραάμ Πουλιάκη, για όλα τα χρόνια της άψογης συνεργασίας μας, για την πολύτιμη καθοδήγηση και στήριξη που μου παρέχουν και για την υπομονή τους. Μου δίδαξαν πολλά σε προσωπικό, αλλά και επαγγελματικό επίπεδο και αποτελεί τιμή μου που είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ με επιστήμονες τέτοιου κύρους, που διαθέτουν πάθος και όραμα, σε τέτοιο βαθμό που αποτελεί εφελκυστήρα για έναν επιστήμονα να ακολουθήσει τα βήματά τους στην επιστημονική συνεισφορά. Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπο Χρέλια και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Περικλή Παναγόπουλο για την αμέριστη βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές τους κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής, αλλά και σε όλο το διάστημα της συνεργασίας μας για την ουσιαστική στήριξη που μου παρείχαν απλόχερα.

Ευχαριστώ ξεχωριστά για τη δημιουργική συνεργασία και πολύτιμη στήριξη τους αξιόλογους συναδέλφους στην Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» που έχω τιμή να γνωρίζω αλλά και να συνεργάζομαι από το 2011, την Κλινικό

Εμβρυολόγο και Υπεύθυνη του Εργαστηρίου Εμβρυολογίας κ. Τερέζα Βράντζα, την Προϊσταμένη Μαία της Μονάδας Δρ. Ελένη Αλεξίου, τους Ιατρούς Γυναικολόγους και Εξειδικευμένους στην Αναπαραγωγική Ιατρική Δρ. Γεώργιο Σαλαμαλέκη, Δρ. Γεώργιο Μπάσιο και Δρ. Ιωάννη Ρήγο, και την Υπεύθυνη Μαία της Μονάδος κ. Κωνσταντίνα Βουργέντη. Ευχαριστώ θερμά όλο το προσωπικό της ΓΨΜαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν», που με συμπεριέλαβε στην αγκαλιά του, για την ευγενική του συνεργασία καθ΄Ηλη τη διάρκεια των τελευταίων ετών, όσο και για το χρόνο που μου αφιέρωσαν και τα δημιουργικά ερεθίσματα που μου παρείχαν ο καθένας ξεχωριστά.

Τέλος, για την ηθική ενίσχυση που μου προσέφεραν στη διάρκεια της ζωής μου αλλά και σημαντικότερα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, αξίζει ένα μεγάλο ευχαριστώ στον πατέρα μου Στέφανο, τη μητέρα μου Βασιλική, τον αδερφό μου Παντελή και την οικογένειά του, τον συντροφό μου Χαράλαμπο, αλλά και την υπόλοιπη οικογένεια μου με την ευρύτερη έννοια. Η ανιδιοτελής συμπαράσταση και η αγάπη τους όλο αυτό το χρονικό διάστημα, αποτέλεσε το μεγαλύτερο μου κίνητρο για αδιάκοπη προσπάθεια και δίχως αυτούς δεν θα μπορούσα να γράφω αυτές τις γραμμές

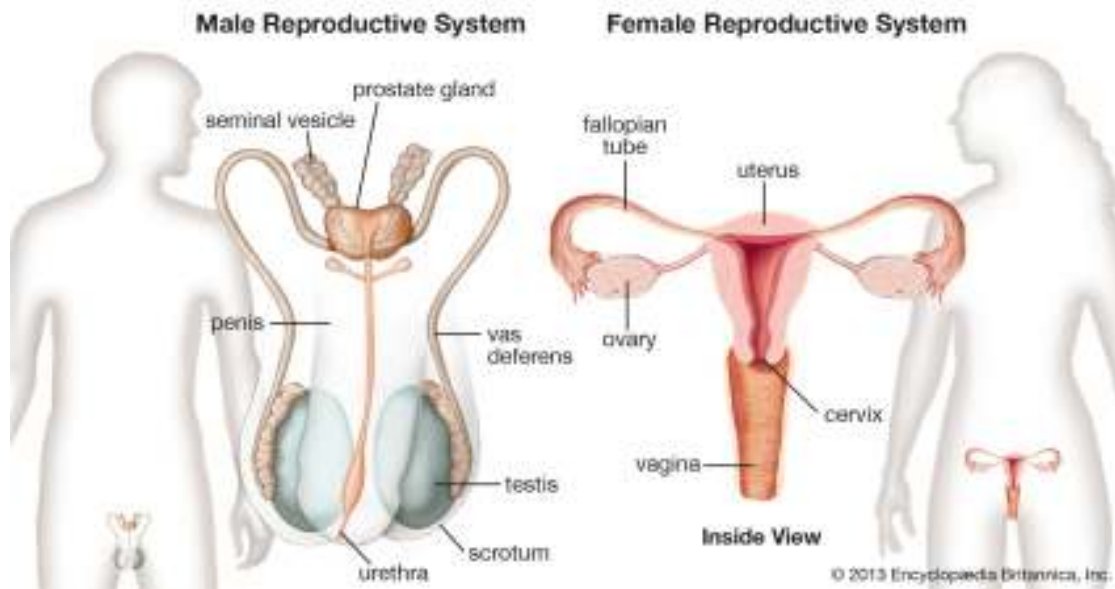
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Υπογονιμότητα

Η αναπαραγωγή στο ανθρώπινο είδος επιτυγχάνεται φυσιολογικά με τη σεξουαλική επαφή, μέσω των διαφοροποιημένων αναπαραγωγικών οργάνων που φέρουν οι άνδρες και οι γυναίκες διευκολύνοντας έτσι την αλληλεπίδραση των γαμετών η οποία λαμβάνει χώρο στο γυναικείο σώμα, το οποίο και θα φιλοξενήσει το μελλοντικό κύημα (Εικόνα 1). Οι παραγόμενοι γαμέτες για κάθε φύλλο, δηλαδή τα ώριμα σπερματοζωάρια και ωάρια, φέρουν το μισό γενετικό υλικό κάθε φύλου μέσω της κυτταρικής μείωσης, ώστε με τη συνένωσή τους να παράγουν ένα γενετικά νέο οργανισμό. Η επιτυχής αναπαραγωγή αποτελεί μια σύνθετη και πολυπαραγοντική βιολογική διαδικασία που περιλαμβάνει τη γονιμοποίηση του ώριμου ωαρίου από το σπερματοζωάριο στη λήκυθο της σάλπιγγας, τη σύζευξη του γενετικού υλικού στη κυτταρική δομή του ωαρίου, τη μίτωση των βλαστομεριδίων και ανάπτυξη του ζυγωτού, τη μετακίνηση του εμβρύου στη μήτρα κατά την 6η ημέρα της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, τον συγχρονισμένο βιοχημικό διάλογο κατά την εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο, την περαιτέρω εμβρυολογική ανάπτυξη πολύπλοκων οργάνων και δομών, την επαρκή υποστήριξη από τον πλακούντα και τους εμβρυϊκούς υμένες και την ολοκλήρωση της κύησης με τη γέννηση ζώντος τέκνου/τέκνων.

Απαιτούμενη προϋπόθεση για την επιτυχή φυσιολογική αναπαραγωγή αποτελεί η γονιμότητα, μια δυναμική κατάσταση με τρία αλληλένδετα επίπεδα οργάνωσης: το ενδοκρινολογικό σύστημα που επιτάσσει την έκκριση ορμονών και την εξισορρόπηση τους μέσω της ανάδρασης, την επαρκή ανατομία και φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος για την παραγωγή και μεταφορά των γαμετών και την υποστήριξη της κύησης, και τέλος την αρτιότητα των ίδιων των γαμετών μέσω της μορφολογικής και λειτουργικής τους δυναμικής, η οποία όμως πρέπει να περιλαμβάνει και τη χρωμοσωμική και γονιδιακή πληρότητα του γενετικού υλικού που φέρουν. Η γονιμότητα πέραν της βιολογικής της υπόστασης, εξαρτάται και από εξωγενείς παράγοντες όπως, το περιβάλλον, η διατροφή, ο τρόπος ζωής, η σεξουαλική συμπεριφορά, ο συγχρονισμός των επαφών, οι πολιτισμικές-κοινωνικές- και θρησκευτικές πεποιθήσεις, η οικονομική και κοινωνική κατάσταση και η συναισθηματική διακύμανση (American Society of Reproductive Medicine, 2012).

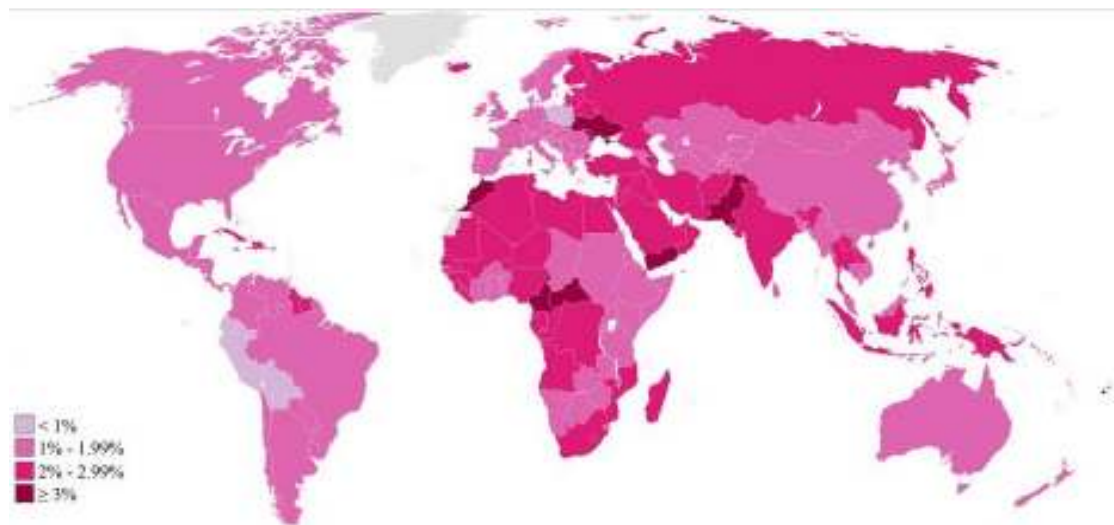


Εικόνα 1. Απεικόνιση του ανδρικού και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Encyclopaedia Britannica: <https://www.britannica.com/science/human-reproductive-system>)

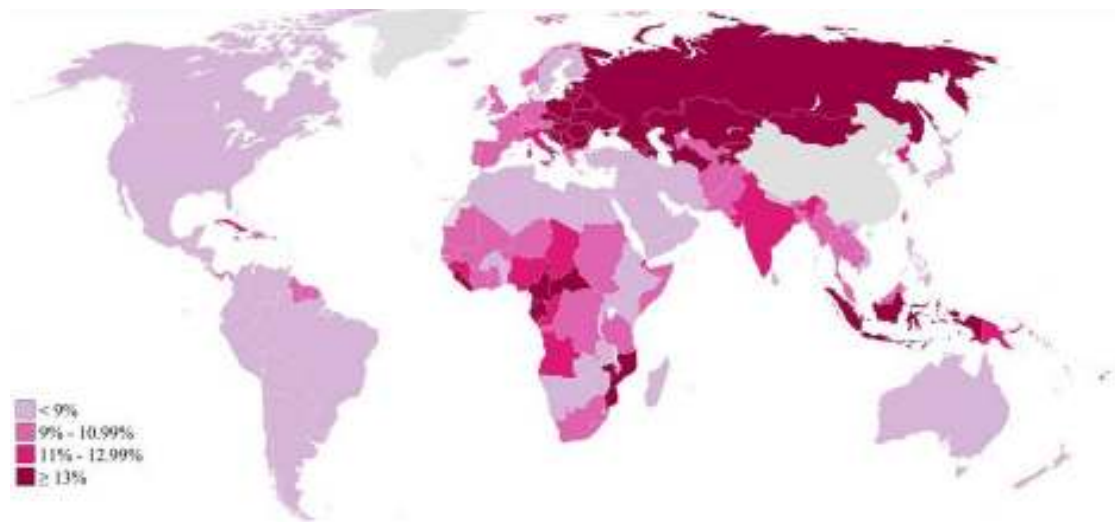
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η υπογονιμότητα ορίζεται κλινικά ως ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που οδηγεί σε αδυναμία επίτευξης κλινικής κύησης μετά από δώδεκα ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής, χωρίς τη χρήση κάποιας αντισυλληπτικής μεθόδου (Zegers-Hochschild et al., 2009). Σύμφωνα με παγκόσμιες μελέτες, υπολογίζεται ένα ποσοστό από 8% έως 12% των ζευγαριών σε αναπαραγωγική ηλικία αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην επίτευξη εγκυμοσύνης εντός ενός έτους τακτικής και ελεύθερης σεξουαλικής επαφής (Vander Borgh and Wyns, 2018; Mascarenhas et al., 2012; Ombelet et al., 2008;), ενώ εκτιμάται ότι περισσότερα από 186 εκατομμύρια άτομα υποφέρουν από υπογονιμότητα (Inhorn and Patrizio, 2015). Τα στατιστικά στοιχεία της ESHRE και του FertilityEurope αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι υψηλότερος στη Νότια και Κεντρική Ασία, στην Αφρική, στη Μέση Ανατολή και στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (Fertility Europe Estimation, 2013). Αισίως και παρόλο που υπάρχει έλλειψη επικαιροποιημένων στοιχείων, τα ποσοστά υπογονιμότητας όπως υπολογίστηκαν κατά το έτος 2010 παραμένουν σε παρόμοια επίπεδα με τα ποσοστά υπογονιμότητας του 1990, εκτός από μια εντοπισμένη μείωση της πρωτοπαθούς

και δευτεροπαθούς υπογονιμότητας στην υποσαχάρια Αφρική και την πρωτοπαθή υπογονιμότητα στη Νότια Ασία (Boivin et al., 2007; Mascarenhas et al., 2012). Οι ίδιες πηγές αναφέρουν ότι η Ευρώπη πρωτοστατεί στον αριθμό των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που διενεργούνται, πραγματοποιώντας το 54% επί του συνόλου των αναφερόμενων κύκλων παγκοσμίως (Boivin et al., 2007; Mascarenhas et al., 2012).

Η υπογονιμότητα αρχικά διακρίνεται σε πρωτοπαθής όταν δεν έχει επιτευχθεί κλινική εγκυμοσύνη με τον παρόντα ή με προηγούμενο σύντροφο και σε δευτεροπαθής όταν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν κλινική εγκυμοσύνη ή γέννηση ζώντος τέκνου με τωρινό ή προηγούμενο σύντροφο (Zegers-Hochschild et al., 2017) και διαγιγνώσκεται με εκτεταμένη διασπορά στο παγκόσμιο πληθυσμό, όπως φανερώνουν πρόσφατα στοιχεία που προκύπτουν από μετα-ανάλυση 277 ιατρικών ερευνών (Εικόνα 2,3) (Mascarenhas et al, 2012).



Εικόνα 2. Διασπορά πρωτοπαθούς υπογονιμότητας το 2010, σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών (Mascarenhas et al, 2012)



Εικόνα 3. Διασπορά δευτεροπαθούς υπογονιμότητας το 2010, σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών (Mascarenhas et al, 2012)

Τα αίτια της υπογονιμότητας ανευρίσκονται σε πολλαπλούς και συχνά συνδυαστικούς παράγοντες, με τα ήδη δημοσιευμένα στοιχεία να διαμορφώνουν υψηλά και ανάλογα ποσοστά για τον ανδρικό και γυναικείο παράγοντα υπογονιμότητας και ένα ιδιαίτερος υψηλό ποσοστό ανεξήγητης υπογονιμότητας το οποίο ενδεχομένως να προκύπτει και από πιθανούς παράγοντες υπογονιμότητας που δεν έχουν καθιερωθεί ή συσχετισθεί έως σήμερα (RCOG, 2004; Bhattacharya et al, 2009; Mascarenhas et al, 2012).

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	
Ανδρικός Παράγοντας	30%
Σαλπινγικός Παράγοντας	25-30%
Διαταραχές Ωοθυλακιορρηξίας	10-50%
Ενδομητρίωση	10-20%
Ανεξήγητη Υπογονιμότητα	20-30%

Πίνακας 1. Ποσοστά υπογονιμότητας σύμφωνα με τον παράγοντα (RCOG, 2004; Bhattacharya et al, 2009; Mascarenhas et al, 2012)

Ο ανδρικός παράγοντας συμβάλλει με ποσοστό 30% στα αίτια υπογονιμότητας και αποδίδεται κυρίως σε διαταραχές των παραμέτρων σπέρματος (αζωοσπερμία,

ολιγοσπερμία, ασθενοσπερμία, τερατοσπερμία) και στυτικές δυσλειτουργίες. Η παθολογία που συνδέεται με τον ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας περιλαμβάνει: την ύπαρξη κισσοκήλης-υδροκήλης-βουβωνοκήλης, την απόφραξη των σπερματικών πόρων, τη δυσπλασία των σπερματικών οδών (κυστική ίνωση, σύνδρομο Young), την κρυφορχία, ανοσολογικά αίτια με την ύπαρξη αντισπερματικών αντισωμάτων, συγγενείς διαταραχές των όρχεων (σύνδρομο Klinefelter, Y-microdeletions), υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (σύνδρομο Kallmann, Prader-Willi, Lawrence-Moon-Beidl, υποφυσιακοί όγκοι), παλίνδρομο εκσπερμάτιση (κακώσεις νωτιαίου μυελού, νευροπάθεια), ύπαρξη φλεγμονής στο ουρογεννητικό σύστημα (ορχίτιδα, επιδιδυμίτιδα, προστατίτιδα, ουρηθρίτιδα), στυτική και σεξουαλική δυσλειτουργία (αδυναμία εκσπερμάτισης, πρόωρη εκσπερμάτιση), ιδιοπαθή υπογονιμότητα χωρίς εντοπισμένα αίτια, εντοπισμένες και μη κακοήθειες και κατ' επέκταση η θεραπευτική προσέγγιση με ακτινοβολία/χημειοθεραπεία (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006; Κρεατσάς Γ., 2009; Αντσακλής Α., 2011). Άλλα αίτια που δύναται να συμβάλλουν στην ανδρική υπογονιμότητα περιλαμβάνουν την εκτεταμένη έκθεση σε ακτινοβολία ή χημικούς παράγοντες, την υπερθερμία των όρχεων λόγω φύσης του επαγγέλματος- υψηλού πυρετού-τρόπου ζωής και καθημερινών συνήθειων, χρήση στεροειδών και ναρκωτικών ουσιών, τραυματισμού ή συστροφής του όρχι (Practice Committee of the ASRM, 2006a; Κρεατσάς Γ., 2009; Αντσακλής Α., 2011).

Αντίστοιχα, ο γυναικείος παράγοντας υπογονιμότητας περιλαμβάνει το σαλπινγικό παράγοντα με συγγενείς (δομικές ανωμαλίες) ή επίκτητες σαλπινγικές βλάβες (χλαμύδια, μυκόπλασμα, ουρεόπλασμα, γονόρροια, ύπαρξη συμφύσεων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, ενδομητρίωση, υδροσάλπιγγα), τις διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας οι οποίες μπορεί να αποδοθούν σε διαταραχές του υποθάλαμου και της υπόφυσης (σύνδρομο Kallmann, σύνδρομο Sheehan, αδένωμα, προλακτίνωμα-υπερπρολακτιναιμία, όγκοι και φλεγμονές του κεντρικού νευρικού συστήματος) και διαταραχές της ωοθηκικής λειτουργίας (πολυκυστικές ωοθήκες και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, νόσος Cushing, διαταραχές ωοθηκικής λειτουργίας, σύνδρομο Turner και μωσαϊκισμοί στα φυλετικά χρωμοσώματα, γοναδική δυσγενεσία, πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια,

χημειοθεραπεία/ακτινοβολία, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νόσος του Crohn)(Κρεατσάς Γ., 2009; Αντσακλής Α., 2011; Khalaf Y, 2003; Practice Committee of the ASRM, 2006b). Επιπρόσθετα, η ενδομητρίωση με την παρουσία έκτοπου ενδομητρικού ιστού σε άλλες θέσεις εκτός της μητρικής κοιλότητας είναι μια σχετικά διαδεδομένη παθολογική κατάσταση η οποία διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών και το περιβάλλον των σαλπινγών και του ενδομητρίου, χωρίς να είναι σαφή τα αίτια εμφάνισής της, ενώ στην υπογονιμότητα γυναικείου παράγοντα μπορεί να συμβάλλουν παράγοντες που σχετίζονται με τη μήτρα και την ανατομία της (διαφραγματοφόρος-δίκερη μήτρα, ινομύωματα, ενδομητρικοί πολύποδες, συμφύσεις) και την ανατομία και λειτουργία του τράχηλου(συγγενείς ανωμαλίες, χειρουργικές επεμβάσεις, διαταραχές στην ποιότητα τραχηλικής βλέννης (Αντσακλής Α., 2011; Practice Committee of the ASRM, 2006c).

Η γονιμότητα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και αυτό είναι εμφανές τόσο στο γυναικείο όσο και στο ανδρικό φύλο, με το αναπαραγωγικό χρονοδιάγραμμα να έχει παραταθεί σημαντικά και ειδικότερα στις αναπτυγμένες χώρες λόγω της επιδίωξης της εκπαίδευσης και της επαγγελματικής αποκατάστασης, αλλά και άλλων παραγόντων, που έχει ως αποτέλεσμα πολλά ζευγάρια επιλέγουν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται προοδευτικά στους άνδρες μετά την ηλικία των 35 ετών (Stewart and Kim, 2011), με τις παραμέτρους του σπέρματος να επηρεάζονται αρνητικά ως προς τον όγκο, τη συγκέντρωση, την κινητικότητα και τη μορφολογία, ενώ μετά την ηλικία των 40 ετών παρατηρείται αυξημένο ποσοστό βλάβης στο DNA που φέρουν τα σπερματοζωάρια και μείωση στην κινητικότητα της τάξης του 40% και 50% μείωση στη βιωσιμότητα του σπέρματος (Dunson et al., 2004; Kimberly et al., 2012; Varshini et al., 2012). Αντίστοιχα, ενώ η γυναίκα γεννιέται με ένα σημαντικό απόθεμα ωαρίων, από αυτά τελικά θα ωριμάσουν μόνον τα 400 με 500 (Kimberly et al., 2012;) και με την αυξανόμενη ηλικία αυξάνεται παράλληλα και ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη εγκυμοσύνης λόγω της διαφοροποίησης της ενδοκρινολογικής και αναπαραγωγικής λειτουργίας, αλλά και της συχνότερης εμφάνισης ανευπλοιδιών στο ωάριο (Sharma et al., 2013). Οι πιθανότητες φυσικής σύλληψης σε ηλικίες κάτω των τριάντα κυμαίνονται περίπου στο 71%, ενώ μετά τα 36 έτη το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 41% με ραγδαία περαιτέρω πτώση μετά

τα 40 και 42 έτη (Mutsaerts et al., 2012; ACOG-ASRM, 2008). Οι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως, το σωματικό βάρος, η άσκηση, το ψυχολογικό άγχος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, καφεΐνης και ναρκωτικών ουσιών, τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, η περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση σε ακτινολοβία, η αυξημένη θερμοκρασία, χημικοί και βλαπτικοί παράγοντες μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη γονιμότητα και κάποιες από αυτές τις συμπεριφορές είναι τροποποιήσιμες όπως η προληπτική φροντίδα που μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική (Sharma et al., 2013).

Όπως ορίζει ο Π.Ο.Υ., μετά από 12 μήνες συστηματικών και ελεύθερων σεξουαλικών επαφών, πρέπει να διενεργείται μια αρχική εκτίμηση της γονιμότητας του ζεύγους με τη λεπτομερή καταγραφή του ιατρικού ιστορικού και των παραγόντων που δύναται να επηρεάσουν τη γονιμότητα και ακολούθως να διενεργούνται βασικές και εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις κατά περίπτωση, με στόχο αρχικά την επίτευξη αυτόματης σύλληψης, παρέχοντας ταυτόχρονα διαρκή συμβουλευτική για την επαρκή και εξατομικευμένη διαχείριση του ζευγαριού. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να δίδονται εξατομικευμένες συμβουλές σχετικά με τροποποιήσιμους παράγοντες για τον τρόπο ζωής, ώστε να κάνουν θετικές αλλαγές που μπορεί να βελτιώσουν τις πιθανότητές τους για εγκυμοσύνη (Anderson et al., 2010). Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει παρατεταμένη αδυναμία φυσικής σύλληψης ή εντοπισμένοι παράγοντες υπογονιμότητας μέσω της κλινικής εξέτασης και διερεύνησης του ζευγαριού και του ιατρικού τους ιστορικού, όταν υπάρχει ιστορικό αυτόματων αποβολών και έκτοπων κυήσεων ή όταν το χρονικό διάστημα προσπάθειας παρατείνεται σε βαθμό που επηρεάζει τον οικογενειακό προγραμματισμό, προτείνεται αρχικά θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση και θεραπεία αναστρέψιμων παθολογικών καταστάσεων, είτε το ζευγάρι παραπέμπεται σε εξειδικευμένες Μονάδες Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.).

1.2. Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (Ι.Υ.Α.) αποτελεί έναν εξειδικευμένο Ιατρικό Κλάδο που στοχεύει στη σωστή διαχείριση και αντιμετώπιση της υπογονιμότητας στρατολογώντας εξελιγμένες τεχνικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι θεραπείες και τα πρωτόκολλα υποβοήθησης που ακολουθούνται κυμαίνονται σε πολυπλοκότητα: από παρακολούθηση φυσικού κύκλου και συντονισμένη σεξουαλική επαφή, πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) σε προηγμένες τεχνικές ανάκτησης και *in vitro* διαχείρισης ανθρώπινων γαμετών μέσω της συμβατικής γονιμοποίησης *in vitro* (IVF) και της μικρογονιμοποίησης ή ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου (ICSI), μέχρι την αντιμετώπιση ανευπλοιδιών και γενετικών νοσημάτων με τη διενέργεια Προεμφυτευτικού Γενετικού Ελέγχου και Διάγνωσης (ΠΓΕ/ΠΓΔ), την ανάκτηση σπέρματος από τους όρχεις, τη δωρεά γαμετών και εμβρύων και την παρένθετη μητρότητα (Zegers-Hochschild et al., 2009).

Η Ιατρική Υποβοήθηση της Αναπαραγωγής περιλαμβάνει αναφορικά τις ακόλουθες ήπιες ή πιο παρεμβατικές προσεγγίσεις (Κρεατσάς Γ., 2009; Αντσακλής Α., 2011; Farquhar et al., 2013; ASRM/SREI, 2008a; ASRM, 2008; ASRM/SART, 2008; ASRM/SART, 2009; ASRM/SREI, 2008b):

- Βελτιστοποίηση της φυσικής γονιμότητας ως προς την ποιότητας ζωής, τη διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά όρια, τη μείωση έκθεσης σε βλαπτικούς παράγοντες, τη φαρμακευτική και παρεμβατική θεραπεία παραγόντων υπογονιμότητας, την καθοδήγηση του υπογόνιμου ζευγαριού ως προς την επίτευξη καλύτερου συντονισμού των φυσικών επαφών και παρακολούθησης του εμμηνορυσιακού κύκλου.
- Συντονισμένες σεξουαλικές επαφές με πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας μέσω χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), είτε σε φυσικό κύκλο, είτε με χρήση ήπιων φαρμακευτικών παραγόντων (κιτρική κλομιφαίνη, λετροζόλη) για επιπρόσθετη ωοθηκική διέγερση και ωρίμανση περισσότερων ωαρίων και υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης του/ων ωοθυλακίου/ων.
- Σπερματέγχυση σε φυσικό η προκλητό κύκλο (ήπιας διέγερσης ή χαμηλής διέγερσης με γοναδοτροπίνες και GnRH ανάλογα/ανταγωνιστές), μέσω της λήψης σπέρματος και της εργαστηριακής επεξεργασίας του για τον καθαρισμό

του δείγματος και την ενεργοποίηση του με εξειδικευμένα καλλιεργητικά υγρά για τη συντονισμένη έγχυση στο ενδομήτριο μετά από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με hCG.

- Ανάκτηση γαμετών και εξωσωματική γονιμοποίηση, είτε με συμβατική/κλασσική γονιμοποίηση in vitro (IVF), είτε με μικρογονιμοποίηση (ICSI). Η ανάκτηση των ωαρίων δύναται να πραγματοποιηθεί σε φυσικό κύκλο ή κύκλο ήπιας διέγερσης, αλλά συχνότερα με τη χρήση γοναδοτροπινών και GnRH ανάλογων/ανταγωνιστών για ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH) σε διαφοροποιημένα πρωτόκολλα (μακρύ με GnRH αγωνιστή, Βραχύ και υπέρ-βραχύ με GnRH αγωνιστή και GnRH ανταγωνιστή) και ενίοτε με τη συνδυασμένη χρήση άλλων επικουρικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπου ενδείκνυνται υποστηρικτικά ή προφυλακτικά. Με την ολοκλήρωση της διέγερσης πραγματοποιείται η ανάκτηση των ωαρίων μέσω της κατευθυνόμενης παρακέντησης των ωοθυλακίων με τη χρήση διακολλπικού υπέρηχου και κάτω από ελαφριά αναισθησία. Με την ολοκλήρωση της απομόνωσης και του καθαρισμού των ωαρίων από το εμβρυολογικό εργαστήριο και ανάλογα με τις ενδείξεις υπογονιμότητας και για την εξασφάλιση καλύτερου κλινικού αποτελέσματος διενεργείται, είτε κλασσική IVF είτε ICSI, είτε συνδυασμός των δύο ανάλογα με τον αριθμό, την ποιότητα και την ωριμότητα των ανακτηθέντων ωαρίων. Η κλασσική IVF περιλαμβάνει τον εμπλουτισμό του καλλιεργητικού που περιβάλλει το ωάριο με ικανοποιητικό αριθμό σπερματοζωαρίων που έχουν υποστεί καθαρισμό και ενεργοποίηση, τα οποία και επωάζονται κάτω από ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες που ευνοούν την αλληλεπίδρασή τους. Στην περίπτωση της μικρογονιμοποίησης μέσω ICSI (Εικόνα 5), ακολουθείται η ίδια διαδικασία καθαρισμού και ενεργοποίησης του σπέρματος, ενώ για τα ωάρια ο καθαρισμός περιλαμβάνει την αφαίρεση των κοκκώδων κυττάρων χημικά ή μηχανικά από την περιφέρεια της διαφανούς ζώνης που περιβάλλει το ωάριο. Ακολούθως, μέσω ειδικών χειριστηρίων που επιτρέπουν το μικροχειρισμό των γαμετών και τα οποία είναι προσαρτημένα σε ανάστροφο μικροσκόπιο υψηλής ανάλυσης, επιλέγεται ένα μορφολογικά άρτιο σπερματοζωάριο σε σχέση πάντα με το συνολικό δείγμα σπέρματος και πραγματοποιείται ελεγχόμενη έγχυσή του στο κυτταρόπλασμα του ώριμου ωαρίου. Τα

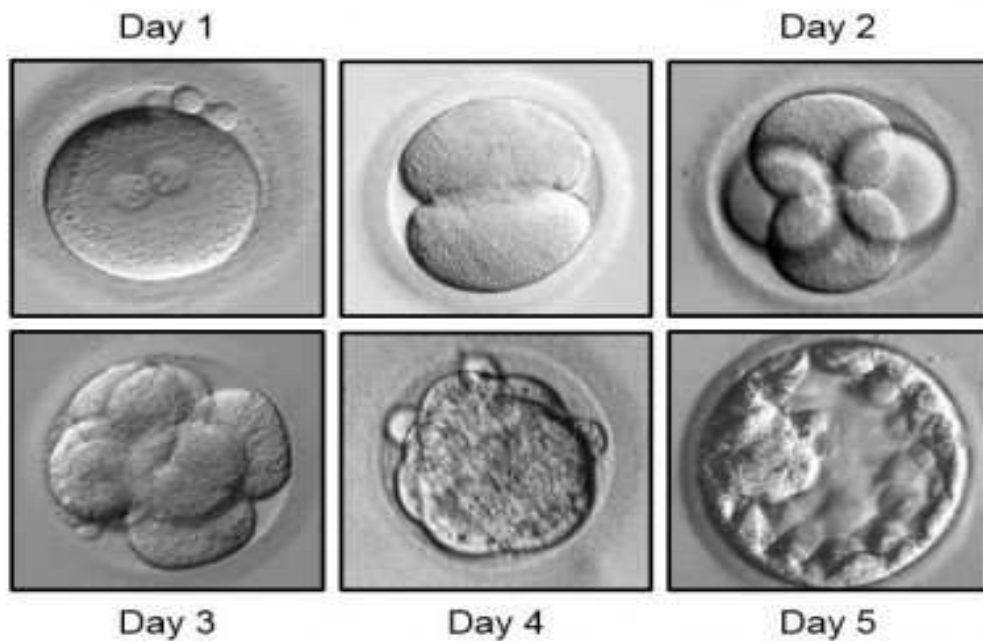
γονιμοποιημένα ωάρια ελέγχονται και καλλιεργούνται σε εξειδικευμένα υλικά και ελεγχόμενες συνθήκες στο εργαστήριο και συγκεκριμένα σε ειδικούς κλιβάνους που φέρουν το απαραίτητο περιβάλλον για την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη. Πριν από την εμβρυομεταφορά (ET) πραγματοποιείται εξωγενής προετοιμασία του ενδομητρίου με φαρμακευτικά σκευάσματα προγεστερόνης (P4) και υπερηχογραφικός έλεγχος για τη διαπίστωση ενδείξεων δεκτικότητάς ως προς τη δυναμική εμφύτευσης. Την ημέρα της ET επιλέγονται από τον εμβρυολόγο από ένα έως τρία έμβρυα βάση νομοθεσίας (Προεδρικό Διάταγμα 10/2016) και μέσω ποιοτικών κριτηρίων (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE, 2011) όταν είναι διαθέσιμος ένας ικανοποιητικός αριθμός εμβρύων και μεταφέρονται με υπερηχογραφική καθοδήγηση στην ενδομητρική κοιλότητα μέσω καθετήρα συνηθέστερα κατά την 2^η, 3^η, 5^η ή 6^η ημέρα (Εικόνα 6).



Εικόνα 4. Η διαδικασία μικρογονιμοποίησης του ωαρίου με τη μέθοδο ενδοκυτταρικής έγχυσης σπερματοζωαρίου (Open knowledge community: [http://www.wesapiens.org/file/3828003/ICSI+\(Intracytoplasmic+Sperm+Injection\)](http://www.wesapiens.org/file/3828003/ICSI+(Intracytoplasmic+Sperm+Injection)))

- Κρυοσυντήρηση γαμετών και εμβρύων πραγματοποιείται με σχετικά μεγάλη ασφάλεια σε υγρό άζωτο με δυνατότητα ασφαλούς διατήρησης τουλάχιστον 10 ετών. Η ανάγκη για κρυοσυντήρηση μπορεί να προκύψει σε διάφορες περιπτώσεις, είτε για τη διατήρηση της γονιμότητας, είτε λόγω αδυναμίας πραγματοποίησης εμβρυομεταφοράς, είτε καταψύχοντας τα πλεονάζοντα έμβρυα για μελλοντική μεταφορά, είτε πριν από παρεμβατική θεραπεία (χημειοθεραπεία-ακτινοβολία) για τη συντήρηση του γενετικού υλικού δηλαδή

των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων ή ακόμη και εμβρύων, σε περιπτώσεις αδυναμίας λήψης σπέρματος κατά την ημέρα της γονιμοποίησης, για τις ανάγκες πραγματοποίησης προεμφυτευτικού ελέγχου και διάγνωσης στα έμβρυα, είτε σε περίπτωση δωρεάς γενετικού υλικού για τη διατήρησή του έως την ανάγκη χρήσης.



Εικόνα 5. Το γονιμοποιημένο ωάριο και η πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη έως το στάδιο της βλαστοκύστης σε ελεγχόμενες συνθήκες στο εμβρυολογικό εργαστήριο (Utah Fertility Center: <https://www.utahfertility.com/understanding-embryo-grading/>)

- Άλλες τεχνικές προσεγγίσεις της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής περιλαμβάνουν τη χειρουργική ανάκτηση σπέρματος (Percutaneous Epididymal Sperm Extraction-PESA, Testicular Sperm Aspiration-TESA, Testicular Sperm Extraction-TESE, Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration-MESA), την ωρίμανση ωαρίων in vitro (in vitro Maturation-IVM), την υποβοήθηση εκκόλαψης των εμβρύων με λέπτυνση της διαφανούς ζώνης που περιβάλλει το έμβρυο (AH – Assisted Hatching), διαφοροποιήσεις του ICSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection –IMSI, Physiological IntraCytoplasmic Sperm Injection – PICSI), βιοψία εμβρύου 3^{ης} ημέρας (στο στάδιο της αυλάκωσης με την αφαίρεση ενός κυττάρου-βλαστομεριδίου) ή 5^{ης} ημέρας (στο στάδιο βλαστοκύστης με την αφαίρεση

λίγων κυττάρων από τη τροφοβλάστη) για προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή διάγνωση για γενετικά νοσήματα που μπορεί να φέρει το έμβρυο, δωρεά γαμετών και εμβρύων και παρένθετη μητρότητα με τη μεταφορά εμβρύων σε «δανεική» μήτρα για την κύηση. Άλλες προσεγγίσεις που βρίσκονται υπό διερεύνηση και ανάπτυξη για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, κατά κύριο λόγο βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους ως προς την επίτευξη κύησης και δεν προσφέρονται συστηματικά κατά τη διαχείριση του υπογόνιμου ασθενή από τις Μ.Ι.Υ.Α.

Σε μία δεκαετή πορεία επιστημονικής προόδου και εξέλιξης, η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή χρησιμοποιεί τις τελευταίες γνώσεις και την εξελιγμένη τεχνολογία σε εργαλεία για τη διαχείριση της υπογονιμότητας με κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης που κυμαίνονται από 28,4% έως πάνω από 35%, σε ειδικευμένες κλινικές και σε νέους ασθενείς (De Geyter et al., 2018). Σε αντίθεση με την εξειδίκευση και την πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει τη σύγχρονη προσέγγιση της υπογονιμότητας, οι εφαρμοζόμενες τεχνικές παρέχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα ως προς το κλινικό αποτέλεσμα μετά από Ι.Υ.Α., με μόνον το 30% από τα εργαστηριακώς παραχθέντα έμβρυα να παρουσιάζουν ικανοποιητική δυναμική για εμβρυομεταφορά και το 84,9% των εμβρύων που αντικαθίστανται στη μήτρα να μην οδηγούνται σε ζωντανή γέννηση (Kovalevsky et al., 2005), ενώ συνολικά μόνον ένα ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10% και 30% του συνόλου των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα οδηγούνται σε ζωντανή γέννηση (Lieberman et al., 2001; Kovalevsky et al., 2005; de Mouzon et al., 2010; Baker et al., 2010).

Η υποκείμενη αιτία της αποτυχίας ενός κύκλου Ι.Υ.Α. μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες: από ιατρικώς ανυπέρβλητα παθολογικά χαρακτηριστικά υπογονιμότητας, στη συνδυαστική αναπαραγωγική δυναμική των ασθενών, έως τις διαπιστωμένες ελλείψεις των παρόντων τεχνικών και την πιθανή ανεπάρκεια ιατρικής διαχείρισης των περιστατικών. Κυριότερα όμως, μια αποτυχία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ελλιπούς κατανόησης των πολύπλοκων βιολογικών διεργασιών που διέπουν την ανθρώπινη αναπαραγωγή. Η επάρκεια της φυσιολογίας και της λειτουργίας των γαμετών, των εμβρύων και του ενδομήτριου

αποτελεί στόχο για τη θεραπεία της υπογονιμότητας, καθόσον η δυναμική των τριών αυτών συνιστωσών για την επιτυχή έκβαση ενός κύκλου Ι.Υ.Α., είναι ελάχιστα κατανοητές (Varghese et al., 2007) βελτιώνοντας παράλληλα άλλους παράπλευρους παράγοντες, όπως την ιατρική διαχείριση των περιστατικών υπογονιμότητας.

Η περιορισμένη αποτελεσματικότητα των παρόντων ιατρικών μεθόδων έχει πολλαπλές και αλληλένδετες συνέπειες, καθόσον επηρεάζει σημαντικά πολλαπλές πτυχές της ευημερίας του ατομικού αλλά και του κοινωνικού συνόλου. Ως εκ τούτου, ακόμη και μια μικρή αύξηση των ποσοστών κλινικής κύησης με επιτυχή έκβαση ή προσαρμογή των μεθόδων διαχείρισης ώστε να αποφεύγονται άσκοποι κύκλοι Ι.Υ.Α., θα έχει βαθιές οικονομικές συνέπειες για τις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και ως προς την κατάχρηση κρατικών και ιδιωτικών δομών και πόρων (Chambers et al., 2009). Σε αποκλειστικά ατομικό επίπεδο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η παρατεταμένη υπογονιμότητα και η αποτυχία μιας προσπάθειας Ι.Υ.Α., μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό την κοινωνικό-οικονομική κατάσταση των υπογόνιμων ασθενών, με εν δυνάμει περαιτέρω ψυχολογικές και ψυχοπαθολογικές επιπλοκές (Mitsi et al., 2014).

1.3. Προγνωστικοί Παράγοντες της Κλινικής έκβασης των κύκλων I.Y.A.

Η κλινική έκβαση της I.Y.A. με τη μορφή της βιοχημικής και κλινικής κύησης, αποβολής ή παλίνδρομου και έκτοπου κύησης, τη γέννηση ζώντος/ων τέκνου/ων, είτε με την αποτυχία εμφύτευσης μετά από εμβρυομεταφορά, αποτελεί πρόκληση ως προς την αιτιολόγηση ενός τέτοιου αποτελέσματος. Όπως έχει προαναφερθεί, η παθολογία του αναπαραγωγικού και ενδοκρινολογικού συστήματος, η ανεξαρτήτου αιτιολόγησης δυσχέρεια στη λειτουργία των συστημάτων που συνδέονται με την αναπαραγωγή, καθώς και οι συντελεστές υπογονιμότητας που απορρέουν από τον τρόπο ζωής, δύναται να συμβάλλουν αρνητικά στην έκβαση ενός κύκλου I.Y.A.. Επιπλέον όμως, ακόμη και ο ίδιος ο τρόπος διενέργειας υποβοήθησης της αναπαραγωγής, σε όλες του τις εκφάνσεις, δύναται να επηρεάζει θετικά ή αρνητικά τις πιθανότητες επίτευξης κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος τέκνου.

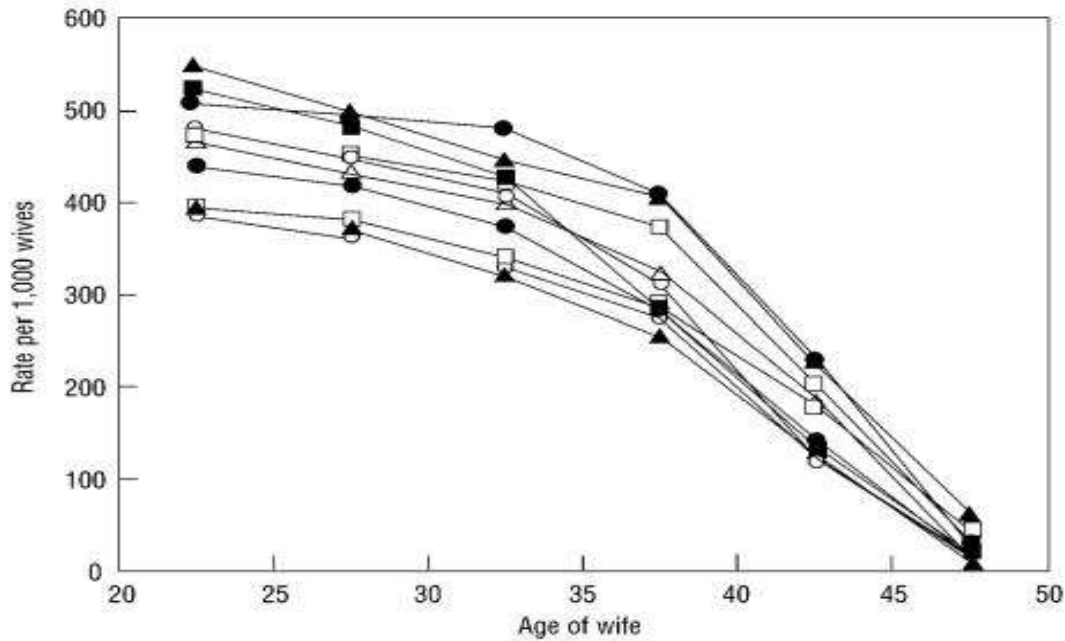
Η ενίσχυση της αξίας των στοιχειοθετημένων παραγόντων που δύναται να επηρεάσουν την κλινική έκβαση ενός κύκλου I.Y.A., η αποσαφήνιση «γκρίζων» περιοχών ως προς τα σημερινά δημοσιευμένα δεδομένα, αλλά και ο συσχετισμός νέων παραγόντων μέσα από τη σύνθετη λειτουργία της ανθρώπινης αναπαραγωγής, συμβάλλουν στην καλύτερη επιστημονική κατανόηση και κατ'επέκταση στη δυνατότητα βελτίωσης των κλινικών αποτελεσμάτων της I.Y.A., ενώ βεβαιωμένα συμβάλλουν απόλυτα στην καλύτερη ιατρική διαχείριση του υπογόνιμου ζευγαριού.

1.3.1. Ηλικία της Γυναίκας

Η αναβολή της τεκνοποίησης αποτελεί ένα σύγχρονο κοινωνικό φαινόμενο, αυξάνοντας καθοριστικά το ποσοστό των ζευγαριών που επιθυμούν την εγκυμοσύνη σχετικά αργά στη ζωή, με τις γυναίκες και εν γένει τα ζευγάρια να τείνουν να παραμερίζουν τον οικογενειακό προγραμματισμό για λόγους εκπαιδευτικούς, επαγγελματικούς, κοινωνικούς και άλλοτε προσωπικούς. Με την πάροδο της ηλικίας της γυναίκας ο αριθμός των ωοκυττάρων μειώνεται μαζί με τον χρονικό κύκλο της έμμηνου ρύσης, ενώ παρατηρείται αστάθεια της

εμμηνόρροιας 6 με 10 έτη πριν απο την εμμηνόπαυση και κατά συνέπεια σε αυτό το χρονικό διάστημα επέρχεται και η βιολογική υπογονιμότητα (HFEA, 1996; Rutherford et al., 1988; Sharma et al., 2013). Παρά τις διαπιστώσεις στο γενικό πληθυσμό, η μείωση της γονιμότητας εξετάζεται ατομικά διότι αποτελεί ένα προοδευτικό φαινόμενο με την αυξανόμενη ηλικία με γενετικές και περιβαλλοντικές επιταγές, που δύναται να διαφέρουν από γυναίκα σε γυναίκα (Lass et al., 1998). Σε μια μεγάλη πολυεθνική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η πιθανότητα κλινικής κύησης μετά από ελεύθερες και συντονισμένες σεξουαλικές επαφές, μειώνεται μετά τα 30 έτη, συνεχίζοντας μια σταθερά καθοδική πορεία μέχρι τα 35 έτη, όπου ακολουθεί περαιτέρω σημαντική μείωση μεταξύ 35-39 ετών με το ένα τρίτο το γυναικών να αντιμετωπίζει δυσκολία στη φυσική σύλληψη, ενώ από τα 40 έως τα 44 έτη το 50% των γυναικών έχουν σημαντικά μειωμένη γονιμότητα και σε ένα ποσοστό αυτών η πιθανότητα φυσικής σύλληψης να τείνει να εξαλειφθεί (Εικόνα 6)(Menken et al., 1986).

Η ηλικία της γυναίκας αποτελεί από τους πρώτους αναγνωρισμένους και καθοριστικούς προγνωστικούς παράγοντες στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. (Swartz and Mayaux, 1982; Dicker et al., 1991; Speroff L.,1994; Frank et al., 1994), με τα αναλυόμενα δεδομένα 14 μελετών σε μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση να καταδεικνύουν τη σημαντικότητα της ωοθηκικής λειτουργίας και της ηλικίας της γυναίκας ως παράγοντα πρόβλεψης της πιθανότητας εγκυμοσύνης μετά απο Ι.Υ.Α. (van Loendersloot et al., 2010). Η μείωση της γονιμότητας σε συνδυασμό με την αυξημένη πιθανότητα αποβολής που διαμορφώνεται στο 26% στις γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών επί του συνόλου των αποβολών και ο αυξημένος ρυθμός παρουσίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο κύημα λόγω κακού διαχωρισμού και πολλαπλασιασμού του γενετικού υλικού, αποτελούν πρόκληση για τους επιστήμονες αναπαραγωγής ως προς τη βιολογική εξήγηση αυτού του φαινομένου αλλά και την αντιμετώπισή του (Speroff L.,1994).



Εικόνα 6. Ιστορικά δεδομένα για τα ποσοστά γονιμότητα της γυναίκας σε σχέση με την ηλικία σε διαφορετικές εθνικότητες που αναπαρίστανται στο γράφημα με διαφορετικό σχήμα (Menken et al., 1986)

Η μειωμένη αναπαραγωγική δυνατότητα με την αυξανόμενη ηλικία δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ως προς τη βιολογική της υπόσταση, αλλά παρουσιάζει μια σαφή σύνδεση με μια σειρά παραγόντων που αφορούν: τα γονίδια που κωδικοποιούνται στο χρωμόσωμα X και στα αυτοσωματίδια (Lass et al., 1998), τη διαπιστωμένη μείωση του αποθεματικού των ωοθηκών (Speroff L., 1994), τη φτωχότερη ποιότητα των ωοκυττάρων (Simpson et al., 2000), τη μειωμένη πιθανότητα εμφύτευσης των εμβρύων στη μήτρα (Navot et al., 1991), τη διάταραξη της ορμονικής λειτουργίας που απαιτείται για την ωορρηξία (Hull et al., 1996; Sherman et al., 1976) και τις διαφοροποιήσεις στη φυσιολογία της μήτρας και στην ποιότητα του ενδομητρίου (Scwartz and Mayaux, 1982; Faddy et al., 1992; Tan et al., 2014). Σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας παρατηρείται επιπρόσθετα και μια υψηλότερη τάση για επίκτητες παθολογίες του αναπαραγωγικού συστήματος όπως, η ενδομητρίωση, η ανάπτυξη ινομυωμάτων και λοιμώξεων της πυέλου (Scwartz and Mayaux, 1982), ενώ η παχύσαρκια, οι διατροφικές συνήθειες και άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής μαζί με τη

συνολική ατομική υγεία, φαίνεται να ενισχύουν αρνητικά τον αντίκτυπο της φθίνουσας γονιμότητας λόγω της ηλικίας (Tan et al., 2014).

Η διαπιστωμένη δυσχέρεια της αναπαραγωγικής ικανότητας σε προχωρημένες ηλικίες, στρέφει τις γυναίκες στη Ιατρική Υποβοήθηση, μέσω της οποίας υπάρχει η δυνατότητα αντιστάθμισης ορισμένων παραγόντων, όπως για παράδειγμα η γήρανση της μήτρας που μπορεί να αντιμετωπιστεί με εξωγενώς χορηγούμενα ορμονικά μέσα. Μέσω όμως της αποκτηθείσας εμπειρίας από την Ι.Υ.Α., αναδεικνύεται πέραν των άλλων παραγόντων, η σημαντικότητα της κυτταροπλασματικής και γενετικής ποιότητας του ωαρίου, καθόσον δύναται τεχνικά να αντισταθμιστεί με τη δωρεά ωαρίων. Πράγματι, τα ποσοστά κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος τέκνου είναι σημαντικά μεγαλύτερα με χρήση δανεικών ωαρίων σε σχέση με τα ίδια ωάρια, όπου με την ορμονική προετοιμασία του ενδομητρίου και τη χρήση δανεικών ωαρίων τα ποσοστά που διαμορφώνονται είναι σε παρόμοια επίπεδα με αυτά των γυναικών ηλικίας κάτω των 40 ετών και με τη χρήση ιδίου γενετικού υλικού (Speroff L.,1994). Συνολικά, η ηλικία της γυναίκας με τη χρήση ιδίων ωαρίων κατά την Ι.Υ.Α., αποτελεί έναν ήδη εγκατεστημένο προγνωστικό παράγοντα της κλινικής έκβασης της υποβοήθησης, με αυξημένη στατιστική σημασία στις σχετικές μελέτες αλλά και στη μετα-ανάλυση αυτών (Tan et al., 2014; van Loendersloot et al., 2010; Nelson and Lawlor, 2011; Roberts et al., 2010).

1.3.2. Ηλικία Εμμηναρχής

Ο εμμηνορυσιακός κύκλος είναι μια σύνθετη, περιοδική και συντονισμένη αλληλουχία βιολογικών γεγονότων με τη συμμετοχή του υποθάλαμου, της υπόφυσης, των ωοθηκών και του ενδομητρίου (Εικόνα 7) (Hawkins and Matzuk, 2008). Η εμμηναρχή ορίζεται ως η πρώτη εμφάνιση της έμμηνου ρύσης στη γυναίκα έφηβο με την πρώτη απόπτωση του βλεννογόνου του ενδομητρίου, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 12,4 έτη (ACOG, 2015; Adams Hillard PJ., 2014). Η ηλικία εμμηναρχής δύναται να διαφέρει σύμφωνα με την εθνική ή φυλετική προέλευση, ενώ παρατηρείται μια μείωση της μέσης ηλικίας εμφάνισης κατά τον τελευταίο

αιώνα λόγω της πληρέστερης πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και του βελτιωμένου τρόπου ζωής, πιθανότατα και μέσω της πρόσληψης εξωγενών ορμονών στα πρόσθετα τροφίμων και άλλων συνθετικών υλικών που απαντούνται κυρίως σε πλαστικά, χαρτικά και υλικά καθημερινής χρήσης και μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων –όπως η βισφενόλη-A (BPA)- προκαλώντας ορμονικές διαταραχές όπως η πρόωμη εμμηναρχή (ACOG, 2015; Olson et al., 2017; Tomza-Marciniak et al., 2018; Chianese et al., 2018; Gonçalves et al., 2018; Hart et al., 2018; Zhu et al., 2018; Viguié et al., 2018).

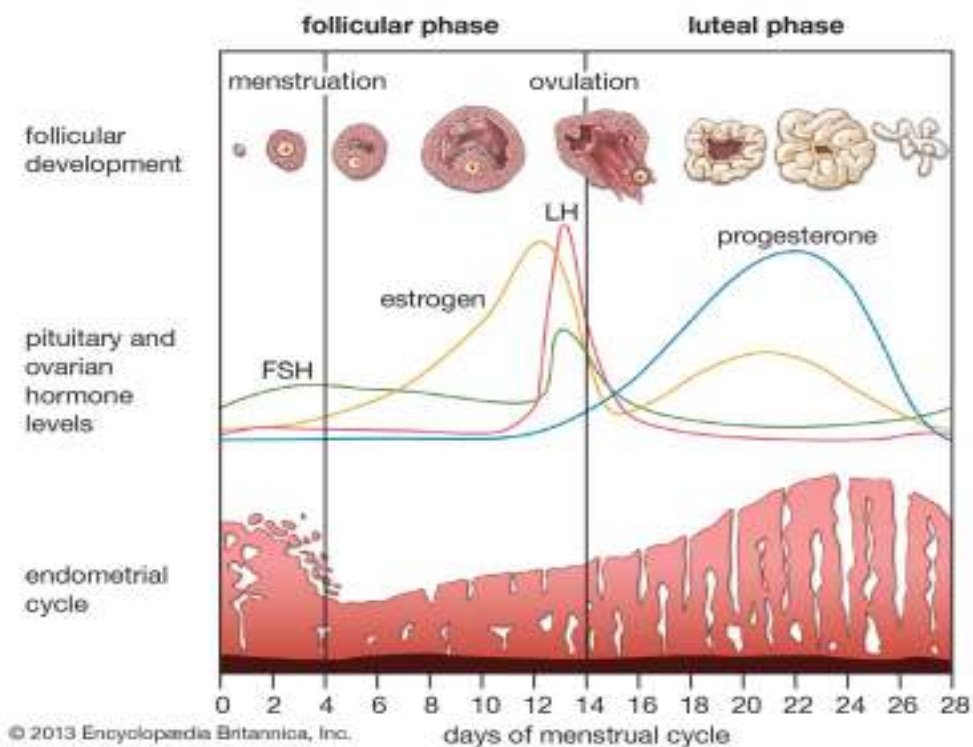
Η εμμηναρχή σηματοδοτεί την αναπαραγωγική ωρίμανση του έφηβου θηλυκού σώματος και αποτελεί δείκτη της φυσιολογικής αναπαραγωγικής υγείας και ευεξίας, ωστόσο δε διασφαλίζει ούτε τη συντονισμένη και καλή λειτουργία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος αλλά ούτε και τη γονιμότητα της γυναίκας (ACOG, 2015; Karapanou and Papadimitriou, 2010; Takemoto and Beharry, 2015). Η ηλικία εμμηναρχής και η ηλικία εμμηνόπαυσης είναι σύνθετα χαρακτηριστικά με υψηλή κληρονομικότητα και η μη φυσιολογική χρονική στιγμή της εμμηναρχής ή της εμμηνόπαυσης συνδέεται με μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα, με μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος να έχουν καταδείξει κοινούς γενετικούς τόπους για αυτά τα δύο χαρακτηριστικά (Shi et al., 2016).

Μελέτες έχουν αναφέρει στο παρελθόν ότι τα χαρακτηριστικά του έμμηνου κύκλου, συγκεκριμένα η διάρκεια του κύκλου και η ηλικία εμμηναρχής, μπορούν να λειτουργήσουν ως δείκτες της αναπαραγωγικής δυναμικής (Wesselink et al., 2016). Σε μελέτη που διεξήχθη σε πληθυσμό της Κίνας με 10.919 συμμετέχοντες, διαπιστώθηκε ότι για κάθε επιπλέον μήνα στην ηλικία εμμηναρχής ο αριθμός των τέκνων που προέκυψαν αυξάνονταν κατά 0,5% (McKibben and Poston, 2003). Μια άλλη μελέτη αναφέρει ότι η πρόωμη ηλικία εμμηναρχής φέρει ως αντίκτυπο την εμφάνιση μειωμένου αποθεματικού των ωοθηκών σε ωοκύτταρα αργότερα στη αναπαραγωγική ηλικία και τα αποτελέσματα της μελέτης συνδέουν ακόμη την πρόωμη εμμηναρχή με τον αριθμό των πρώιμων ωοθυλακίων που αναπτύσσονται μηνιαία και την ταχύτητα ωρίμανσής τους κατά την παραγωγική φάση (Weghofer et al., 2013). Η έναρξη της έμμηνου ρύσης σε ηλικία μικρότερη των 11 ετών έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ενώ έχει προταθεί η καθιέρωση αυτού του παράγοντα για τον έλεγχο του πληθυσμού σε κίνδυνο για

προωρότητα (Li et al., 2017). Η πρόωμη εμμηναρχή έχει συσχετισθεί επίσης με ανάπτυξη ευαισθησίας σε φλεγμονές του αναπαραγωγικού συστήματος, αλλά και συνέπειες επίδρασης στη συγκέντρωση ορμονών στις ωοθήκες σε έναν βαθμό (Clancy et al., 2013). Η πρόωμη ηλικία εμμηναρχής αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό εμφάνισης αυτόματων αποβολών, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι οι γυναίκες σε αυτή τη κατηγορία τείνουν να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παράγουν θηλυκούς απόγονους (Fukuda et al., 2011).

Η ηλικία εμμηναρχής έχει συχνά συσχετισθεί με διαφορετικές παθήσεις, ενώ τα έως σήμερα δημοσιευμένα στοιχεία υποδηλώνουν ένα εμπλεκόμενο ρόλο σε διάφορες οργανικές λειτουργίες και άλλες κλινικές παρατηρήσεις, όπως ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος (Magnus et al., 2018), γυναικολογικοί καρκίνοι με το γονίδιο PGR και τη γενετική διαφοροποίησή του (Taylor et al., 2010), κακοήθειες των ωοθηκών, του τραχήλου και της μήτρας (Fukuda et al., 2011), ενώ γυναίκες με μεγαλύτερη ηλικία εμμηναρχής εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών (Fujita et al., 2008). Επιπρόσθετα, έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν μελέτες σύγκρισης της ηλικίας εμμηναρχής με το ρυθμό ανάπτυξης πολλαπλής σκλήρυνσης, παρουσιάζοντας όμως αντιφατικά αποτελέσματα ως προς τον συσχετισμό τους (Nielsen et al., 2017). Η εμμηναρχή σε γυναίκες μικρότερες των 11 ετών σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, υψηλό δείκτη μάζας σώματος και Διαβήτη τύπου II (Sumi et al., 2018) και σημαντικότερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη κύησης όπως ανακοινώθηκε σε πρόσφατη μέτα-ανάλυση με 50.535 συμμετέχοντες (Sun et al., 2018). Η εκκίνηση της έμμηνου ρύσης σε μικρότερη ηλικία από τα 12,25 έτη δύναται να προβλέψει την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες (Elsehely et al., 2017), ενώ αντίθετα μεγαλύτερες ηλικίες γυναικών σε εμμηναρχή συνδέονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας (Liu et al., 2017).

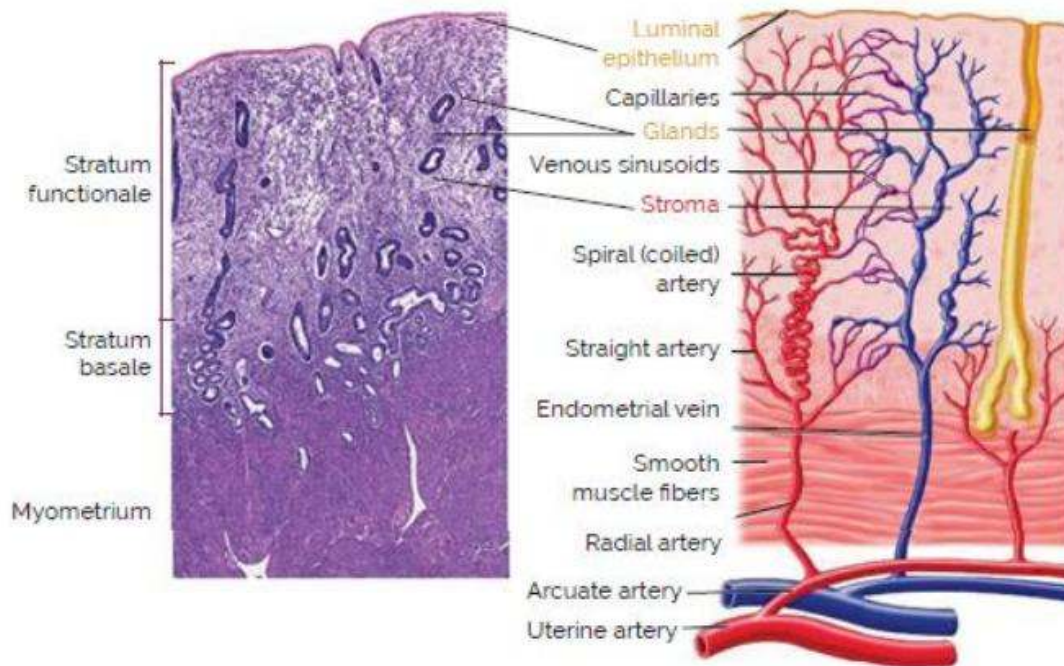
The menstrual cycle



Εικόνα 7. Ο έμμηνος κύκλος με τις προοδευτικές ορμονικές, ωθητικές μεταβολές και τη διακύμανση στη φυσιολογία του ενδομητρίου (Encyclopaedia Britannica:<https://www.britannica.com/science/menstrual-cycle>)

1.3.3. Ενδομήτριο

Στη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, το ενδομήτριο υφίσταται περιοδικές ιστολογικές διαφοροποιήσεις που ξεκινούν με την ανάπτυξη του λειτουργικού στρώματος μέσω της κυτταρικής μίτωσης, ως απάντηση στην αύξηση των οιστρογόνων, ενώ κατά την ωχρινική φάση με την επιρροή της οιστραδιόλης και στη συνέχεια της εκκρινόμενης προγεστερόνης, το ενδομήτριο προετοιμάζεται για την εμφύτευση του εμβρύου (Εικόνα 8) (Miyara et al., 1996; Boys and Charman, 2012). Η σημαντικότητα της λειτουργίας και της φυσιολογίας του ενδομητρίου έχει αναγνωριστεί ως προς τη κρισιμότητά της στην αναπαραγωγή, παρόλα αυτά για την εγκατάσταση μιας υγιούς εγκυμοσύνης συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες που αφορούν την αλληλεπίδραση του εμβρύου με το μητρικό περιβάλλον. Σε αυτό το πεδίο διακρίνονται και μοριακοί μηχανισμοί, ωστόσο η ακριβής και λεπτομερής αλληλουχία των βιολογικών γεγονότων που περιλαμβάνουν την εμφύτευση δεν είναι πλήρως κατανοητή.



Εικόνα 8. Μορφολογία του δεκτικού ενδομητρίου με τα επιμέρους λειτουργικά στρώματα. Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings Human Anatomy & Physiology, 2006 Seventh Edition

Φυσιολογικά υφίσταται ένα «παράθυρο» εμφύτευσης, δηλαδή ένα μικρό χρονικό διάστημα μέγιστης δεκτικότητας του ενδομητρίου και διάρκειας περίπου 48 ωρών, το οποίο ξεκινά 6 με 10 ημέρες μετά τη κορύφωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) (Aghajanova et al., 2008). Κατά την Ι.Υ.Α., η δεκτικότητά του ενδομητρίου διαφοροποιείται λόγω της ασύγχρονης ανάπτυξης του ενδομητρίου με τη χρήση γοναδοτροπινών και άλλων σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για την ωθητική διέγερση και συνήθως ρυθμίζεται εξωγενώς με χρήση προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση. Κατά τους επαγόμενους κύκλους Ι.Υ.Α., το «παράθυρο» αυτό μετατοπίζεται νωρίτερα χρονικά, ενώ σε κύκλους ορμονικής υποκατάστασης με χρήση γενετικού υλικού από δωρεά μετατοπίζεται αργότερα σε σχέση με το φυσιολογικό κύκλο (Martel et al., 1987; Navot et al., 1989; Develioglu et al., 1999; Nikaw et al., 1999).

Έχει διαπιστωθεί ότι η μορφολογία του εμβρύου έχει καθοριστικό ρόλο ως προς τη δυναμική εμφύτευσης και περαιτέρω ανάπτυξης, φαίνεται όμως ότι η εγκατάσταση της εγκυμοσύνης αποτελεί ένα αμφίδρομο γεγονός με συνδυασμό

μητρικών και εμβρυικών παραγόντων. Σε προηγούμενες μελέτες έχει επιβεβαιωθεί ένα μοριακός «διάλογος» μεταξύ του επιθήλιου του ενδομητρίου και του εμβρύου, ο οποίος περιλαμβάνει μεταξύ άλλων παράγοντες όπως η έκκριση της γλυκοδελίνης, η λεπτίνη και ο υποδοχέας της στο ενδομήτριο, οι παράγοντες ανάπτυξης TGF- β και IGFBP-1, η βλεννίνη-1 (MUC1), ιντεγκρίνες και πιο συγκεκριμένα η ιντεγκρίνη ανβ3 και τα microRNAs (Lessey et al., 1992; Irving and Lala 1995; De los Santos et al., 1996; Simon et al., 1997; Giudice et al., 1998; Galan et al., 2000; Halttunen et al., 2000; Meseguer et al., 2001; Caballero-Campo et al., 2002; Lambers et al., 2007; Siristatidis et al., 2015).

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου Ι.Υ.Α., η μορφολογία, το υπερηχογραφικό μοτίβο και το πάχος του ενδομητρίου αξιολογούνται ως δείκτες δεκτικότητας πριν από την μεταφορά του εμβρύου (Miyara et al., 1996; McWilliams and Frattarelli, 2007; Boys and Charman, 2012). Οι προγνωστικοί δείκτες δεκτικότητας του ενδομητρίου και συγκεκριμένα το πάχος του ενδομητρίου, είναι ένα υπερηχογραφικά μετρήσιμο και αξιολογήσιμο χαρακτηριστικό, που έχει μελετηθεί εκτενώς ως προγνωστικός παράγοντας, αν και με αντικρουόμενες απόψεις και στοιχεία. Είναι αποδεκτό ότι ένα λεπτό ενδομήτριο με πάχος χαμηλότερο των 6-7 χιλιοστών σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης (Gonen et al., 1989; Coulam et al., 1994) και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το πάχος του ενδομητρίου ήταν σημαντικά αυξημένο πριν από την εμφύτευση, σε γυναίκες με εγκυμοσύνη (Noyes et al., 1995; Kovacs et al., 2003; McWilliams and Frattarelli, 2007; Richter et al., 2007; Al-Ghamdi et al., 2008; Traub et al., 2009). Υπάρχουν όμως και δημοσιευμένα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία που δεν καταφέρνουν να καταδείξουν μια σύνδεση μεταξύ του πάχους του ενδομητρίου και της κλινικής κύησης (Zaidi et al., 1995; Yuval et al., 1999; De Geyter et al., 2000; Bassil S., 2001; Rashidi et al., 2005; Mercé et al., 2008; Okohue et al., 2009; Kinay et al., 2010;).

Σε μετα-ανάλυση 22 μελετών με μέτρια συνολική ποιότητα στοιχείων διαπιστώθηκε ότι σε ένα κατώφλι των 7 χιλιοστών, η πιθανότητα κλινικής κύησης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις γυναίκες με πάχος ενδομητρίου $\leq 7\text{mm}$, παρόλα αυτά η μετα-ανάλυση των στοιχείων έδειξε ότι πάχος του ενδομητρίου έχει περιορισμένη ικανότητα να εντοπίζει γυναίκες που έχουν μικρή πιθανότητα εγκυμοσύνης μετά από Ι.Υ.Α. (Kasius et al., 2014). Σε μια συστηματική

ανασκόπηση 32 μελετών για την προγνωστική αξία των χαρακτηριστικών του ενδομητρίου, τα διαφορετικά και εν μέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα αποδόθηκαν στις εντοπισμένες διαφοροποιήσεις στο σχεδιασμό των μελετών, τα μεγέθη πληθυσμού και στα πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης (Heger et al., 2012).

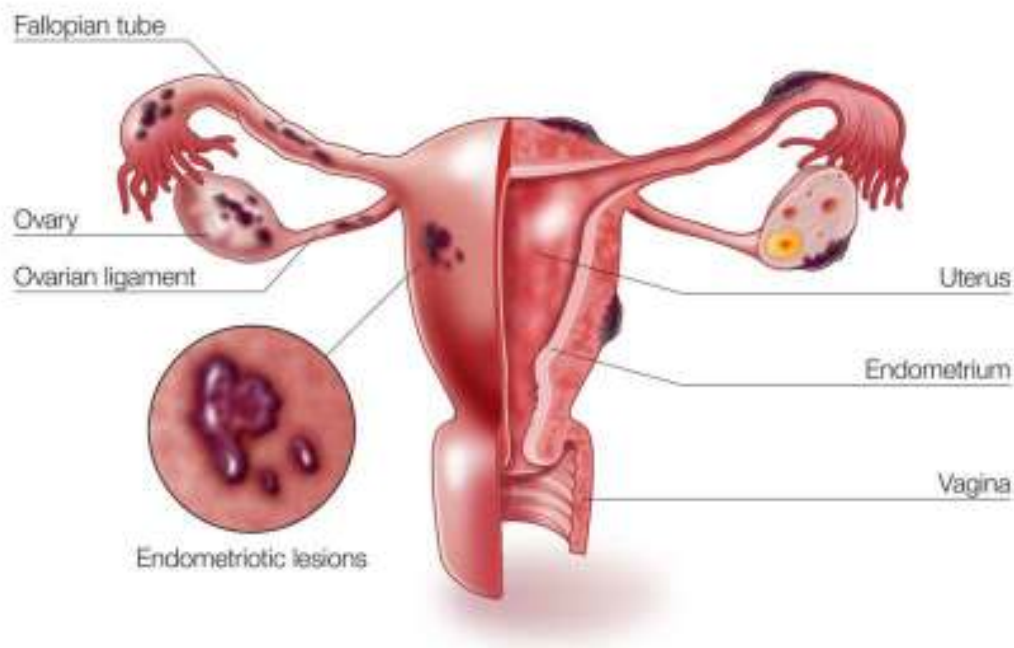
1.3.4. Δυσπαρεύνια και Ενδομητρίωση

Η δυσπαρεύνια αποτελεί ένα τύπο σεξουαλικής διαταραχής, που ορίζεται ως επαναλαμβανόμενος και επίμονος πόνος στη γεννητική περιοχή κατά τη μερική ή πλήρη κολπική είσοδο (Basson et al., 2000; Basson R, 2005; Furukawa et al., 2012). Η δυσκολία επίτευξης σεξουαλικής επαφής έχει σημαντικότερες προεκτάσεις κοινωνικές και ιατρικές, καθόσον οι γυναίκες που υποφέρουν από δυσπαρεύνια συνήθως αναφέρουν μειωμένη ποιότητα ζωής, σεξουαλική δυσλειτουργία και εμφάνιση ψυχολογικών μεταπτώσεων και αγχώδων διαταραχών, ενώ συχνά ο πληθυσμός αυτός χαρακτηρίζεται και από υπογονιμότητα λόγω της μειωμένης και μη συντονισμένης σεξουαλικής δραστηριότητας (Luske et al., 1999; Nelson et al., 2008).

Ο επιπολασμός της δυσπαρεύνιας σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. το 2006, κυμαίνεται σε ποσοστά μεταξύ 8% με 22% (Latthe et al., 2006), με τα επιμέρους ποσοστά να κυμαίνονται σε 7% στις γυναίκες των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Η.Π.Α.) (Laumann et al., 1999), 4,7% στην Κίνα (Stones et al., 2006), ενώ για τη Βραζιλία αναφέρεται ένα συνταρακτικά υψηλό ποσοστό της τάξης του 39,5% (Valadares et al., 2008), με μια μελέτη στον Καναδά να αναφέρει εξίσου υψηλά ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 30,7% με 37,6% συμπεριλαμβάνοντας συγκριτικά γυναίκες με υπογονιμότητα και γόνιμο πληθυσμό (Furukawa et al., 2012).

Η αιτιολογία του πόνου κατά τη σεξουαλική επαφή μπορεί να αποδοθεί σε διαφορετικούς παράγοντες όπως, σε μυαλγία του πυελικού εδάφους, διάμεση κυστίτιδα και συχνότερα στην ενδομητρίωση (Basson R, 2005; Furukawa et al., 2012). Οι γυναίκες με ενδομητρίωση εμφανίζουν εννέα φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπαρεύνιας (Ballard et al., 2008) και παρά την ιατρική αντιμετώπιση με χειρουργικά ή φαρμακευτικά μέσα, σε αρκετές γυναίκες με χρόνια ενδομητρίωση, η δυσπαρεύνια επιμένει ή ακόμη επανεμφανίζεται με την

πάροδο του χρόνου σε ένα ποσοστό εύρους 32% με 70% (Fagervold et al., 2009; Fourquet et al., 2010; De Graaff et al., 2013; De Graaff et al., 2015;).



Εικόνα 9. Απεικόνιση της ενδομητρίωσης και των σχετικών θέσεων που απαντάται στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (RANZCOG, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, www.ranzcog.edu.au)

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία βλεννογόνου ιστού του ενδομητρίου σε περιοχές εκτός της κοιλότητας της μήτρας και παρουσιάζεται με διαφορετικούς παθολογικούς τύπους για τους οποίους, έως σήμερα, δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση ως προς την παθογένειά τους (Εικόνα 9) (Vercellini et al., 2014). Η ενδομητρίωση ανευρίσκεται με συχνότητα 2-10% στο γενικό πληθυσμό, ενώ υπολογίζεται ότι το 20-50% των υπογόνιμων γυναικών υποφέρουν από κάποια μορφή ενδομητρίωσης (Redwine DB, 1999). Ο υψηλός επιπολασμός της ενδομητρίωσης σε υπογόνιμες γυναίκες φανερώνει μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση της υπογονιμότητας με την παρουσία ενδομητρίωσης, παρόλο που δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο δρα αρνητικά στην αναπαραγωγή (Pop-Trajkovic et al., 2014a).

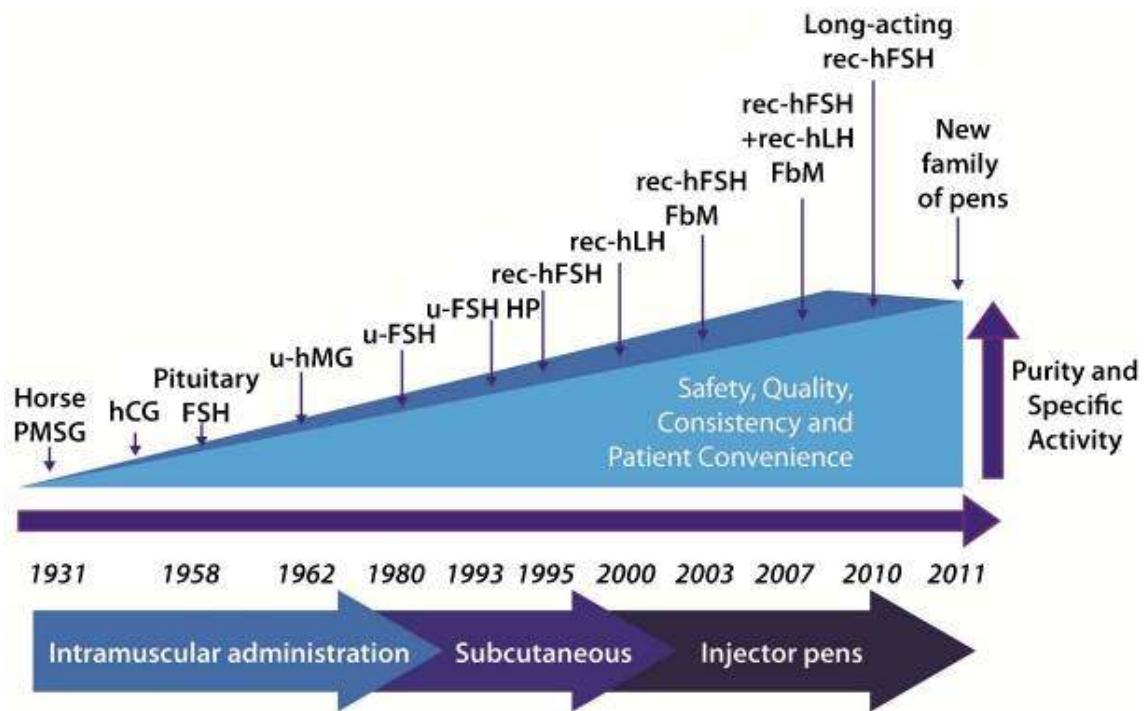
Παρόλο που η δυσπαρεύνια δύναται να μειώσει την αναπαραγωγική δυναμική λόγω της περιορισμένης σεξουαλικής αλληλεπίδρασης σε σχέση με τον πόνο που βιώνει η γυναίκα κατά τη διείσδυση, παραμένει αμφιλεγόμενο εάν αυτή καθαυτή η παρουσία ενδομητρίωσης επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα της Ι.Υ.Α. (Kuivasaari et al., 2005; Oroien et al., 2012; Rudnicki et al., 2017). Η ενδομητρίωση αποτελεί ένδειξη για την διενέργεια Ι.Υ.Α. σύμφωνα με την ESHRE, ως προς την αντιμετώπιση της διαταραγμένης ωοθυλακιογένεσης και ωορρηκτικής λειτουργίας, ωοθυλακικής ωρίμανσης και των διαταραχών εμφύτευσης του εμβρύου που δύναται να προκύψουν σε γυναίκες με χρόνια ενδομητρίωση (Pop-Trajkovic et al., 2014a). Ως προς την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. σε περιστατικά με αίτιο υπογονιμότητας την ενδομητρίωση, έχουν παρουσιαστεί βιβλιογραφικά αντικρουόμενα στοιχεία. Μελέτες αναφέρουν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας σε αυτήν την υπογόνιμη ομάδα, με χαμηλότερο ρυθμό εμφύτευσης, με υψηλά ποσοστά παλίνδρομων κήσεων σε σχέση με πληθυσμό και φτωχή ποιότητα εμβρύων (Yanushpolsky et al., 1998; Geber et al., 2002; Kumbak et al.,), ενώ άλλοι ερευνητές αναφέρουν ίδια ποσοστά επιτυχίας της Ι.Υ.Α. με άλλες μορφές υπογονιμότητας και ότι ο παράγοντας αυτός δε σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά κλινικής κήσης (Tinkanen et al., 2000; Suganuma et al., 2002; Polat et al., 2014; Soritsa et al., 2015). Επιπρόσθετα, μελέτες υποστηρίζουν ότι γυναίκες με ενδομητρίωση που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία παρουσιάζουν φτωχότερη ωοθηκική ανταπόκριση στην ορμονική διέγερση κατά την Ι.Υ.Α., με αντιφατικά όμως συμπεράσματα ως προς τα ποσοστά επίτευξης κλινικής κήσης μετά από χειρουργική αντιμετώπιση (Aboulghar et al., 2003; Pop-Trajkovic et al., 2014b).

1.3.5. Συνολική δόση Γοναδοτροπινών κατά την Ι.Υ.Α.

Σε αντίθεση με άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική έκβαση ενός κύκλου Ι.Υ.Α. αλλά δεν δύναται να τροποποιηθούν, όπως η ηλικία της γυναίκας, η αναγνώριση επιπρόσθετων χαρακτηριστικών που είναι ευπροσάρμοστα, όπως το πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης με τη συνολική χρονική διάρκεια και τη δόση γοναδοτροπινών που αποδίδεται στην εκάστοτε υπογόνιμο ασθενή, δίνει τη δυνατότητα προσαρμογής και βελτιώσης των πιθανοτήτων μιας θετικής κλινικής έκβασης.

Οι ανθρώπινες γοναδοτροπίνες είναι σύνθετες ετεροδιμερείς ορμόνες γλυκοπρωτεΐνης που καθορίζουν την αναπαραγωγική λειτουργία του γυναικείου σώματος και περιλαμβάνουν τη θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) (Leao et al., 2014). Η συντονισμένη δράση των FSH και LH μαζί με τοπικούς στεροειδείς και μη παράγοντες, καθορίζουν την ωοθηκική λειτουργία και διεγείρουν την ανάπτυξη και ωρίμανση των ωοθυλακίων, την ωορρηξία και την ανάπτυξη του ωχρού σωματίου, ενώ η hCG παράγεται φυσιολογικά από τις εμβρυικές δομές σε μια ήδη εγκατεστημένη κύηση για την αύξηση της παραγωγής προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο και τη διατήρηση του ενδομητρίου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (Hillier SG, 2001; Ezcurra et al., 2014).

Ιστορικά, τα πρώτα σκευάσματα γοναδοτροπινών παράχθηκαν το 1910, έπειτα από έναν πρώιμο συσχετισμό της λειτουργίας της υπόφυσης στη ρύθμιση των γονάδων και καθώς οι μηχανισμοί δράσης των γοναδοτροπινών έγιναν ολοένα και περισσότερο κατανοητοί, τα σκευάσματα γοναδοτροπινών άρχισαν να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας κατά το 1930 (Lunenfeld B, 2004). Τα σκευάσματα αυτά έχουν τροποποιηθεί εκτενώς με τα χρόνια ως προς τη διαδικασία παραγωγής τους, την ποιότητα και τη σύστασή τους, αλλά κυρίως την ασφάλεια χρήσης τους (Εικόνα 10) και σήμερα αποτελούν ένα πολυσήμαντο μέσο για την έναρξη και ρύθμιση ενός εξωγενώς ελεγχόμενου κύκλου Ι.Υ.Α.. Στη σύγχρονη υποβοήθηση της αναπαραγωγής χρησιμοποιούνται σκευάσματα ανασυνδυασμένης FSH σε διάφορες μορφές και συχνά εμπλουτισμένων με LH, αλλά και hCG για τη βελτίωση της ωοθηκικής διέγερσης και του έλεγχου του κύκλου Ι.Υ.Α., μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η διέγερση και ωρίμανση πολλαπλών ωοθυλακίων και με την τελική χρήση της hCG ως υποκατάστατο της κορύφωσης της LH, διευκολύνεται η τελική ωρίμανση και λήψη των ωαρίων μέσω αναρρόφησης των ωοθυλακίων (Drakakis et al., 2009).



Εικόνα 10. Ορόσημα στην ανάπτυξη παρασκευασμάτων γοναδοτροπίνης (Leao and Esteves, 2014)

Πολυάριθμες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί ανά τα χρόνια για την αξιολόγηση των διάφορων σκευασμάτων γοναδοτροπινών, με τα αποτελέσματα να αναδεικνύουν παρόμοια αποτελεσματικότητα όσον αφορά την κλινική κύηση και τη γέννηση ζώντος τέκνου (Leao et al., 2014). Το ίδιο όμως δεν υφίσταται σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των διάφορων πρωτοκόλλων ωοθηκικής διέγερσης που εφαρμόζονται στην Ι.Υ.Α. ανά τον κόσμο και σημαντικότερα ως προς τη δόση γοναδοτροπινών. Για τη δόση των γοναδοτροπινών, ορισμένα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν μια επιθετική προσέγγιση με τη χορήγηση 300-400 μονάδων (IU) FSH ημερησίως, ενώ άλλα πρωτόκολλα έχουν ένα πιο συντηρητικό χαρακτήρα με τη χορήγηση χαμηλότερων δόσεων (Fauser et al., 1999) και ομοίως σε κάποια πρωτόκολλα η ημερησία δόση παραμένει σταθερή, ενώ σε άλλα δύναται να αυξάνεται και να μειώνεται κατά περίπτωση (Evert et al., 1997; Balasch et al., 2001; Martin et al., 2006). Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί με σκοπό την επικαιροποίηση της αποτελεσματικότερης συνολικής δόσης γονατροπινών ως προς τα κλινικά αποτελέσματα της Ι.Υ.Α., την ποιότητα ωαρίων και εμβρύων και

την ασφάλεια χορήγησης, έχουν παρουσιαστεί αντιφατικά στοιχεία (Karande et al., 1990; Van Hooff et al., 1993; Stadtmauer et al., 1994; Abu-Heija et al., 1995; Land et al., 1996; Khalaf et al., 2002; Dorn et al., 2005; Pal et al., 2008; Youssef et al., 2018;)

Μια πρόσφατη αναδρομική ανάλυση 658.000 κύκλων Ι.Υ.Α. αναφέρει ότι το ποσοστό γέννησης ζώντος τέκνου μειώνεται σημαντικά με την αυξανόμενη δόση γοναδοτροπινών και συγκεκριμένα της FSH, ανεξάρτητα από τον αριθμό των ωαρίων που ανακτήθηκαν (Baker et al., 2015), ενώ σε δύο μικρότερες μελέτες η αύξηση της εναρκτήριας δόσης της FSH δεν είχε κανένα όφελος σε γυναίκες με αναμενόμενη χαμηλή ανταπόκριση των ωοθηκών (Klinkert et al., 2005; Lekamge et al., 2008;) ή ακόμη και μια επιβλαβή επίδραση της αυξημένης δόσης FSH στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. (Kovacs et al., 2012). Άλλη μελέτη με τη συμμετοχή 265 τυχαιοποιημένων γυναικών αναφέρει μια θετική συσχέτιση δόσης και ωοθηκική απόκριση σε σχέση με τον αριθμό των ανακτηθέντων ωαρίων, χωρίς να βελτιώνεται όμως ο αριθμός των βλαστοκύστεων καλής μορφολογίας για το σύνολο των περιστατικών (Arce et al., 2014). Η μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών, συμπεριλαμβάνοντας 1.967 γυναίκες, κατέληξε ότι οι δόσεις που είναι υψηλότερες των 200IU δεν ωφελούν ασθενείς με φυσιολογική ωοθηκική ανταπόκριση ως προς τα κλινικά αποτελέσματα της Ι.Υ.Α. (Sterrenburg et al., 2011).

1.3.6. Ποιότητα Εμβρύων κατά την Ι.Υ.Α.

Ένας σημαντικός και εννίοτε καθοριστικός παράγοντας στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. είναι η ονομαζόμενη ποιότητα των εμβρύων που παράγονται εργαστηριακά. Η εμφάνιση των προπυρήνων στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου σηματοδοτεί την επιτυχή σύζευξη των γενετικών υλικών που προέρχονται από τους γαμέτες, ενώ φυσιολογικά ακολουθεί η πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη με τις πρώτες κυτταρικές διαιρέσεις, που χαρακτηρίζεται ως το στάδιο της αυλάκωσης. Κατά την τέταρτη ημέρα της εργαστηριακής ανάπτυξης, το έμβρυο αποτελείται από 16 έως 32 κύτταρα και χαρακτηρίζεται ως μορίδιο, ενώ ακολουθεί η εξέλιξή του σε βλαστοκύστη με τη δημιουργία της βλαστοκλήλης κατά την πέμπτη με έκτη ημέρα

της εμβρυικής ζωής και τη διακριτή ανάπτυξη της έσω κυτταρικής μάζας (εμβρυοβλάστη) και της περιβάλλουσας κυτταρικής δομής που θα συνεισφέρει στην ανάπτυξη των εμβρυικών μεμβράνων και αργότερα στο σχηματισμό του πλακούντα.

Τα έμβρυα αξιολογούνται σε όλα τα στάδια της εργαστηριακής τους ανάπτυξης και η συμβολή αυτής της πληροφορίας είναι καθοριστική για την πορεία του κύκλου με την επιλογή της εμβρυομεταφοράς, κρυοσυντήρησης και απόρριψης αλλά και της αναμενόμενης εξέλιξης των εμβρύων μετά την εμβρυομεταφορά, συσχετίζοντας τη μορφολογία με τη δυναμική εμφύτευσης και περαιτέρω ανάπτυξης. Η ποιότητα των εμβρύων αξιολογείται μέσω της μορφολογίας του κυτταροπλάσματος των βλαστομεριδίων, την παρουσία κατάλοιπων θρυμματισμένου κυτταροπλάσματος (όπως δύναται να συμβεί κατά τη διαίρεση του κυττάρου), τον ρυθμό των κυτταρικών διαιρέσεων-μιτώσεων, την αναλογία και αρμονία στο μέγεθος των βλαστομεριδίων (Cummins et al., 1986; Steer et al., 1992). Επιπρόσθετα έχει καθιερωθεί και η αξιολόγηση του πάχους της διαφανούς ζώνης που περιβάλλει το έμβρυο μέχρι την εκκόλαψή του, το μεσοκυτταρικό διάστημα μεταξύ του εμβρύου και της διαφανούς ζώνης, η πολυπυρήνωση των βλαστομεριδίων και ο χρόνος της πρώτης μιτωτικής διαίρεσης (Bertrand et al., 1995; Jackson et al., 1998; Shoukir et al., 1997; Lundin et al., 2001).

Η ποιότητα των εμβρύων έχει συσχετισθεί θετικά με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. σε πολυάριθμες μελέτες (Lewin A et al., 1994; Jackson et al., 1998; Rijnders et al., 1998; Balaban et al., 2001; Bos-Mikich et al., 2001; Van Royen et al., 2001; Ciray et al., 2004; Chen et al., 2006; Ciray et al., 2006; Dennis et al., 2006; Ludwig et al., 2006; Sjöblom et al., 2006; Check et al., 2007; Rehman et al., 2007; Hesters et al., 2008; Liu et al., 2008; Brezinova et al., 2009; Fu et al., 2009; Pelinck et al., 2010; Vernon et al., 2011; Lee et al., 2012; Hill et al., 2013; Nicoli et al., 2013), η ταυτόχρονη ανάλυση όμως όλων των αποτελεσμάτων χαρακτηρίζεται δύσκολη, λόγω της ποικιλίας των εμβρυολογικών μεθόδων που εφαρμόζονται ανά την υφήλιο, των διαφοροποιημένων και προσαρμοσμένων κριτηρίων εμβρυικής ποιότητας που υιοθετούνται ανά εργαστήριο, ακόμη και στην αντικειμενικότητα και εκπαίδευση του κάθε παρατηρητή και επιστήμονα που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές αξιολογήσεις των ίδιων εμβρύων ακόμη και στην ίδια ΜΥΙΑ. Σε μια

εντατική προσπάθεια ομαδοποίησης και ομαλοποίησης των δεδομένων των πολυάριθμων μελετών που έχουν δημοσιευθεί για το συσχετισμό της ποιότητας του εμβρύου με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α., η συστηματική ανασκόπηση 20 μελετών ανέδειξε ότι όλες οι παρούσες προσεγγίσεις αξιολόγησης υποφέρουν από χαμηλή ακρίβεια και ενώ οι επιμέρους μελέτες συσχετίζουν θετικά αυτή την παράμετρο με την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α., το αποτέλεσμα αυτό δε διαφαίνεται στην ανάλυση του συνόλου και χρειάζονται κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες με αυστηρά ομογενοποιημένα κατά το πλείστον κριτήρια για την ανάδειξη αυτής της προβλεπτικής παραμέτρου (Parathanasiou et al., 2014).

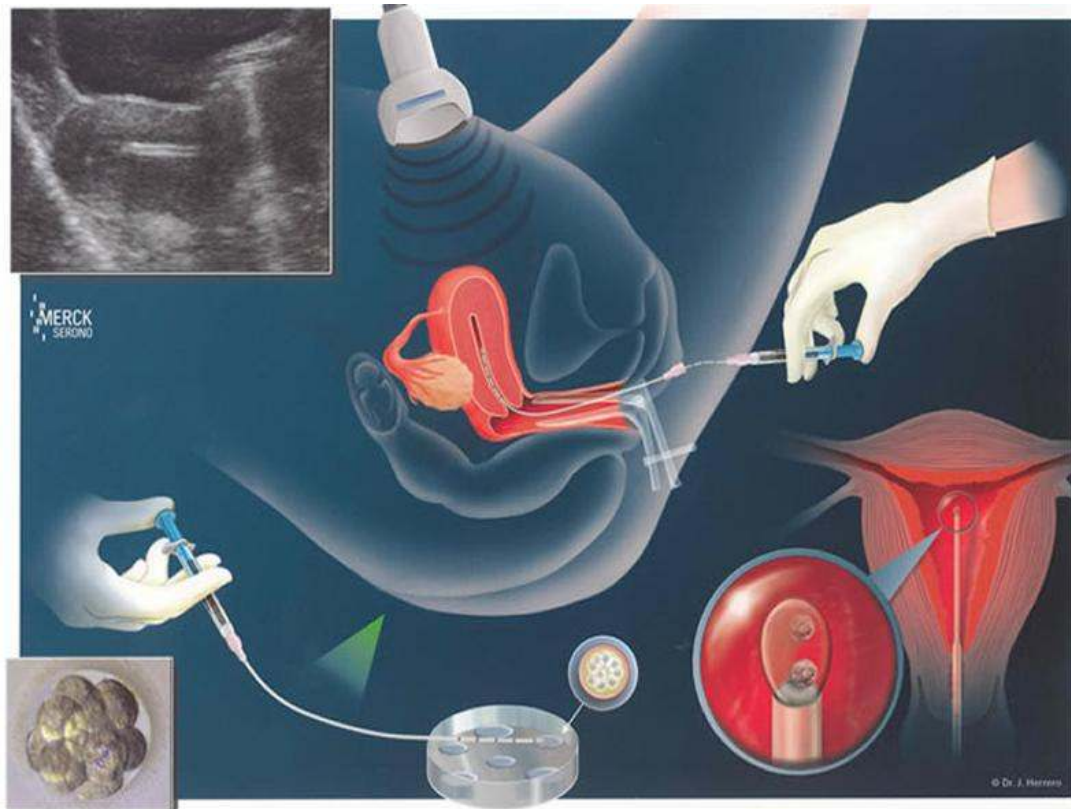
Σε μια προσπάθεια διατήρησης της συνάφειας παγκοσμίως για την ποιοτική εκτίμηση των εμβρύων και την προαγωγή της επιστημονικά τεκμηριωμένης αξιολόγησης, δημοσιεύτηκαν ποιοτικά κριτήρια με κλίμακες αξιολόγησης για την εφαρμογή τους σε όλες τις Μ.Ι.Υ.Α. (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011). Παρόλα αυτά ο βαθμός διαφοροποίησης παραμένει τέτοιος που καθιστά δύσκολη την επιθυμητή ομοιογένεια, όμως ένα καλό μορφολογικά έμβρυο παραμένει ένα καλό έμβρυο για όλους τους εμβρυολόγους και αυτό είναι ουσιώδες στην προσπάθεια μετατόπισης προς την εκλεκτική μεταφορά ενός εμβρύου για την αποφυγή πολύδυμων κυήσεων που χαρακτηρίζονται ως κυήσεις υψηλού κινδύνου (Van Royen et al., 1999; Saldeen et al., 2004).

1.3.7. Τεχνική Εμβρυομεταφοράς κατά την Ι.Υ.Α.

Η μεταφορά στο ενδομήτριο και η εμφύτευση του εμβρύου είναι ένα σημαντικό στάδιο σε έναν κύκλο Ι.Υ.Α. που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το κλινικό αποτέλεσμα και εξαρτάται από τη διαφοροποίηση και δεκτικότητα του ενδομητρίου, το συντονισμό της εμβρυομεταφοράς κατά το «παράθυρο» εμφύτευσης, τη μορφολογική και γενετική δυναμική του εμβρύου και την ίδια την τεχνική της εμβρυομεταφοράς. Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται σε αυστηρά επιλεγμένο χρόνο, ο οποίος καθορίζεται με βάση τις εμβρυολογικές παραμέτρους (αριθμός και ποιότητα εμβρύων), τις γυναικολογικές παραμέτρους (ποιότητα και δεκτικότητα ενδομητρίου, ιατρικά χαρακτηριστικά, υγεία υπογόνιμων ασθενών

και εμπειρία προηγούμενων κύκλων I.Y.A.) και τις επιθυμίες και προσδοκίες του υπογόνιμου ζευγαριού (μετάθεση εμβρυομεταφοράς για προσωπικούς λόγους, επιλογή για κρυοσυντήρηση εμβρύων). Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται από τον εξειδικευμένο γυναικολόγο αναπαραγωγής, συχνά με την καθοδήγηση της υπερηχοτομογραφίας για την ακριβή εναπόθεση στο ενδομήτριο μέσω λεπτού και εύκαμπτου καθετήρα στον οποίο εισάγει ο ειδικευμένος εμβρυολόγος το/α έμβρυο/α προς μεταφορά. Η εμβρυομεταφορά αποτελεί τον τελευταίο στάδιο ενός κύκλου IYA και πέραν από τις συνολικές συνθήκες που μπορεί να ευνοήσουν μια θετική έκβαση εγκυμοσύνης, η επιστημονική γνώση, η πείρα και η τεχνική καθ'αυτή διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο και αυτό διαφαίνεται και από το μικρό βαθμό διαφοροποιήσεων που έχουν σημειωθεί στην τεχνική ανά τα χρόνια.

Παλαιότερα, στα πρώιμα στάδια της τεχνολογικής ανάπτυξης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και πριν την αναγνώριση της σημασίας των παραγόντων αυτών στην κλινική έκβαση της I.Y.A., η εμβρυομεταφορά εκτελούνταν δίχως την υπερηχογραφική καθοδήγηση και η ασθενής τοποθετούνταν σε εμβρυική στάση, ενώ συχνά τηρούνταν και ένα χρονοδιάγραμμα τουλάχιστον 24 ωρών κατά το οποίο η ασθενής έπρεπε να παραμείνει κλινήρης για την ενθάρρυνση της διαδικασίας εμφύτευσης (Gardner et al., 2001; Kovacs GT., 1999). Στις σύγχρονες μονάδες παγκοσμίως, η ασθενής παραμένει στη κλασσική στάση γυναικολογικής εξέτασης, ο εμβρυολόγος ελέγχει τα έμβρυα, την ταυτοποίηση και επιβεβαιώνει ότι έχουν εισαχθεί στο καθετήρα με το χαμηλότερο δυνατό όγκο καλλιεργητικού και ακολουθεί η προσεκτική ατραυματική μεταφορά τους στο ενδομήτριο, σε αποστειρωμένο περιβάλλον, ενώ χρησιμοποιείται πάντοτε υπερηχογραφική καθοδήγηση για την καθαρή απεικόνιση της θέσης του καθετήρα στην ενδομητρική κοιλότητα για την εναπόθεση των εμβρύων. Σύμφωνα με τις σύγχρονες τάσεις και οδηγίες, προτείνεται ξεκούραση για 12 ώρες στην υπογόνιμο ασθενή μετά την εμβρυομεταφορά, χωρίς όμως να απαιτούνται παραπάνω περιορισμοί μέχρι τη μέτρηση της β -hCG 12 με 14 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά.



Εικόνα 11. Απεικόνιση της τεχνικής εμβρυομεταφοράς με υπερηχογραφική καθοδήγηση (Merck Group: <https://www.merckgroup.com/content/dam/web/corporate/images>)

Οι τεχνικές δυσκολίες στη διαδικασία εμβρυομεταφοράς εναπόκεινται σε πολυάριθμους παράγοντες, όπου δύναται ο καθένας ξεχωριστά να ασκεί επιρροή στην πιθανότητα κλινικής κύησης ενός εμβρύου με τη δυναμική εμφύτευσης και περαιτέρω εξέλιξης. Η εκπαίδευση και κατανόηση της τεχνικής είναι συχνά δύσκολη διαδικασία, ακόμη και με σωστή καθοδήγηση και αυτό αντανακλάται στη διαφορά των ποσοστών εμφύτευσης και εγκυμοσύνης σε διαφορετικούς εξειδικευμένους γυναικολόγους αναπαραγωγής (Karande et al., 1999; Hearn-Stokes et al., 2000; Papageorgiou et al., 2001; Aflatoonian et al., 2006). Συχνά η ανατομία του τράχηλου και η θέση και ανατομία της μήτρας δυσχεραίνουν την εισαγωγή του καθετήρα στην ενδομητρική κοιλότητα και δύναται να καταστεί εξαιρετικά δύσκολη ή αδύνατη η διαδικασία ή και να προκληθεί τραυματισμός, αλλοιώνοντας τις τοπικές συνθήκες του περιβάλλοντος εμφύτευσης (Wood et al., 1985; Mansour et al., 1990; Noyes et al., 1999). Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να διενεργηθεί μια δοκιμαστική εμβρυομεταφορά σε προηγούμενο κύκλο ή μετά την ανάκτηση των ωαρίων για την ανατομική αναγνώριση ή αντιμετώπιση της

στένωσης του τραχήλου (Wood et al., 1985; Mansour et al., 1990; Noyes et al., 1999). Η εναπόθεση των εμβρύων στη σωστή θέση στην ενδομητρική κοιλότητα είναι ακόμη ένας παράγοντας όπου τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι προτιμότερη η εναπόθεση των εμβρύων σε απόσταση 2 εκατοστών από τη βάση της μήτρας, παρά σε μικρότερη απόσταση (Mansour and Aboulghar, 2002; Coroleu et al., 2002). Η χρήση υπερήχου κατά τη διαδικασία εισαγωγής του καθετήρα και εναπόθεσης των εμβρύων έχει επιβεβαιωθεί ανά τα χρόνια με αρκετές μελέτες να στηρίζουν τη σημαντικότητα της και η εφαρμογή του υπερήχου πλέον να είναι ρουτίνα (Bucket et al., 2003; Sallam and Sadek, 2003; Mocanu et al., 2005; Silberstein et al., 2005).

Σε σχέση με τον τύπο καθετήρα, παλαιότερες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα στοιχεία σε σχέση με την αποδοτικότητα διαφορετικών τύπων (Englert et al., 1986; Wisanto et al., 1989; Al-Shawaf et al., 1993), ενώ με νεότερα στοιχεία δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εγκυμοσύνης που επιτυγχάνονται με τους μαλακούς καθετήρες (McIlveen et al., 2005; Aflatoonian et al., 2006). Η παρουσία αίματος και τραχηλικής βλέννης είναι ένας ακόμη παράγοντας που δύναται να επηρεάσει το κλινικό αποτέλεσμα της Ι.Υ.Α., διαπιστώνοντας ότι σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης (Goudas et al., 1998), επηρεάζει την ταχύτητα εξώθησης των εμβρύων από τον καθετήρα (Mansour et al., 1994), ενώ σημαντικότερα η εισαγωγή τραχηλικής βλέννης στο ενδομήτριο μέσω του καθετήρα μπορεί να αποτελέσει πηγή μικροβιακής μόλυνσης (Egbase et al., 1996). Ένας άλλος παράγοντας με περιορισμένη αναφορά και διερεύνηση είναι ο σχετικός χρόνος διενέργειας της εμβρυομεταφοράς, όπου αναδρομικά στοιχεία έχουν καταδείξει ότι οι πιθανότητες αποτυχημένης κλινικής έκβασης εγκυμοσύνης μετά από Ι.Υ.Α. αυξάνονται κατά 1,61 φορές, όταν η διάρκεια της εμβρυομεταφοράς διαρκεί πάνω από 60 δευτερόλεπτα (Cetin et al., 2010).

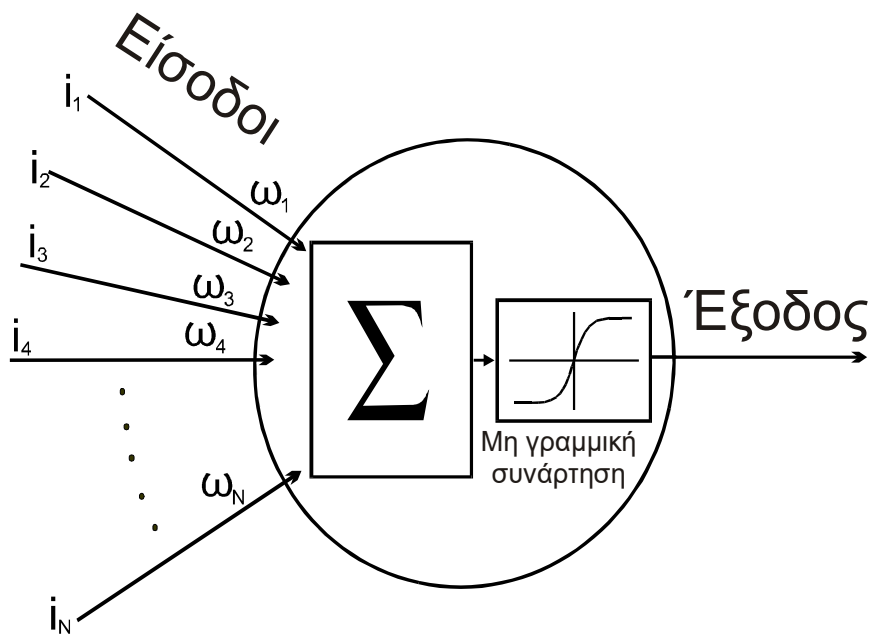
Απο εμβρυολογικής άποψης, έχουν παρουσιαστεί αντικρουόμενα στοιχεία ως προς την τεχνική εισαγωγής των εμβρύων στον καθετήρα με τη δημιουργία διάκενων αέρα ανάμεσα από το καλλιεργητικό υγρό που περιέχει τα έμβρυα ή δίχως αυτά, όπου κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι είναι προτιμότερη η εισαγωγή φυσαλίδων αέρα για την καλύτερη εισαγωγή των εμβρύων στην ενδομητρική κοιλότητα

(Christianson et al., 2014), άλλοι θεωρούν ότι έχει επιζήμια επίδραση στο ποσοστό εμφύτευσης (Ebner et al., 2001), ενώ μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεν αναφέρει στατιστική διαφορά στα ποσοστά επιτυχίας ανάμεσα στη χρήση μόνον υγρού ή συνδυασμού υγρού-αέρα (Abou-Setta AM, 2007).

1.4. Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Τ.Ν.Δ.) προτάθηκαν αρχικά ως μοντέλο Τεχνητής Νοημοσύνης (Τ.Ν.) δηλαδή μιας μαθηματικής προσομοίωσης της ανθρώπινης εγκεφαλικής λειτουργίας με την ικανότητα που διαθέτει για παράλληλη επεξεργασία δεδομένων και συνεχή μάθηση μέσω της αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον (McCulloch and Pitts, 1943; Theodoridis and Koutroubas, 2009; Duda et al., 2001). Στην πορεία το πρώτο απλό σύστημα που συστάθηκε, εμπλουτίστηκε, βελτιώθηκε και πήρε διαφορετικές μορφές για την προσαρμογή και χρήση των Τ.Ν.Δ. σήμερα για την Κατηγοριοποίηση (Ιατρική, Γεωργία, Άμυνα, Οικονομία), Αναγνώριση (Χρηματοπιστωτικοί Οργανισμοί, Πληροφορική, Τηλεπικοινωνίες), Αποτίμηση (Άμυνα, Ασφάλεια, Μηχανολογία-Μηχανική) και Πρόβλεψη (Ιατρική, Οικονομία, Marketing, Γεωργία, Μετεωρολογία) (Vlahavas et al., 2011).

Σε σχέση με τις παλαιότερες προσεγγίσεις, η κλασική στατιστική ανάλυση δίνει μια στατιστική σχέση μεταξύ ανεξάρτητων και εξαρτώμενων μεταβλητών με τη στατιστική ισχύ για την κάθε επιμέρους μεταβλητή (Milewski et al., 2013) ενώ, τα Τ.Ν.Δ. δημιουργούν ένα στατιστικό μοντέλο το οποίο παρέχει την καλύτερη πρόγνωση για τα μελετημένα φαινόμενα με βάση τις τιμές που εισάγονται, χωρίς να προσδιοριστεί η επίδραση κάθε μεταβλητής (Tadeusiewicz R, 1993; Milewski et al., 2013). Σε αυτή τη βάση, τα Τ.Ν.Δ. αποτελούν έναν τεχνολογικό συνδυασμό που δρα ως σύστημα τεχνητής νοημοσύνης με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως η δυνατότητα "εκμάθησης" μεγάλου όγκου πληροφοριών, αυτο-προσαρμογής, και πρόβλεψης του αποτελέσματος (Haykin SS, 1994; Rouliakis et al., 2016). Τα Τ.Ν.Δ. είναι σε θέση να μάθουν και να προσαρμόσουν την πρόβλεψη των αλγορίθμων με την εισαγωγή νέων πληροφοριών και αυτή η ιδιότητα καθιστά τα Τ.Ν.Δ. κατάλληλα για την ταξινόμηση και την πρόβλεψη των εργασιών όπου εφαρμόζονται διάφορα σύνολα δεδομένων. Συνολικά, οι ιδιότητες των Τ.Ν.Δ. που τα καθιστούν μοναδικά είναι η ικανότητα να μαθαίνουν μέσω παραδειγμάτων, η ικανότητα διαχωρισμού μιας πληροφορίας ως κατανεμημένη μνήμη ή ως μνήμη συσχέτισης, η μεγάλη τους ανοχή σε σφάλματα και η εξαιρετική τους ικανότητα για αναγνώριση προτύπων (Vlahavas et al., 2011).



Εικόνα 12. Η δομή ενός νευρώνα Τ.Ν.Δ. με τις εισόδους δεδομένων και την έξοδο για διασύνδεση με νέο νευρώνα (Πουλιάκης Α, 2009)

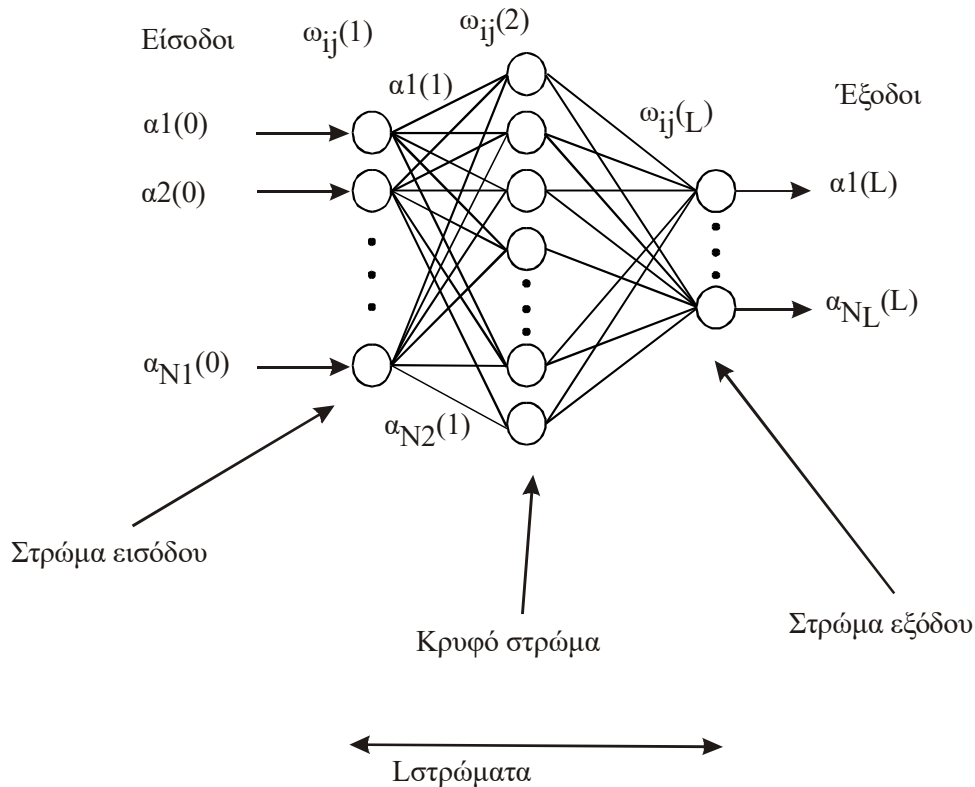
Όπως και τα φυσικά Νευρωνικά Δίκτυα που ανευρίσκονται εγκέφαλο, τα Τ.Ν.Δ. αποτελούνται από ένα σύνολο τεχνητών νευρώνων (Εικόνα 12) που μοιράζονται κοινές ιδιότητες με τους δενδρίτες των βιολογικών νευρώνων και τη συνοπτική μεταφορά δεδομένων που λαμβάνει χώρα στο ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα (Makris et al., 2017). Οι τεχνητοί νευρώνες φέρουν συνάψεις, δηλαδή συνδέσεις μεταξύ τους που τους επιτρέπουν να αλληλεπιδρούν και μέσω της δυνατότητας διαρκούς μάθησης που φέρει το Τ.Ν.Δ., αυτές οι συνδέσεις ισχυροποιούνται ή αποδυναμώνονται, μεταβάλλοντας έτσι τα λεγόμενα συναπτικά βάρη (Haykin SS, 1994). Οι νευρώνες των διαφόρων στρωμάτων του Τ.Ν.Δ., μπορεί να είναι πλήρως συνδεδεμένοι ή μερικώς συνδεδεμένοι, ενώ τα Τ.Ν.Δ. μπορεί να χαρακτηρίζονται ως δίκτυα με πρόσθια τροφοδότηση ή με ανατροφοδότηση (Vlahavas et al., 2011).

Η ικανότητα ενός Τ.Ν.Δ. στην επανειλημμένη εκμάθηση και αντιμετώπιση πολύπλοκων προβλημάτων βασίζεται στην μη γραμμική λειτουργία του, μια αρχιτεκτονική που διασυνδέει πολλούς νευρώνες μαζί με στόχο τη δημιουργία ενός αλγόριθμου εκπαίδευσης (Makris et al., 2017). Η εκπαίδευση του δικτύου είναι η διαδικασία τροποποίησης των συναπτικών βαρών ώστε, δοθέντως συγκεκριμένου

διανύσματος εισόδου να παράγεται ένα διάνυσμα εξόδου και δύναται να πραγματοποιηθεί με τρεις τρόπους: με μάθηση υπό επίβλεψη, με μάθηση χωρίς επίβλεψη και με βαθμολογημένη μάθηση (Vlahavas et al., 2011). Η μάθηση υπό επίβλεψη απαιτεί τον ανθρώπινο παράγοντα ο οποίος εισάγει και υποδεικνύει στο σύστημα μια σχέση, δηλαδή την επιθυμητή έξοδο για κάθε είσοδο, με στόχο την ελαχιστοποίηση του σφάλματος. Στη μάθηση χωρίς επίβλεψη παρέχονται στο σύστημα τα σχετικά δεδομένα τα οποία οργανώνει χωρίς ανθρώπινη παρέμβαση και εντοπίζει τις ιδιότητες αλλά και τυχόν αλλαγές που προκύπτουν, ενώ στη βαθμολογημένη μάθηση αποδίδεται μια κλίμακα σε κάθε στάδιο εκμάθησης ώστε να βελτιώνεται το T.N.Δ. (Hu and Hwang, 2001; Fiesler EB, 1997). Η τροφοδοσία των δεδομένων έχει τη μορφή πολλαπλών επιπέδων, όπου τα αρχικά δεδομένα εισάγονται σε ένα πρώτο στρώμα νευρώνων (στρώμα εισόδου) και υποβάλλονται σε επεξεργασία, ενώ η έξοδος του πρώτου στρώματος σηματοδοτεί την είσοδο των δεδομένων στο δεύτερο στρώμα (κρυφό στρώμα) και ούτω καθεξής με έναν αριθμό ενδιάμεσων-κρυφών στρωμάτων που δύναται να διαφέρει κατά περίπτωση (Εικόνα 13) (Hu and Hwang, 2001; Pouliakis et al., 2016; Makris et al., 2017). Διαδοχικά, όλα τα δεδομένα διαδίδονται μέσω σηματοδοσίας και επεξεργάζονται μέσω διαφορετικών στρωμάτων, μέχρι την τελική επεξεργασία τους από το στρώμα εξόδου (Hu and Hwang, 2001; Fiesler EB, 1997).

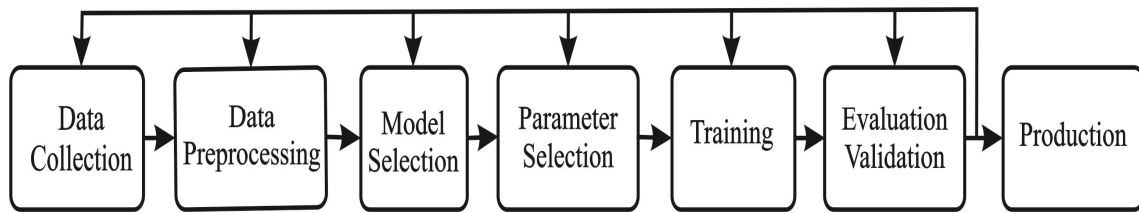
Ο αριθμός των επιπέδων των νευρώνων που θα κατασκευαστούν εξαρτάται από την αρχιτεκτονική του T.N.Δ., δηλαδή από τον τρόπο με τον οποίο είναι συνδεδεμένοι οι νευρώνες του δικτύου και χρησιμεύει για την καλύτερη προσαρμογή του προγνωστικού μοντέλου στη διατυπωμένη υπόθεση με βάση το επιθυμητό αποτέλεσμα και την εργασία που πρέπει να εκτελεί το νευρωνικό δίκτυο (Haykin SS, 1994). Υπάρχουν δύο βασικές αρχιτεκτονικές των T.N.Δ.: τα T.N.Δ. πρόσθιας τροφοδότησης και τα T.N.Δ. ανατροφοδότησης. Στα δίκτυα T.N.Δ. πρόσθιας τροφοδότησης το σήμα, δηλαδή η εξελισσόμενη πληροφορία μεταφέρεται προς μια μόνον κατεύθυνση, από το στρώμα εισόδου στο στρώμα εξόδου και η έξοδος κάθε στρώματος μπορεί να επηρεάζει μόνο τα στρώματα που την ακολουθούν. Αντίθετα, στα δίκτυα με ανατροφοδότηση, το σήμα δύναται να μεταφέρεται αμφίδρομα προς όλες τις κατευθύνσεις μέχρι να επιτευχθεί μια

κατάσταση ισορροπίας, που δύναται να ανατραπεί εκ νέου με την εισαγωγή νέων δεδομένων (Hu and Hwang, 2001; Fiesler EB, 1997; Vlahavas et al., 2011).



Εικόνα 13. Παράδειγμα δομής ενός εικονικού Νευρωνικού Δικτύου, με τα στρώματα εισόδου-εξόδου και τα ενδιάμεσα κρυφά στρώματα (Πουλιάκης Α, 2009)

Μια τυπική διεργασία για τη δημιουργία ενός λειτουργικού συστήματος Τ.Ν.Δ. περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια: Συλλογή δεδομένων-Επεξεργασία/ομαλοποίηση δεδομένων - Επιλογή μοντέλου Τ.Ν.Δ. - Επιλογή παραμέτρων Τ.Ν.Δ.-Εκμάθηση συστήματος -Αξιολόγηση - Περιβάλλον παραγωγής (Εικόνα 14). Η παραπάνω διαδικασία εκμάθησης και αξιολόγησης ενδέχεται να επαναληφθεί πιθανόν αρκετές φορές, ώσπου οι προσαρμογές να οδηγήσουν το αποτέλεσμα να πλησιάζει το επιθυμητό.



Εικόνα 14. Διάγραμμα ανάπτυξης T.N.Δ. (Siristatidis et al., 2016)

Το σύστημα επαναπροσδιορίζεται σε αλλαγές που προκύπτουν και μεταβάλλει περιοδικά τα δομικά χαρακτηριστικά του, βασιζόμενο σε εξωτερικές ή εσωτερικές πληροφορίες που ρέουν μέσω του δικτύου κατά τη διάρκεια της περιόδου «εκμάθησης» (Haykin SS, 1994). Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή ενός αλγόριθμου που επιλύεται από το ίδιο το σύστημα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το συνολικό σφάλμα του συστήματος. Επιπλέον, το T.N.Δ. μπορεί να προβλέψει περιπτώσεις που δεν έχουν παρουσιαστεί στο σύστημα ποτέ πριν.

1.5. Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα και Μοντέλα Πρόβλεψης στην Ι.Υ.Α.

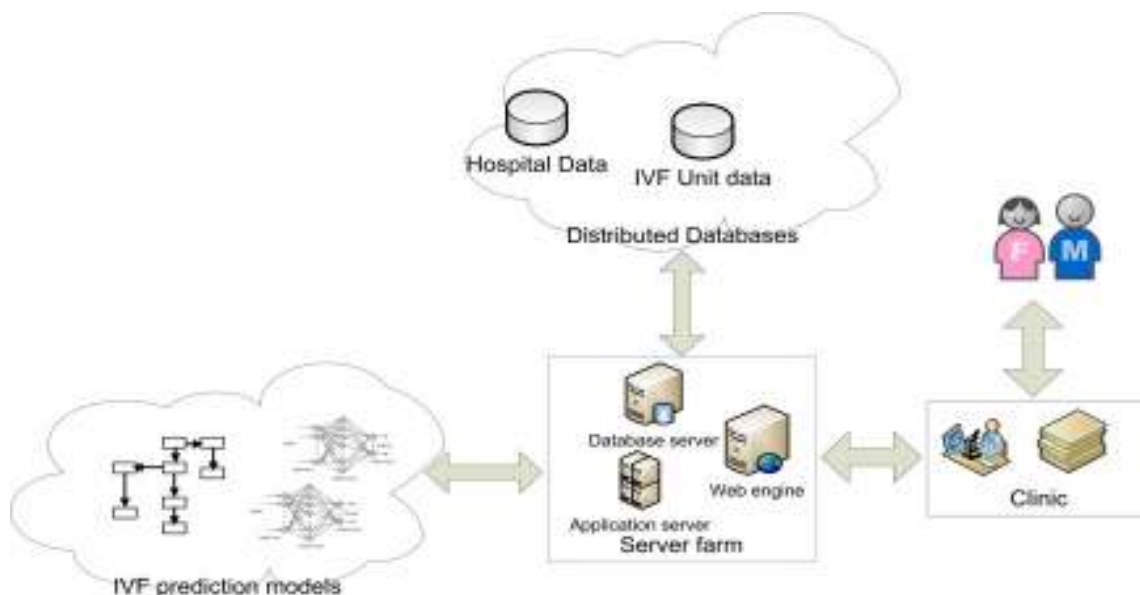
Ο μεγάλος βαθμός παρέμβασης στη διαδικασία της ανθρώπινης αναπαραγωγής μέσω της Ι.Υ.Α., σε ένα ελεγχόμενο περιβάλλον που μιμείται κατά ένα αυξανόμενο βαθμό τις φυσιολογικές συνθήκες επιβίωσης και αλληλεπίδρασης των γαμετών και ανάπτυξης των εμβρύων, δεν αντικατοπτρίζεται στα ποσοστά επιτυχίας της Ι.Υ.Α. που παραμένουν σταθερά χαμηλά σε μια εξελικτική πορεία σαράντα ετών. Ταυτόχρονα, από τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα αποδεικνύεται ότι οι παραδοσιακές μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης είναι αναποτελεσματικές στο προσδιορισμό της αιτιολογίας της υπογονιμότητας και στην πρόγνωση αποτελεσματικών παραγόντων για τη θεραπεία της (Milewski et al., 2013). Σε αυτό το πλαίσιο, η αξιοποίηση ορισμένων ταχέως εξελισσόμενων πεδίων, όπως τα υπολογιστικά μοντέλα πρόβλεψης και τα συστήματα AI, συμπίπτουν με την τάση προς αυτοματοποίηση των διαδικασιών που εκτελούνται στη σύγχρονη Μ.Ι.Υ.Α..

Στο πεδίο της Ι.Υ.Α., μοντέλα πρόβλεψης έχουν εφαρμοστεί στην επιλογή εμβρύων για εμβρυομεταφορά, ως συμπληρωματικό εργαλείο για τη λήψη ιατρικών αποφάσεων και για την εγγενή αξιολόγηση διαφόρων παραγόντων ως προς τη συμβολή τους στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. (Simorouliou et al., 2018). Τα μοντέλα πρόβλεψης έχουν επιδείξει ουσιαστική χρησιμότητα στην πραγματοποίηση συσχετίσεων μεταξύ του αναλυθέντος παράγοντα ή συνδυαστικών παραγόντων και του αποτελέσματος της θεραπείας ή της ανεύρεσης αιτιολογίας στην περίπτωση της υπογονιμότητας, αλλά με ασταθή επίπεδα ακρίβειας και περιορισμούς στην αποτελεσματικότητά τους που εμποδίζει την άμεση εφαρμογή τους στις καθημερινές διαδικασίες της Ι.Υ.Α. (Simorouliou et al., 2018). Συνήθως η μονομερής ανάλυση που παρέχουν τα μοντέλα πρόβλεψης καθορίζει μόνον τη σχέση του παράγοντα που αναλύθηκε και του αποτελέσματος, ενώ άλλες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν περισσότερους παράγοντες όπως για παράδειγμα μοντέλα που χρησιμοποιούν πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση παρέχουν υψηλότερο επίπεδο ακρίβειας και επιτρέπουν την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης Ι.Υ.Α., όμως περιλαμβάνουν και περιορισμούς που δεν επιτρέπουν την ευρεία χρήση τους (Milewski et al., 2013).

Με αυτή την διαπίστωση εισήχθησαν πιο εξελιγμένα συστήματα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, όπως τα T.N.Δ., που βασίζονται στην T.N. και παρουσιάζουν αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά επεξεργασίας των πληροφοριών που σχετίζονται κυρίως με τη δυνατότητα μοντελοποίησης μη-γραμμικών φαινομένων, το υψηλό επίπεδο παραλληλισμού, την ανεκτικότητα σε σφάλματα, την ανοχή στο θόρυβο, και τις δυνατότητες γενίκευσης και εκμάθησης (Basheer and Hajmeer, 2000). Τέτοια συστήματα εφαρμόζονται ήδη ευρέως σε άλλα ιατρικά πεδία με παραδείγματα μεταξύ άλλων, στην έρευνα για την πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου (Somashekhar et al., 2017; Esteva et al., 2017), στην κυτταροπαθολογία (Pouliakis et al., 2016), στη νευρολογία (Bouton et al., 2016; Farina et al., 2017), στην καρδιολογία (Dilsizian and Siegel, 2014; Johnson et al., 2018), στο σχεδιασμό φαρμάκων (Jing et al., 2018), στην αξιοποίηση των βλαστοκυττάρων, των κυτταρικών μοσχευμάτων και την ανάπτυξη ανοσοθεραπειών (Sniecinski and Seghatchian, 2018). Το πρώτο ANN που κατασκευάστηκε για εφαρμογή σε I.Y.A., προτάθηκε από τον Kauffman και τους συνεργάτες του το 1997 (Kaufmann et al., 1997) με τη χρονικά προοδευτική αναφορά παρόμοιων συστημάτων που αναπτύχθηκαν με T.N. σε διάφορες πτυχές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με στόχο την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης ενός κύκλου I.Y.A., αλλά με ποικίλες μεταβλητές και προγνωστική δύναμη (Wald et al., 2005; Uyar et al., 2009; Banerjee et al., 2010; Uyar et al., 2010; Ballester et al., 2012 Choi et al., 2013; Durairaj et al., 2013; Manna et al., 2013; Milewski et al., 2013; Durairaj and Nandhakumar, 2014; Uyar et al., 2015; Milewski et al., 2017). Οι περιορισμοί που παρατηρήθηκαν στα συστήματα που αναπτύχθηκαν έως σήμερα, εντοπίζονται στην ευαισθησία και την ειδικότητα των αποτελεσμάτων, που προκύπτουν κυρίως από την ελλιπή και λανθασμένη "εκπαίδευση" του συστήματος κατά τη διάρκεια καταχώρησης των δεδομένων που συλλέγονται από περιορισμένες παραμέτρους και την αναφερόμενη αστάθεια ορισμένων από αυτά τα δίκτυα ως αυτόνομα μοντέλα πρόβλεψης, εμποδίζοντας έτσι τη χρήση αυτού του σημαντικού εργαλείου στην κλινική πρακτική υποβοήθησης της αναπαραγωγής.

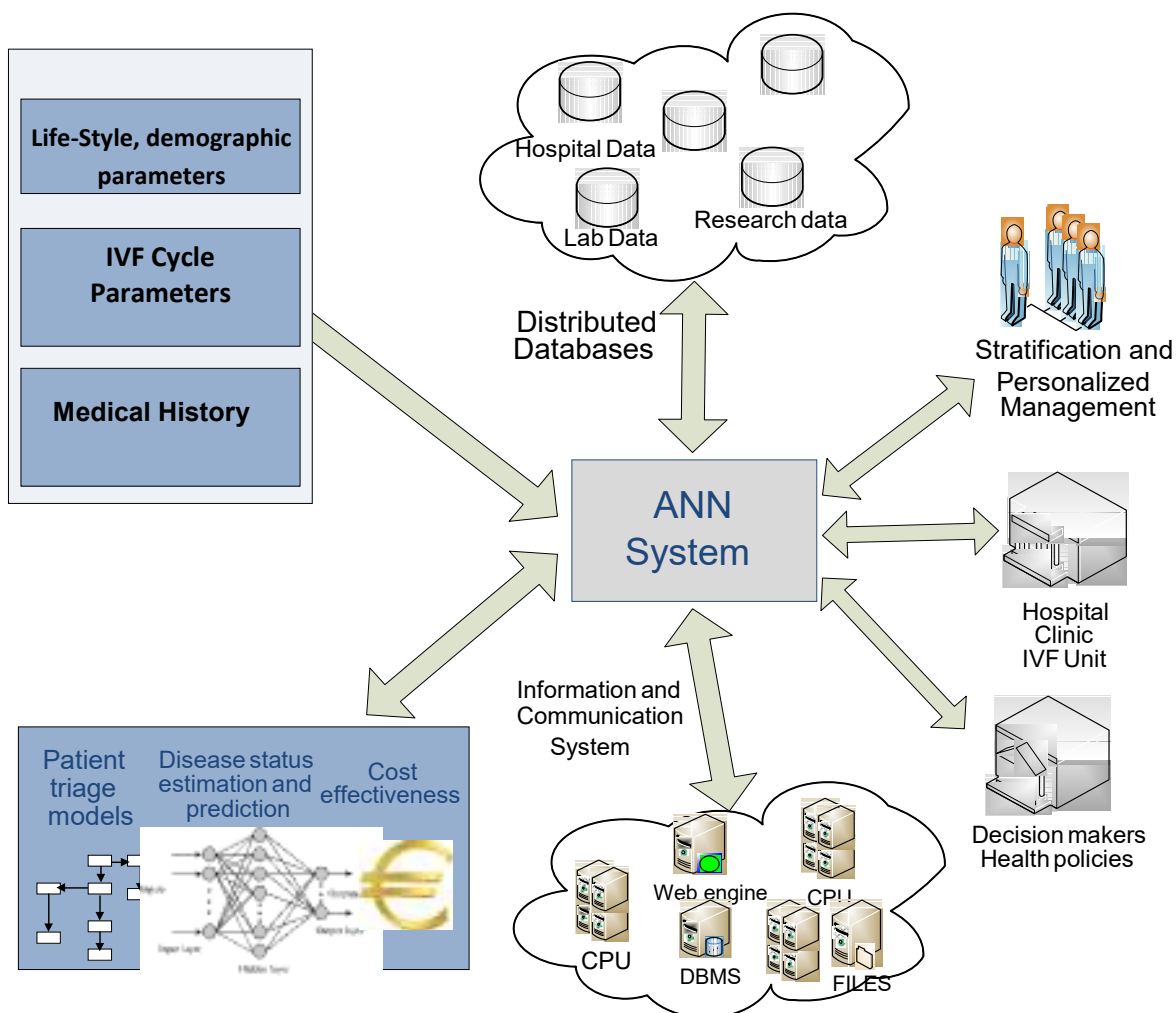
Κλινικά, ένα T.N.Δ. αντιπροσωπεύει έναν τεχνολογικό συνδυασμό ενός συστήματος "μάθησης", αυτοπροσαρμογής και πρόβλεψης. Η εφαρμογή του περιλαμβάνει πολλές λειτουργίες, μεταξύ των οποίων είναι η ικανότητα να

συσχετίζονται τα συμπτώματα και η ασθένεια, η διαδρομή "μάθησης" με την αθροιστική ενσωμάτωση συγκεκριμένων δεδομένων και η δυνατότητα πρόβλεψης του αποτελέσματος της θεραπείας. Το 2011, η ερευνητική ομάδα στην Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικών» υπογράμμισε την ανάγκη αξιοποίησης των δυνατοτήτων της Τ.Ν. στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Siristatidis et al., 2011) και στη συνέχεια το 2016, προτείναμε την κατασκευή και την εφαρμογή ενός εποπτευόμενου Τ.Ν.Δ. με ευέλικτη αρχιτεκτονική, ως κλινικό υποστηρικτικό εργαλείο για τη διάθεση της εξατομικευμένης επιλογής θεραπείας στο υπογόνιμο ζευγάρι με βάση τα διαθέσιμα τεκμηριωμένα δεδομένα και ως προσβάσιμη πλατφόρμα πληροφόρησης για συνεχή χρήση στη ΜΥΙΑ (Εικόνα 15) (Siristatidis et al., 2016). Η ανάγκη ενός λειτουργικού συστήματος Τ.Ν.Δ. εντείνεται όταν εξετάζεται το ψυχολογικό, ιατρικό και οικονομικό και κοινωνικό φορτίο που επωμίζεται ο υπογόνιμος ασθενής, καθώς και η επιβάρυνση που δέχονται οι κρατικές και ιδιωτικές δομές και το εύρος των πόρων που διατίθενται σε κύκλους Ι.Υ.Α. με φτωχή πρόγνωση. Οι αναπροσαρμογές που θα μπορούσε να επιφέρει ένα τέτοιο σύστημα στην εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση και εν γένει στη λειτουργία της ΜΥΙΑ, θα μπορούσαν να εξοικονομήσουν χρόνο - έναν σημαντικό παράγοντα για τη γονιμότητα- και πόρους και να αναδείξουν μια τεκμηριωμένη ιατρική κατεύθυνση σε έναν επικείμενο κύκλο Ι.Υ.Α., με τη διερεύνηση και άλλων προσεγγίσεων για τη θεραπεία της υπογονιμότητας.



Εικόνα 15. Μοντέλο συστήματος για συνήθη χρήση και υποστήριξη Τ.Ν.Δ. σε Μ.Ι.Υ.Α. (Siristatidis et al., 2016)

Σε ένα σενάριο εφαρμογής του, το Τ.Ν.Δ. που περιλαμβάνει παράγοντες μετρήσιμους ή κατηγοριοποιήσιμους, οι οποίοι ακούν στατιστικά επιβεβαιωμένη επιρροή στο αποτέλεσμα της κλινικής έκβασης μετά από Ι.Υ.Α., οι νέες πληροφορίες θα τροφοδοτούνταν και θα αξιολογούνταν από το Τ.Ν.Δ. το οποίο θα παρήγαγε ένα αποτέλεσμα (Εικόνα 16). Το αποτέλεσμα αυτό συνεισφέρει στη εξατομικευμένη ιατρική διαχείριση και στηρίζει την κλινική απόφαση επιλογής θεραπείας, πάντα με γνώμονα τις επιθυμίες και προσδοκίες των ασθενών και ενισχύει την κατηγοριοποίηση των ασθενών και τη σχέση αποτελεσματικότητας-κόστους σε συνάρτηση με τους ανθρώπινους, εξοπλιστικούς και οικονομικούς πόρους που διατίθενται για την Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή.



Εικόνα 16. Συνολική δομή και οργάνωση ενός μοντέλου Τ.Ν.Δ. στην Ι.Υ.Α.

Δημιουργείται μια ολοένα διευρημενόμενη βάση δεδομένων και το T.N.Δ. στηρίζεται από ένα σύστημα υπολογιστών για την αποθήκευση και επεξεργασία των δεδομένων αλλά και την ίδια τη λειτουργία του T.N.Δ., ενώ παρέχεται και η δυνατότητα διασύνδεσης με γεωγραφικά εγγύς ή απομακρυσμένες Μ.Ι.Υ.Α. οι οποίες αξιοποιούν το σύστημα στο δικό τους χώρο και το ανατροφοδοτούν με νέες πληροφορίες. Το σύνολο της επεξεργασμένης και μη πληροφορίας, δύναται να επαναξιολογείται και το T.N.Δ. να εξελίσσεται και να τροποποιείται περιλαμβάνοντας νέους παράγοντες που δύναται να επιδείξουν στατιστική σημασία σε σχέση με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. με την τροφοδοσία ολοένα και περισσότερων δεδομένων από διαφορετικούς πληθυσμούς.

Μέσω της αξιοποίησης της εμπειρίας που αποκτήθηκε από τις προηγούμενες δημοσιευμένες προσπάθειες κατασκευής και εφαρμογής T.N.Δ. στην Ι.Υ.Α. αλλά και με την εμπειρία της απόδοσης άλλων εφαρμοσμένων T.N.Δ. σε διάφορα ιατρικά πεδία, επικαιροποιείται και η ανάγκη για κατασκευή και εφαρμογή ενός λειτουργικού T.N.Δ. συμπεριλαμβάνοντας παραμέτρους που επηρεάζουν την αναμενόμενη κλινική έκβαση με διασφαλισμένη σταθερότητα και αναπαραγωγικότητα, ως απάντηση στην αναγκαιότητα βελτίωσης των διαδικασιών της Μ.Ι.Υ.Α. και των περιορισμένων ποσοστών επιτυχίας με την εφαρμογή εξατομικευμένης διαχείρισης ασθενών. Τα οφέλη που προκύπτουν όπως διαφαίνεται και από το σενάριο εφαρμογής του T.N.Δ. είναι αμφίδρομα και για τους ασθενείς και την επαρκή ιατρική διαχείρισή τους, αλλά και για τις ιατρικές και διαχειριστικές δομές και τους επαγγελματίες υγείας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. Σκοπός

Στο πλαίσιο ανάπτυξης νέων στρατηγικών διαχείρισης της υπογονιμότητας ώστε να αντισταθμιστεί η περιορισμένη αποτελεσματικότητα της Ι.Υ.Α., σημαντικό ορόσημο αποτελούν η αξιοποίηση και ο συνδυασμός των διαθέσιμων αυτοματοποιημένων τεχνολογιών πληροφορικής και ο περαιτέρω συσχετισμός πιθανών παραγόντων που ασκούν επιρροή στη κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α.

Η παρούσα διατριβή έχει ως στόχο την ανάπτυξη ενός μοντέλου Τ.Ν.Δ. για εφαρμογή στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, με την ενσωμάτωση πολλαπλών παραμέτρων στατιστικά συσχετισμένων και ικανών να προβλέψουν την έκβαση ενός επερχόμενου κύκλου Ι.Υ.Α., ως προς τη γέννηση ζώντος τέκνου. Τελικό σημείο της διατριβής αποτελεί η κατασκευή, αξιολόγηση και επικύρωση ενός μοντέλου πρόβλεψης της έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης, καθώς και ο εμπλουτισμός των γνώσεων γύρω από την ανθρώπινη αναπαραγωγή εκμεταλλευόμενοι τις πληροφορίες που θα προκύψουν από ένα διευρυμένο σύνολο παραμέτρων. Μέσω της συνολικής αξιολόγησης του συστήματος, δύναται να προκύψουν νέοι συσχετισμοί παραμέτρων με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α., ή ακόμη επικύρωση παλαιότερων συσχετισμών ή διαφωνία των αποτελεσμάτων σε σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένα στοιχεία της παγκόσμιας βιβλιογραφίας, προς επιστημονική καταγραφή και εξέλιξη.

Οι κύριοι σκοποί συνοψίζονται ως εξής:

1. Καταγραφή, οργάνωση και επεξεργασία δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών, εμβρυολογικών παραμέτρων και παραμέτρων που σχετίζονται με το ιατρικό και αναπαραγωγικό ιστορικό, τα χαρακτηριστικά προηγούμενων κύκλων ΙΥΑ και παράγοντες τρόπου ζωής
2. Στατιστική αξιολόγηση του συνόλου των καταγεγραμμένων παραγόντων και τεκμηριωμένος συσχετισμός διαθέσιμων παραμέτρων με το σύνολο των πιθανών κλινικών εκβάσεων κατά το κύκλο Ι.Υ.Α., με επιμέρους στατιστική αξιολόγηση των διακριθέντων παραγόντων ως προς την κλινική έκβαση Ι.Υ.Α. Επιπρόσθετη αξιολόγηση της αναλογίας φύλου μεταξύ αρρένων και θηλέων νεογνών σε κύκλους Ι.Υ.Α.

3. Ανάπτυξη καινοτόμου Τ.Ν.Δ. με αυξημένη αξιοπιστία, ευαισθησία και ειδικότητα για εφαρμογή στην κλινική πρακτική ως επικουρικό μέσο λήψης ιατρικών αποφάσεων, εργαλείο πρόβλεψης της έκβασης επερχόμενων κύκλων Ι.Υ.Α ως προς τη στοιχειοθετημένη πρόβλεψη της γέννησης ζώντος νεογνού.
4. Επικαιροποίηση (validation) του Τ.Ν.Δ. - Απολογισμός και Καταγραφή αποτελεσμάτων- Εκ νέου επαναξιολόγηση και προσαρμογή του Τ.Ν.Δ. για τη διασφάλιση της σταθερότητάς και αξιοπιστίας του προς εξωτερική επικύρωση και καθολική εφαρμογή.

Οι πληροφορίες που θα προκύψουν κατά την ανάπτυξη του καιτονόμου μοντέλου Τ.Ν.Δ. συνηγορούν στην επίτευξη μιας κλινικά, εργαστηριακά και εμβρυολογικά προσαρμοσμένης και εξατομικευμένης προσέγγισης της διαχείρισης των ασθενών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή που θα συμβάλλει στη βελτίωση της θεραπείας της υπογονιμότητας, αλλά και στη διερεύνηση των παραγόντων που συμβάλλουν στη κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α.

2.2. Επιλογή ασθενών και Χαρακτηριστικά Πληθυσμού, Διαδικασίες I.Y.A. και κλινική έκβαση

2.2.1. Επιλογή ασθενών και Χαρακτηριστικά Πληθυσμού

Πραγματοποιήθηκε προκαταρκτική αξιολόγηση 749 κύκλων I.Y.A. για τους οποίους υπήρχε διαθεσιμότητα ανώνυμων αναδρομικών στοιχείων, σύμφωνα με τα κριτήρια καταλληλότητας και αποκλεισμού της μελέτης. Τα τελικά αναδρομικά δεδομένα αφορούσαν ένα πληθυσμό 257 υπογόνιμων ζευγαριών που υπεβλήθησαν σε 426 κύκλους I.Y.A. με πρωτόκολλο ωθητικής διέγερσης και IVF/ICSI στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Γενικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) «Αττικόν», από τον Ιούλιο του έτους 2010 έως τον Φεβρουάριο του έτους 2017. Για τους κύκλους που συμπεριλήφθησαν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τους δημογραφικούς και παράγοντες τρόπου ζωής, το ιατρικό ιστορικό αναπαραγωγής για τους δύο συντρόφους, κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία σχετικά με την αναπαραγωγή και παράμετροι προηγούμενων κύκλων I.Y.A.. Στη συλλογή και καταγραφή των στοιχείων έχει τηρηθεί αυστηρά η ανωνυμία και για την παρακολούθηση των δεδομένων αποδίδονταν μοναδικός κωδικός, χωρίς λοιπά προσωπικά στοιχεία αναγνώρισης. Το αναλυτικό πρωτόκολλο της ερευνητικής μελέτης υποβλήθηκε και έλαβε την έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου και της Επιτροπής Βιοηθικής του Νοσοκομείου πριν την έναρξη της μελέτης (Αρ. Έγκρισης: ΕΒΔ 1172 / 26-11-15).

Όλοι οι συμμετέχοντες έχουν προηγουμένως διαγνωστεί με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογονιμότητα (σαλπιγγικός παράγοντας, ανδρικός παράγοντας, συνδυασμός σαλπιγγικού και ανδρικού παράγοντα και ανεξήγητη στειρότητα) και το σύνολο του πληθυσμού πληρούσε τα κριτήρια υποβολής σε πρωτόκολλα διέγερσης των ωθηκών με αγωνιστές/ανταγωνιστές GnRH που ακολουθούνται από γονιμοποίηση των ανακτηθέντων ωαρίων μέσω IVF/ICSI και «φρέσκο» κύκλο εμβυομεταφοράς ή διαδοχικό κύκλο εμβρυομεταφοράς μετά από κρυοσυντήρηση του εμβρύου και κατάλληλη φαρμακευτική προετοιμασία της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου, μετά από κατάλληλη συμβουλευτική και κλινική αξιολόγηση. Δεν

εφαρμόστηκαν άλλες παρεμβάσεις στους κύκλους Ι.Υ.Α. πέραν από τα πρωτόκολλα ρουτίνας που εφαρμόζονται στη ρουτίνα πρακτικής της Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» που συμμορφώνεται με τις διεθνείς τάσεις και τις οδηγίες του Π.Ο.Υ. για την κατάλληλη ιατρική διαχείριση των υπογόνιμων ασθενών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η αυξημένη ηλικία των γυναικών εταίρων (> 43 έτη), αυξημένα επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) την τρίτη ημέρα του έμμηνου κύκλου (>15 IU/L), άλλοι παράγοντες υπογονιμότητας από τους αναφερόμενους και ασθενείς με προηγούμενη φτωχή ωθηκική ανταπόκριση σε προσπάθεια φαρμακευτικής διέγερσης, σύμφωνα με τα κριτήρια της Μπολόνια του 2011 (Ferraretti et al., 2011) ή ωθηκικής υπερδιέγερσης σε προηγούμενο κύκλο Ι.Υ.Α. (Πολυκυστικές ωθήκες- PCO ή Σύνδρομο Πολυκυστικών ωθηκών-PCOS), Σύνδρομο Υπερδιέγερσης ωθηκών (OHSS), γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην υπογονιμότητα, κυστεκτομή ωθηκών ή ωθηκεκτομή, ιστορικό διαγνωσμένης ενδομητρίωσης ή παθολογίας σχετική με την ανατομία και φυσιολογία της μήτρας και της ενδομητρικής κοιλότητας (ινομώματα, πολύποδες, ύπαρξη συμφύσεων, ανατομικές παρεκκλίσεις της μήτρας και παθολογικές τιμές πάχους του ενδομητρίου).

Για όλους τους κύκλους που διεξήχθησαν, το κλινικό αποτέλεσμα ήταν άμεσα διαθέσιμο και ήταν δυνατό να παρακολουθηθεί κάθε επιτυχής κύκλος με θετική κλινική έκβαση, από την μέτρηση της χοριακής γοναδοτροπίνης μέχρι τον τοκετό ή, σε περίπτωση της ανεπιθύμητης έκβασης με την αυτόματη αποβολή του εμβρύου. Για μερικά από τα συμμετέχοντα υπογόνιμα ζευγάρια συμπεριλήφθησαν περισσότεροι από ένας κύκλοι Ι.Υ.Α. για να διερευνηθούν και να συμπεριληφθούν διαφορετικά σενάρια προσέγγισης με «φρέσκους» ή κύκλους μετά από κρυοσυντήρηση και η αντίστοιχη έκβασή τους στους ίδιους ασθενείς.

2.2.2. Διαδικασίες Ι.Υ.Α. και κλινική έκβαση

Οι μέθοδοι και τα πρωτόκολλα των κλινικών και εργαστηριακών διαδικασιών αλλά η ίδια η κλινική και εργαστηριακή δομή, επιδεικνύουν σταθερότητα στην απόδοση της Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικόν», καθ' όλη τη διάρκεια των ετών που πραγματοποιήθηκε η μελέτη, με κάθε διαδικασία να παρακολουθείται από

πρότυπα πρακτικής που εφαρμόζονται κατά τις δραστηριότητες της Μονάδας και σύμφωνα με την Αρχή Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που τηρεί αυστηρά τα Ευρωπαϊκά και Παγκόσμια πρότυπα λειτουργίας.

Τυπικά πριν από την έναρξη κάθε κύκλου Ι.Υ.Α. με πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης αλλά και κατά τη διάρκεια διερεύνησης του ζεύγους πραγματοποιείται μέτρηση των ορμονών που σχετίζονται με την αναπαραγωγή στον ορό αίματος της γυναίκας (FSH, LH, Αντιμυλλέριος Ορμόνη-AMH, Θυροειδοτρόπος Ορμόνη-TSH, Οιστραδιόλη-E2, Προλακτίνη-PRL και Προγεστερόνη). Συνήθως στην δεύτερη ημέρα της εμμήνου ρύσης πραγματοποιείται διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS) στη γυναίκα όπου μετράται το πάχος του ενδομητρίου και ο αριθμός ωοθυλακίων άντρου (AFC) και η υπερηχογραφική εικόνα με την απουσία κυστών στις ωοθήκες και φυσιολογική εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου σύμφωνα με την ημέρα του έμμηνου κύκλου, συνεκτιμάται μαζί με τα ορμονολογικά επίπεδα για την έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης. Την ίδια ημέρα ξεκινά και το πρωτόκολλο COH με τη χορήγηση γοναδοτροπινών, αγωνιστών/ανταγωνιστών GnRH και πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση της COH μέσω TVS ανά περίπου δύο με τέσσερις ημέρες. Η αρχική δόση γοναδοτροπίνων θα πρέπει εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία, τα ορμονικά επίπεδα και την ανταπόκριση σε προηγούμενους κύκλους ωοθηκικής διέγερσης, όπου ενδείκνυται, ενώ δύναται να τροποποιηθεί η ημερήσια δοσολογία γοναδοτροπινών ανάλογα με την ωοθηκική ανταπόκριση. Όταν δύο ή περισσότερα ωοθυλάκια μετρηθούν με διάμετρο ≥ 18 χιλιοστών, χορηγείται η χορήγηση hCG και 36-38 ώρες αργότερα ακολουθεί η ωοληψία (OR) με την παρακέντηση και αναρρόφηση των ωοθυλακίων μέσω απεικόνισης με TVS και κάτω από ελαφρά αναισθησία.

Μετά την ποιοτική αξιολόγηση και εργαστηριακή προετοιμασία των γαμετών διενεργείται γονιμοποίηση των ωαρίων μέσω IVF ή ICSI και ελέγχεται η γονιμοποίηση με την παρουσία προπυρήνων στα ωάρια 16-18 ώρες αργότερα. Η ποιότητα των εμβρύων που προκύπτουν αξιολογείται σταδιακά για τον ρυθμό ανάπτυξης και τη μορφολογία τους και καταγράφονται αναλυτικά οι εμβρυολογικές παράμετροι, όπως αυτές έχουν προκαθοριστεί από τα διεθνή κριτήρια. Η ET ανάλογα με τον αριθμό και την ποιότητα των εμβρύων πραγματοποιείται συνήθως κατά τη δεύτερη, τρίτη ή πέμπτη ημέρα

εργαστηριακής ανάπτυξης των εμβρύων, με τον αριθμό εμβρύων σε μια ΕΤ να κυμαίνεται ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας και τον αριθμό προηγούμενων προσπαθειών από ένα έως τρία έμβρυα, ενώ σε περιπτώσεις πλεονάσματος εμβρύων ή αντενδείξεων για ΕΤ σε κύκλο διέγερσης, τα έμβρυα κρυσσυντηρούνται μέσω υαλοποίησης για να μεταφερθούν σε επόμενο κύκλο. Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης πραγματοποιείται με διακολπική ή στοματική χορήγηση P4.

Σύμφωνα με το στάδιο πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης κατά το οποίο πραγματοποιείται η ΕΤ, 12 με 14 ημέρες μετά πραγματοποιείται μέτρηση της β-hCG στον ορό περιφερικού αίματος για διαπίστωση βιοχημικής κύησης. Μια θετική μέτρηση β-hCG μπορεί να επαναλαμβάνεται για την καταγραφή υγιούς αύξησης στο σώμα, ενώ περίπου 14 ημέρες αργότερα πραγματοποιείται εξέταση για τη διάγνωση κλινικής κύησης με την υπερηχογραφική απεικόνιση ενός ή περισσότερων εμβρυικών σάκων με ή χωρίς ευδιάκριτο εμβρυικό καρδιακό παλμό (Zegers-Hochschild et al., 2017). Η κλινική κύηση περιλαμβάνει την ενδομήτρια κύηση αλλά και την εμφύτευση σε έκτοπα σημεία, δηλαδή την έκτοπη κύηση. Ως γέννηση ζώντος τέκνου περιλαμβάνεται η πλήρης εμβρυική εξαγωγή μετά από 22 ολοκληρωμένες εβδομάδες ηλικίας κύησης και ενδείξεις ζωτικότητας όπως αναπνοή, καρδιακός παλμός, παλμός ομφάλιου λώρου ή εθελούσια μυική κίνηση ανεξάρτητα με τη σύνδεση του ομφάλιου λώρου ή του πλακούντα (Zegers-Hochschild et al., 2017). Για τις ανάγκες της παρούσης ανάλυσης η ζωντανή γέννηση πολύδυμων τέκνων θεωρείται ως μοναδικό γεγονός ζωντανής γέννησης. Στις ανεπιθύμητες περιπτώσεις αποβολής του εμβρύου, εννοιολογικά θεωρείται η αυτόματη απώλεια πριν από την ολοκλήρωση 22 συμπληρωμένων εβδομάδων ηλικίας κύησης όπου το έμβρυο ή τα έμβρυα δεν είναι βιώσιμα και δεν αποβάλλονται αυθόρμητα από τη μήτρα (Zegers-Hochschild et al., 2017).

2.3. Μέθοδοι

2.3.1. Κλινικά αποτελέσματα, συλλογή δεδομένων και προεπεξεργασία δεδομένων

Για την παρούσα μελέτη διερευνήθηκε το σύνολο των πιθανών κλινικών αποτελεσμάτων μετά από Ι.Υ.Α. με θετική μέτρηση της hCG και επιβεβαίωση της εμφύτευσης εμβρύου στο ενδομήτριο, κλινική κύηση, γέννηση ζώντος τέκνου, είτε αποβολή του εμβρύου/ων, όπως ορίζονται στο τελευταίο δημοσιευμένο Διεθνές Γλωσσάριο Ανθρώπινης Αναπαραγωγής (Zegers-Hochschild et al., 2017). Για την κατασκευή του συστήματος ANN, έγινε χρήση της γέννησης ζώντος τέκνου ως τελική έκβαση, καθόσον αυτό είναι το απόλυτα επιθυμητό αποτέλεσμα για το υπογόνιμο ζευγάρι που προσέρχεται στη Μ.Ι.Υ.Α. και ισχυροποιεί το ίδιο το σύστημα αλλά και την εφαρμογή του στις κατά τόπους Μ.Ι.Υ.Α. έχοντας αυτό το κλινικό αποτέλεσμα ως εκροή.

Για το σύνολο των διενεργηθέντων 426 κύκλων Ι.Υ.Α., δημιουργήθηκε μια δυναμική βάση δεδομένων με το Microsoft Excel για Windows που χρησιμοποιήθηκε για καταγραφή, κωδικοποίηση και προεπεξεργασία των δεδομένων περιλαμβάνοντας συνολικά 118 παραμέτρους. Στην εν λόγω βάση δεδομένων καταγράφονται δημογραφικά, επιδημιολογικά, ιατρικά και λοιπά χαρακτηριστικά όπως προκύπτουν από το ιατρικό αρχείο της Μ.Ι.Υ.Α. και μετά από κλινικές εξετάσεις και ενδείξεις (Πίνακας 2). Για κάθε ζεύγος ή σύντροφο ξεχωριστά αξιολογείται το ιατρικό και αναπαραγωγικό ιστορικό, παθολογικά/γενετικά αίτια ή νοσήματα που να σχετίζονται με την υπογονιμότητα.

Η βάση δεδομένων περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία κατηγοριοποιημένα: ηλικία της γυναίκας κατά το κύκλο Ι.Υ.Α., παράγοντας υπογονιμότητας και διάρκεια, ιατρικό ιστορικό και ιστορικό αναπαραγωγής και για τους δύο συντρόφους, επίπεδα αναπαραγωγικών ορμονών γυναίκας, χαρακτηριστικά του έμμηνου κύκλου, τρόπος ζωής και δημογραφικά στοιχεία που συνδέονται με τη δυναμική γονιμότητας και για τους δύο συντρόφους, γενική παθολογία που είχε προηγουμένως συνδεθεί με παράγοντες υπογονιμότητας και για τους δύο συντρόφους, παράμετροι ανάλυσης σπέρματος για τον άνδρα, παράμετροι διέγερσης και κλινική έκβαση προηγούμενων κύκλων Ι.Υ.Α., αριθμός και ποιότητα

γαμετών και εμβρύων, πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες της ανάκτησης ωαρίων και εμβρυομεταφοράς. Αναλυτικά, το σύνολο των παραμέτρων που μελετήθηκαν παρατίθενται στο Παράρτημα 4.1. Οι παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, επελέγησαν βάση δημοσιευμένων στοιχείων του συσχετισμού τους με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. (van Loendersloot et al., 2010) αλλά και μετά από κλινική παρατήρηση και πρώιμο στατιστικό έλεγχο αυτής και εναρμονισμένα με την κλινική πρακτική των παραγόντων και του ιστορικού που τηρείται στη Μονάδα για τα υπογόνιμα ζευγάρια που την επισκέπτονται.

Άρρεν/Θήλυ	Δείκτης μάζας σώματος (BMI), κάπνισμα/ημέρα και αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, διάρκεια υπογονιμότητας, πρωτοπαθής /δευτεροπαθής υπογονιμότητα, προηγούμενη τεκνοποίηση, παράγοντας/ες υπογονιμότητας, προηγούμενη παθολογία αναπαραγωγικής οδού και εξαρτημάτων, Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ), σακχαρώδης διαβήτης, μέσος όρος σεξουαλικών επαφών/εβδομάδα, πόνος κατά τη φυσική επαφή, προηγούμενες συλλήψεις και αποβολές, προηγούμενη έκτοπη κύηση, αριθμός προηγούμενων προσπαθειών με εξωσωματική γονιμοποίηση
Θήλυ	Ηλικία, ηλικία εμμηναρχής, διάρκεια έμμηνου κύκλου, πολυκυστικές ωοθήκες ή Σύνδρομο, τριχοφυΐα, ακμή, ιστορικό ενδομητρίωσης, θυροειδική νόσος, θρομβοεμβολική νόσος, προηγούμενη παθολογία μαστού, πρότερη διενέργεια διαγνωστικής και μή λαπαροσκόπησης, επέμβαση σαλπινγών, σκωληκοειδεκτομή, φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (PID), προηγούμενη παθολογία τράχηλου της μήτρας
Άρρεν	Ύπαρξη κισσοκήλης, κρυψορχία, τραύμα, ιστορικό παρωτίτιδας, προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, παράμετροι σπέρματος (συγκέντρωση-κινητικότητα-μορφολογία)

Πίνακας 2. Στοιχεία καταγραφής κατά τη διευρένηση του υπογόνιμου ζευγαριού σύμφωνα με το ιστορικό της Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» (Τροποποιημένος πίνακας από Siristatidis et al., 2016)

2.3.2. Επεξεργασία δεδομένων και στατιστικές αναλύσεις

Όλα τα δεδομένα επεξεργάστηκαν και ομαλοποιήθηκαν για τη σωστή χρήση τους στους αντίστοιχους αλγορίθμους που χρησιμοποιούνται για το T.N.Δ., ενώ για τις ανάγκες των στατιστικών αναλύσεων που εκτελέστηκαν ως προς την αναγνώριση των παραγόντων που δύναται να ασκούν επιρροή στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α.,

οι απαιτούμενες παράμετροι μετασχηματίστηκαν σε δυαδικά, αριθμητικά ή κατηγοριοποιητικά/ποιοτικά δεδομένα και οποιαδήποτε ασυνεπής τιμή, είτε αναθεωρήθηκε, είτε εξαιρέθηκε για το σύνολο δεδομένων. Σε μερικές περιπτώσεις, όπως στην ποιοτική αξιολόγηση των εμβρύων, δημιουργήθηκε μια απλοϊκή πλην αντιπροσωπευτική αριθμητική κλίμακα ποιότητας προκειμένου να καταστεί δυνατή η ενσωμάτωση τέτοιων δεδομένων στο T.N.Δ. για τις απαιτήσεις αυτής της μελέτης, αλλά και για τη διευκόλυνση χρήσης του κατά την εφαρμογή του. Στο Παράρτημα 4.2 παρατίθεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας για το σύνολο των μεταβλητών, την περιγραφή τους, την αντίστοιχη κωδικοποίηση τους για τις στατιστικές αναλύσεις.

Για το σύνολο των παραμέτρων που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με προγραμματισμό στο λογισμικό SAS 9.4 για Windows (SAS Institute Inc. NC, Η.Π.Α.) (DiMaggio, 2013), για τον καθορισμό του βαθμού επίδρασης της κάθε μεταβλητής ως προς το κλινικό αποτέλεσμα και τη δημιουργία ολοκληρωμένων αλγορίθμων. Κάθε μεταβλητή εξετάστηκε ξεχωριστά για τη σημασία της και συμβολή της ως προς όλες τις πιθανές κλινικές εκβάσεις και παρόλο που το τελικό σύστημα εκφράζεται σε προβλεπτικότητα της γέννησης ζώντος νεογνού, η διαθεσιμότητα των στοιχείων επέτρεψε τη διερεύνηση όλων των παραγόντων και το ρόλο τους στη βιοχημική και κλινική κύση, στη ζωντανή γέννηση, είτε στην αποβολή του εμβρύου.

Για το σκοπό τούτο, εφαρμόστηκε μαζικά ο έλεγχος υποθέσεων t-test (student's t-test) για τη σύγκριση των μέσων όρων όλων των αριθμητικών παραμέτρων ώστε στη συνέχεια να διαπιστωθεί εάν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα. Επιπλέον, προκειμένου να ελεγχθεί η στατιστική σημασία των κατηγορικών παραμέτρων, εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 ως δείκτης συνάφειας στις αντίστοιχες ποιοτικές παραμέτρους που εμπλέκονται σε αυτή τη μελέτη. Επιπρόσθετα εφαρμόστηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της γέννησης ζώντος τέκνου σε όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν και επέδειξαν στατιστική σημασία. Στο σύνολο των δοκιμών, το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν ρυθμισμένο στο 0,05.

2.3.3. Αναλογία Φύλου μεταξύ αρρένων και θηλέων νεογνών

Επιπρόσθετα των κύριων σκοπών της μελέτης, υπολογίστηκε και αναλύθηκε η αναλογία φύλου μεταξύ αρρένων και θηλέων νεογνών σε κύκλους Ι.Υ.Α. που οδήγησαν σε ζωντανή γέννηση, λόγω διαθεσιμότητας των στοιχείων και σύμφωνα με περιορισμένα δημοσιευμένα δεδομένα που συνδέουν την ηλικία εμμηναρχής με το καθορισμό του φύλου του εμβρύου. Για τον υπολογισμό της αναλογίας φύλου πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των νεογνών που προέκυψαν σε σχέση με το φύλο, χρησιμοποιώντας αναλογίες πιθανότητας (OR) και με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI). Οι διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές στο 0,05.

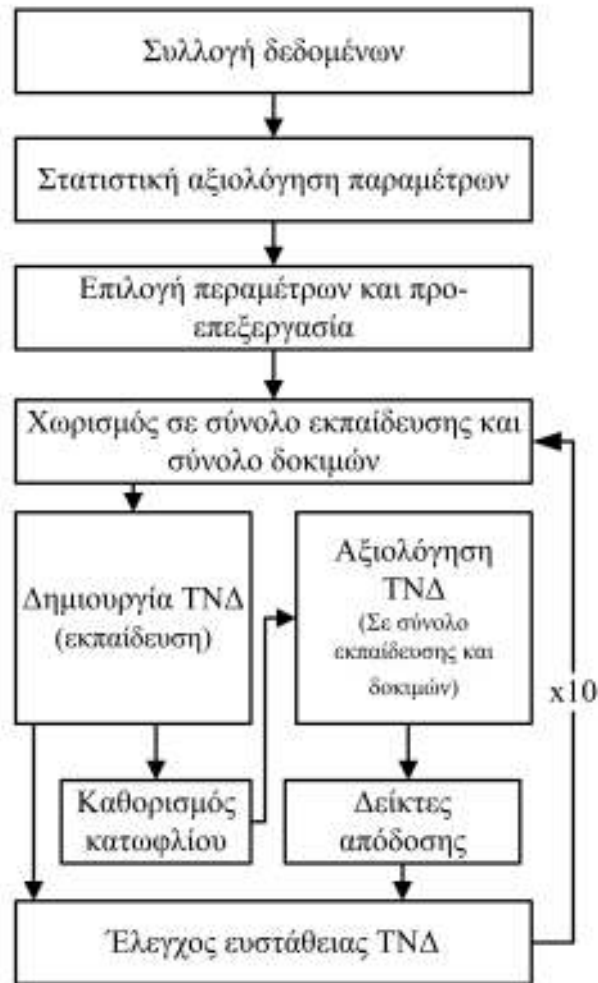
2.3.4. Αρχιτεκτονική, Σχεδιασμός και Κατασκευή T.N.Δ.

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης και διατριβής ο πυρήνας του συστήματος T.N. για την πρόβλεψη του κλινικού αποτελέσματος μετά από Ι.Υ.Α. ήταν ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο που εκπαιδεύτηκε και αξιολογήθηκε σύμφωνα με τη ροή εργασίας που απεικονίζεται στην Εικόνα 17. Το αρχικό βήμα κατασκευής του T.N.Δ. είναι η συλλογή δεδομένων. Το μέγεθος του απαιτούμενου συνόλου δεδομένων σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη φύση των προβλημάτων που καλούνται να αντιμετωπίσουν τα T.N.Δ. Στη μελέτη αυτή συγκεντρώθηκαν πληθώρα παραμέτρων προκειμένου να διατεθούν όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες.

Μια τέτοια πληθώρα παραμέτρων απαιτεί τη χρήση μεγάλων συνόλων δεδομένων από το T.N.Δ. και έτσι απαιτείται μια επιλογή παραμέτρων. Για το λόγο αυτό, στο δεύτερο βήμα έγινε στατιστική αξιολόγηση των παραμέτρων που συμπεριλήφθηκαν, προκειμένου να απομονωθούν τεκμηριωμένα και να χρησιμοποιηθούν στη κατασκευή του T.N.Δ. μόνον οι στατιστικά σημαντικές.

Το τρίτο βήμα περιλαμβάνει την επιλογή δεδομένων και την προεπεξεργασία τους. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω από τις διαθέσιμες παραμέτρους χρησιμοποιήθηκαν μόνο αυτές που είχαν στατιστική σημασία στη διάκριση των κύκλων που είχαν θετική κλινική έκβαση και αυτό επέτρεψε μια δραματική μείωση των διαστάσεων

των δεδομένων και τη βελτίωση της αναλογίας [(αριθμός δεδομένων)/(αριθμός μεταβλητών)]. Επιπρόσθετα οι κατηγορικές παράμετροι χαρτογραφήθηκαν σε αριθμητικές τιμές και τελικά τα αριθμητικά δεδομένα ομαλοποιήθηκαν ώστε να κυμαίνονται μεταξύ [0,1, +0,9], αφού οι νευρώνες του μοντέλου Τ.Ν.Δ. χρησιμοποιούν μια λειτουργία σιγμοειδούς που παράγει εξόδους στην περιοχή (0, +1).



Εικόνα 17. Ροή εργασίας για την κατασκευή του Τ.Ν.Δ. (Προσαρμοσμένος Πίνακας από Vogiatzi et al., 2018b)

Στη συνέχεια ακολούθησε ο διαχωρισμός των δεδομένων σε δύο σύνολα: το σετ εκπαίδευσης που χρησιμοποιήθηκε για την κατάρτιση του Τ.Ν.Δ. και το σετ δοκιμής, το οποίο χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόδοσης Τ.Ν.Δ. σε "άγνωστα δεδομένα" (Haykin, 1998; Swingler 2001). Αυτός ο διαχωρισμός

δεδομένων πραγματοποιήθηκε με διαστρωματωμένη τυχαία δειγματοληψία με αποτέλεσμα το 70% των δεδομένων κύκλου να χρησιμοποιηθούν για τη διαμόρφωση του σετ εκπαίδευσης και το υπόλοιπο 30% για το σετ δοκιμών.

Δεδομένου ότι το παραγόμενο αποτέλεσμα του T.N.Δ. είναι αριθμητικό, έπρεπε να καθοριστεί ένα κατώφλι για την ομάδα των κύκλων I.Y.A. που αναμένεται να έχουν κλινική εγκυμοσύνη και ζωντανή γέννηση. Η διαδικασία καθορισμού κατωφλίου ήταν ως εξής: χρησιμοποιώντας τις εκροές, δηλαδή το εξαγόμενο αποτέλεσμα του T.N.Δ. μόνο για το σετ εκπαίδευσης και για διάφορα όρια ξεκινώντας από 0 έως και 1 και χρησιμοποιώντας ένα βήμα της τάξης του 0.001, υπολογίστηκε η ευαισθησία και η εξειδίκευση για κάθε μεμονωμένη τιμή κατωφλίου και στη συνέχεια επιλέχθηκε ως έγκυρο κατώφλι η τιμή που παράγει την ελάχιστη διαφορά μεταξύ ευαισθησίας και εξειδίκευσης. Το ίδιο όριο χρησιμοποιήθηκε για την επικύρωση του T.N.Δ. στο σετ δοκιμής. Οι αλγόριθμοι για τον υπολογισμό κατωφλίου εφαρμόστηκαν στη γλώσσα προγραμματισμού του λογισμικού MATLAB για Windows (το MathWorks Inc.).

Το τελευταίο βήμα ήταν η δοκιμή της ισχύος και της αξιοπιστίας του T.N.Δ. και η εξαίρεση της δειγματοληπτικής μεροληψίας από τη διαδικασία τυχαίου διαχωρισμού των δεδομένων στις ομάδες εκπαίδευσης και δοκιμής. Σε αυτό το στάδιο το T.N.Δ. επανεκπαιδεύτηκε και επαναδοκιμάστηκε 10 φορές με τυχαία επιλογή δεδομένων. Η αξιοπιστία του T.N.Δ. πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της Θετικής Προγνωστικής Αξίας (PPV), της Αρνητικής Προγνωστικής Αξίας (NPV), του Ποσοστού Ψευδώς Θετικών τιμών (FPR), του Ποσοστού Ψευδώς Αρνητικών τιμών (FNR), της Συνολικής Ακρίβειας (OA) και την Αναλογία Πιθανότητας (OR) για το σύνολο των 10 ξεχωριστών επανεκπαιδευμένων συστημάτων και ξεχωριστά για το σετ εκπαίδευσης και δοκιμής. Πραγματοποιήθηκε καθορισμός της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης του δεκαπλάσια εκπαιδευμένου T.N.Δ. και αξιολογήθηκαν οι διαφορές μεταξύ των επιδόσεων στα σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμής.

Πιο αναλυτικά η μέτρηση της απόδοσης και της αξιοπιστίας του T.N.Δ. πραγματοποιείται με συγκεκριμένους τυπικούς δείκτες απόδοσης ως ακολούθως:

- Αληθώς Θετικό (TP): Μια περίπτωση θεωρείται ως TP εάν έχει εκχωρηθεί ως θετική με την εφαρμοζόμενη μέθοδο και είναι στην πραγματικότητα θετική
- Αληθώς Αρνητικό (TN): Μια περίπτωση θεωρείται ως TN εάν είναι εκχωρημένη ως αρνητική από την εφαρμοζόμενη μέθοδο και είναι στην πραγματικότητα αρνητική
- False Positive (FP): Μια περίπτωση θεωρείται ως FP εάν έχει εκχωρηθεί ως θετική από την εφαρμοζόμενη μέθοδο και είναι στην πραγματικότητα αρνητική
- False Negative (FN): Μια περίπτωση θεωρείται FN αν έχει εκχωρηθεί ως αρνητική με την εφαρμοζόμενη μέθοδο και είναι στην πραγματικότητα θετική

Βάσει των παραπάνω, ο ακόλουθος πίνακας παρέχει τους τύπους και μια σύντομη περιγραφή των δεικτών απόδοσης.

Δείκτες Απόδοσης	Υπολογισμός	Περιγραφή
Sensitivity or true positive rate (TPR)	$Sens=TP/P=TP/(TP+FN)$	Υπολογίζει το ποσοστό των θετικών που είναι σωστά αναγνωρισμένα ως τέτοια
Specificity or true negative rate (TNR)	$Spec=TN/N=TN/(TN+FP)$	Υπολογίζει το ποσοστό των αρνητικών που είναι σωστά αναγνωρισμένα ως τέτοια
Positive Predictive Value (PPV)	$PPV=TP/(TP+FP)$	Το ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων είναι πραγματικά θετικό
Negative Predictive Value (NPV)	$NPV=TN/(TN+FN)$	Το ποσοστό αρνητικών αποτελεσμάτων είναι πραγματικά αρνητικά
False Positive Rate (FPR) or fall-out or false alarm ratio	$FPR=FP/N=FP/(TN+FP)$ $=1-Spec=1-TNR$	Η αναλογία μεταξύ του αριθμού των αρνητικών γεγονότων που κατηγοριοποιήθηκαν εσφαλμένα ως θετικά (ψευδώς θετικά) και του συνολικού αριθμού των πραγματικών αρνητικών συμβάντων. Η πιθανότητα ψευδούς εκχώρησης μιας περίπτωσης ως θετικής. Είναι ένα αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει μια δεδομένη συνθήκη, όταν δεν υπάρχει.

False Negative Rate (FNR)	$FNR=FN/P=FN/(TP+FN)$ $=1-Sens=1-TPR$	Η αναλογία μεταξύ του αριθμού των θετικών συμβάντων που κατηγοριοποιήθηκαν εσφαλμένα ως αρνητικά (ψευδώς αρνητικά) και του συνολικού αριθμού πραγματικών θετικών συμβάντων. Η πιθανότητα ψευδούς αντιστοίχισης μιας περίπτωσης ως αρνητικής.
Overall Accuracy or Accuracy (OA)	$OA=(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)=(TP+TN)/(P+N)$	Μια μέτρηση που υποδεικνύει το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου.
Odds Ratio (OR)	$OR=(TP/FP)/(FN/TN)$	Η πιθανότητα μιας δοκιμασίας να είναι θετική εάν το άτομο έχει μια ασθένεια σε σχέση με τη πιθανότητα μιας θετικής δοκιμασίας όταν το άτομο δεν φέρει την ασθένεια.

Πίνακας 3. Δείκτες Απόδοσης T.N.Δ.: Περιγραφή και Υπολογισμός

2.3.4.1. Διαχωρισμός των δεδομένων σε σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών

Ο τυχαίος διαχωρισμός του συνόλου δεδομένων σε δύο ίσα υποσύνολα εκτελέστηκε με στρωματοποιημένη τυχαία δειγματοληψία, διατηρώντας ταυτόχρονα την κατανομή των δεδομένων και στα δύο υποσύνολα. Το πρώτο υποσύνολο, δηλαδή το σετ εκπαίδευσης, χρησιμοποιήθηκε για την κατάρτιση προσθέτοντας έτσι τη γνώση στο T.N.Δ. και το δεύτερο σύνολο, το σετ δοκιμής, χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την απόδοση του T.N.Δ. Για τον άρτιο διαχωρισμό και την αποφυγή επαναλαμβανόμενων στοιχείων ή τη διπλή τυχαιοποίηση ενός κύκλου, πραγματοποιήθηκε τυχαία κατανομή των γυναικών στα αντίστοιχα σετ βάση μοναδικού κωδικού που έχει αποδοθεί σε κάθε συμμετέχοντα και στη συνέχεια τοποθετήθηκαν και οι αντίστοιχοι κύκλοι Ι.Υ.Α. που έχει υποβληθεί μαζί με τα συνοδευόμενα ιατρικά και δημογραφικά στοιχεία του υπογόνιμου ζευγαριού, διασφαλίζοντας επομένως, ότι τα δεδομένα κύκλου του ίδιου ζευγαριού συμπεριλήφθηκαν είτε στο σετ εκπαίδευσης είτε στο σετ δοκιμής, αλλά όχι και στα δύο.

Προκειμένου να ελεγχθεί η σταθερότητα και η αξιοπιστία του T.N.Δ., η παραπάνω διαδικασία επαναλήφθηκε δέκα φορές. Έτσι, δημιουργήθηκαν δέκα διαφορετικά σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών. Το 70% των δεδομένων κύκλου

συμπεριλήφθηκε στα σετ εκπαίδευσης και το υπόλοιπο 30% των δεδομένων κύκλου στο σετ δοκιμών.

2.3.4.2. Προεπεξεργασία δεδομένων

Πολλές μεταβλητές που εξετάζονται εκφράζονται με ποιοτικό τρόπο, ωστόσο για να τροφοδοτηθούν αυτά τα δεδομένα στο T.N.Δ. είναι απαραίτητο να εκφραστούν ως αριθμοί, επομένως πραγματοποιήθηκαν μετατροπές των τιμών των ποιοτικών μεταβλητών σε αριθμητικές τιμές. Ειδικότερα:

- Για όλες τις παραμέτρους που εκφράστηκαν ως «ΝΑΙ ή 'ΟΧΙ», η αριθμητική ένδειξη ήταν 1 και 0 αντίστοιχα. Σε περιπτώσεις που δεν υπήρχαν καταχωρήσεις, η αριθμητική ένδειξη ήταν 0 για «κενή», 1 για «Όχι» και 2 για «Ναι».
- Για την Ηλικιακή ομάδα: ' ≤ 35 ' → 0, ' $36 - 40$ ' → 1 και ' > 40 ' → 2.
- Για τους κύκλους μεταφοράς «φρέσκου ή προηγουμένως κρυοσυντηρημένου εμβρύου»: 'FRESH' → 0 και 'FROZEN' → 1
- Για τον παράγοντα υπογονιμότητας: «ανεξήγητος παράγοντας» → 0; «ανδρικός παράγοντας» → 1; Σαλπινγικός παράγοντας → 2; «συνδυαστικός παράγοντας σαλπινγικός/ανδρικός» → 3
- Για πρωτογενή ή δευτερογενή υπογονιμότητα: 'primary' → 0; 'secondary' → 1
- Για TSH_Level: 'κενό' → 0; «Χαμηλή» → 1; «Κανονική» → 2; «Υψηλή» → 3
- Για την ανάλυση σπέρματος στο κύκλο (SemenAnalysisResultForCycle): 'empty' → 0; 'NO_PATHOLOGY' → 1; 'PATHOLOGICAL' → 2
- Για την ανάλυση σπέρματος πριν τη διενέργεια I.Y.A. SemenAnalysisResultForMale: 'empty' → 0; 'NO_PATHOLOGY' → 1; 'PATHOLOGICAL' → 2

Το δεύτερο βήμα της προεπεξεργασίας ήταν η κλιμάκωση όλων των αριθμητικών τιμών να είναι στην περιοχή [0-1] καθώς οι σιγμοειδείς λειτουργίες των νευρώνων παράγουν κυρίως εξόδους στην παραπάνω περιοχή. Επιπλέον, στις περιπτώσεις που λείπει μια τιμή, αντικαταστάθηκε από το 0.

2.3.4.3. Αρχιτεκτονική και αλγόριθμοι T.N.Δ.

Η καταλληλότερη αρχιτεκτονική για την κατασκευή του T.N.Δ. είναι μια πολυστρωματική προσέγγιση πρόσθιας τροφοδότησης με πέντε κρυμμένα στρώματα που έχουν 30, 20, 10, 20 και τελικά 30 νευρώνες, ξεκινώντας από το πρώτο κρυφό στρώμα μέχρι το τελευταίο. Το T.N.Δ. εκπαιδεύτηκε μέσω οπίσθιας διάδοσης του αλγορίθμου σφάλματος και συγκεκριμένα της μεθόδου Levenberg-Marquardt. Επιπλέον, δεν επιτρέπει στο T.N.Δ. να περιέχει περισσότερες από 1000 εποχές (epochs) και ο συντελεστής μνήμης (μ) ξεκινούσε από 0,001 με τους συντελεστές αύξησης και μείωσης (μ) να έχουν ρυθμιστεί σε 10 και 0,1 αντίστοιχα, ενώ τελικά ο συντελεστής μνήμης δεν είχε την άδεια να αυξηθεί περισσότερο από $1e10$. Ο αριθμός των κόμβων εισόδου (όπως αναμενόταν) ήταν ίσος με τον αριθμό των παραμέτρων εισόδου (δηλαδή των μεταβλητών που επελέγησαν ως είσοδοι) και τελικά η αρχιτεκτονική πρόσθιας τροφοδότησης είχε έναν μόνο νευρώνα εξόδου του οποίου η αριθμητική έξοδος θα χρησιμοποιηθεί για την επιλογή θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος (συγκεκριμένα εδώ της κλινικής έκβασης) σύμφωνα με ένα όριο-κατώφλι που πρέπει να προσιορισθεί.

2.3.4.4. Μετεπεξεργασία αποτελεσμάτων

Το επιλεγμένο T.N.Δ. παράγει μια αριθμητική έξοδο και χρήζει κατασκευής ενός αλγορίθμου για να ορίσει το αποτέλεσμα ως θετικό ή αρνητικό. Δεδομένου ότι υπάρχει μία μόνον αριθμητική τιμή εξόδου, πρέπει να ορισθεί μια τιμή κατωφλίου. Για την παρούσα μελέτη το ζητούμενο κατώφλι προσδιορίστηκε με βάση τις εκροές του T.N.Δ. στο σύνολο της εκπαίδευσης, συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε η ευαισθησία, η ειδικότητα και η συνολικής ακρίβειας για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του T.N.Δ. στο σύνολο εκπαίδευσης για διάφορα όρια και σε διαφορετικά σύνολα, ξεκινώντας από την ελάχιστη εκροή, έως τη μέγιστη, χρησιμοποιώντας ένα βήμα της τάξης του 0,01. Όταν το αποτέλεσμα του T.N.Δ. ήταν μεγαλύτερο ή ίσο με το όριο, το αποτέλεσμα θεωρήθηκε θετικό, αλλιώς αρνητικό. Αυτά τα όρια που καθορίστηκαν στο σετ εκπαίδευσης χρησιμοποιήθηκαν για το καθορισμό των εκροών του T.N.Δ. στο σετ δοκιμών.

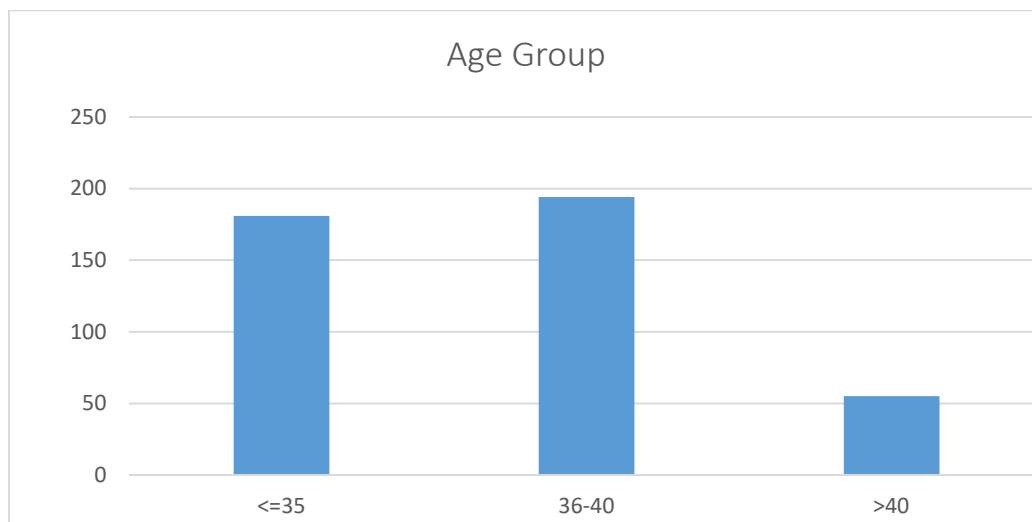
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1.1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών και χαρακτηριστικά πληθυσμού

Για την παρούσα μελέτη, την ανάλυση δεδομένων και την κατασκευή του T.N.Δ., συλλέχθηκαν αναδρομικά δεδομένα από 256 υπογόνιμα ζευγάρια που πραγματοποίησαν 426 κύκλους Ι.Υ.Α. με μέση ηλικία $35,72 \pm 4,11$, (min=23, max=43) στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Γ²Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, στο Π.Γ.Ν. «Αττικόν». Η κατανομή των περιπτώσεων ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των γυναικών (≤ 35 , 36-40, >40), καθώς και ο μέσος όρος για κάθε ηλικιακή ομάδα αλλά και συνολικά, η τυπική απόκλιση ($\pm SD$) καθώς και οι κατώτερες και ανώτερες τιμές (min & max) παρουσιάζονται στο Πίνακα 4, ενώ στην Εικόνα 18 παρουσιάζεται το γράφημα κατανομής των ηλικιακών ομάδων που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Ηλικιακή Ομάδα	N	%	Mean	SD	Min	Max
≤ 35	181	42,49%	31,81	2,80	23	35
36-40	194	45,54%	37,79	1,29	36	40
>40	51	11,97%	41,71	0,83	41	43
Σύνολο	426	100,00%	35,72	4,11	23	43

Πίνακας 4. Κατανομή των περιπτώσεων ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα (μέσος όρος, SD, min & max)



Εικόνα 18. Γραφική απεικόνιση της κατανομής των ηλικιακών ομάδων του πληθυσμού γυναικών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη

Από τους κύκλους που μελετήθηκαν, στο 42,5% των περιπτώσεων οι γυναίκες είχαν ηλικία κατά τη διάρκεια του κύκλου ≤ 35 ετών, το 45,5% ήταν στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 36-40 και μόνον το 12% είχαν ηλικία >40 ετών (Πίνακας 5). Έτσι, η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, αναλύθηκαν και συμμετείχαν στην κατασκευή του T.N.Δ. ήταν μικρότερη ή ίση με 40 έτη κατά τη διεξαγωγή του κύκλου I.Y.A.

Ηλικιακή Ομάδα	Διάρκεια Υπογονιμότητας (έτη)					
	N	%	Mean	SD	Min	Max
≤ 35	181	42,49%	3,15	1,85	1	12
36-40	194	45,54%	4,03	2,51	1	14
>40	51	11,97%	3,70	2,15	1	9
Σύνολο	426	100,00%	3,62	2,24	1	14

Πίνακας 5. Κατανομή των περιπτώσεων ανάλογα με τη διάρκεια υπογονιμότητας στις ηλικιακές ομάδες (μέσος όρος, SD, min & max)

Η μέση διάρκεια υπογονιμότητας του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν $3,6 \pm 2,2$ έτη. Τα δημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά του μελετούμενου πληθυσμού περιγράφονται συνολικά στον Πίνακα 6. Το σύνολο του πληθυσμού ήταν ομαλοποιημένο για δημογραφικά, ιατρικά και χαρακτηριστικά κύκλου I.Y.A.

Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης (N=426 κύκλοι I.Y.A.)	
Ηλικία γυναίκας (έτη) Mean \pm SD (min, max)	35.7 \pm 4.1 (23, 43)
Ηλικία εμμηναρχής (έτη) Mean \pm SD (min, max)	12.5 \pm 1.8 (8, 25)
Εμμηναρχή <12 έτη (N, %)	<12 έτη (126, 70.4%) \geq 12 έτη (300, 29.6%)
Δ.Μ.Σ. Mean \pm SD (min, max)	23.7 \pm 4.1 (16.1, 41.4)
Διάρκεια Υπογονιμότητας (έτη)	3.6 \pm 2. (1, 14)

Mean±SD (min, max)	
Παράγοντας Υπογονιμότητας (N, %)	Σαλπινγικός (107, 25.1%), Ανδρικός (150, 35.2%), Σαλπινγικός/Ανδρικός (36, 8.5%), Ανεξήγητος (133, 31.2%)
Πρωτοπαθής/Δευτεροπαθής Υπογονιμότητα (N, %)	Πρωτοπαθής (273, 64.1%) Δευτεροπαθής (153, 35.9%)
Προηγούμενη γέννηση (N, %)	Όχι (415, 97.42%) Ναί (11, 2.58%)
Κάπνισμα (Θύλη) (N, %)	Όχι (286, 67.14%) Ναι (140, 32.86%)
FSH, Mean±SD (min, max)	7.43±3.11 (2.2, 30)
AFC, Mean±SD (min, max)	8.44±4.71 (1, 25)
Αριθμός προηγούμενων προσπαθειών I.Y.A. Mean±SD (min, max)	1.14±1.31 (0, 9)

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης (μέσος όρος, SD, min & max, %)

3.1.2. Στατιστική ανάλυση των συνολικών παραγόντων και κλινικά αποτελέσματα

Για το σύνολο των διενεργηθήσεων 426 κύκλων I.Y.A. καταγράφησαν συνολικά 118 παραμέτροι για τους οποίες πραγματοποιήθηκε στατιστική σύγκριση ως προς την επιρροή της κάθε μιας μεταβλητής ξεχωριστά σε κάθε πιθανό κλινικό αναπαραγωγικό αποτέλεσμα. Η συνολική επίδοση της I.Y.A. για τους κύκλους που πληρούσαν τα κριτήρια και συμπερίληφθησαν στη μελέτη (N = 426) είναι: σε 169 κύκλους (39,67%) διαπιστώθηκε θετική μέτρηση της hCG, στη συνέχεια η κλινική κύηση επιβεβαιώθηκε σε 130 κύκλους (30,52%), ενώ 92 κύκλοι I.Y.A. είχαν ως τελική έκβαση τη γέννηση ζώντος τέκνου (22,07%). Με αυτά τα δεδομένα διαπιστώνεται συμπερασματικά ότι, περίπου 2 στους 10 κύκλους οδηγούνται σε επιτυχή τελική έκβαση με ζωντανή γέννηση.

Όπως αναφέρθηκε και στη μεθοδολογία, όλες οι αριθμητικές παράμετροι εξετάστηκαν μέσω της δοκιμασίας t-test για σχέση τους με όλες τις πιθανές κλινικές εκβάσεις και αντίστοιχα οι ποιοτικές παράμετροι μέσω της δοκιμής χ^2 .

Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζεται με αλφαβητική σειρά το σύνολο των μελετηθέντων παραμέτρων, αριθμητικών και ποιοτικών και η στατιστική σημασία τους για κάθε μεμονωμένο στάδιο του κλινικού αποτελέσματος. Η κωδικοποίηση των μεταβλητών αριθμητικών και ποιοτικών παραμέτρων με την αντίστοιχη επεξήγηση τους και το πλήθος των στοιχείων που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη και στατιστική ανάλυση, ανευρίσκονται στο Παράρτημα 4.2.

Μέτρηση hCG							
Studied Parameter	mean_YES	Std Dev	mean_NO	Std Dev	t Value	Pr > t	difference
AFC	9.26	4.7584	7.8	4.5825	-2.77	0.0059	weak
AgeAtCycle	34.95	4.0093	36.23	4.1045	3.18	0.0016	somewhat
AgeAtMenarche_F	12.78	1.9409	12.27	1.6874	-2.87	0.0043	somewhat
BMI_F	23.39	3.9847	23.93	4.0941	1.35	0.1788	not at all
CycleInstability	2.42	8.8693	2.12	6.9153	-0.37	0.7122	not at all
CycleMax	30.38	13.7735	29.88	10.8513	-0.39	0.6964	not at all
CycleMean	29.17	9.571	28.82	7.7344	-0.39	0.6979	not at all
CycleMin	27.96	5.7298	27.76	5.0796	-0.36	0.7157	not at all
DayOfEmbryoTransfer	3.08	0.8825	2.87	0.6925	-2.63	0.0091	weak
DifficultyOfEmbryoTransfer	1.78	0.4327	1.98	0.6445	4	<.0001	highly
DurationOfSubfertility	3.46	2.1302	3.71	2.2983	1.13	0.2609	not at all
E2	66.21	55.7482	68.22	55.8968	0.32	0.7525	not at all
EmbryosDiscarded	1.71	2.5411	1.12	1.8299	-2.6	0.0097	weak
EndomThicknessPriorToOR	9.95	1.8389	9.66	1.9535	-1.35	0.1784	not at all
FSH	6.97	3.1434	7.74	3.0595	2.51	0.0123	weak
GonatotrophinDoseIU	219.82	74.654	238.63	87.4582	2.02	0.0444	weak
LH	6.25	3.1684	6.57	3.0857	0.97	0.3317	not at all
MIIOocytesPerOocytes	0.77	0.1618	0.77	0.1878	-0.07	0.9444	not at all
MIIOocytes	6.51	3.2668	5.14	2.9693	-3.9	0.0001	somewhat
NoPreviousMiscariages	0.39	0.6736	0.4	0.6895	0.15	0.8797	not at all
No_ET	2.11	0.437	2.12	0.5494	0.29	0.7689	not at all
No_ET_2PN	0.48	0.2757	0.63	0.3061	4.66	<.0001	highly
NumberOFRetrievedOocytes	8.73	4.5851	7.06	4.1792	-3.4	0.0008	somewhat
NumberOfCycle	2.07	1.3521	2.01	1.2199	-0.47	0.6384	not at all
NumberOfFollicles	10.21	5.5226	8.42	4.7437	-3.1	0.0021	somewhat
NumberOfFreezedEmbryos	1.83	2.013	1.16	1.8526	-3.1	0.0021	somewhat
NumberOfPreviousIVFAttempts	1.51	1.6297	1.61	1.6191	0.6	0.5503	not at all
OocytesPerFollicle	0.87	0.1405	0.84	0.2074	-1.24	0.2143	not at all
PRL	21	16.1355	20.61	13.4376	-0.24	0.8113	not at all
RIF	1.11	1.2538	1.16	1.3499	0.41	0.6836	not at all
SexualIntercoursePerWeek	2.65	1.2111	2.4	1.049	-2.26	0.0242	weak
SpermConcentration	37810791	37961945	34780742	35483254	-0.73	0.4668	not at all
SpermConcentrationAfterActivatio	11835507	9226927	11252067	10260801	-0.52	0.6005	not at all
SpermConcentration_M	34923757	39088149	33144163	38031484	-0.47	0.6405	not at all

SpermMorphology	0.97	0.0208	0.97	0.0221	-0.01	0.9892	not at all
SpermMorphology_M	0.97	0.0525	0.97	0.0212	0.83	0.4081	not at all
SpermMotilityAfterActivation	0.66	0.1963	0.64	0.2158	-0.77	0.4428	not at all
SpermMotility_AandB	0.4	0.1597	0.4	0.1743	-0.17	0.8642	not at all
SpermMotility_M	0.37	0.1921	0.36	0.1868	-0.27	0.7904	not at all
StimulationDays	12.11	1.925	12.26	2.0115	0.66	0.5083	not at all
TQEAtDay3	1.35	1.473	0.76	1.2173	-3.91	0.0001	somewhat
TQEAtDay5	0.27	0.7762	0.02	0.1817	-3.63	0.0004	somewhat
TQE_d3_2PN	0.26	0.2696	0.17	0.2487	-3.16	0.0017	somewhat
TQE_d5_2PN	0.03	0.0871	0	0.0305	-3.42	0.0008	somewhat
TSH	2.47	1.7379	2.34	2.1188	-0.59	0.5557	not at all
TotalCycles	2.53	1.6441	2.64	1.6215	0.71	0.4752	not at all
TotalGonadotrophins	2665.99	971	2966.53	1192.9	2.42	0.0163	weak
2_PN	5.87	3.1984	4.52	2.7431	-4.05	<.0001	highly
2_PNPerMII	0.91	0.1641	0.89	0.1708	-0.97	0.331	not at all

Πίνακας 7. Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με τη θετική μέτρηση της hCG

Κλινική Κύηση							
Variable	mean_YES	Std Dev	mean_NO	Std Dev	t Value	Pr > t	difference
AFC	9.24	4.6656	8	4.6858	-2.25	0.025	weak
AgeAtCycle	34.82	3.9193	36.11	4.1359	3.03	0.0026	somewhat
AgeAtMenarche_F	12.96	2.0428	12.26	1.6529	-3.43	0.0007	somewhat
BMI_F	23.67	3.9821	23.74	4.0931	0.16	0.8736	not at all
CycleInstability	2.77	10.0774	2	6.4636	-0.79	0.4291	not at all
CycleMax	30.9	15.6514	29.72	10.1412	-0.79	0.4318	not at all
CycleMean	29.52	10.8414	28.72	7.2504	-0.77	0.4448	not at all
CycleMin	28.13	6.3938	27.71	4.8147	-0.66	0.5077	not at all
DayOfEmbryoTransfer	3.07	0.8553	2.91	0.7396	-2	0.0456	weak
DifficultyOfEmbryoTransf	1.78	0.4179	1.96	0.6293	3.45	0.0006	somewhat
DurationOfSubfertility	3.45	2.2642	3.69	2.2214	0.99	0.3239	not at all
E2	63.18	47.2687	69.35	59.2471	0.92	0.36	not at all
EmbryosDiscarded	1.78	2.6879	1.17	1.8511	-2.39	0.0179	weak
EndomThicknessPriorToO	10.04	1.822	9.65	1.9414	-1.75	0.0809	not at all
FSH	6.99	3.1621	7.63	3.0751	1.97	0.0493	weak
GonatrophinDoseIU	220.6	75.7194	235.64	85.6362	1.55	0.123	not at all
LH	6.46	3.4078	6.42	2.9766	-0.12	0.9043	not at all
MIIOocytesPerOocytes	0.77	0.1544	0.77	0.1877	-0.34	0.7312	not at all
MIIOocytes	6.55	3.3459	5.31	2.993	-3.39	0.0008	somewhat
NoPreviousMiscariages	0.37	0.6487	0.41	0.6975	0.55	0.5824	not at all
No_ET	2.13	0.4202	2.11	0.5416	-0.47	0.6404	not at all
No_ET_2PN	0.48	0.2769	0.61	0.3069	3.68	0.0003	somewhat
NumberOFRetrievedOocyt	8.77	4.7558	7.27	4.1685	-2.91	0.0039	somewhat
NumberOfCycle	2	1.3177	2.05	1.2545	0.38	0.7056	not at all
NumberOfFollicles	10.35	5.7724	8.59	4.7122	-2.94	0.0035	somewhat
NumberOfFreezedEmbryo	1.83	2.0709	1.25	1.8566	-2.53	0.012	weak
NumberOfPreviousIVFAtt empts	1.43	1.5845	1.64	1.6371	1.2	0.2316	not at all
NumberOfSacs_FHB	1.18	0.4216	0	0.0581	-31.6	<.0001	highly
OocytesPerFollicle	0.86	0.1448	0.85	0.1986	-0.41	0.6809	not at all
PRL	21.3	17.4842	20.52	13.0055	-0.42	0.6749	not at all
RIF	1.02	1.2135	1.19	1.3505	1.29	0.1994	not at all

SexualIntercoursePerWee	2.62	1.2468	2.45	1.0595	-1.5	0.1335	not at all
SpermConcentration	38087387	39884515	35047438	34684763	-0.7	0.4822	not at all
SpermConcentrationAfterActivatio	11402727	7164611	11560966	10979635	0.15	0.8773	not at all
SpermConcentration_M	33131807	37893295	34165641	38706030	0.26	0.7985	not at all
SpermMorphology	0.97	0.0218	0.97	0.0214	0.22	0.828	not at all
SpermMorphology_M	0.97	0.0592	0.97	0.021	0.93	0.3556	not at all
SpermMotilityAfterActiva	0.67	0.1848	0.64	0.2188	-0.86	0.3879	not at all
SpermMotility_AandB	0.41	0.1618	0.4	0.1712	-0.64	0.5255	not at all
SpermMotility_M	0.36	0.1883	0.37	0.1892	0.3	0.764	not at all
StimulationDays	12.15	2.0054	12.21	1.9594	0.25	0.8016	not at all
TQEAtDay3	1.48	1.5483	0.76	1.1866	-4.23	<.0001	highly
TQEAtDay5	0.27	0.8084	0.05	0.2983	-2.74	0.0071	weak
TQE_d3_2PN	0.28	0.2733	0.17	0.2481	-3.5	0.0005	somewhat
TQE_d5_2PN	0.03	0.0829	0.01	0.0486	-2.19	0.0302	weak
TSH	2.52	1.8583	2.34	2.0199	-0.84	0.4041	not at all
TotalCycles	2.42	1.5988	2.67	1.6398	1.46	0.1463	not at all
TotalGonadotrophins	2687.48	986.3	2914.6	1165.4	1.75	0.0818	not at all
2_PN	5.92	3.2561	4.68	2.8005	-3.56	0.0004	somewhat
2_PNPerMII	0.91	0.1641	0.89	0.1698	-1.06	0.2887	not at all

Πίνακας 8. Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με τη κλινική κύηση

Αποβολή Εμβρύου							
Variable	mean_YES	Std Dev	mean_NO	Std Dev	t Value	Pr > t	difference
AFC	9.49	5.1821	8.19	4.5647	-1.96	0.0513	not at all
AgeAtCycle	35.37	4.0262	35.8	4.1306	0.82	0.4107	not at all
AgeAtMenarche_F	12.3	1.7698	12.52	1.8158	0.95	0.344	not at all
BMI_F	23.41	4.1901	23.78	4.0272	0.73	0.468	not at all
CycleInstability	1.69	5.7192	2.36	8.1314	0.85	0.3947	not at all
CycleMax	29.35	7.3092	30.24	12.923	0.83	0.4076	not at all
CycleMean	28.5	4.7056	29.06	9.1466	0.78	0.4379	not at all
CycleMin	27.65	2.6863	27.88	5.7772	0.53	0.5971	not at all
DayOfEmbryoTransfer	3.19	0.9678	2.9	0.7216	-2.5	0.0143	weak
DifficultyOfEmbryoTransf	1.77	0.4536	1.93	0.5995	2.67	0.0085	weak
DurationOfSubfertility	3.68	1.9471	3.6	2.2947	-0.27	0.7896	not at all
E2	62.17	58.7142	68.63	55.0946	0.81	0.4195	not at all
EmbryosDiscarded	1.71	2.8654	1.28	1.9604	-1.26	0.2113	not at all
EndomThicknessPriorToO	9.52	1.807	9.85	1.9277	1.22	0.2226	not at all
FSH	6.81	2.8344	7.57	3.1582	1.96	0.0501	not at all
GonatrophinDoseIU	222.72	69.7721	232.23	85.2955	0.81	0.4195	not at all
LH	5.86	2.6441	6.57	3.2122	1.75	0.0812	not at all
MIIOocytesPerOocytes	0.78	0.1689	0.77	0.1786	-0.62	0.5351	not at all
MIIOocytes	6.87	3.9305	5.47	2.9087	-2.61	0.0109	weak
NoPreviousMiscariages	0.45	0.696	0.39	0.6799	-0.74	0.4572	not at all
No_ET	2.09	0.4611	2.12	0.5175	0.49	0.6268	not at all
No_ET_2PN	0.48	0.2933	0.59	0.3017	2.55	0.0111	weak
NumberOFRetrievedOocyt	9.03	5.1542	7.5	4.2014	-2.45	0.0146	weak
NumberOfCycle	2.12	1.3385	2.02	1.2589	-0.62	0.5388	not at all
NumberOfFollicles	10.54	5.929	8.88	4.9285	-2.27	0.024	weak

NumberOfFreezedEmbryo	1.84	1.9764	1.36	1.9365	-1.7	0.0893	not at all
NumberOfPreviousIVFAttempts	1.58	1.7171	1.57	1.6026	-0.02	0.9801	not at all
NumberOfSacs_FHB	0.55	0.5732	0.32	0.5871	-3.17	0.0016	somewhat
OocytesPerFollicle	0.87	0.1503	0.85	0.1882	-0.67	0.5045	not at all
PRL	20.63	14.1882	20.81	14.7166	0.09	0.9321	not at all
RIF	1.26	1.4273	1.11	1.2846	-0.88	0.3802	not at all
SexualIntercoursePerWk	2.65	1.1262	2.47	1.1191	-1.34	0.1804	not at all
SpermConcentration	32236065	27348114	37059011	38454393	1.13	0.2592	not at all
SpermConcAfterActivation	12918032	12068271	11169609	9191120	-1.06	0.2922	not at all
SpermConcentration_M	37765897	41197051	32972485	37774391	-1	0.3198	not at all
SpermMorphology	0.97	0.0175	0.97	0.0223	-0.94	0.3492	not at all
SpermMorphology_M	0.97	0.0199	0.97	0.04	-0.81	0.4172	not at all
SpermMotilityAfterActivation	0.66	0.2086	0.65	0.2075	-0.26	0.7932	not at all
SpermMotility_AandB	0.39	0.1524	0.4	0.1714	0.68	0.4988	not at all
SpermMotility_M	0.36	0.1854	0.37	0.1897	0.48	0.6321	not at all
StimulationDays	12.21	1.9418	12.19	1.9835	-0.1	0.9234	not at all
TQEAtDay3	1.15	1.4701	0.98	1.3392	-0.86	0.391	not at all
TQEAtDay5	0.44	0.9751	0.05	0.3373	-3.07	0.0032	somewhat
TQE_d3_2PN	0.23	0.2785	0.21	0.2579	-0.64	0.5201	not at all
TQE_d5_2PN	0.05	0.1143	0.01	0.0385	-3.1	0.0029	somewhat
TSH	2.5	2.2043	2.37	1.9115	-0.52	0.6022	not at all
TotalCycles	2.62	1.7375	2.59	1.607	-0.11	0.9088	not at all
TotalGonadotrophins	2717	935.8	2863.6	1147.3	0.93	0.3544	not at all
_PN	6.25	3.8715	4.84	2.7222	-2.68	0.009	weak
_PNPerMII	0.9	0.1572	0.89	0.1705	-0.41	0.6827	not at all

Πίνακας 9. Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με την έκβαση της αποβολής εμβρύου

Γέννηση ζώντος νεογνού							
Variable	mean_YES	Std Dev	mean_NO	Std Dev	t Value	Pr > t	difference
AFC	9.04	4.4099	8.24	4.7952	-1.31	0.1904	not at all
AgeAtCycle	34.64	3.9989	36.01	4.0968	2.86	0.0044	somewhat
AgeAtMenarche_F	13.2	1.9834	12.28	1.7064	-4.4	<.0001	highly
BMI_F	23.39	3.8098	23.8	4.121	0.86	0.391	not at all
CycleInstability	3.03	10.8233	2.02	6.6587	-0.85	0.3964	not at all
CycleMax	31.23	17.456	29.76	10.1404	-0.77	0.4442	not at all
CycleMean	29.71	12.2636	28.75	7.146	-0.72	0.476	not at all
CycleMin	28.2	7.3925	27.74	4.6338	-0.56	0.579	not at all
CycleMonth	7.17	3.5413	6.83	3.6597	-0.81	0.4172	not at all
CycleYear	2013.66	1.7496	2013.15	1.9113	-2.32	0.0207	weak
DayOfEmbryoTransfer	2.99	0.7914	2.95	0.777	-0.47	0.6397	not at all
DifficultyOfEmbryoTransfer	1.78	0.4147	1.93	0.6125	2.76	0.0062	weak
DurationOfSubfertility	3.29	2.2558	3.7	2.2236	1.57	0.1183	not at all
E2	69.06	53.1145	66.95	56.5633	-0.28	0.7818	not at all
EmbryosDiscarded	1.72	2.2303	1.25	2.129	-1.83	0.0683	not at all
EndomThicknessPriorToOR	10.26	1.8045	9.63	1.9172	-2.59	0.0101	weak
FSH	7.16	3.4106	7.51	3.026	0.97	0.3331	not at all
GonadotrophinDoseIU	217.29	78.196	234.7	83.5797	1.62	0.1062	not at all
LH	6.55	3.5186	6.4	2.9939	-0.38	0.7067	not at all

MII/OocytesPerOocytes	0.76	0.1578	0.77	0.1827	0.32	0.7524	not at all
MII/Oocytes	6.2	2.6233	5.59	3.3224	-1.5	0.1351	not at all
NoPreviousMiscariages	0.35	0.6536	0.41	0.6906	0.78	0.4384	not at all
No_ET	2.12	0.4152	2.11	0.5304	-0.1	0.9229	not at all
No_ET_2PN	0.48	0.2614	0.6	0.3104	2.94	0.0035	somewhat
NumberOFRetrievedOocytes	8.44	4.1099	7.58	4.5208	-1.51	0.1313	not at all
NumberOfCycle	2.02	1.3666	2.04	1.2478	0.11	0.9089	not at all
NumberOfFollicles	9.87	5.2168	8.98	5.1411	-1.34	0.1825	not at all
NumberOFFreezedEmbryos	1.81	2.0511	1.34	1.9054	-1.88	0.0616	not at all
NumberOFPreviousIVFAttempts	1.45	1.5574	1.61	1.64	0.85	0.3966	not at all
NumberOfSacs_FHB	1.22	0.4647	0.13	0.3582	-20.89	<.0001	highly
OocytesPerFollicle	0.87	0.1332	0.85	0.1947	-1.03	0.3041	not at all
PRL	21.12	17.6556	20.67	13.598	-0.21	0.836	not at all
RIF	0.97	1.0737	1.19	1.3672	1.42	0.1578	not at all
SexualIntercoursePerWeek	2.63	1.29	2.46	1.0697	-1.26	0.2081	not at all
SpermConcentration	41927848	43996282	34170340	33596429	-1.43	0.1547	not at all
SpermConcentrationAfterActivatio	10901282	6064834	11703430	10761093	0.82	0.4128	not at all
SpermConcentration_M	32362771	37056632	34259850	38829104	0.42	0.6754	not at all
SpermMorphology	0.97	0.0229	0.97	0.0211	0.78	0.4348	not at all
SpermMorphology_M	0.96	0.0696	0.97	0.0209	0.95	0.3428	not at all
SpermMotilityAfterActivation	0.66	0.1889	0.65	0.2135	-0.48	0.6282	not at all
SpermMotility_AandB	0.41	0.1679	0.4	0.1681	-0.58	0.5614	not at all
SpermMotility_M	0.38	0.2005	0.36	0.1856	-0.57	0.5707	not at all
StimulationDays	12.01	1.9115	12.25	1.9927	0.93	0.3544	not at all
TQEAtDay3	1.51	1.4577	0.85	1.2947	-3.79	0.0002	somewhat
TQEAtDay5	0.13	0.5399	0.13	0.545	0.04	0.9708	not at all
TQE_d3_2PN	0.29	0.2608	0.18	0.2571	-3.18	0.0016	somewhat
TQE_d5_2PN	0.01	0.0517	0.02	0.0668	0.44	0.6571	not at all
TSH	2.43	1.158	2.38	2.1413	-0.24	0.8123	not at all
TotalCycles	2.43	1.564	2.64	1.6466	1.07	0.2837	not at all
TotalGonadotrophins	2620.7	996.5	2906.3	1138.1	1.99	0.0472	weak
2_PN	5.56	2.5306	4.96	3.1561	-1.52	0.1294	not at all
2_PNPerMII	0.91	0.1694	0.89	0.1675	-0.82	0.4102	not at all

Πίνακας 10. Στατιστική ανάλυση αριθμητικών παραμέτρων σε σχέση με την γέννηση ζώντος τέκνου

Από τη διενέργεια συσχετίσεων διαπιστώνεται μια πληθώρα αριθμητικών παραμέτρων που αναδεικνύονται ως στατιστικά σημαντικές προς τα κλινικά αποτελέσματα έκβασης της Ι.Υ.Α. (θετική μέτρηση hCG, κλινική εγκυμοσύνη και ζωντανή γέννηση), ενώ επιπρόσθετα ορισμένες από τις αριθμητικές παραμέτρους σχετίζονται με ένα ή δύο μεμονωμένα στάδια του κλινικού αποτελέσματος και άλλες με καθόλη τη θετική κλινική έκβαση. Όπως αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικές παράμετροι στη θετική μέτρηση της hCG ήταν η δυσκολία κατά τη διαδικασία εμβρυομεταφοράς και ο λόγος του αριθμού των εμβρύων που μεταφέρθηκαν προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων στο κύκλο, με τους δύο αυτούς παράγοντες να επιδεικνύουν υψηλή σχετικότητα με το κλινικό

αποτέλεσμα και επιπρόσθετα συνδέονται σημαντικά με το κλινικό αποτέλεσμα η ηλικία της γυναίκας κατά το κύκλο Ι.Υ.Α., η ηλικία εμμηναρχής, ο αριθμός των ανακτηθέντων και των ώριμων ωαρίων ανά κύκλο, ο αριθμός των θυλακίων κατά τη διέγερση, ο αριθμός εμβρύων προς κρυσυντήρηση, ο αριθμός εμβρύων άριστης ποιότητας την 3^η και 5^η ημέρα ανάπτυξης στο εργαστήριο, καθώς και ο λόγος αυτών προς τον αριθμό γονιμοποιημένων ωαρίων (Πίνακας 7). Αντίστοιχα για την κλινική κύηση αναδείχθηκαν σημαντικά ο αριθμός εμβρυικών σάκων και ο αριθμός εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3^η ημέρα ανάπτυξης, ενώ στατιστική σχέση επιδεικνύουν και οι παράγοντες ηλικίας κατά το κύκλο, ηλικία εμμηναρχής, βαθμού δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά, ο αριθμός των ωοθυλακίων κατά τη διέγερση, ο αριθμός των ανακτηθέντων, ώριμων ωαρίων και γονιμοποιημένων, ο λόγος του αριθμού των εμβρύων για μεταφορά στο ενδομήτριο προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων, και ο λόγος των εμβρύων 3^{ης} ημέρας με άριστη ποιότητα προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων (Πίνακας 8). Για την ανεπιθύμητη έκβαση της αποβολής εμβρύου οι διενεργηθέντες συσχετισμοί ανέδειξαν τους παράγοντες του αριθμού των εμβρυικών σάκων, του αριθμού άριστης ποιότητας βλαστοκύστεων, και του λόγου αυτού προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων (Πίνακας 9). Ως προς τη γέννηση ζώντος τέκνου, παρατηρείται έντονος συσχετισμός με την ηλικία εμμηναρχής και με τον αριθμό των εμβρυικών σάκων στην υπερηχογραφική εξέταση, ενώ αναδεικνύεται εκ νέου και ο παράγοντας της ηλικίας της γυναίκας κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α., ο λόγος του αριθμού εμβρύων που μεταφέρθηκαν στη μήτρα προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων, ο αριθμός εμβρύων 3^η ημέρες και άριστης ποιότητας και ο λόγος αυτού προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων ανά κύκλο και με πιο αδύναμο συσχετισμό ο βαθμός δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά, η μέτρηση πάχους του ενδομητρίου, και η συνολική δόση γοναδοτροπινών για ωοθηκική διέγερση κατά το κύκλο Ι.Υ.Α. (Πίνακας 10).

Μέτρηση hCG						
Studied Parameter	ChiSquare	pValue	difference	OR	95% LCI	95% UCI
Acne_F	1.5366	0.215	not at all	1.4619	0.8	2.6717
AgeGroup	10.6053	0.005	somewhat	.	.	.
Alcohol_F	5.3614	0.021	weak	.	.	.
Alcohol_M	0.0327	0.856	not at all	0.9092	0.3242	2.55
Appendectomy_F	0.4925	0.483	not at all	0.8237	0.479	1.4165

BreastPathology_F	2.6854	0.101	not at all	0.5055	0.2206	1.1584
ConfirmedFertility_M	1.0617	0.303	not at all	1.3369	0.7686	2.3255
Cryptorchidism_M	0.3242	0.569	not at all	1.2841	0.5419	3.0424
CycleLessThan28Days	0.031	0.86	not at all	0.963	0.6326	1.4658
Diabetes_F	7.7749	0.005	weak	5.3249	1.4435	19.6435
Diabetes_M	1.1105	0.292	not at all	0.498	0.1329	1.8667
Dispareunia	0.9354	0.334	not at all	1.5535	0.6323	3.8167
EctopicPregnancy	1.6557	0.198	not at all	0.3728	0.0782	1.7771
FRESH_FROZEN_CYCLE	8.0809	0.005	somewhat	0.5045	0.3133	0.8124
Hirsutism_F	4.6639	0.031	weak	1.6929	1.0468	2.7377
InfectiousParotitis_M	0.4923	0.483	not at all	1.3894	0.5525	3.4942
Laparoscopy_F	0.0469	0.829	not at all	0.9418	0.5476	1.6199
MenarcheLessThan12Years	7.9408	0.005	somewhat	0.5291	0.3387	0.8265
MenarcheLessThan12_5Years	4.3079	0.038	weak	0.6621	0.4482	0.9781
ObstructionsInReproductiveTract_	1.3214	0.25	not at all	.	.	.
ParityOfHusband	3.1373	0.077	not at all	0.4616	0.1926	1.1058
ParityOtherHusband_F	7.4252	0.006	weak	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F	26.2199	0.198	not at all	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F_Y	2.0004	0.157	not at all	0.7497	0.5027	1.1181
PathologyofReproductiveTract_M	0.0362	0.849	not at all	0.9438	0.5201	1.7125
PreviousCervixPathology_F	1.5297	0.216	not at all	0.7439	0.4651	1.1898
PreviousSurgery_M	0.6857	0.408	not at all	1.3031	0.6954	2.4419
Previous_PID_F	0.0836	0.773	not at all	0.8879	0.3964	1.9887
PrimarySecondarySubfertility	0.31	0.578	not at all	0.891	0.5936	1.3375
STDs_F	2.026	0.155	not at all	0.6446	0.3509	1.1841
SemenAnalysisResultForCycle	1.5164	0.218	not at all	0.7515	0.4767	1.1847
SemenAnalysisResult_M	0.0019	0.965	not at all	0.9912	0.6685	1.4698
Smoking_F	2.5272	0.112	not at all	0.7115	0.4672	1.0834
Smoking_M	0.0008	0.977	not at all	1.0068	0.6349	1.5965
SubfertilityFactor	1.6579	0.646	not at all	.	.	.
TSH_Level	3.4006	0.183	not at all	.	.	.
ThromboembolicDisease_F	0.5504	0.458	not at all	1.5399	0.4882	4.8566
ThyroidDisease_F	0.3291	0.566	not at all	0.8806	0.5704	1.3597
Trauma_M	3.0404	0.081	not at all	0.3392	0.0952	1.2088
TubalSurgery_F	0.4838	0.487	not at all	0.7469	0.3274	1.704
Varicocele_M	1.5269	0.217	not at all	0.687	0.3778	1.2492

Πίνακας 11. Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με τη θετική μέτρηση της hCG

Κλινική Κύηση						
	ChiSquare	pValue	difference	OR	95% LCI	95% UCI
Acne_F	3.1718	0.075	not at all	1.7403	0.9406	3.2197
AgeGroup	11.4562	0.003	somewhat	.	.	.
Alcohol_F	3.5808	0.059	not at all	.	.	.
Alcohol_M	1.0855	0.298	not at all	0.5142	0.144	1.8361
Appendectomy_F	0.4997	0.48	not at all	0.8101	0.4515	1.4535
BreastPathology_F	1.9643	0.161	not at all	0.5245	0.2099	1.3109
ConfirmedFertility_M	0.0919	0.762	not at all	1.0955	0.6074	1.9758

Cryptorchidism_M	0.0185	0.892	not at all	1.0661	0.4241	2.6801
CycleLessThan28Days	1.076	0.3	not at all	0.7862	0.4987	1.2393
Diabetes_F	6.0859	0.014	weak	3.8164	1.224	11.8993
Diabetes_M	1.117	0.291	not at all	0.4469	0.0965	2.0688
Dispareunia	3.7569	0.053	not at all	2.3833	0.967	5.8742
EctopicPregnancy	2.0328	0.154	not at all	0.2472	0.031	1.9716
FRESH_FROZEN_CYCLE	10.9711	9E-04	somewhat	0.4046	0.2342	0.699
Hirsutism_F	3.7947	0.051	not at all	1.6343	0.9942	2.6865
InfectiousParotitis_M	1.2596	0.262	not at all	1.699	0.6669	4.3279
Laparoscopy_F	0.2885	0.591	not at all	0.8514	0.4733	1.5318
MenarcheLessThan12Years	9.6159	0.002	somewhat	0.4597	0.2794	0.7564
MenarcheLessThan12_5Years	6.4459	0.011	weak	0.5846	0.3855	0.8864
ObstructionsInReproductiveTract_	0.8825	0.348	not at all	.	.	.
ParityOfHusband	4.1044	0.043	weak	0.3441	0.1173	1.0097
ParityOtherHusband_F	4.9591	0.026	weak	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F	25.3309	0.233	not at all	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F_Y	2.4599	0.117	not at all	0.7101	0.4625	1.0902
PathologyofReproductiveTract_M	0.85	0.357	not at all	0.7322	0.3767	1.4233
PreviousCervixPathology_F	0.64	0.424	not at all	0.8155	0.4946	1.3447
PreviousSurgery_M	0.0392	0.843	not at all	1.0701	0.5471	2.093
Previous_PID_F	0.0107	0.918	not at all	0.956	0.4074	2.2436
PrimarySecondarySubfertility	0.1374	0.711	not at all	0.9216	0.5983	1.4194
STDs_F	1.4098	0.235	not at all	0.672	0.3475	1.2994
SemenAnalysisResultForCycle	0.2769	0.599	not at all	0.8808	0.549	1.4133
SemenAnalysisResult_M	1.1332	0.287	not at all	1.2535	0.8266	1.9009
Smoking_F	0.6955	0.404	not at all	0.8274	0.53	1.2918
Smoking_M	0.5279	0.468	not at all	0.8307	0.5035	1.3706
SubfertilityFactor	3.9669	0.265	not at all	.	.	.
TSH_Level	3.0073	0.222	not at all	.	.	.
ThromboembolicDisease_F	2.2106	0.137	not at all	2.3387	0.7398	7.3932
ThyroidDisease_F	0.7169	0.397	not at all	0.8173	0.5121	1.3044
Trauma_M	2.5449	0.111	not at all	0.3147	0.0705	1.4052
TubalSurgery_F	0.2865	0.593	not at all	0.7854	0.3236	1.9059
Varicocele_M	0.9253	0.336	not at all	0.7299	0.3835	1.3891

Πίνακας 12. Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με τη κλινική κύηση

Αποβολή Εμβρύου						
	ChiSquare	pValue	difference	OR	95% LCI	95% UCI
Acne_F	0.0977	0.755	not at all	0.88	0.3945	1.9628
AgeGroup	1.6997	0.428	not at all	.	.	.
Alcohol_F	1.8274	0.176	not at all	.	.	.
Alcohol_M	0.4975	0.481	not at all	1.5135	0.4748	4.8243
Appendectomy_F	0.6089	0.435	not at all	0.7508	0.3647	1.5454
BreastPathology_F	0.6534	0.419	not at all	0.6426	0.2182	1.8925
ConfirmedFertility_M	5.0516	0.025	weak	2.0304	1.0848	3.8005
Cryptorchidism_M	0.3026	0.582	not at all	1.3336	0.4767	3.7311

CycleLessThan28Days	0.4468	0.504	not at all	1.1937	0.71	2.0069
Diabetes_F	11.3212	8E-04	somewhat	5.6197	1.8336	17.2233
Diabetes_M	0.0223	0.881	not at all	0.8895	0.191	4.1425
Dispareunia	4.7036	0.03	weak	.	.	.
EctopicPregnancy	0.4728	0.492	not at all	0.4892	0.0611	3.9185
FRESH_FROZEN_CYCLE	0.5604	0.454	not at all	0.7989	0.4435	1.4393
Hirsutism_F	4.3444	0.037	weak	1.8122	1.0306	3.1867
InfectiousParotitis_M	0.1	0.752	not at all	1.2	0.3871	3.7197
Laparoscopy_F	0.0986	0.754	not at all	0.8939	0.4436	1.801
MenarcheLessThan12Years	1.1635	0.281	not at all	1.3316	0.7905	2.2428
MenarcheLessThan12_5Years	1.0935	0.296	not at all	1.3023	0.7931	2.1385
ObstructionsInReproductiveTract_	0.4504	0.502	not at all	.	.	.
ParityOfHusband	0.4244	0.515	not at all	0.6984	0.2359	2.0674
ParityOtherHusband_F	2.5309	0.112	not at all	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F	23.0481	0.341	not at all	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F_Y	0.0248	0.875	not at all	1.041	0.6316	1.7157
PathologyofReproductiveTract_M	0.3389	0.561	not at all	0.7896	0.3559	1.7518
PreviousCervixPathology_F	2.3124	0.128	not at all	0.6093	0.3202	1.1594
PreviousSurgery_M	0.0005	0.982	not at all	0.9905	0.4412	2.2237
Previous_PID_F	2.2908	0.13	not at all	0.34	0.0788	1.4666
PrimarySecondarySubfertility	0	0.997	not at all	0.999	0.5988	1.6668
STDs_F	5.1435	0.023	weak	0.3148	0.1103	0.8987
SemenAnalysisResultForCycle	0.913	0.339	not at all	0.7528	0.42	1.3493
SemenAnalysisResult_M	0.3749	0.54	not at all	0.8546	0.5166	1.4137
Smoking_F	3.1303	0.077	not at all	0.6041	0.3444	1.0599
Smoking_M	0.0003	0.987	not at all	1.005	0.5611	1.8002
SubfertilityFactor	2.1002	0.552	not at all	.	.	.
TSH_Level	0.1923	0.908	not at all	.	.	.
ThromboembolicDisease_F	0.0223	0.881	not at all	0.8895	0.191	4.1425
ThyroidDisease_F	0.082	0.775	not at all	1.0821	0.6305	1.8572
Trauma_M	1.6165	0.204	not at all	0.2883	0.0375	2.2159
TubalSurgery_F	0.9988	0.318	not at all	0.54	0.1584	1.8405
Varicocele_M	2.4869	0.115	not at all	0.4967	0.205	1.2035

Πίνακας 13. Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με την έκβαση της αποβολής εμβρύου

Γέννηση ζώντος νεογνού						
	ChiSquare	pValue	difference	OR	95% LCI	95% UCI
Acne_F	2.9774	0.084	not at all	1.7769	0.9187	3.4367
AgeGroup	8.8028	0.012	weak	.	.	.
Alcohol_F	2.2458	0.134	not at all	.	.	.
Alcohol_M	0.8124	0.367	not at all	0.5079	0.1133	2.2763
Appendectomy_F	0.0231	0.879	not at all	0.9516	0.5017	1.805
BreastPathology_F	1.4921	0.222	not at all	0.5168	0.1761	1.5166
ClinicalPregnancy	267.1772	<.0001	highly	.	.	.
ConfirmedFertility_M	0.8735	0.35	not at all	0.7093	0.3442	1.4617
Cryptorchidism_M	0.0175	0.895	not at all	1.0717	0.3845	2.9867

CycleLessThan28Days	0.4432	0.506	not at all	0.8411	0.5052	1.4003
Diabetes_F	0.0174	0.895	not at all	1.0921	0.2943	4.0531
Diabetes_M	1.2828	0.257	not at all	0.3227	0.0411	2.5324
Dispareunia	9.9988	0.002	somewhat	3.9512	1.5914	9.8101
EctopicPregnancy	0.8133	0.367	not at all	0.3968	0.0496	3.1733
FRESH_FROZEN_CYCLE	7.5309	0.006	weak	0.4201	0.223	0.7914
Hirsutism_F	0.3027	0.582	not at all	1.1719	0.6658	2.0627
InfectiousParotitis_M	0.2616	0.609	not at all	1.3136	0.4605	3.7474
Laparoscopy_F	0.0002	0.99	not at all	0.996	0.524	1.8932
MenarcheLessThan12Years	19.7164	<.0001	highly	0.2292	0.1145	0.4588
MenarcheLessThan12_5Years	12.7723	4E-04	somewhat	0.4239	0.2629	0.6836
Miscarriage	23.2707	<.0001	highly	0.0367	0.005	0.2675
ObstructionsInReproductiveTract_	0.5535	0.457	not at all	.	.	.
ParityOfHusband	2.3266	0.127	not at all	0.3993	0.1181	1.35
ParityOtherHusband_F	3.1103	0.078	not at all	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F	25.1567	0.24	not at all	.	.	.
PathologyOfReproductiveTract_F_Y	2.8402	0.092	not at all	0.6589	0.4048	1.0724
PathologyofReproductiveTract_M	0.0767	0.782	not at all	1.1025	0.5525	2.1999
Pregnancy_hCG	178.4421	<.0001	highly	.	.	.
PreviousCervixPathology_F	0.0298	0.863	not at all	1.049	0.6098	1.8046
PreviousSurgery_M	0.9338	0.334	not at all	1.4156	0.6976	2.8729
Previous_PID_F	1.0987	0.295	not at all	1.5789	0.6679	3.7328
PrimarySecondarySubfertility	0.2512	0.616	not at all	0.8831	0.543	1.4362
STDs_F	0.1552	0.694	not at all	1.1441	0.5855	2.2355
SemenAnalysisResultForCycle	0.1479	0.701	not at all	0.9026	0.5353	1.5218
SemenAnalysisResult_M	0.4395	0.507	not at all	1.1704	0.7348	1.8642
Smoking_F	0.0958	0.757	not at all	0.9248	0.5636	1.5175
Smoking_M	0.0547	0.815	not at all	1.0669	0.6198	1.8365
SubfertilityFactor	0.7389	0.864	not at all	.	.	.
TSH_Level	3.2601	0.196	not at all	.	.	.
ThromboembolicDisease_F	1.0046	0.316	not at all	1.8523	0.5452	6.2935
ThyroidDisease_F	0.5824	0.445	not at all	0.8144	0.4805	1.3805
Trauma_M	0.8124	0.367	not at all	0.5079	0.1133	2.2763
TubalSurgery_F	0.0067	0.935	not at all	1.0399	0.407	2.6571
Varicocele_M	0.0011	0.974	not at all	0.9886	0.4986	1.9605

Πίνακας 14. Στατιστική ανάλυση ποιοτικών παραμέτρων σε σχέση με την γέννηση ζώντος τέκνου

Σε συνέχεια της ανάλυσης των αριθμητικών παραμέτρων, διενεργήθηκε συσχετισμός των κλινικών αποτελεσμάτων με τις ποιοτικές ή κατηγορικές παραμέτρους. Πολλές ποιοτικές παράμετροι σχετίζονται με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. και συγκεκριμένα με τη θετική μέτρηση της hCG διαφαίνεται να σχετίζεται σημαντικά η ηλικιακή ομάδα, η διενέργεια «φρέσκου» ή κύκλου Ι.Υ.Α. μετά από κρυσσυντήρηση εμβρύων και η ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών, ενώ άλλοι επιμέρους παράγοντες σχετίζονται με μικρότερη στατιστική σημασία (Πίνακας 11). Ως προς την κλινική κύηση τα αποτελέσματα αναδεικνύουν εκ νέου

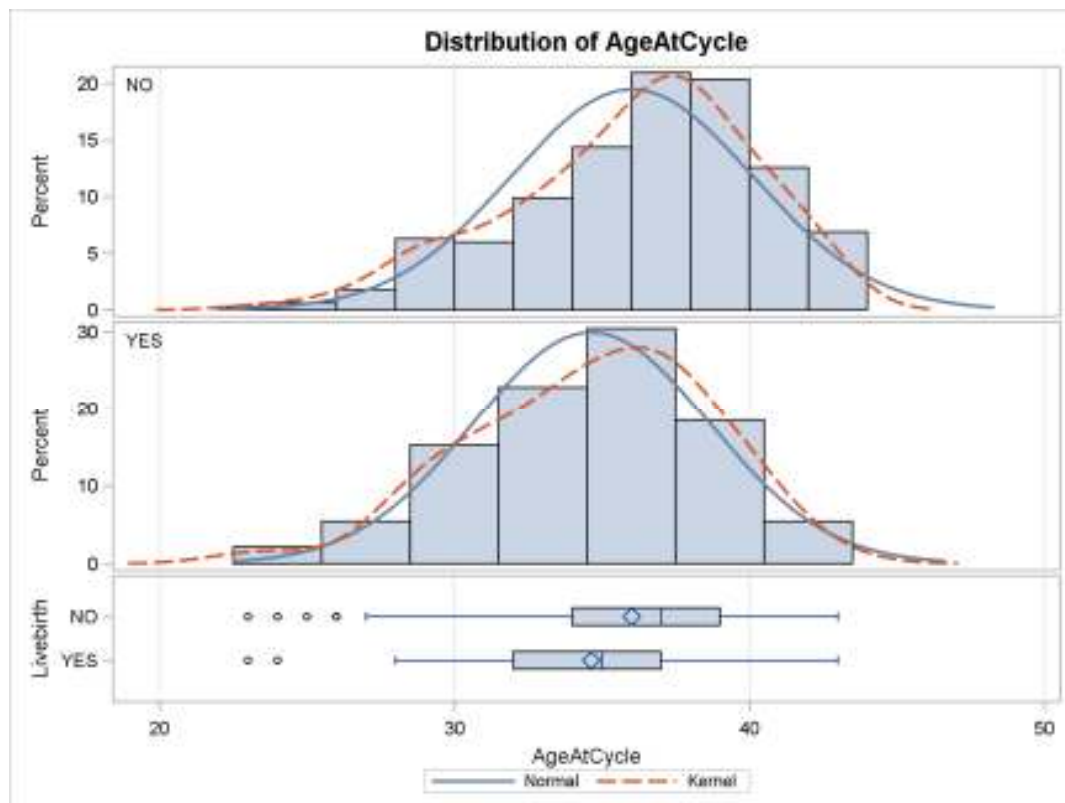
τους τρεις προαναφερόμενους παράγοντες και με τους επιμέρους παράγοντες μικρότερου συσχετισμού να συγκλίνουν ως προς πολλές κατηγορίες (Πίνακας 12). Στην περίπτωση αποβολής του εμβρύου, φαίνεται να εμπλέκεται το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη στη γυναίκα με επιπρόσθετες ενδείξεις για το ρόλο της δυσπαρεύνιας, της διενέργειας «φρέσκου» ή «κατεψυγμένου» κύκλου, του ιστορικού με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, της υπερτρίχωσης και της επιβεβαιωμένης πρότερης γονιμότητας, με αδύναμη όμως διασύνδεση των παραγόντων αυτών (Πίνακας 13). Για το κλινικό αποτέλεσμα της γέννησης ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α. αναδεικνύονται σημαντικά εκ νέου οι ποιοτικοί παράγοντες της αναφερόμενης δυσπαρεύνιας και της ηλικίας εμμηναρχής σε ένα όριο των 12 ετών, ενώ παράγοντες με στατιστική επιρροή αλλά με πιο αδύναμο συσχετισμό είναι η ηλικιακή ομάδα και η διενέργεια «φρέσκου» ή κύκλου μετά από κρυσυντήρηση (Πίνακας 14).

3.1.3. Στατιστική ανάλυση ηλικίας των γυναικών στο κύκλο Ι.Υ.Α. και της ηλικιακή τους ομάδας

3.1.3.1. Ηλικία γυναίκας και γέννηση ζώντος τέκνου

Το πρώτο στάδιο της ανάλυσης ήταν η στατιστική διερεύνηση της ηλικίας της γυναίκας και της ηλικιακής ομάδας, ως προς την επιρροή της στην κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. Οι γυναίκες που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη και είχαν θετική κλινική έκβαση με γέννηση ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α. (N = 92), παρουσίαζαν μέση ηλικία $34,64 \pm 4,00$ (min = 23, max = 43) ετών, ενώ για τις περιπτώσεις όπου υπήρχε αρνητική κλινική έκβαση (N = 334), η μέση ηλικία ήταν $36,02 \pm 4,10$ έτη. Η κατανομή της ηλικίας των γυναικών σύμφωνα με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης παρουσιάζεται στην Εικόνα 19.

Τα αποτελέσματα αναφέρουν ότι οι γυναίκες με γέννηση ζώντος τέκνου ήταν νεότερες περίπου 1,5 έτος από τις γυναίκες που δεν προχώρησαν σε ζωντανή γέννηση (t-test t = 2,86 έτη, p = 0,0044 < 0,05).



Εικόνα 19. Γραφική απεικόνιση της κατανομής της ηλικίας των γυναικών σύμφωνα με τη κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου

3.1.3.2. Ηλικιακή ομάδα και γέννηση ζώντος τέκνου

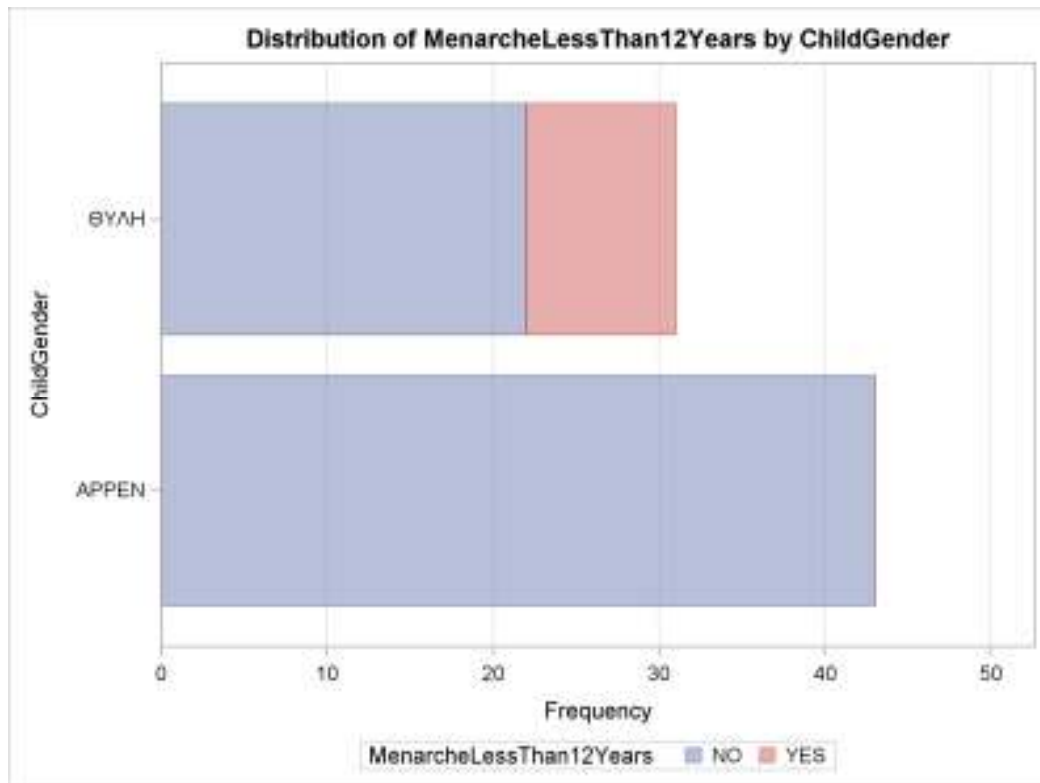
Η διασταύρωση της ηλικιακής ομάδας (≤ 35 , 36-40 και >40) με την κλινική έκβαση γέννησης ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α. παρουσιάζεται στον ακόλουθο Πίνακα 15, όπου κάθε κελί περιέχει: α) τον αριθμό των περιπτώσεων, β) το ποσοστό των περιπτώσεων στο συνολικό πληθυσμό, γ) το ποσοστό στην σειρά, δηλαδή στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα και δ) το ποσοστό των περιπτώσεων στη στήλη, δηλαδή στην ομαδοποίηση ανά κλινική έκβαση. Η γραφική αναπαράσταση της κατανομής του πληθυσμού ανά ηλικιακή ομάδα σε σχέση με τη ζωντανή γέννηση παρουσιάζεται στην Εικόνα 20.

Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά για τις ηλικιακές ομάδες σε σχέση με την κλινική έκβαση γέννησης ζώντος τέκνου (χ^2 test, $p = 0,0123 < 0,05$). Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι το 27,62% των περιπτώσεων ηλικίας ≤ 35 ετών προχώρησε σε γέννηση ζώντος τέκνου, ενώ αντίστοιχα το

19,07% στην ηλικιακή ομάδα 36-40 έτη και το 9,80% σε ηλικίες >40 ετών. Όπως και στην περίπτωση της κλινικής εγκυμοσύνης, καθώς η γυναίκα είναι σε μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα, η πιθανότητα για ζωντανή γέννηση μειώνεται και συγκεκριμένα, οι γυναίκες ηλικίας >40 ετών έχουν λιγότερο από το 50% των πιθανοτήτων για επίτευξη γέννησης ζώντος τέκνου από τις γυναίκες ηλικίας 36-40 ετών (OR = 0,47) και λιγότερο από το ένα τρίτο από γυναίκες με ηλικία ≤35 ετών (OR = 0,33).

Ηλικιακή Ομάδα	Γέννηση ζώντος τέκνου		
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	Σύνολο
<=35	131	50	181
	30,75	11,74	42,49
	72,38	27,62	
	39,22	54,35	
36-40	157	37	194
	36,85	8,69	45,54
	80,93	19,07	
	47,01	40,22	
>40	46	5	51
	10,80	1,17	11,97
	90,20	9,80	
	13,77	5,43	
Σύνολο	334	92	426
	78,40	21,60	100,00

Πίνακας 15. Διασταύρωση της κλινικής έκβασης με γέννηση ζώντος τέκνου με την ηλικιακή ομάδα



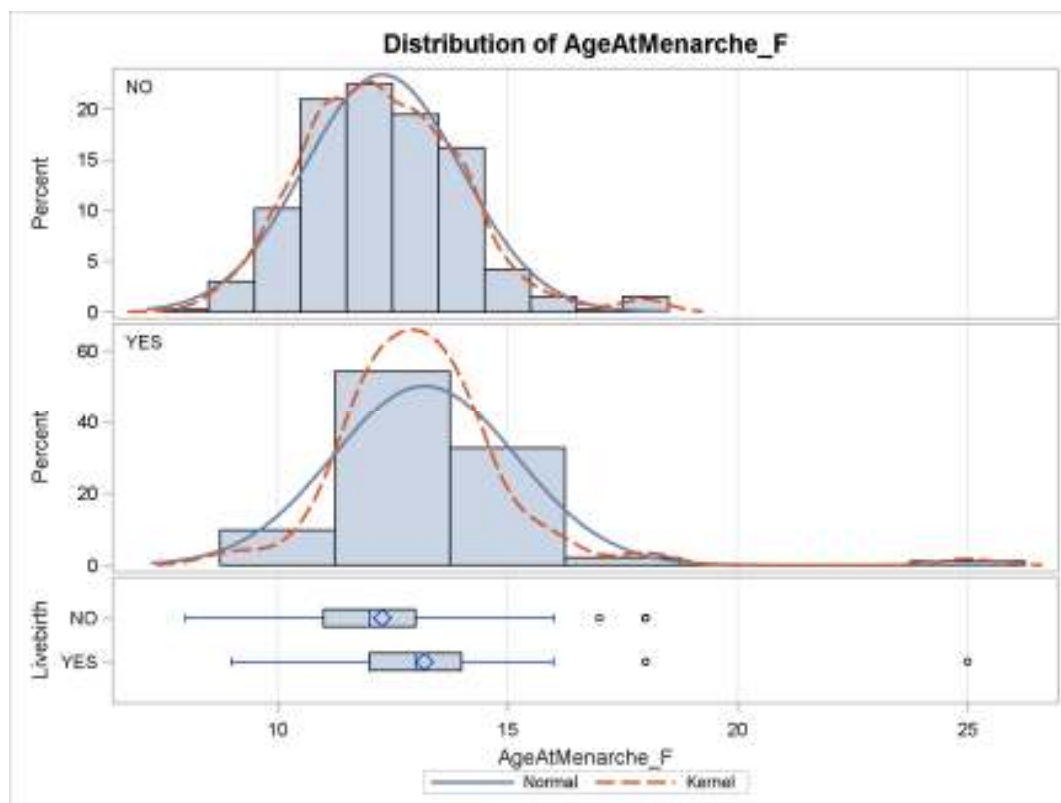
Εικόνα 20. Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα της γέννησης ζώντος τέκνου ανά ηλικιακή ομάδα

3.1.4. Στατιστική ανάλυση ηλικίας εμμηναρχής

3.1.4.1. Ο ρόλος της ηλικίας εμμηναρχής στη γέννηση ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α.

Οι γυναίκες που είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη και για τις οποίες υπήρξε θετική έκβαση της Ι.Υ.Α. με γέννηση ζώντος τέκνου (N = 92), η μέση ηλικία εμμηναρχής ήταν τα $13,20 \pm 1,98$ (min = 9, max = 25) έτη, ενώ για τις περιπτώσεις γυναικών με αρνητική κλινική έκβαση (N = 334), η μέση ηλικία εμμηναρχής ήταν τα $12,28 \pm 1.71$ (min=8, max= 18) έτη (Εικόνα 21).

Η στατιστική ανάλυση των συνολικών δεδομένων επέδειξε ότι οι γυναίκες που είχαν μικρότερη ηλικία εμμηναρχής, περίπου 0,9 χρόνια νωρίτερα από τον μέσο όρο είχαν μειωμένες πιθανότητες για γέννηση ζώντος τέκνου (t-test, t = 4,40 έτη, p = 0,0001 <0,05).



Εικόνα 21. Γραφική απεικόνιση της κατανομής της ηλικίας εμμηναρχής σύμφωνα με τη κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου

3.1.4.2. Ανάλυση για την ηλικία της ομάδας εμμηναρχής <12 ετών σε σχέση με τη γέννηση ζώντος τέκνου

Η διασταύρωση της ηλικίας εμμηναρχής με τη γέννηση ζώντος τέκνου παρουσιάζεται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 16) και εκφράζεται ως ΝΑΙ ή ΟΧΙ εάν η πρώτη έμμηνος ρύση εμφανίστηκε σε ηλικία <12 έτη, ενώ κάθε κελί περιέχει: α) τον αριθμό των περιπτώσεων, β) το ποσοστό των περιπτώσεων στο συνολικό πληθυσμό, γ) το ποσοστό στην σειρά, δηλαδή στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα και δ) το ποσοστό των περιπτώσεων στη στήλη, δηλαδή στην ομαδοποίηση ανά κλινική έκβαση. Στη συνέχεια ακολουθεί γραφική απεικόνιση της κατανομής του πληθυσμού με βάση την ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών κατά την έναρξη της έμμηνου ρύσης, συσχετισμένο με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης (Εικόνα 22).

Εμμηναρχή <12έτη	Γέννηση ζώντος τέκνου		
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	Σύνολο
ΟΧΙ	218	82	300
	51,17	19,25	70,42
	72,67	27,33	
	65,27	89,13	
ΝΑΙ	116	10	126
	27,23	2,35	29,58
	92,06	7,94	
	34,73	10,87	
Σύνολο	334	92	426
	78,40	21,60	100,00

Πίνακας 16. Διασταύρωση της κλινικής έκβασης με γέννηση ζώντος τέκνου με την ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών



Εικόνα 22. Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα της γέννησης ζώντος τέκνου ανά ομάδα με βάση την ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών

Γέννηση ζώντος τέκνου επιτεύχθηκε σε ένα ποσοστό της τάξης του 10,87% των περιπτώσεων με όπου η πρώτη εμφάνιση της έμμηνου ρύσης ήταν πριν από τα 12 έτη, ενώ στην αντίστοιχη ομάδα με ηλικία εμμηναρχής ≥ 12 ετών το ποσοστό αυτό ήταν 27,33%. Τα παραπάνω αποτελέσματα επέδειξαν στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$) και οι γυναίκες με μεγαλύτερη ηλικία εμμηναρχής σύμφωνα με το κατώφλι των 12 ετών, έχουν περισσότερες διπλάσιες πιθανότητες για γέννηση ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α. (OR = 2,51).

3.1.5. Στατιστική σημασία της ηλικίας εμμηναρχής και των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου στη κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α.

Η ηλικία εμμηναρχής και τα χαρακτηριστικά του έμμηνου κύκλου (E.K.) δεν έχουν μελετηθεί για το ρόλο τους στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. και επομένως η διενέργεια στατιστικών συγκρίσεων με την κλινική κύηση, αποβολή εμβρύου και γέννηση ζώντος τέκνου κρίθηκε απαραίτητη για την τεκμηρίωση του ρόλου της ηλικίας εμμηναρχής και των χαρακτηριστικών του E.K. στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α.

Μετά την ανάλυση των δεδομένων, η ηλικία εμμηναρχής ανεδείχθη ότι σχετίζεται στατιστικά με την κλινική εγκυμοσύνη ($p = 0,0007$) και τη ζωντανή γέννηση ($p < 0,0001$) (Πίνακες 17 και 19). Οι γυναίκες που είχαν πρώιμη εμμηναρχή σε σχέση με το κατώφλι των 12 ετών (περίπου 0,8 έτη) είχαν μειωμένες πιθανότητες για κλινική κύηση (t-test $t = -3,73$ έτη, $p = 0,0002$) και ζωντανή γέννηση (t-test $t = -4,40$ έτη, $p = 0,0001$). Η κλινική εγκυμοσύνη προσδιορίστηκε σε ένα ποσοστό της τάξης του 19,84% σε περιπτώσεις με εμμηναρχή < 12 ετών και στο 35% για τις γυναίκες με εμμηναρχή ≥ 12 έτη ($p = 0,0019$), αποδεικνύοντας ότι οι γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής μεγαλύτερη των 12 ετών έχουν σχεδόν διπλή πιθανότητα για κλινική κύηση μετά από Ι.Υ.Α. (OR = 0,46) (Πίνακας 17).

Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν και για τη γέννηση ζώντος τέκνου με ποσοστό 10,87% για ηλικία εμμηναρχής < 12 ετών, 27,33% για ηλικία εμμηναρχής ≥ 12 ετών, και OR = 0,23, ($p < 0,001$) (Πίνακας 19). Μέσω της ανάλυσης με λογιστική παλινδρόμηση για την ηλικία εμμηναρχής αποδείχθηκε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η

ηλικία εμμηναρχής, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα για επιτυχή κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. με κλινική κύηση (επίπεδο συμφωνίας 51,7%, $p = 0,0003$) και ζωντανή γέννηση (επίπεδο συμμόρφωσης 56,8%, $p < 0,0001$). Στην τρέχουσα ανάλυση, η ηλικία εμμηναρχής δεν φαίνεται να επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης της αρνητικής έκβασης της αποβολής ($p = 0,344$), ακόμη και με τη δοκιμή του κατώτατου ορίου ηλικίας ($p = 0,2807$) (Πίνακας 18).

Η μέση διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου δεν επηρεάζει την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. ως προς την κλινική κύηση ($p = 0,4448$), την αποβολή εμβρύου ($p = 0,4379$) και τη γέννηση ζώντος τέκνου ($p = 0,476$), είτε με τη δοκιμή των ελάχιστων και μέγιστων τιμών, για αυτόν τον παράγοντα (Πίνακες 17-19)

A: Αριθμητικές Παραμετροι	Κλινική Κύηση (Mean±SD, N)			
	Ναι	Όχι	p	
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12.96±2.04, 130	12.26±1.65, 296	0.0007	
Μέση διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	29.52±10.84, 129	28.72±7.25, 294	0.4448	
Μέγιστη διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	30.9±15.65, 129	29.72±10.14, 294	0.4318	
Ελάχιστη διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	28.13±6.39, 129	27.71±4.81, 294	0.5077	
B: Κατηγορικές Παράμετροι	Κλινική Κύηση			
	Ναι (group, N)	Όχι (group, N)	p	OR (95% CI)
Εμμηναρχή ≥12 έτη	<12, 25 ≥12, 105	<12, 101 ≥12, 195	0.0019	0.46 (0.28- 0.76)

Πίνακας 17. Αριθμητικές και κατηγορικές παράμετροι των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου σε σχέση με τη κλινική κύηση

Α: Αριθμητικές Παραμετροί	Αποβολή Εμβρύου (Mean±SD, N)			
	Ναι	Όχι	p	
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12.3±1.77, 38	12.52±1.82, 388	0.344	
Μέση διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	28.5±4.71,38	29.06±9.15, 385	0.4379	
Μέγιστη διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	29.35±7.31, 38	30.24±12.92, 385	0.4076	
Ελάχιστη διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	27.65±2.69, 38	27.88±5.78, 385	0.5971	
Β: Κατηγορικές Παράμετροι	Αποβολή εμβρύου			
	Ναι (group, N)	Όχι (group, N)	p	OR (95% CI)
Εμμηναρχή ≥12 έτη	<12, 14 ≥12, 24	<12, 112 ≥12, 276	0.280	1.33 (0.79- 2.24)

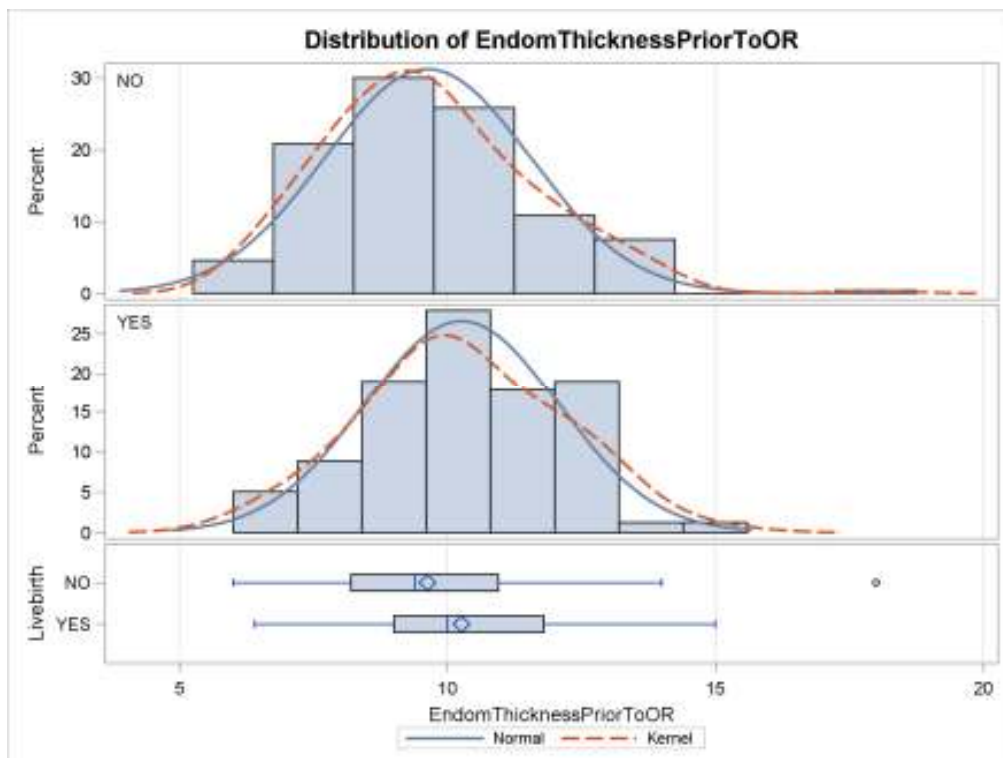
Πίνακας 18. Αριθμητικές και κατηγορικές παράμετροι των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου σε σχέση με την αποβολή εμβρύου

Α: Αριθμητικές Παραμετροί	Γέννηση ζώντος νεογνού (Mean±SD)			
	Ναι	Όχι	p	
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	13.2±1.98, 92	12.28±1.71 , 334	<.0001	
Μέση διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	29.71±12.26, 91	28.75±7.15, 332	0.476	
Μέγιστη διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	31.23±17.46, 91	29.76±10.1 4, 332	0.4442	
Ελάχιστη διάρκεια ΕΚ (ημέρες)	28.2±7.39, 91	27.74±4.63, 332	0.579	
Β: Κατηγορικές Παράμετροι	Γέννηση ζώντος νεογνού			
	Ναι (group, N)	Όχι (group,N)	p	OR (95% CI)
Εμμηναρχή ≥12 έτη	<12, 10 ≥12, 82	<12, 116 ≥12, 218	<.0001	0.23 (0.11-0.46)

Πίνακας 19. Αριθμητικές και κατηγορικές παράμετροι των χαρακτηριστικών του έμμηνου κύκλου σε σχέση με τη ζωντανή γέννηση

3.1.6. Στατιστική ανάλυση υπερηχογραφικής μέτρησης του πάχους ενδομητρίου κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α.

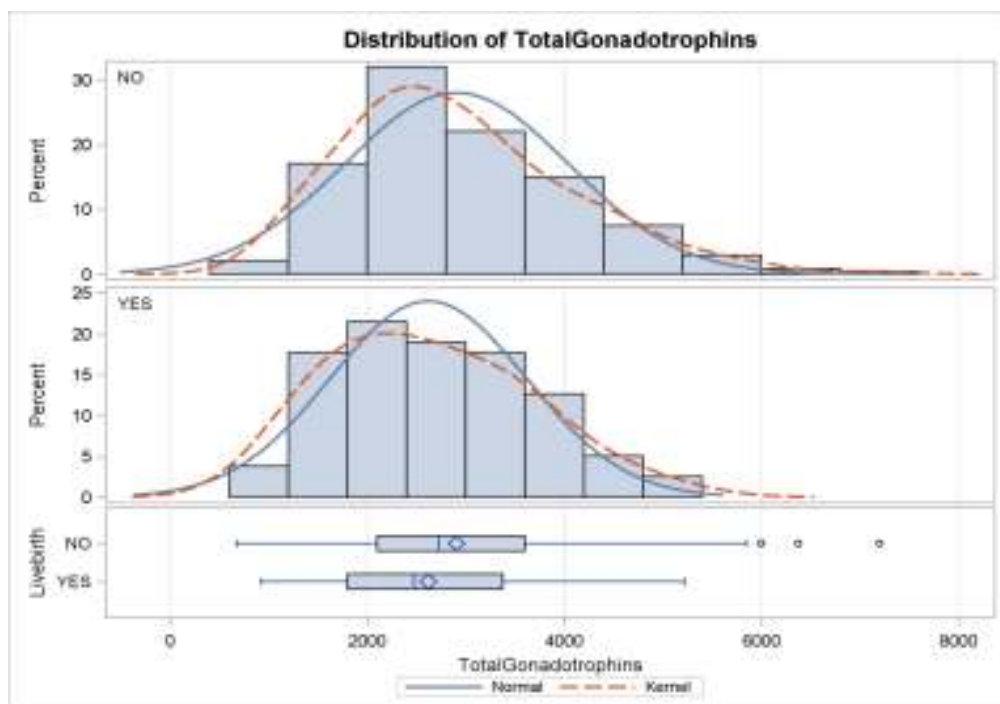
Από τα στοιχεία που συλλέχθηκαν για την παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε και ο ρόλος του πάχους του ενδομητρίου ως προς τη δεκτικότητα του και την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. Συνολικά τα διαθέσιμα στοιχεία ως προς τη μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου προέρχονταν από 319 κύκλους Ι.Υ.Α., με 79 περιστατικά που κατάληξαν σε ζωντανή γέννηση και μέση τιμή υπερηχογραφικής μέτρησης τα $10,26 \pm 1,80$ χιλιοστά, ενώ σε περιστατικά με αρνητική έκβαση (N=240) η μέση τιμή ήταν μικρότερη $9,62 \pm 1,91$ χιλιοστά, με εντοπισμένη στατιστικά σημαντική διαφορά της τάξης των 0.63 χιλιοστών (t-test, $p=0,01$). Η κατανομή των μετρήσεων του πάχους του ενδομητρίου κατά τον διενεργηθέντα κύκλο Ι.Υ.Α. και σε σχέση με την κλινική έκβασης της ζωντανής γέννησης παρουσιάζεται στην Εικόνα 23.



Εικόνα 23. Γραφική απεικόνιση της κατανομής των μετρήσεων του πάχους του ενδομητρίου σύμφωνα με την κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου

3.1.7. Στατιστική ανάλυση συνολικής δόσης γοναδοτροπινών κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α.

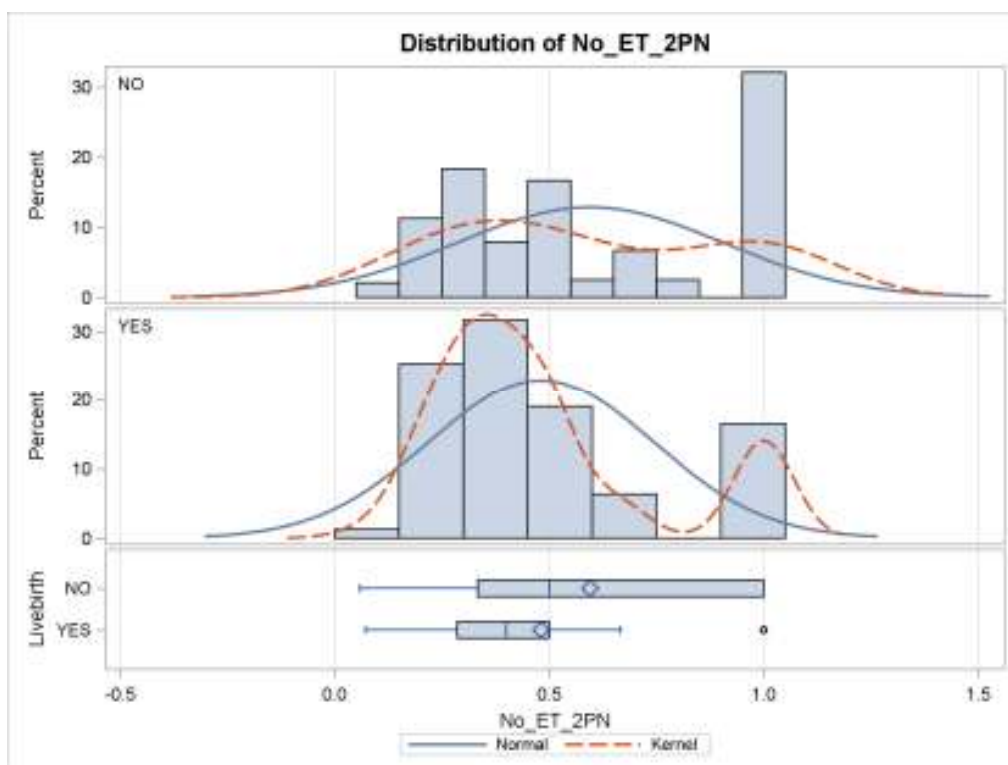
Μια από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκε ως προς την αξία της και τη στατιστική της επιρροή στο κλινικό αποτέλεσμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ήταν η συνολική δόση γοναδοτροπινών που χορηγούνται κατά ένα κύκλο με ωθητική διέγερση. Συνολικά υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για 319 κύκλους Ι.Υ.Α., καθόσον στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται και κύκλοι με εμβρυομεταφορά μετά από κρυσυντήρηση κατά την οποία δε χορηγούνται γοναδοτροπίνες πλην ορμονικών σκευασμάτων για την υποστήριξη του ενδομητρίου. Η στατιστική ανάλυση της συνολικής δόσης γοναδοτροπινών κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης, όπου 79 περιστατικά με θετική κλινική έκβαση είχαν μέση τιμή συνολικής χορήγησης γοναδοτροπινών τις 2.621 ± 997 μονάδες, ενώ στα περιστατικά με αρνητική κλινική έκβαση ($N=240$) η συνολική δόση ήταν μεγαλύτερη, 2.906 ± 1138 . Η εντοπιζόμενη διαφορά των 286 μονάδων είναι μια στατιστικά σημαντική διαφορά (t -test, $p=0,047$) και στη γραφική αναπαράσταση που ακολουθεί διαφαίνεται η κατανομή της συνολικής δόσης γοναδοτροπινών σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Γραφική απεικόνιση της κατανομής της συνολικής δόσης γοναδοτροπινών σε σχέση με τη κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α.

3.1.8. Στατιστική ανάλυση αριθμού και ποιότητας των εμβρύων μετά από Ι.Υ.Α.

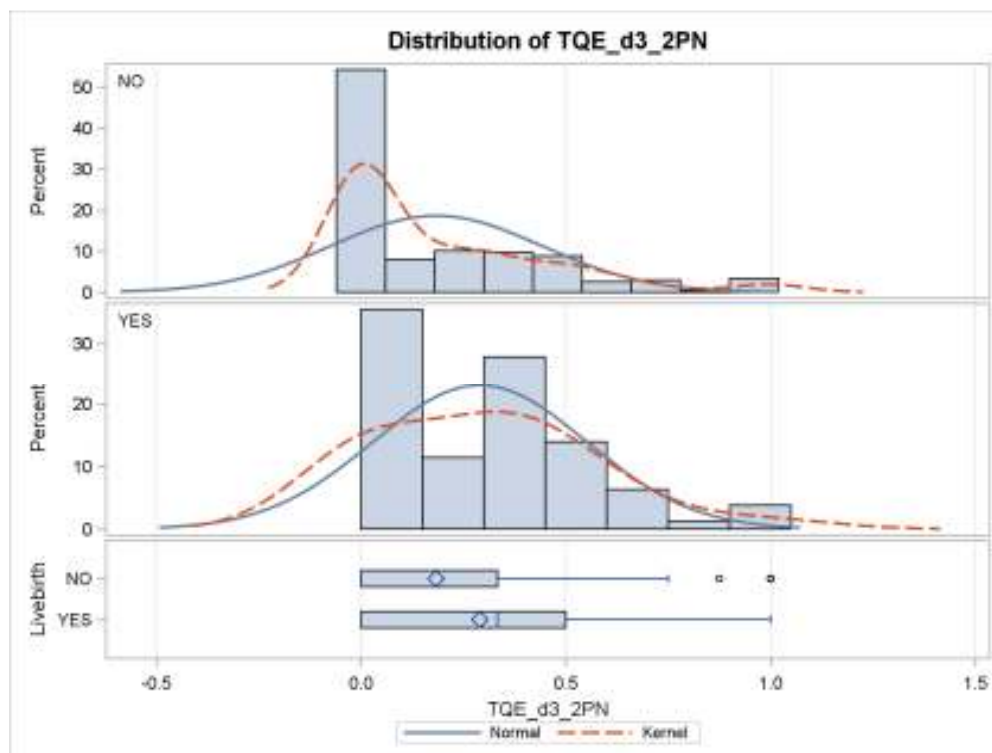
Στην παρούσα μελέτη κατεγράφησαν και εμβρυολογικές παράμετροι για τις οποίες ακολούθησε στατιστική συσχέτιση με το κλινικό αποτέλεσμα της γέννησης. Πιο συγκεκριμένα, ανάμεσα σε άλλες αναλυτικές εμβρυολογικές και εργαστηριακές παραμέτρους που αναφέρονται συνολικά για κάθε καταγεγραμμένο περιστατικό, αξιολογήθηκαν η αναλογία του αριθμού των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά σε σχέση με τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων για κάθε κύκλο Ι.Υ.Α., το ποσοστό εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3^η ημέρα της εργαστηριακής τους ανάπτυξης και ο λόγος των εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3^η ημέρα, προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων κάθε κύκλου. Οι τρεις αυτές παράμετροι παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα ως προς το κλινικό αποτέλεσμα της ζωντανής γέννησης.



Εικόνα 25. Γραφική απεικόνιση της κατανομής του λόγου των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των εμβρυων που προέκυψαν μετά από Ι.Υ.Α. στο συγκεκριμένο κύκλο και σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης

Συγκεκριμένα βρέθηκε πως για τις γυναίκες με ζωντανή γέννηση μετά από Ι.Υ.Α. (N=79), ο λόγος των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς τα συνολικά διαθέσιμα έμβρυα (No of ET/No of 2PN) ήταν $0,48 \pm 0,26$, ενώ για τα ζευγάρια με αρνητική κλινική έκβαση (N=240) η μέση τιμή του λόγου ήταν $0,60 \pm 0,31$, αναδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική διαφορά της τάξης του 0,11 ($p=0,0035$) (Εικόνα 25).

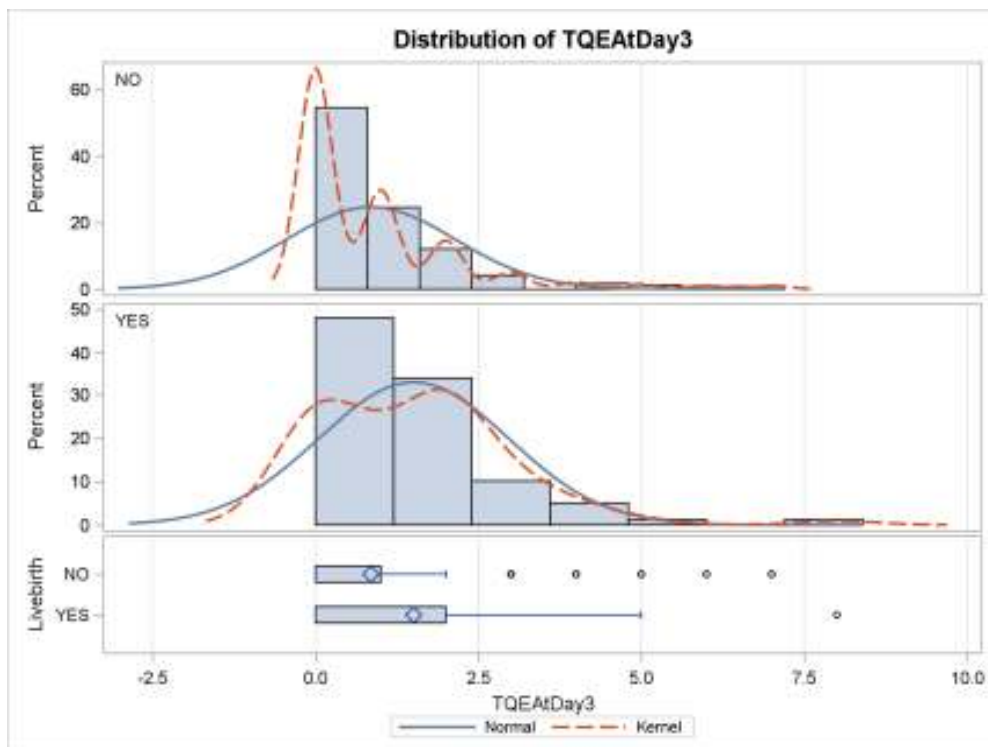
Αναφορικά με το λόγο του αριθμού εμβρύων άριστης ποιότητας κατά τη 3^η ημέρα ανάπτυξης σε σχέση με τον συνολικό αριθμό των διαθέσιμων εμβρύων μετά από εργαστηριακή γονιμοποίηση και ανά υπογόνιμο ζευγάρι και μοναδικό κύκλο (No of TQE d3/No of 2PN) για τα ζευγάρια τα οποία οδηγήθηκαν σε ζωντανή γέννηση (N=79) η μέση τιμή του λόγου ήταν $0,29 \pm 0,26$, ενώ για τα περιστατικά με αρνητική κλινική έκβαση (N=238) η μέση τιμή του λόγου ήταν γυναίκες $0,18 \pm 0,26$, και η παρατηρούμενη διαφορά της τάξης του 0,11 επέδειξε στατιστική σημαντικότητα ($p=0.0016$) (Εικόνα 26).



Εικόνα 26. Γραφική απεικόνιση της κατανομής του λόγου των εμβρύων άριστης ποιότητας προς τον αριθμό των συνολικών διαθέσιμων εμβρύων ανά κύκλο Ι.Υ.Α., σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης

Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκε και απευθείας ο συνολικός αριθμός εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3^η ημέρα εμβρυϊκής ανάπτυξης ως προς τη στατιστική του επιρροή στο κλινικό αποτέλεσμα της γέννησης ζώντος τέκνου. Για αυτή τη σχέση

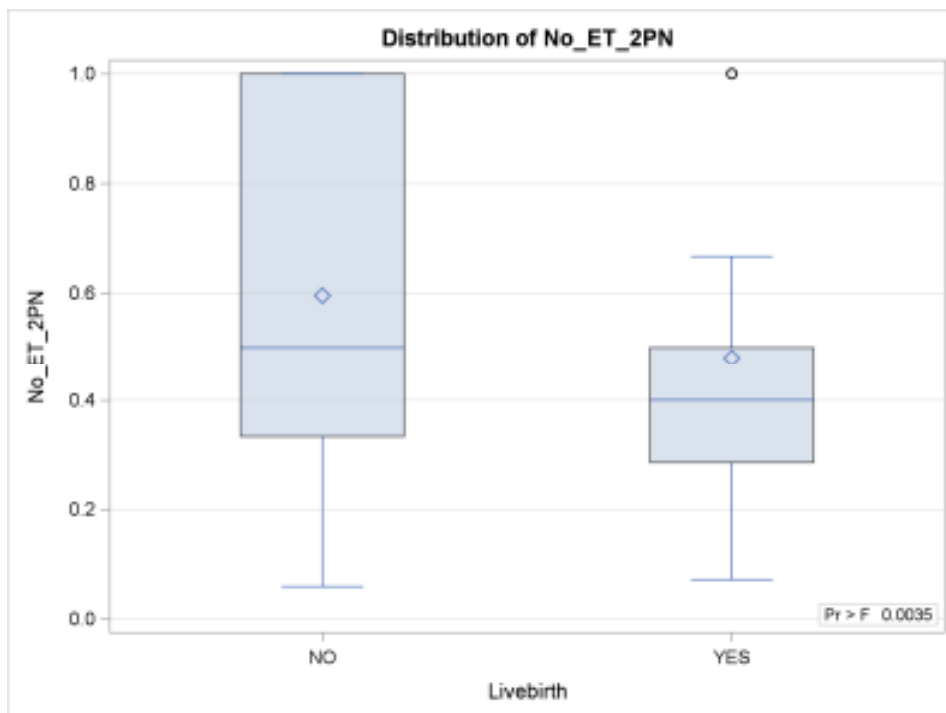
διαπιστώθηκε ότι για τα περιστατικά με ζωντανή γέννηση (N=79) ο μέσος αριθμός των εμβρύων άριστης ποιότητας ήταν $1,51 \pm 1,46$, ενώ στους υπολειπόμενους κύκλους (N=238) με αρνητική κλινική έκβαση ο μέσος αριθμός άριστων ποιοτικά εμβρύων ήταν $0,85 \pm 1,29$. Η διαφορά που διαπιστώνεται στις μέσες τιμές είναι της τάξης του 0,66 με στατιστική σημαντικότητα ($p=0,0002$). Στην Εικόνα 27 παρουσιάζεται η κατανομή του αριθμού εμβρύων άριστης ποιότητας σε σχέση με την κλινική έκβαση ζωντανής γέννησης.



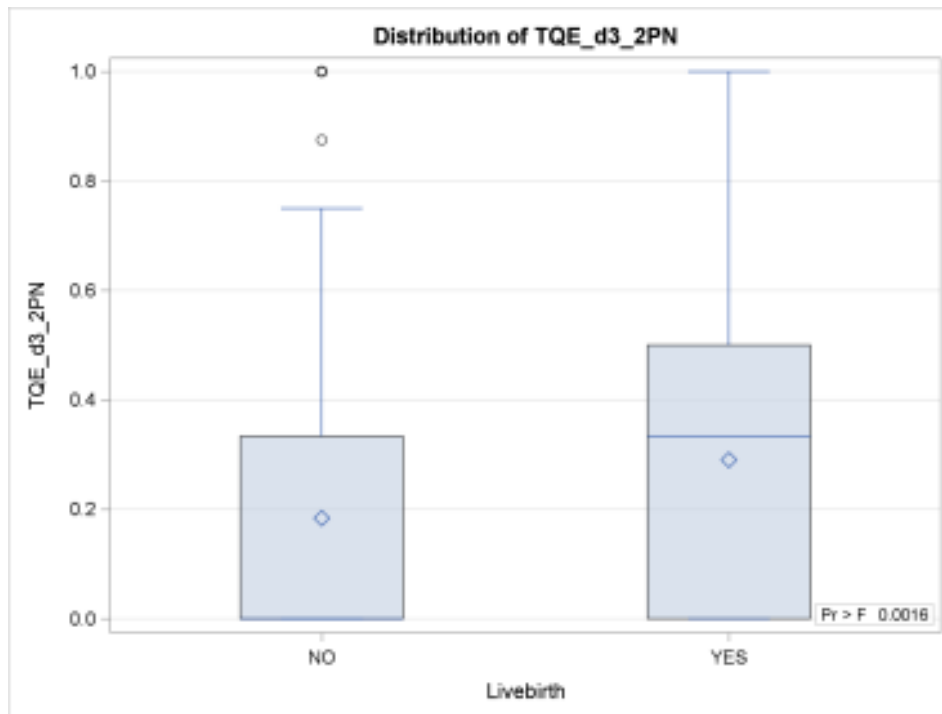
Εικόνα 27. Γραφική απεικόνιση της κατανομής του αριθμού εμβρυων άριστης ποιότητας ανά κύκλο Ι.Υ.Α. σε σχέση με την κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου

Δεδομένου ότι οι μελετώμενες παράμετροι, δηλαδή ο αριθμός εμβρύων άριστης ποιότητας, ο λόγος του αριθμού άριστων εμβρύων προς τον συνολικό αριθμό εμβρύων και ο λόγος των εμβρύων που μεταφέρθηκαν προς το συνολικό αριθμό εμβρύων, ενδέχεται να θεωρηθούν ως μη κανονικές παράμετροι και για να καθοριστεί κατά πόσο συνεισφέρουν στη μεταβλητότητα της κλινικής έκβασης με τη γέννηση ζώντος τέκνου, πραγματοποιήθηκαν επιπρόσθετες μη παραμετρικές στατιστικές δοκιμασίες και συγκεκριμένα η ανάλυση διασποράς - δοκιμασία

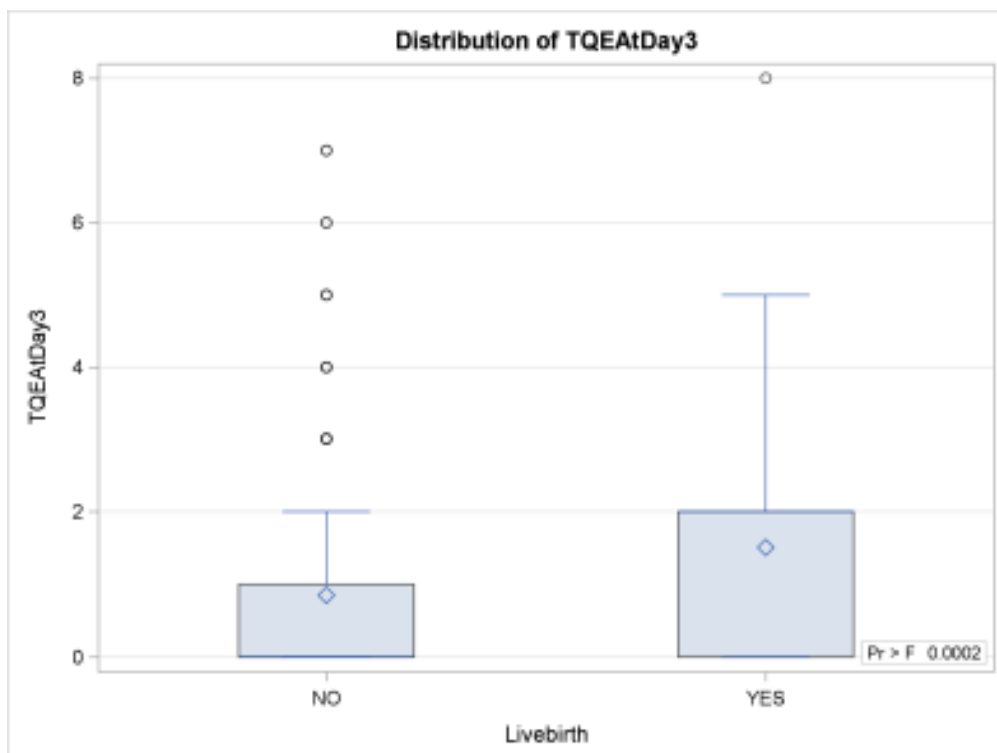
ANOVA και η δοκιμασία Kruskal-Wallis. Η ανάλυση απέδειξε ότι για τους τρεις μελετώμενους παράγοντες προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά: “No of ET/No of 2PN” (p-ANOVA=0,0035, p-Kruskal-Wallis=0,0074), “No of TQE d3/No of 2PN” (p-ANOVA=0,0035, p-Kruskal-Wallis=0,0074) και “TQE at d3” (p-ANOVA=0,0002, p-Kruskal-Wallis<0,0001). Η κατανομή έκαστου παράγοντα σε σχέση με την κλινική έκβαση ζωντανής γέννησης, μετά από την επιπρόσθετη στατιστική ανάλυση με τη δοκιμασία ANOVA, παρουσιάζεται αντιστοίχως στα γραφήματα Box and Whisker που ακολουθούν (Εικόνα 28, 29 και 30).



Εικόνα 28. Γραφική απεικόνιση δοκιμασίας ANOVA (Box and Whisker plot) της κατανομής του λόγου των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των εμβρυων, σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης



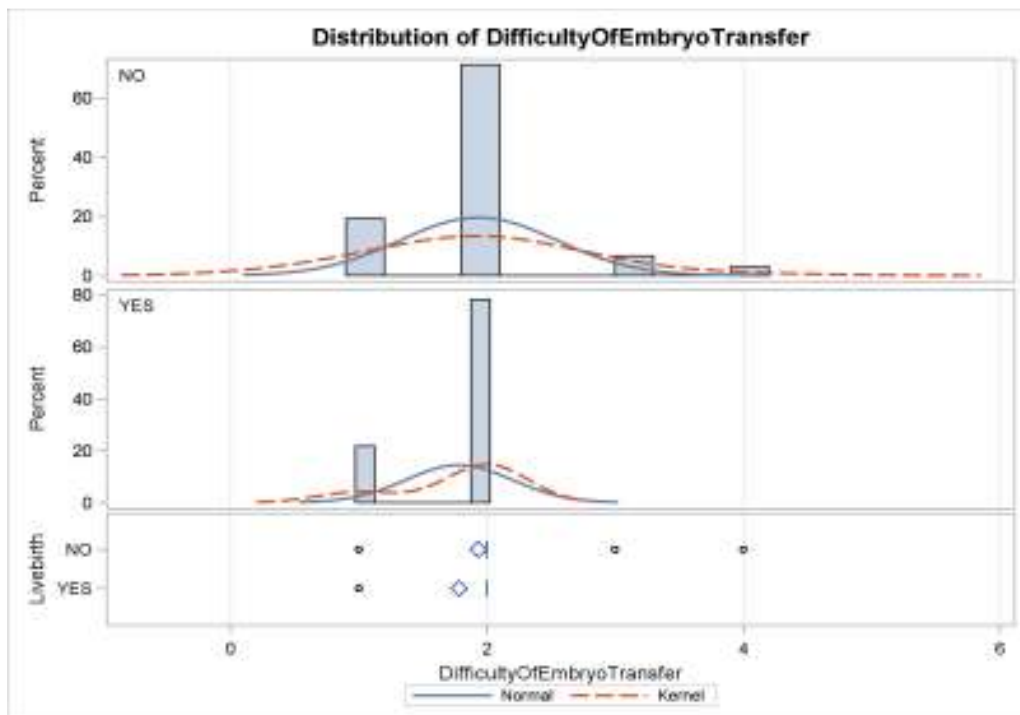
Εικόνα 29. Γραφική απεικόνιση δοκιμασίας ANOVA (Box and Whisker plot) της κατανομής του λόγου άριστων εμβρύων προς το συνολικό αριθμό των εμβρυων, σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης



Εικόνα 30. Γραφική απεικόνιση δοκιμασίας ANOVA (Box and Whisker plot) της κατανομής του αριθμού εμβρύων άριστης ποιότητας, σε σχέση με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης

3.1.9. Στατιστική ανάλυση της τεχνικής δυσκολίας κατά τη μεταφορά εμβρύων

Η διαπίστωση τεχνικής δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά, όπως στην προσπέλαση του καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο ή δυσκολία που δύναται να προκύψει είτε εμβρυολογικά – κατά την εισαγωγή των εμβρύων στο καθετήρα- είτε σε άλλες πτυχές όπως στην απεικόνιση κατά την υπερηχογραφική καθοδήγηση, είναι μια παράμετρος που καταγράφεται συστηματικά και βαθμονομημένα (κλίμακα 1-4, με το 4 να αντικατοπτρίζει το μεγαλύτερο βαθμό δυσκολίας) στην πλειοψηφία των Μ.Ι.Υ.Α. ώστε να προσαρτάται σε κάθε κύκλο η αρτιότητα των διαδικασιών. Η διαπίστωση τεχνικής δυσκολίας αξιολογήθηκε κατά την ανάλυση των παραμέτρων ως ένας στατιστικά σημαντικός παράγοντας με ρόλο στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. και συγκεκριμένα στα περιστατικά όπου καταγράφηκε γέννηση ζώντος τέκνου (N=92) η μέση δυσκολία ήταν $1,78 \pm 0,41$, ενώ στα ζευγάρια με αρνητική κλινική έκβαση (N=333) η μέση δυσκολία ήταν $1,93 \pm 0,61$. Η διαφορά παρότι μικρή της τάξεως του 0,15, εμφανίζει στατιστική σημαντικότητα ($p=0,026$). Ακολουθεί γραφική αναπαράσταση της κατανομής της μέσης τιμής δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά (Εικόνα 31).



Εικόνα 31. Γραφική απεικόνιση της κατανομής της μέσης δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά, σε σχέση με την κλινική έκβαση ζωντανής γέννησης

Όπως και για τις εμβρυολογικές παραμέτρους που αναλύθηκαν παραπάνω, η τεχνική δυσκολία κατά τη διαδικασία εμβρυομεταφοράς ενδέχεται να θεωρηθεί μη κανονική, συνεπώς πραγματοποιήθηκαν και μη παραμετρικές δοκιμασίες (ANOVA & Kruskal-Wallis), όπου και με αυτές τις δοκιμασίες επιβεβαιώθηκε η στατιστική σημασία των ανωτέρω ευρημάτων (p -ANOVA=0,026, p -Kruskal-Wallis=0,048).

3.1.10. Στατιστική ανάλυση της δυσπαρεύνιας κατά τη σεξουαλική επαφή

Ο πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή συχνά συνδέεται με παθολογίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και κυρίως με την ύπαρξη ενδομητρίωσης που δύναται να επηρεάσει την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. Προκειμένου να αναλυθεί ο ρόλος της δυσπαρεύνιας στο αποτέλεσμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, εφαρμόστηκε στα διαθέσιμα δεδομένα η δοκιμασία χ^2 , με τα αποτελέσματα να συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 20). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,0016$) στην κλινική έκβαση ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. μεταξύ των γυναικών που βιώνουν κάποια μορφή δυσπαρεύνιας και των γυναικών που δεν διαπιστώνουν κάποια ενόχληση κατά τη φυσιολογική σεξουαλική επαφή. Πρακτικά, διαπιστώθηκε ότι από το συνολικό αριθμό των περιστατικών με θετική κλινική έκβαση με ζωντανή γέννηση μόνον το 10,87% αντιστοιχεί στις γυναίκες με δυσπαρεύνια, ενώ για τις γυναίκες που δεν ανέφεραν ενόχληση κατά τη σεξουαλική επαφή το ποσοστό αυτό ήταν 89,13%. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η δυσπαρεύνια σχετίζεται με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης, σε ένα ασφυκτικά μικρό ποσοστό αναφερόμενων περιστατικών με δυσπαρεύνια σε σχέση με το γενικό σύνολο (OR=3,9512 CI=1,5914-9,8101), ενώ αξιοσημείωτο είναι ότι στο γενικό σύνολο το 50% των γυναικών που ανέφεραν δυσπαρεύνια κατέληξε σε γέννηση ζώντος τέκνου έναντι του 20,2% που είχε αρνητική έκβαση για αυτή την κλινική παράμετρο.

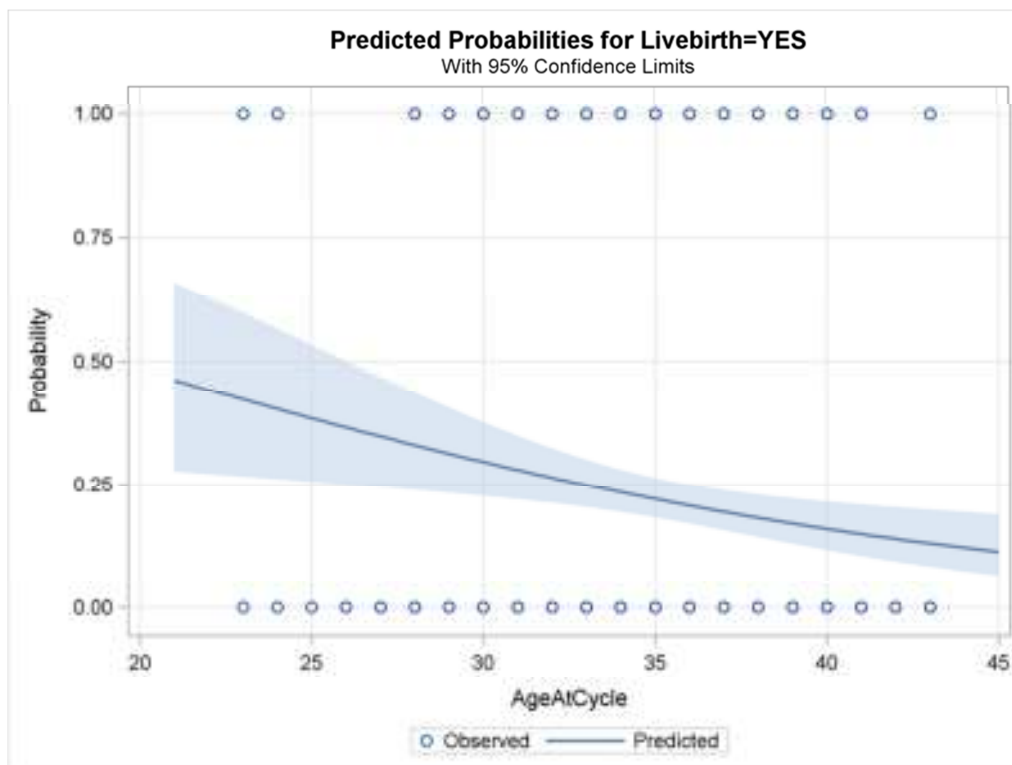
Γέννηση ζώντος τέκνου	Δυσπαρεύνια		
	OXI	NAI	Σύνολο
OXI	324	10	334
	76,06	2,35	78,40
	97,01	2,99	
	79,80	50,00	
NAI	82	10	92
	19,25	2,35	21,60
	89,13	10,87	
	20,20	50,00	
Σύνολο	406	20	426
	95,31	4,69	100,00

Πίνακας 20. Διασταύρωση της κλινικής έκβασης με γέννηση ζώντος τέκνου με την ύπαρξη δυσπαρεύνιας κατά τη σεξουαλική επαφή

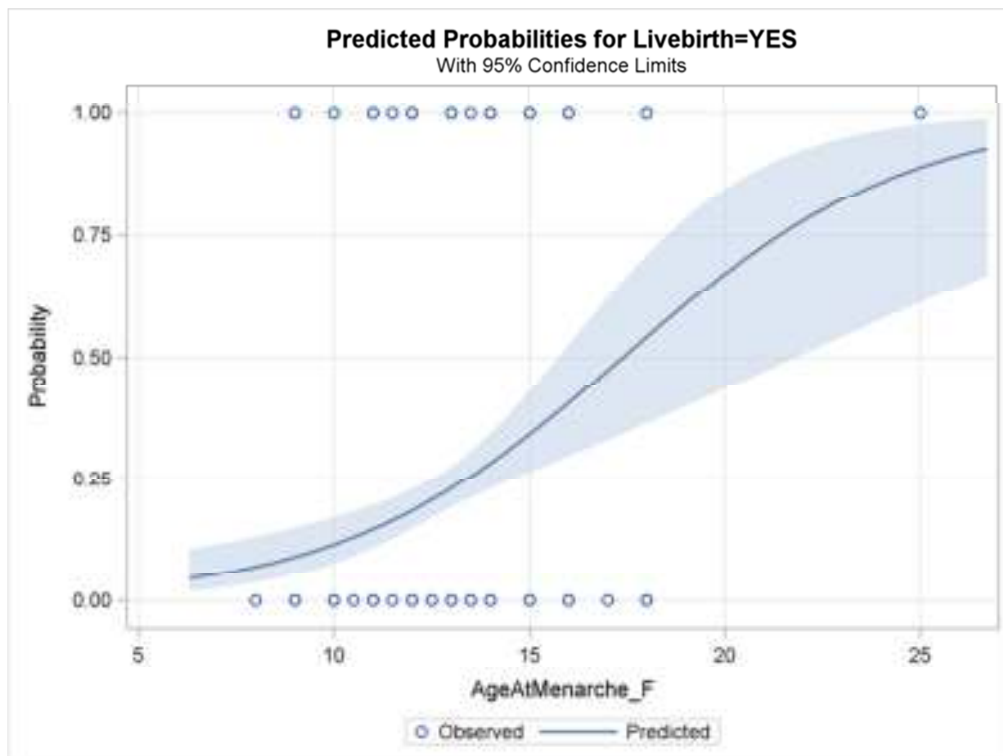
3.1.11. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της γέννησης ζώντος τέκνου κατά την Ι.Υ.Α.

Προκειμένου να μελετηθούν καλύτερα οι παράμετροι που ανέδειξαν στατιστική σημαντικότητα ως προς την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α., εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση στις εν λόγω παραμέτρους για τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης της ζωντανής γέννησης κατά τις διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που χρησιμοποιεί την ηλικία των γυναικών κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α., (Εικόνα 32) ανέδειξε επίπεδο σύγκλισης 56,6% και απέδειξε ότι καθώς η ηλικία των γυναικών αυξάνεται, η πιθανότητα γέννησης ζώντος τέκνου μειώνεται ($p = 0,0049 < 0,05$). Αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας την ηλικία εμμηναρχής στο μοντέλο πρόβλεψης και με επίπεδο σύγκλισης 56,8%, αποδείχθηκε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της πρώτης εμφάνισης της έμμηνου ρύσης, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα μια επιτυχούς κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με τη γέννηση ζώντος τέκνου ($p < .0001$) (Εικόνα 33). Το μοντέλο πρόβλεψης που κατασκευάστηκε για τη μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου επιβεβαιώνει το εύρημα ότι οι μεγαλύτερες μετρήσεις αποδίδουν και αυξημένες πιθανότητες για θετική κλινική έκβαση κατά την Ι.Υ.Α., με όρια εμπιστοσύνης 95% (Εικόνα 34).

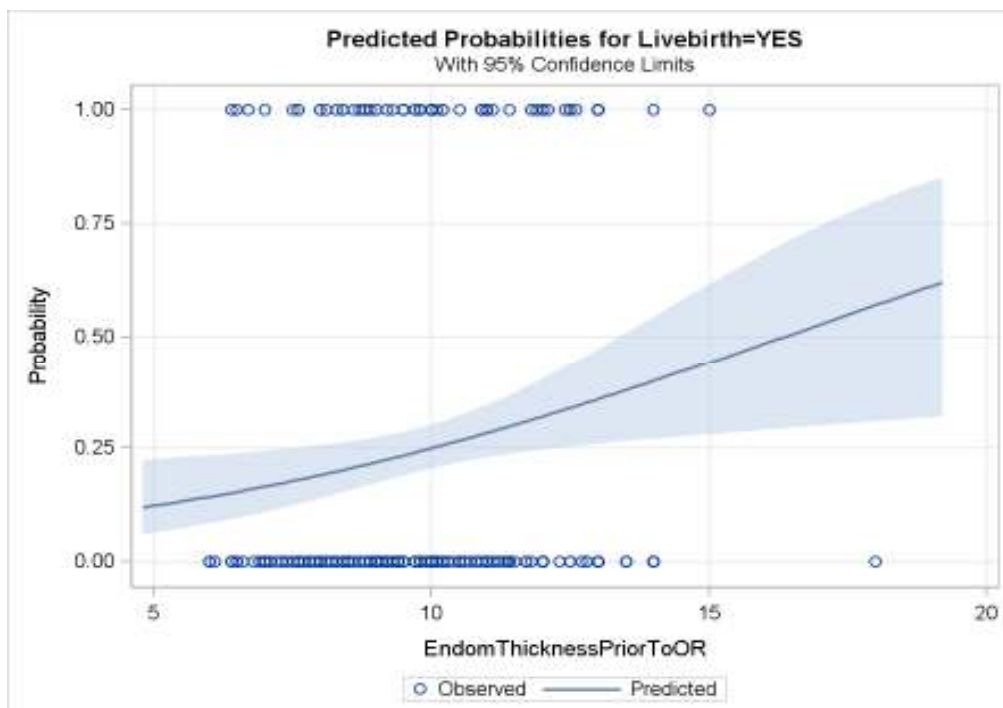
Αντίστοιχα με τις προηγούμενες παραμέτρους στην Εικόνα 35 αποδίδεται το μοντέλο πρόβλεψης που φέρει ως μεταβλητή την συνολική χορηγούμενη δόση γοναδοτροπινών ως προς την κλινική έκβαση Ι.Υ.Α., όπου σε μια θεωρητικά ολοένα αυξανόμενη δόση, οι πιθανότητες ζωντανής γέννησης μειώνονται. Ο λόγος του αριθμού των μεταφερόμενων εμβρύων στο ενδομήτριο, προς τον αριθμό των συνολικών εμβρύων που προέκυψαν από τον κύκλο, παρουσιάζει ως αναμένονταν μεγαλύτερες πιθανότητες θετικής κλινικής έκβασης με μεγαλύτερο αριθμό διαθέσιμων εμβρύων, ενώ όσο συγκλίνει προς τη μονάδα, δηλαδή ο αυξημένος λόγος με τη μεταφορά των συνολικών εμβρύων που προέκυψαν από τον κύκλο, οι πιθανότητες μειώνονται (Εικόνα 36).



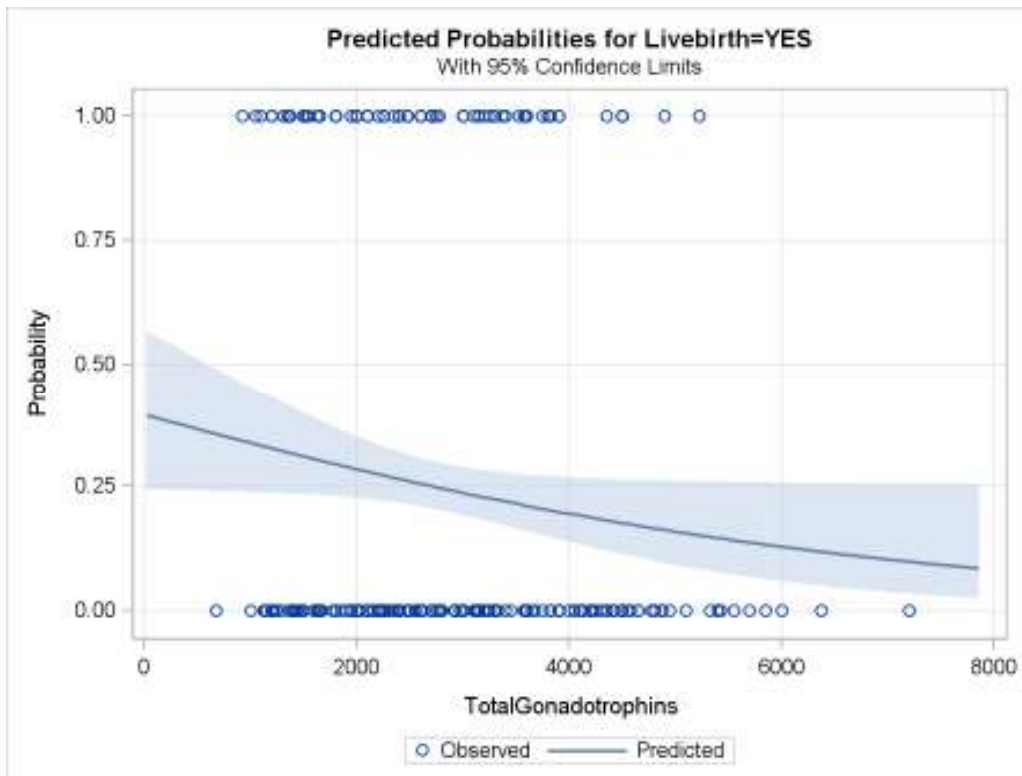
Εικόνα 32. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με ζωντανή γέννηση σε σχέση με την ηλικία της γυναίκας στον κύκλο



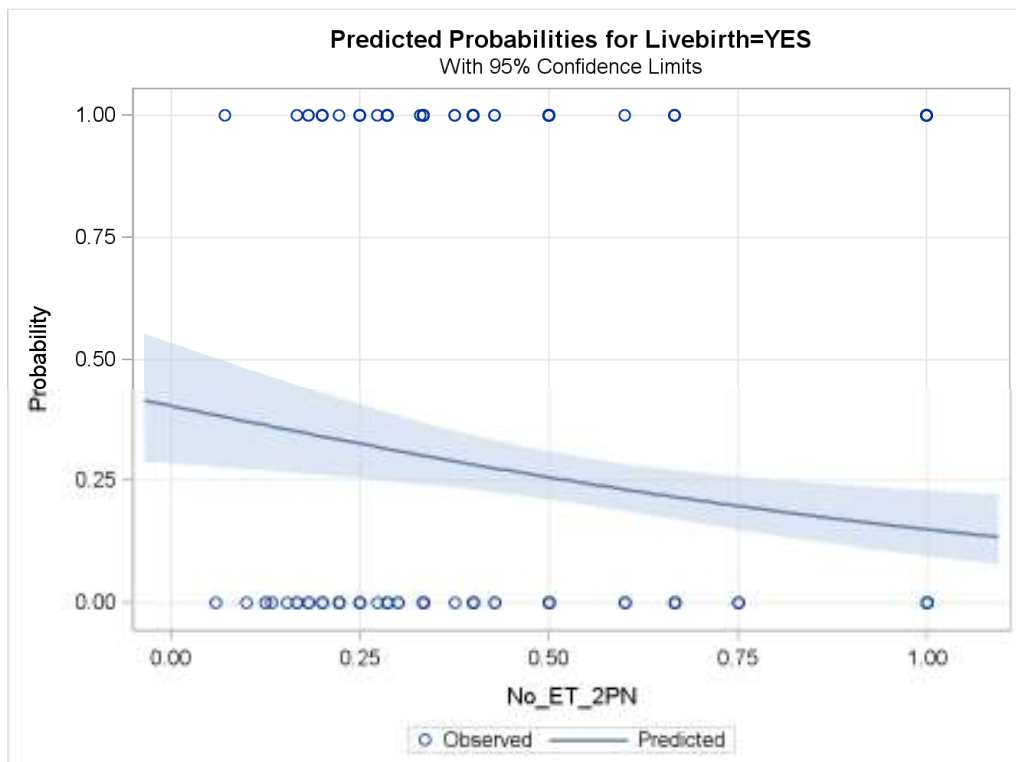
Εικόνα 33. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με ζωντανή γέννηση σε σχέση με την ηλικία εμμηναρχής



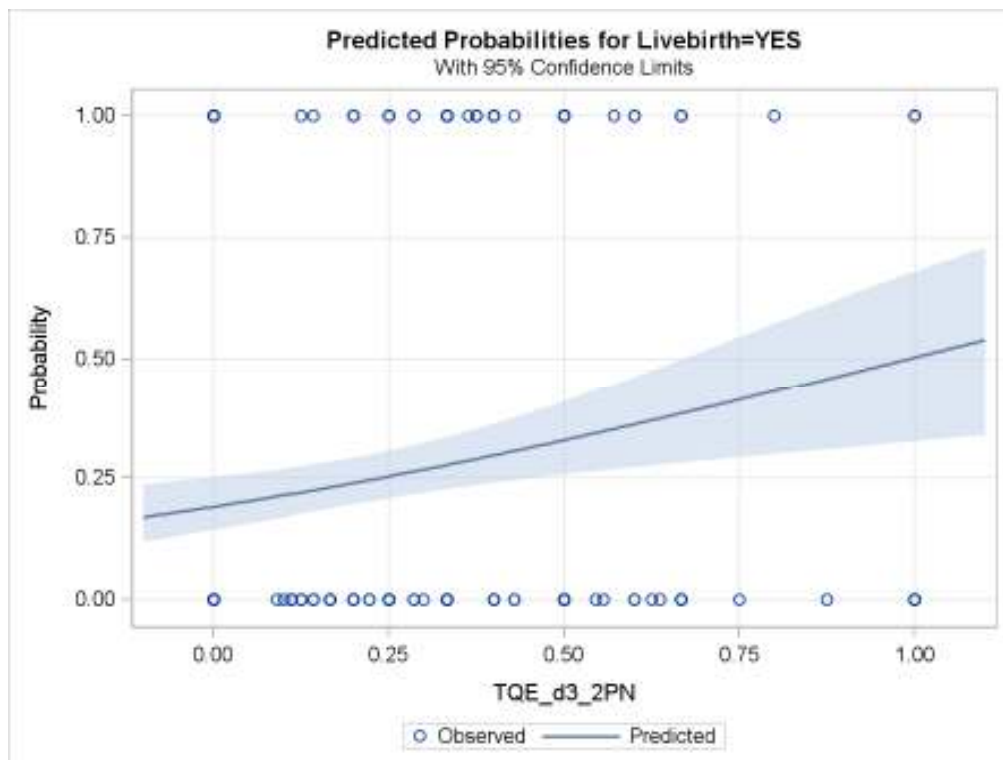
Εικόνα 34. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με ζωντανή γέννηση σε σχέση με την υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου



Εικόνα 35. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με τη συνολική δόση γοναδοτροπινών που χορηγήθηκε κατά τον κύκλο ωθηκικής διέγερσης



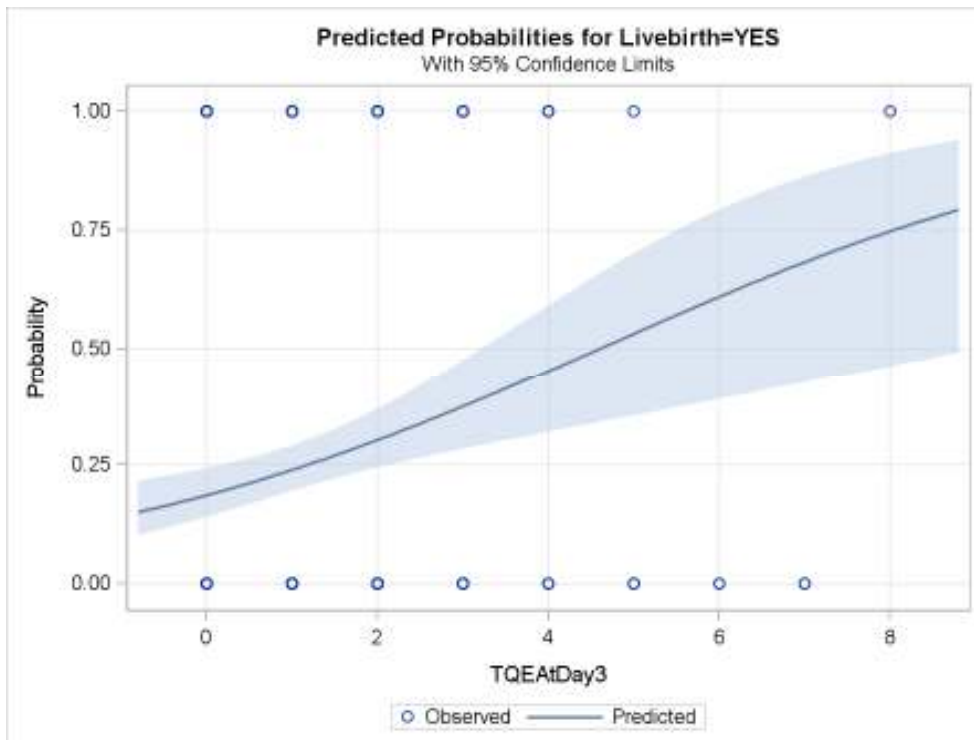
Εικόνα 36. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με την αναλογία των εμβρύων προς εμβρυομεταφορά προς το συνολικό αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων του κύκλου Ι.Υ.Α.



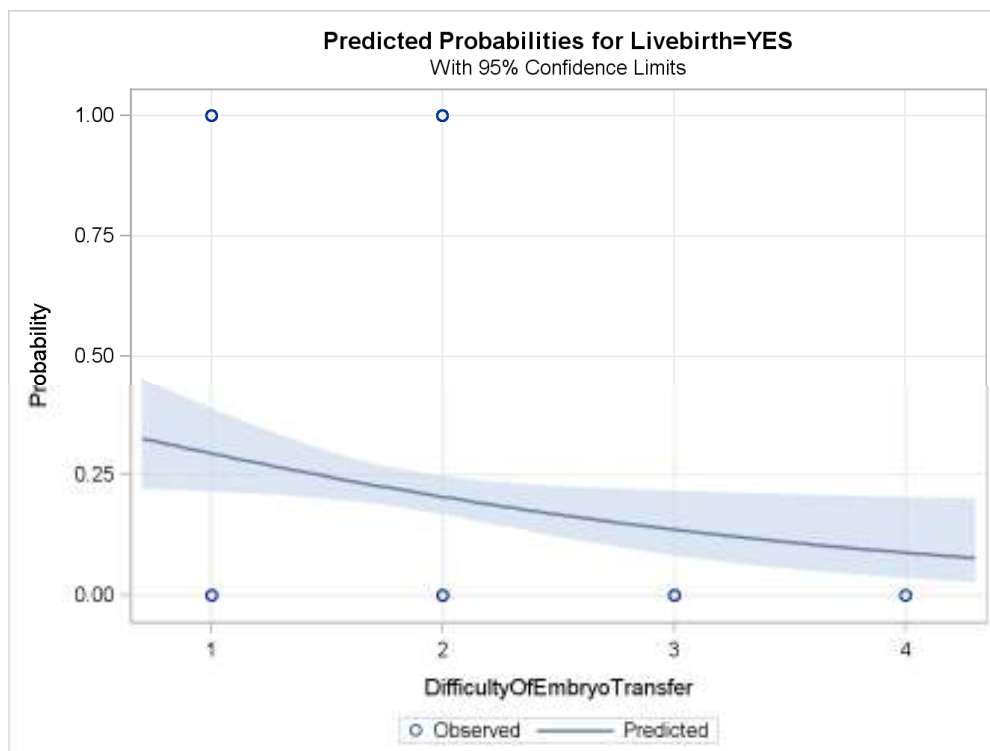
Εικόνα 37. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με τον αριθμό έμβρυων άριστης ποιότητας κατά τη 3^η ημέρα ανάπτυξης ως προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α.

Ο αριθμός των εμβρύων άριστης ποιότητας ως προς το συνολικό αριθμό των εμβρύων που προέκυψαν από έναν μοναδικό κύκλο διέγερσης, αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος τέκνου και αντιθέτως με το προηγούμενο αποτέλεσμα, το κλάσμα αυτό όσο συγκλίνει προς τη μονάδα, τότε αυξάνονται δραματικά οι πιθανότητες για μια θετική τελική κλινική έκβαση (Εικόνα 37), για παράδειγμα για τιμή 1 η πιθανότητα επιτυχούς αποτελέσματος είναι 50% ενώ για τιμή 0,25 η πιθανότητα μειώνεται σε 25%.

Παρομοίως, ο αριθμός εμβρύων άριστης ποιότητας σε έναν κύκλο Ι.Υ.Α. σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα μια επιτυχούς κλινικής έκβασης και αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος τέκνου (Εικόνα 38). Ο αυξανόμενος βαθμός της κλίμακας δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά δυσχεραίνει σύμφωνα με το μοντέλο πρόβλεψης την πιθανότητα για θετική κλινική έκβαση, με την παρατηρούμενη μεγαλύτερη τιμή δυσκολίας να προβλέπει δραματικά μειωμένα αποτελέσματα επιτυχίας στην κλινική έκβαση Ι.Υ.Α. (Εικόνα 39).



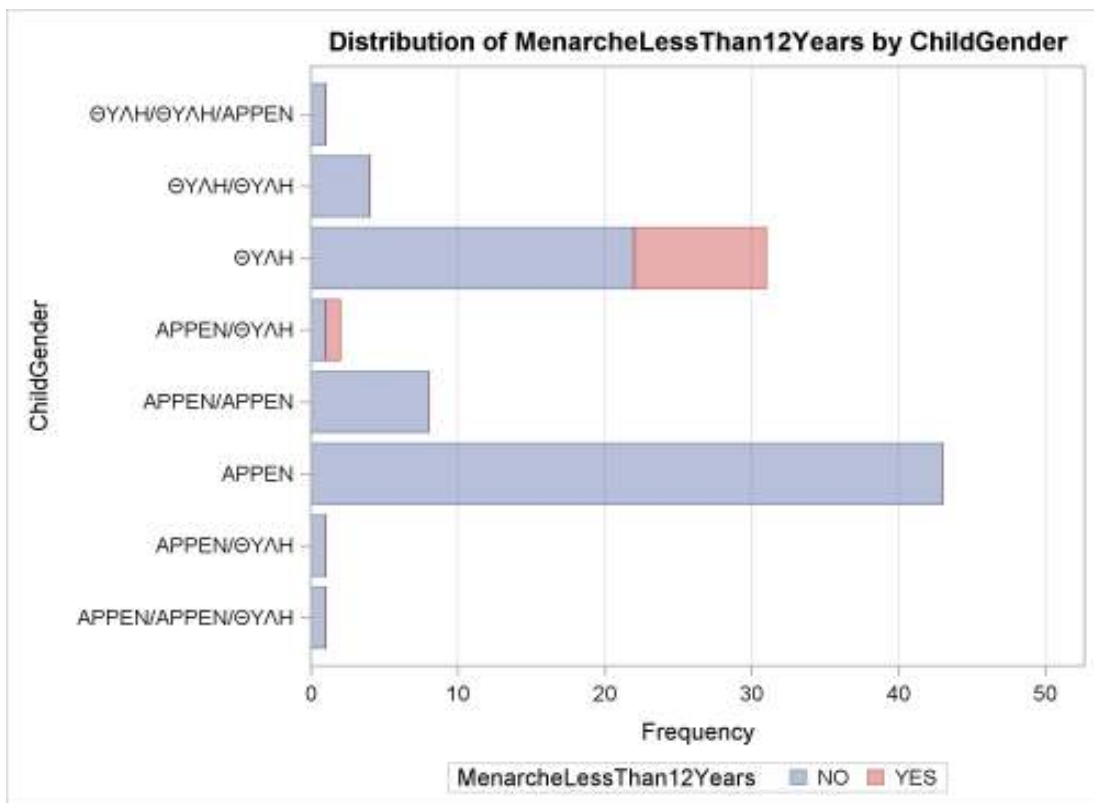
Εικόνα 38. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. σε σχέση με τον αριθμό έμβρυων άριστης ποιότητας κατά τη 3^η ημέρα ανάπτυξης κατά τον κύκλο Ι.Υ.Α.



Εικόνα 39. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. σε σχέση με την ύπαρξη τεχνικής δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά

3.1.12. Αποτελέσματα συσχέτισμού φύλλου και ηλικίας εμμηναρχής στους κύκλους με θετική κλινική έκβαση

Στο προκαθορισμένο σύνολο των κύκλων που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, 92 κλινικές κήσεις προχώρησαν σε γέννηση ζώντος τέκνου ή τέκνων μετά από Ι.Υ.Α., με συνολικά 74 μονήρεις κήσεις και 18 πολύδυμες (Εικόνα 40). Στο πληθυσμό των γυναικών (N=10) με ηλικία εμμηναρχής <12 ετών, προέκυψαν γεννήσεις 9 θηλέων και 1 γέννηση μετά από πολύδυμη κήση, με ένα νεογνό άρρεν και μια θύλη. Από τις 82 γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής ≥12 ετών προέκυψαν 43 άρρενες, 22 θήλεις με συνολικά 17 δίδυμες ή τρίδυμες κήσεις και γεννήσεις. Στο συνολικό δείγμα των γεννήσεων και όπως προκύπτει από τη στατιστική ανάλυση, στις γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής μικρότερη των 12 ετών, το ποσοστό των θηλέων έναντι των αρρένων ήταν μεγαλύτερο σε σχέση την αντίστοιχη σύγκριση στην ομάδα των γυναικών με ηλικία εμμηναρχής από 12 και πλέον έτη (χ^2 , $p = 0.0074$). Αναλύοντας μόνον τις μονήρεις κήσεις, ο λόγος του φύλου (άρρεν/θύλη) είναι 0 για γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής <12 ετών και 1,95 για γυναίκες με πρώτη έμμηνο ρύση ≥12 ετή (χ^2 , $p = 0,0002$).



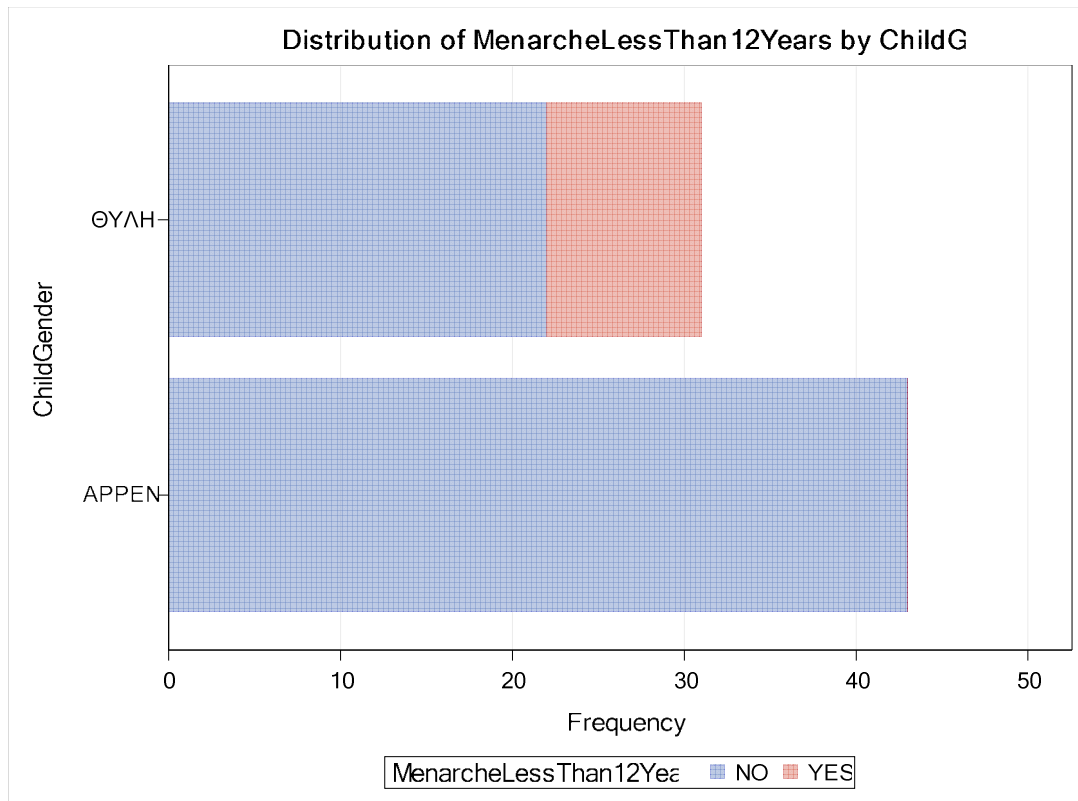
Εικόνα 40. Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα κατανομής των συνολικών γεννήσεων ζώντος νεογνού ανά φύλο, συμπεριλαμβάνοντας και τις πολύδυμες κήσεις, με βάση την ηλικία εμμηναρχής

Ηλικία Εμμηναρχής <12 έτη	ΦΥΛΟ ΝΕΟΓΝΟΥ		
	ΑΡΡΕΝ	ΘΥΛΗ	ΣΥΝΟΛΟ
Συχνότητα Ποσοστό Pct Σειράς Pct Στήλης			
ΟΧΙ	43	22	65
	58,11	29,73	87,84
	66,15	33,85	
	100,00	70,97	
ΝΑΙ	0	9	9
	0,00	12,16	12,16
	0,00	100,00	
	0,00	29,03	
ΣΥΝΟΛΟ	43	31	74
	58,11	41,89	100,00

Πίνακας 21. Διασταύρωση της ηλικίας εμμηναρχής, με κατώφλι τα 12 έτη σε σχέση με το φύλο του νεογνού

Στο Πίνακα 21 παρουσιάζεται η ανάλυση των στοιχείων απομονώνοντας τις μονήρεις κυήσεις από τις συνολικές γεννήσεις ζώντων νεογνών μετά από Ι.Υ.Α. Κάθε κελί περιέχει: α) τον αριθμό των περιπτώσεων, β) το ποσοστό των περιπτώσεων στο συνολικό πληθυσμό, γ) το ποσοστό στη σειρά, δηλαδή στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα εμμηναρχής και δ) το ποσοστό των περιπτώσεων στη στήλη, δηλαδή στην ομαδοποίηση ανά φύλο του νεογνού. Στη συνέχεια ακολουθεί γραφική απεικόνιση της κατανομής του πληθυσμού νεογνών που προέκυψαν από μονήρεις κυήσεις μετά από Ι.Υ.Α. με βάση το φύλο και την ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών κατά την έναρξη της έμμηνου ρύσης, συσχετισμένο με την κλινική έκβαση της ζωντανής γέννησης (Εικόνα 40).

Στην ομάδα των ζωντανών γεννήσεων μετά από Ι.Υ.Α. και απομονώνοντας μόνον τις μονήρεις κυήσεις, το ποσοστό των θηλέων έναντι των αρρένων ήταν μεγαλύτερο στις γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής μικρότερη των 12 ετών, σε σχέση την αντίστοιχη σύγκριση στην ομάδα των γυναικών με ηλικία εμμηναρχής από 12 και πλέον έτη η συντριπτική πλειοψηφία ήταν αρρενες (χ^2 , $p = 0,0002$).



Εικόνα 41. Γραφική απεικόνιση- ραβδόγραμμα κατανομής των γεννήσεων ζώντος νεογνού ανά φύλο σε μονήρεις κησείς, με βάση την ηλικία εμμηναρχής

3.1.13. Αποτελέσματα απόδοσης του Τ.Ν.Δ. με βάση τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους

Η αρχική εκπαίδευση του Τ.Ν.Δ. όσο και οι πραγματοποιηθείσες δοκιμές απόδοσης και αξιοπιστίας, περιλάμβαναν ως εισροές τις παραμέτρους που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές από το σύνολο των καταγεγραμμένων πληροφοριών στον πληθυσμό των κύκλων που μελετήθηκαν με βάση τα κριτήρια καταλληλότητας και αποκλεισμού και σχετίζονταν με τη ζωντανή γέννηση, συγκεκριμένα:

1. Ηλικία γυναίκας κατά τη διενέργεια του κύκλου Ι.Υ.Α.
2. Ηλιακή ομάδα γυναικών (≤ 35 , 36-40 και >40)
3. Δυσπαρεύνια κατά τη σεξουαλική επαφή
4. Διενέργεια «φρέσκου» κύκλου Ι.Υ.Α. ή κύκλου εμβρυομεταφοράς μετά από κρυοσυντήρηση
5. Συνολική δόση γοναδοτροπινών κατά τον κύκλο ωοθηκικής διέγερσης
6. Μέτρηση πάχους ενδομητρίου πριν από την ανάκτηση των ωαρίων

7. Αριθμός εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3^η ημέρα εμβρυικής ανάπτυξης στο εργαστήριο
8. Ο λόγος του αριθμού εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3^η ημέρα ανάπτυξης προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων
9. Ο λόγος των εμβρύων που μεταφέρθηκαν στο ενδομήτριο προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων
10. Ηλικία εμμηναρχής
11. Ηλικία εμμηναρχής σε ένα κατώφλι των 12 ετών
12. Βαθμός δυσκολίας κατά τη μεταφορά των εμβρύων στη μήτρα

Οι ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές που μελετήθηκαν με αυξημένη συσχέτιση ως προς την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. με γέννηση ζώντος νεογνού και τα αντίστοιχα αποτελέσματα της στατιστικής τους ανάλυσης συνοψίζονται στο Πίνακα 22. Όπως έχει αναφερθεί εκτενώς και στη μεθοδολογία της παρούσης μελέτης, για τον προσδιορισμό της στατιστικής σημασίας των ποσοτικών παραμέτρων τα δεδομένα υποβλήθηκαν σε δοκιμασία t-test, ενώ για τις κατηγορικές παραμέτρους η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας χ^2 . Η διαδικασία εκπαίδευσης του T.N.Δ. με αρχιτεκτονική πρόσθιας τροφοδότησης ήταν μάλλον γρήγορη, καθώς μόνο 10 κύκλοι χρειάστηκε να συγκλίνουν. Τα αποτελέσματα της εκπαιδευτικής φάσης του ANN παρουσιάζονται στην Εικόνα 42, με το διάγραμμα της εξειδίκευσης, της ευαισθησίας και της συνολικής ακρίβειας του T.N.Δ. στο σετ εκπαίδευσης δοκιμάζοντας διάφορα όρια από 0 έως το 1 και χρησιμοποιώντας ένα βήμα της τάξης του 0.001. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το κατώτατο όριο που ελαχιστοποίησε τη διαφορά μεταξύ ευαισθησίας και εξειδίκευσης είναι 0,474. Οι δείκτες απόδοσης για αυτό το κατώτατο όριο στο σετ εκπαίδευσης είναι: Ευαισθησία = [77,6786], Ειδικότητα = [74,5536], PPV = [75,3247], NPV = [76,9585], FPR = [25,4464], FNR = [22,3214], OA = [76,1161], OR = [10,1958].

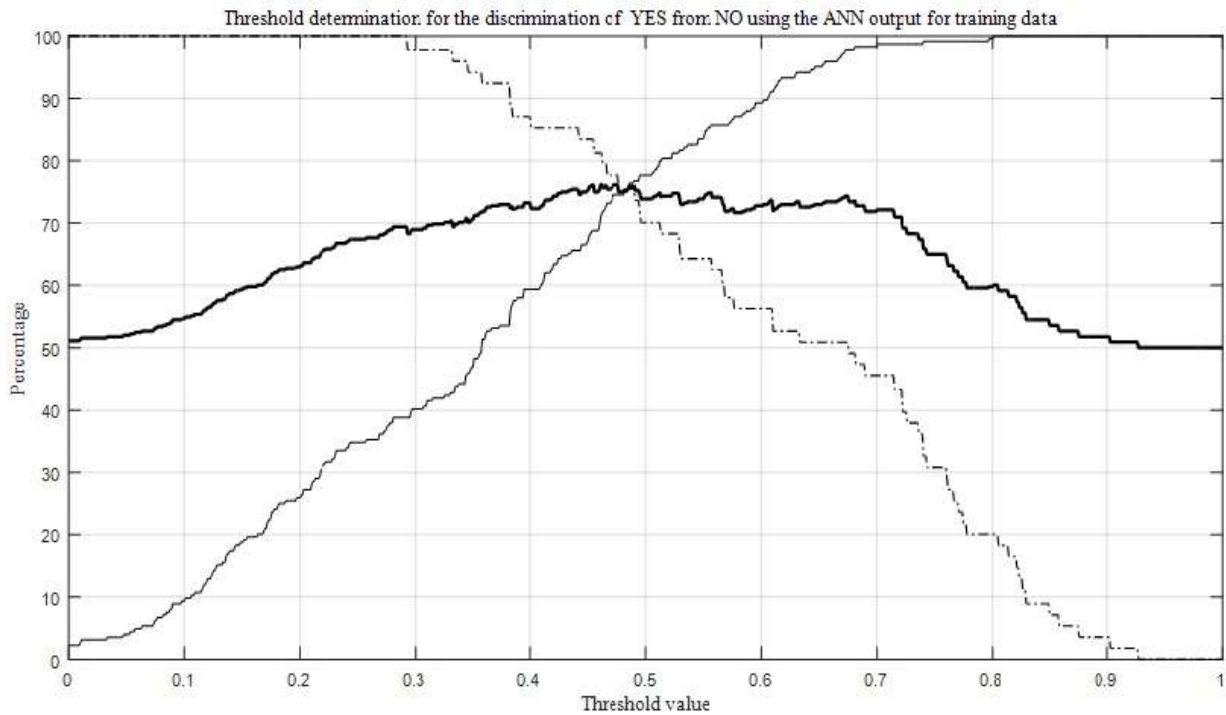
Για τις περιπτώσεις που συνιστούν το σετ δοκιμών τα αποτελέσματα ευαισθησίας, ειδικότητας και συνολικής ακρίβειας για διάφορα κατώφλια παρουσιάζονται στο σχετικό διάγραμμα που ακολουθεί (Εικόνα 43). Για το ενδεδειγμένο όριο, οι δείκτες απόδοσης στο σετ δοκιμών είναι: Ευαισθησία = [71,0526], Ειδικότητα =

[70,9091], PPV = [45,7627], NPV = [87,6404], FPR = [29,0909], FNR = [28,9474], OA = [70,9459], OR = [5,983]. Όπως αναμενόταν, η απόδοση του T.N.Δ. είναι χαμηλότερη από εκείνη που αναλύθηκε για το σετ δοκιμών.

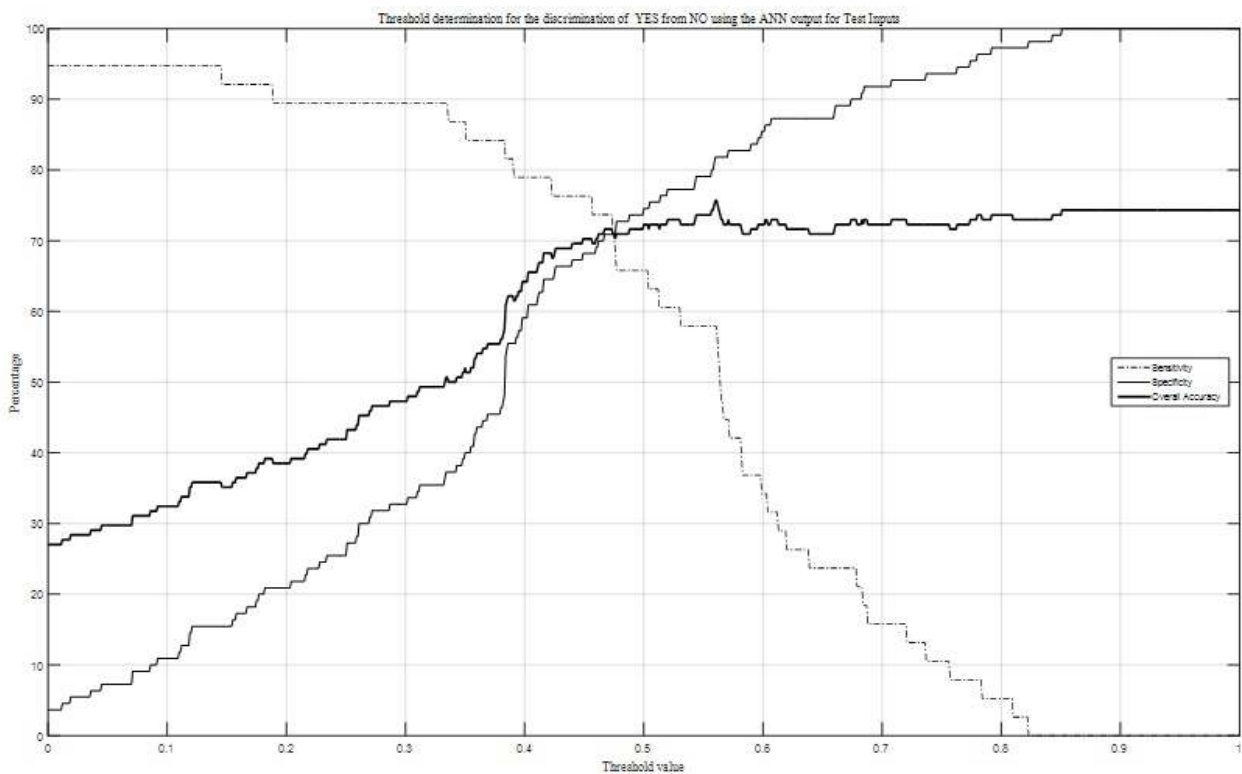
	Live Birth		No Live Birth			
Quantitative variables	Mean	SD	Mean	SF	p-value	Difference characterization
Age (female)	34.64	3.9989	36.01	4.0968	0.0044	somewhat
Age at menarche	13.2	1.9834	12.28	1.7064	<.0001	highly
Difficulty during ET	1.78	0.4147	1.93	0.6125	0.0062	weak
Endometrium thickness prior to OR	10.26	1.8045	9.63	1.9172	0.0101	weak
ET/2PN	0.48	0.2614	0.6	0.3104	0.0035	somewhat
TQE D3	1.51	1.4577	0.85	1.2947	0.0002	Somewhat
TQE D3/2PN	0.29	0.2608	0.18	0.2571	0.0016	Somewhat
Total Gonadotropins	2620.7	996.5	2906.3	1138.1	0.0472	Weak
Categorical variables	ChiSquare	Odds Ratio	95% Lower CI	95% Upper CI	p-value	Difference characterization
Age group	8.8028	NA	NA	NA	0.012	weak
Dyspareunia	9.9988	3.9512	1.5914	9.8101	0.002	somewhat
Fresh or Frozen cycle	7.5309	0.4201	0.2230	0.7914	0.006	weak
Menarche >12 years	19.7164	0.2292	0.1145	0.4588	<.0001	highly

Πίνακας 22. Ποσοτικές και κατηγορικές παράμετροι που ήταν στατιστικά διαφορετικές για τη θετική ή αρνητική κλινική έκβαση της γέννησης ζώντος τέκνου

Τέλος, για λόγους πληρότητας και σύγκρισης στον Πίνακα 23 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της απόδοσης του T.N.Δ. για το σετ εκπαίδευσης και το σετ δοκιμών, καθώς η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια απεικονίζεται στο γράφημα της Εικόνας 44, όπου ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια εκροής του T.N.Δ. στα συνδυασμένα σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών.



Εικόνα 42. Διάγραμμα αποτελεσμάτων ευαισθησίας, ειδικότητας και συνολικής ακρίβειας του Τ.Ν.Δ. κάνοντας χρήση των στατιστικά σημαντικών παραμέτρων κατά την εκπαίδευση. Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια της εκροής του Τ.Ν.Δ. στο σετ εκπαίδευσης

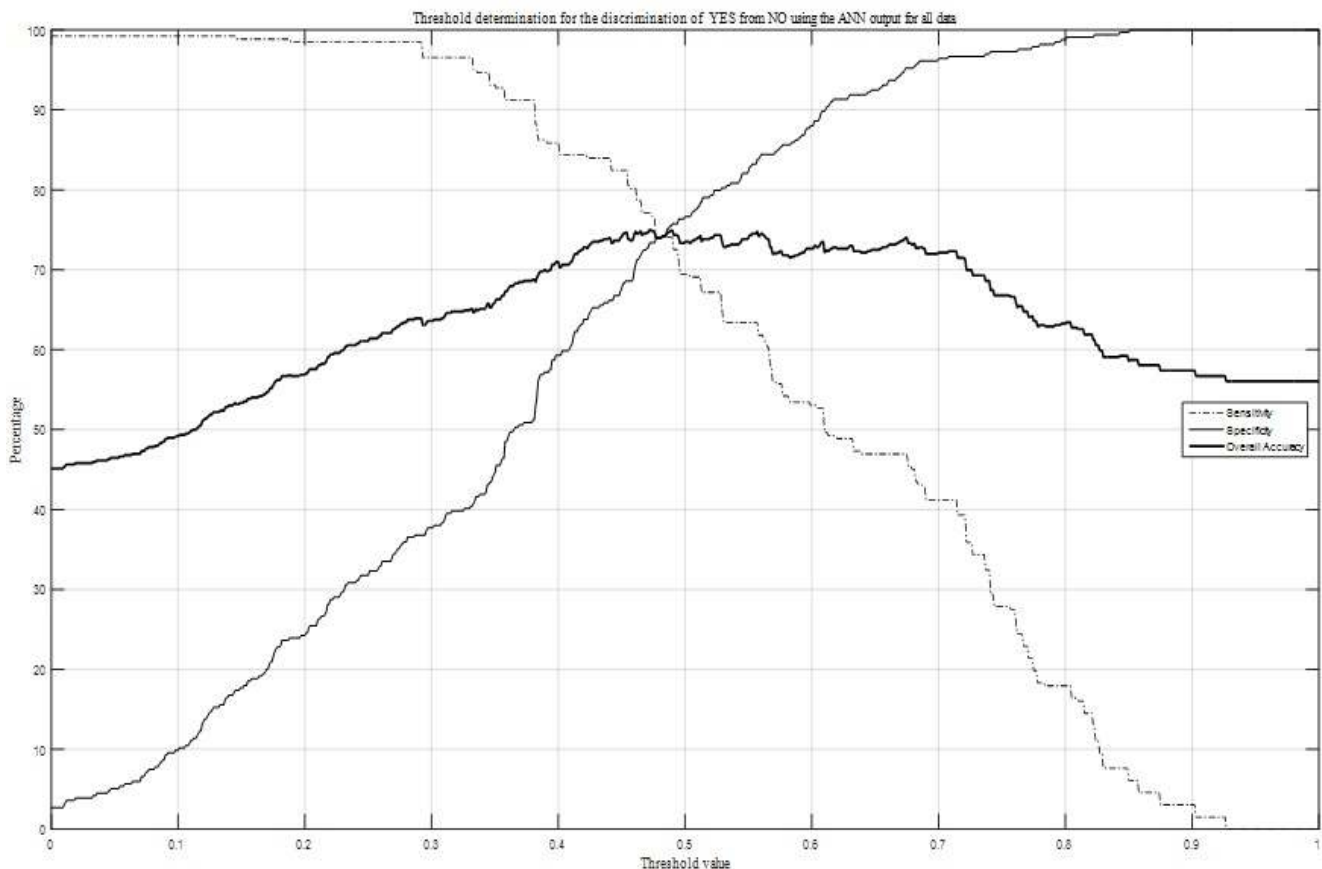


Εικόνα 43. Διάγραμμα αποτελεσμάτων ευαισθησίας, ειδικότητας και συνολικής ακρίβειας του Τ.Ν.Δ. κάνοντας χρήση των στατιστικά σημαντικών παραμέτρων κατά την

εκπαίδευση. Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια της εκροής του T.N.Δ. στο σετ δοκιμών

Performance indicator	Training set	Test set	All data
Sensitivity	77.7	71.1	76.7
Specificity	74.6	70.1	73.4
Positive Predictive Value	75.3	45.7	69.3
Negative Predictive Value	77.0	87.6	80.1
False Positive Rate	25.4	29.1	26.6
False Negative Rate	22.3	28.9	23.3
Overall Accuracy	76.1	70.9	74.8
Odds Ratio	10.2	6.0	9.1

Πίνακας 23. Δείκτες απόδοσης για το σετ εκπαίδευσης, το σετ δοκιμών και το σύνολο εκπαίδευσης και δοκιμής του T.N.Δ., περιλαμβάνοντας τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους



Εικόνα 44. Ευαισθησία, ειδικότητα και συνολική ακρίβεια του T.N.Δ. με τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους. Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα διάφορα κατώφλια της εκροής του T.N.Δ. στα συνδυασμένα σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών

3.1.14. Αποτελέσματα της σταθερότητας του Τ.Ν.Δ. με βάση τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους

Η σταθερότητα του Τ.Ν.Δ. αξιολογήθηκε με την επανεκπαίδευση και επανάληψη της δοκιμής σε 10 διαφορετικά σύνολα, με τυχαίο επαναλαμβανόμενο διαχωρισμό των ήδη υπάρχοντων στοιχείων χρησιμοποιώντας το 70% του πληθυσμού και τους αντίστοιχους κύκλους Ι.Υ.Α. για την επανεκπαίδευση και το υπόλοιπο 30% για την αξιολόγηση των επιδόσεων των συστημάτων που προέκυψαν από την παραπάνω διαδικασία.

Η μέση απόδοση των δέκα Τ.Ν.Δ. που εκπαιδεύτηκαν και δοκιμάστηκαν με δέκα διαφορετικούς και τυχαίους διαχωρισμούς επέδειξαν τα ακόλουθα αποτελέσματα ως προς το σετ εκπαίδευσης: Ευαισθησία = $[69,2 \pm 2,36]$, Ειδικότητα = $[69,19 \pm 2,8]$, PPV = $[36,96 \pm 3,44]$, NPV = $[89,61 \pm 1,09]$, FPR = $[30,81 \pm 2,80]$, FNR = $[30,80 \pm 2,36]$, OA = $[69,19 \pm 2,69]$, OR = $[5,21 \pm 1,27]$. Η μικρή τυπική απόκλιση υποδηλώνει μια σταθερή συμπεριφορά των δέκα Τ.Ν.Δ. με ελάχιστη ευαισθησία της τάξης του 66,67% και ελάχιστη ειδικότητα της τάξης του 64,76% (Πίνακας 24).

Data set name	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR	FNR	OA	OR
ANNDataset0	66.67	64.76	32.73	88.31	35.24	33.33	65.15	3.68
ANNDataset1	71.43	71.22	40.40	90.12	28.78	28.57	71.26	6.19
ANNDataset2	66.67	67.86	33.33	89.41	32.14	33.33	67.63	4.22
ANNDataset3	72.00	73.53	40.00	91.46	26.47	28.00	73.23	7.14
ANNDataset4	69.09	68.64	33.93	90.50	31.36	30.91	68.73	4.89
ANNDataset5	70.91	71.01	39.39	90.18	28.99	29.09	70.99	5.97
ANNDataset6	72.58	72.52	42.45	90.45	27.48	27.42	72.54	6.99
ANNDataset7	66.67	66.51	34.55	88.27	33.49	33.33	66.54	3.97
ANNDataset8	67.27	67.15	35.24	88.54	32.85	32.73	67.18	4.20
ANNDataset9	68.75	68.67	37.61	88.89	31.33	31.25	68.69	4.82
Mean value	69.20	69.19	36.96	89.61	30.81	30.80	69.19	5.21
Standard deviation	2.36	2.80	3.44	1.09	2.80	2.36	2.69	1.27

Πίνακας 24. Δείκτες απόδοσης ως προς το σετ εκπαίδευσης, για τα 10 Τ.Ν.Δ. που εκπαιδεύτηκαν με διαφορετικά σύνολα δεδομένων

Η μέση απόδοση των δέκα T.N.Δ. που εκπαιδεύτηκαν και δοκιμάστηκαν με δέκα διαφορετικούς και τυχαίους διαχωρισμούς επέδειξαν τα ακόλουθα αποτελέσματα ως προς το σετ δοκιμών: Ευαισθησία = $[67,17 \pm 3,63]$, Ειδικότητα = $[66,97 \pm 3,49]$, PPV = $[37,94 \pm 4,96]$, NPV = $[87,18 \pm 1,98]$, FPR = $[33,03 \pm 3,49]$, FNR = $[32,83 \pm 3,36]$, OA = $[67,01 \pm 3,50]$, OR = $[4,39 \pm 1,49]$. Η μικρή τυπική απόκλιση υποδηλώνει μια σταθερή συμπεριφορά των δέκα T.N.Δ. με ελάχιστη ευαισθησία της τάξης του 63,16% και ελάχιστη ειδικότητα της τάξης του 62,50% (Πίνακας 25).

Η μέση απόδοση των δέκα T.N.Δ. που εκπαιδεύτηκαν και δοκιμάστηκαν με δέκα διαφορετικούς και τυχαίους διαχωρισμούς επέδειξαν τα ακόλουθα συνδυαστικά αποτελέσματα ως προς το σετ εκπαίδευσης και το σετ δοκιμών: Ευαισθησία = $[67,93 \pm 1,06]$, Ειδικότητα = $[67,99 \pm 1,22]$, PPV = $[36,92 \pm 1,23]$, NPV = $[88,50 \pm 0,52]$, FPR = $[32,01 \pm 1,22]$, FNR = $[32,07 \pm 1,06]$, OA = $[67,98 \pm 1,18]$, OR = $[4,53 \pm 0,45]$. Η μικρή τυπική απόκλιση υποδηλώνει μια σταθερή συμπεριφορά των δέκα T.N.Δ. με ελάχιστη ευαισθησία της τάξης του 66,30% και ελάχιστη ειδικότητα της τάξης του 65,87% (Πίνακας 26).

Όπως αναμενόταν, η συνολική απόδοση των 10 T.N.Δ. που κατασκευάστηκαν για την αξιολόγηση της σταθερότητας του τελικού συστήματος, ήταν διαρκώς υψηλότερη στο σετ εκπαίδευσης από το σετ δοκιμών. Συγκεκριμένα η διαφορά στη μέση ευαισθησία ήταν 2.03% (69.20 έναντι 67.17) και η διαφορά στη μέση ειδικότητα ήταν 2.22% (δηλαδή 69.19 έναντι 66,97), ενώ επιπλέον η διαφορά στη συνολική ακρίβεια ήταν 2,19% (69,19% έναντι 67,01%). Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για το σύνολο των διενεργηθέντων συγκρίσεων ($p > 0,05$). Με αυτή τη διαπίστωση παρέχεται και η τεκμηρίωση ότι το ολοκληρωμένο T.N.Δ. παράγει μια σταθερή απόδοση με διαφορετικά δεδομένα εκπαίδευσης και δοκιμών, η οποία και δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των συνόλων εκπαίδευσης και δοκιμών.

Η αρχιτεκτονική του T.N.Δ. με 12 νευρώνες εισόδου (που προκύπτουν από τις μελετηθείσες παραμέτρους που επέδειξαν στατιστική σημασία στο κλινικό αποτέλεσμα γέννησης ζώντος τέκνου μετά από I.Y.A.), 2 νευρώνες στο κρυφό στρώμα και ένα νευρώνα εξόδου (την πρόβλεψη της ζωντανής γέννησης για έναν

προοπτικό κύκλο) ήταν επαρκείς για να δημιουργήσουν ένα σταθερό T.N.Δ. με εξειδίκευση και ευαισθησία σχεδόν ίση με 68% για το σύνολο των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν. Η μέση τιμή του κατώφλιου που χρησιμοποιήθηκε για την ελαχιστοποίηση της διαφοράς μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας ήταν $0,292 \pm 0,040$, με το κατώφλι αυτό να καθορίζει την εκροή του συστήματος.

Data set name	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR	FNR	OA	OR
ANNDataset0	69.23	68.56	38.46	88.70	31.44	30.77	68.71	4.91
ANNDataset1	63.89	63.57	32.86	86.32	36.43	36.11	63.64	3.09
ANNDataset2	63.16	65.46	38.71	83.72	34.55	36.84	64.87	3.25
ANNDataset3	64.18	63.79	33.86	86.05	36.21	35.82	63.88	3.16
ANNDataset4	70.27	70.41	47.27	86.25	29.59	29.73	70.37	5.62
ANNDataset5	67.57	66.14	36.77	87.50	33.86	32.43	66.46	4.07
ANNDataset6	63.33	62.50	31.15	86.42	37.50	36.67	62.68	2.88
ANNDataset7	65.71	65.55	35.94	86.67	34.45	34.29	65.58	3.65
ANNDataset8	72.97	72.44	43.55	90.20	27.56	27.03	72.56	7.10
ANNDataset9	71.43	71.29	40.82	90.00	28.71	28.57	71.32	6.21
Mean value	67.17	66.97	37.94	87.18	33.03	32.83	67.01	4.39
Standard deviation	3.63	3.49	4.96	1.98	3.49	3.63	3.50	1.49

Πίνακας 25. Δείκτες απόδοσης ως προς το σετ δοκιμών, για τα 10 T.N.Δ. που εκπαιδεύτηκαν με διαφορετικά σύνολα δεδομένων

Data set name	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR	FNR	OA	OR
ANNDataset0	67.39	67.67	36.47	88.28	32.34	32.61	67.61	4.32
ANNDataset1	68.48	68.56	37.50	88.76	31.44	31.52	68.55	4.74
ANNDataset2	66.30	65.87	34.86	87.65	34.13	33.70	65.96	3.80
ANNDataset3	67.39	67.37	36.26	88.24	32.64	32.61	67.37	4.27
ANNDataset4	69.57	69.46	38.55	89.23	30.54	30.44	69.48	5.20
ANNDataset5	68.48	68.86	37.73	88.80	31.14	31.52	68.78	4.80
ANNDataset6	68.48	69.16	37.95	88.85	30.84	31.52	69.01	4.87
ANNDataset7	66.30	66.17	35.06	87.70	33.83	33.70	66.20	3.85
ANNDataset8	68.48	68.26	37.28	88.72	31.74	31.52	68.31	4.67
ANNDataset9	68.48	68.56	37.50	88.76	31.44	31.52	68.55	4.74
Mean value	67.93	67.99	36.92	88.50	32.01	32.07	67.98	4.53
standard deviation	1.06	1.22	1.23	0.52	1.22	1.06	1.18	0.45

Πίνακας 26. Δείκτες απόδοσης ως προς το σετ εκπαίδευσης και το σετ δοκιμών, για τα 10 Τ.Ν.Δ. που εκπαιδεύτηκαν με διαφορετικά σύνολα δεδομένων

Μέσω της προσέγγισης που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη, είναι δυνατή η χρήση διαφορετικών κατωφλίων σύμφωνα με τις κλινικές απαιτήσεις και τις συνθήκες κάθε περιστατικού, ωστόσο αυτό συμβαίνει με κόστος ως προς την ανατροπή της ισορροπίας των δεικτών απόδοσης, για παράδειγμα: στοχεύοντας σε μεγαλύτερη ευαισθησία δηλαδή υψηλότερη ακρίβεια στην πρόβλεψη γέννησης ζώντος τέκνου, θα μειωθεί ταυτόχρονα και η ακρίβεια πρόβλεψης μιας αρνητικής έκβασης. Τέλος, ο αριθμός των κύκλων που απαιτούνται για την εκπαίδευση κάθε Τ.Ν.Δ. ήταν μεταξύ 7 και 9 με μέση τιμή $7,6 \pm 0,8$, επομένως τα εκπαιδευμένα Τ.Ν.Δ. επέδειξαν αυξημένη ταχύτητα πραγματοποίησης των συσχετισμών και των σχέσεων που αποδίδει ένα τέτοιο σύστημα, αποφεύγοντας την υπερέκθεση σε σύνολα εκπαίδευσης που μπορεί να είχε σαν συνέπεια πολύ υψηλή απόδοση των Τ.Ν.Δ. στα σύνολα εκπαίδευσης εις βάρος της απόδοσης στα σύνολα δοκιμών.

3.2. Συζήτηση

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός καινοτόμου Τ.Ν.Δ. με κλινικές, εργαστηριακές και εμβρυολογικές παραμέτρους για την πρόβλεψη της έκβασης των κύκλων Ι.Υ.Α. και η τεκμηριωμένη ανάδειξη των μελετώμενων παραγόντων ως προς τον ρόλο τους στην κλινική έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Για τους σκοπούς αυτούς και μετά από την έγκριση του πρωτοκόλλου από τις αρμόδιες Επιτροπές του Νοσοκομείου, συλλέχθηκαν αναδρομικά και καταγράφηκαν 118 παράμετροι για ένα σύνολο 749 κύκλων Ι.Υ.Α. που διεξήχθησαν σε μια περίοδο 7 ετών στη Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» και μετά την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, συμπεριλήφθη ένα τελικό δείγμα 426 κύκλων που αφορούσε 257 υπογόνιμα ζευγάρια, για στατιστική ανάλυση και ανάπτυξη του Τ.Ν.Δ.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που συμμετείχε στη μελέτη ήταν ομαλοποιημένα στην πλειοψηφία τους, χωρίς μεγάλες αποκλίσεις των παρατηρούμενων χαρακτηριστικών και μετρήσεων από τη μέση τιμή ως προς την ηλικία της γυναίκας, τη διάρκεια υπογονιμότητας, τη τιμή της μέτρησης της FSH και του αριθμού ωοθυλακίων άντρου και του αριθμού προηγούμενων προσπαθειών Ι.Υ.Α. και με ένα μοιρασμένο, ποσοστιαία, παράγοντα υπογονιμότητας. Ένα μεγαλύτερο εύρος των ορίων σε σχέση με τη μέση τιμή παρατηρήθηκε στην ηλικία εμμηναρχής, στο Δ.Μ.Σ. με ελάχιστες όμως ακραίες τιμές, στη διαφορά των ποσοστών πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπογονιμότητας, στο ποσοστό προηγούμενης γέννησης στο αναπαραγωγικό ιστορικό της γυναίκας και στην ομαδοποίηση των καπνιστών με τη συντριπτική πλειοψηφία να μη κάνουν χρήση τσιγάρου. Τα κλινικά αποτελέσματα των κύκλων που συμπεριλήφθησαν συνάδουν και με τα γενικότερα ποσοστά της Μ.Ι.Υ.Α. του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» αλλά και με τα αναφερόμενα ποσοστά των Μ.Ι.Υ.Α. σε Ευρωπαϊκό και Διεθνές επίπεδο (De Geyter et al., 2018), με διαπιστωμένη βιοχημική κύηση στο περίπου 40% των κύκλων, κλινική κύηση στο 31% και γέννηση ζώντος νεογνού στο 21% των διενεργηθέντων κύκλων Ι.Υ.Α.

Συνολικά αναλύθηκαν 118 παράγοντες για τους 426 κύκλους Ι.Υ.Α. που ήταν επιλέξιμοι βάσει των κριτηρίων της μελέτης και περιλαμβάνουν στοιχεία ρουτίνας κατά τη λήψη ιατρικού και αναπαραγωγικού ιστορικού στη Μονάδα, κλινικές και

εργαστηριακές εξετάσεις που έχουν εδραιωθεί στη διερεύνηση της υπογονιμότητας, καθώς και αναλυτικά στοιχεία των κύκλων Ι.Υ.Α. όπως καταγράφονται σύμφωνα με τα πρότυπα πρακτικής της Μονάδας. Για ορισμένους παράγοντες κρίθηκε αναγκαία η μετατροπή τους σε δυαδικά, αριθμητικά ή κατηγοριοποιημένα δεδομένα, ενώ για την αξιολόγηση της ποιότητας των εμβρύων στα διάφορα στάδια ανάπτυξής τους επινοήθηκε και εφαρμόστηκε μια απλοϊκή πλην αντιπροσωπευτική κλίμακα μορφολογίας που συμμορφώνεται με τα Διεθνώς εφαρμοζόμενα εμβρυολογικά κριτήρια (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011), αλλά διευκολύνει ταυτόχρονα και τη διαμόρφωση των δεδομένων προς στατιστική ανάλυση. Με δεδομένο ότι οι μελετώμενοι παράγοντες προκύπτουν κατά πλειοψηφία από τις καταγραφές ρουτίνας για τη Μ.Ι.Υ.Α. και για αρκετούς από αυτούς υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα συσχέτισης τους με το κλινικό αποτέλεσμα, μέσω της προκαταρκτικής στατιστικής αξιολόγησης για την ανάπτυξη του Τ.Ν.Δ. προέκυψαν και νέα δεδομένα τα οποία αξιολογήθηκαν και αναλύθηκαν εις βάθος ως μια νέα επιστημονική πληροφόρηση για την παγκόσμια κοινότητα της ανθρώπινης αναπαραγωγής και παρά τον κύριο σκοπό της μελέτης.

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού μελετών που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τους προγνωστικούς παράγοντες της κλινικής έκβασης ενός κύκλου Ι.Υ.Α. σε σχέση με την κλινική έκβαση και ειδικότερα με τη γέννηση ζώντος τέκνου, μια συνολική ανασκόπηση που περιλαμβάνει μόνον μετα-αναλύσεις και στοιχεία που προκύπτουν από σύνολα δεδομένων μεγάλου πληθυσμού καταλήγει συμπερασματικά ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με το κλινικό αποτέλεσμα με αυξημένη στατιστική σημασία είναι: η ηλικία της γυναίκας, ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων, η μεταφορά εμβρύων μετά από «φρέσκο» ή κύκλο κρυοσυντήρησης, το ωοθηκικό απόθεμα, η διάρκεια της υπογονιμότητας, ο αριθμός των ανακτηθέντων και γονιμοποιημένων ωαρίων, ο παράγοντας υπογονιμότητας, ο αριθμός προηγούμενων προσπαθειών με Ι.Υ.Α., το ιστορικό προηγούμενης κύησης, ο Δ.Μ.Σ. και οι παράγοντες τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης (NICE Clinical Guidelines, 2013).

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ηλικία της γυναίκας και η ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει αποτελούν προγνωστικό παράγοντα της κλινικής

έκβασης της Ι.Υ.Α., διαπιστώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά στους μέσους όρους ηλικίας των γυναικών που προχώρησαν σε ζωντανή γέννηση και σε αυτούς με αρνητική κλινική έκβαση, αλλά και ως προς τις ηλικιακές ομάδες όπου διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών έχουν λιγότερο από το 50% των πιθανοτήτων για ζωντανή γέννηση από την ομάδα ηλικίας 36-40 ετών και λιγότερο από το ένα τρίτο των πιθανοτήτων από γυναίκες με ηλικία μικρότερη ή ίση με 35 έτη. Τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκαν για την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ανέδειξαν με αυξημένο επίπεδο συμφωνίας ότι η πιθανότητα γέννησης ζώντος τέκνου μειώνεται με την αυξανόμενη ηλικία της γυναίκας. Σύμφωνα με προηγούμενα δημοσιευμένα στοιχεία η ηλικία της γυναίκας κατά τη διάρκεια του κύκλου Ι.Υ.Α. έχει ισχυρή επίδραση στα κλινικά αποτελέσματα, με μια ανάλυση ευρείας κλίμακας με τη συμμετοχή 121.744 γυναικών να αναδεικνύει ότι η ηλικία των γυναικών είναι βασικός παράγοντας πρόβλεψης της κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. και η αυξανόμενη ηλικία αποτελεί ένδειξη αναμενόμενης φτωχής κλινικής απόδοσης σε κάθε στάδιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Bhattacharya et al., 2013).

Στην ανάλυση των δεδομένων που αφορούν την ηλικία εμμηναρχής σε σχέση με τη θετική είτε αρνητική έκβαση της Ι.Υ.Α. και υποαναλύοντας ένα κατώφλι των 12 ετών το οποίο βρέθηκε στατιστικά σημαντικό ως προς το διαχωρισμό του πληθυσμού με βάση αυτό τον παράγοντα, τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζουν στο σύνολο τους ισχυρή συσχέτιση της ηλικίας εμμηναρχής με τα αποτελέσματα της κλινικής εγκυμοσύνης και της γέννησης ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α., σε ένα ικανοποιητικό δείγμα πληθυσμού. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με πρόωπη εμμηναρχή σε ένα όριο των 12 ετών έχουν χαμηλότερες πιθανότητες για κλινική κύηση και γέννηση ζώντος τέκνου, σε σχέση με τις γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής μεγαλύτερη από τα 12 έτη να έχουν τη διπλάσια πιθανότητα επίτευξης κλινικής κύησης και τη τριπλάσια πιθανότητα για γέννηση ζώντος τέκνου (Vogiatzi et al., 2018a). Τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκαν με αυξημένο επίπεδο συμφωνίας, απέδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία εμμηναρχής, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης για την κύηση και τη γέννηση ζώντος τέκνου. Συνδυάζοντας τα δεδομένα για την ηλικία της γυναίκας στον κύκλο Ι.Υ.Α.

και της ηλικίας εμμηναρχής σε μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης και με επίπεδο συμφωνίας της τάξης του 66,2%, διαπιστώθηκε ότι αυτοί οι δύο παράγοντες συμβάλλουν συγχρόνως στην αρνητική έκβαση ενός κύκλου Ι.Υ.Α. (Vogiatzi et al., 2018a). Αντίθετα, η διάρκεια του έμμηνου κύκλου με τις επιμέρους ελάχιστες και μέγιστες τιμές, δεν φαίνεται να έχει επίδραση στις επικείμενες κλινικές εκβάσεις της Ι.Υ.Α., παρόλο που προηγούμενα στοιχεία (Wesselink et al., 2016) είχαν επιδείξει έναν βαθμό συσχετισμού θέτοντας τη διάρκεια του κύκλου ως δείκτη γονιμότητας, με διαφορά όμως ως προς τον πληθυσμό των δύο μελετών, μιας και αυτά τα δεδομένα προέρχονται από κύκλους φυσικής σύλληψης.

Τα δεδομένα που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν το ρόλο της ηλικίας εμμηναρχής σε σχέση με τη γονιμότητα χωρίς όμως να έχει εξετασθεί η επίδραση του παράγοντα αυτού στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α., ενώ για τις ήδη υπάρχουσες συσχετίσεις παρουσιάζονται ενιαία αλλά και αντικρουόμενα στοιχεία και αποτελέσματα (Liestol et al., 1980; McKibben et al., 2003; Taylor et al., 2010; Fukuda et al., 2011; Clancy et al., 2013; Weghofer et al., 2013; Shi et al., 2016; Wesselink et al., 2016; Elsehely et al., 2017; Li et al., 2017). Από τα διαθέσιμα στοιχεία, αξίζει να σημειωθεί ότι η σημαντικότητα του παράγοντα της εμμηναρχής αναδείχθηκε σε μια αναδρομική μελέτη που συμμετείχαν 73.107 γυναίκες από τη Δανία, με τη διαπίστωση ότι η καθυστερημένη έναρξη της εμμηναρχής σε ηλικία 15 ετών και άνω, σχετίζεται με υπογονιμότητα και μειωμένη αναπαραγωγική δυναμική, αλλά σε ένα διαφορετικό ηλικιακό κατώφλι από αυτό που καθορίζεται στην παρούσα μελέτη και αφορώντας σύνολα φυσικής σύλληψης (Gulbrandsen et al., 2014).

Σε μια ανασκόπηση σχετικά με τη χρονολογική έναντι της βιολογικής γήρανσης των ωοθηκών, έγινε προσπάθεια αποσαφήνισης της διάκρισης μεταξύ της βιολογικής δυναμικής και των ορίων ηλικίας που προκύπτουν από επιστημονικές αναλύσεις και στατιστικές (Alniggi et al., 2009). Η στρατολόγηση ενός περιορισμένου αποθεματικού των θυλακίων άντρου μπορεί να συνεπάγεται επιπτώσεις στις συνολικές πιθανότητες εγκυμοσύνης και γέννησης μετά από Ι.Υ.Α., χωρίς την παρουσία φτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης, αντί καθαυτή την ηλικία της γυναίκας. Οι ίδιοι συσχετισμοί θα μπορούσαν να τεθούν και για τη μήτρα, αλλά γενικά διαφαίνεται από τα στοιχεία που προκύπτουν ότι η εμμηναρχή ως

βιολογικό γεγονός σηματοδοτεί μια αλληλουχία επιδράσεων στη λειτουργία του σώματος είτε μέσω της ορμονικής επιρροής στα επιμέρους όργανα και δομές, είτε μέσω της έναρξης της περιοδικότητας της έμμηνου ρύσης, που μπορεί να αποτελέσει εφαλτήριο για την διαπίστωση μιας πιθανής «χρονολογικής γήρανσης» του αναπαραγωγικού συστήματος, έναντι της βιολογικής.

Η αναπαραγωγική υγεία αποτελεί παγκόσμια προτεραιότητα στον τομέα της υγείας και έχοντας ως γνώμονα τη σωστή πρόληψη –όπου αυτό καθίσταται εφικτό- για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας θα πρέπει να αναγνωρίσουμε την τάση για ολοένα και προγενέστερη ηλικία εμμηναρχής, είτε αυτή προέρχεται από τα υποκειμενικά υψηλά ποσοστά περιβαλλοντικού κινδύνου και τη μειωμένη πρόσβαση σε οικονομικούς πόρους που έχουν συσχετιστεί με προγενέστερη ηλικία εμφάνισης της εμμηναρχής (Amir et al., 2016), είτε προέρχεται από τη διαπιστωμένη πληρέστερη διατροφική πρόσληψη και το βελτιωμένο τρόπο ζωής στα ευήμερα κράτη, είτε προέρχεται από την εντοπισμένη πρόσληψη εξωγενών χημικών συνθέσεων που μιμούνται την ορμονική δράση (ACOG, 2015; Olson et al., 2017; Chianese et al., 2018; Goncalves et al., 2018; Hart et al., 2018; Lacroix et al., 2018; Tomza-Marciniak et al., 2018; Viguie et al., 2018; Zhu et al., 2018).

Επιπρόσθετα των κύριων σκοπών της μελέτης, υπολογίστηκε και αναλύθηκε η αναλογία φύλου μεταξύ θηλέων και αρρένων νεογνών σε κύκλους Ι.Υ.Α. που οδηγήθηκαν σε ζωντανή γέννηση, μετά από δημοσιευμένα στοιχεία που αφορούν 21.208 καταγεγραμμένες γεννήσεις, χωρίς να καθορίζεται ο τρόπος σύλληψης και με μέση ηλικία των γυναικών τα 37,5 έτη (Fukuda et al., 2011). Η ανάλυση των δεδομένων απέδειξε ότι η πρώιμη εμμηναρχή σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα σύλληψης θηλυκού εμβρύου, με παρόμοια αποτελέσματα να έχουν παρουσιαστεί σε παλαιότερη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα (Fukuda et al., 2002). Οι παραπάνω ερευνητές αποδίδουν αυτή τους την παρατήρηση στην αυξημένη αυθόρμητη αποβολή των αρσενικών ζυγωτών που σχετίζεται με την πρώιμη εμμηναρχή, ενώ παράλληλα παραθέτουν το συσχετισμό ότι οι γυναίκες με νεαρότερη ηλικία εμμηναρχής παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης και ότι η έκθεση σε οιστραδιόλη ή/και τεστοστερόνη κατά το χρόνο σύλληψης αυξάνει την αναλογία φύλου (James WH, 1996; Emaus et al., 2008).

Η αναλογία φύλου που υπολογίστηκε για το τρέχον δείγμα πληθυσμού ήταν χαμηλή και έδειξε μια τάση για θηλυκούς απογόνους σε τιμές πλησιέστερες στο κατώτερο όριο ηλικίας των 12 ετών, που είχε οριστεί ως κατώφλι της ηλικίας εμμηναρχής. Επομένως η αναλογία φύλου φαίνεται να μειώνεται με τη μείωση της ηλικίας εμμηναρχής, με την τάση να παράγεται θηλυκός απόγονος μετά από Ι.Υ.Α. και αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τα προηγούμενα δημοσιευμένα στοιχεία (Fukuda et al., 2011; Fukuda et al., 2002), αν και με ένα διαφορετικό σχεδιασμό και ένα εντελώς διαφορετικό περιβάλλον μελέτης. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι το δείγμα ανάλυσης για τον υπολογισμό της αναλογίας φύλου ήταν αρκετά μικρότερο σε σχέση με τα προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα και ότι στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε μια ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα ζωντανών γεννήσεων σε γυναίκες με ηλικία εμμηναρχής μεγαλύτερη των 12 ετών, επομένως και ο πληθυσμός που συμπεριλήφθηκε στη συγκεκριμένη ανάλυση δεν είναι ισοζυγισμένος με το ποσοστό των γυναικών σε μικρότερη ηλικία εμμηναρχής και ζωντανή γέννηση να είναι σαφώς μειωμένο. Αυτό το αποτέλεσμα απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση σε έναν γενικότερο πληθυσμό στείρων ατόμων και χωρίς την εφαρμογή τέτοιων περιορισμών όπως απαιτείται για την παρούσα μελέτη, ώστε να προσδιοριστεί μια πιθανή σύνδεση ηλικίας εμμηναρχής με τα κλινικά αποτελέσματα και στο πλαίσιο της Ι.Υ.Α.

Κατά τη προκαταρκτική αξιολόγηση των παραγόντων που παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα ως προς την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. και συγκεκριμένα της γέννησης ζώντος τέκνου, διακρίθηκε και η υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου με τα στοιχεία να αναδεικνύουν αυξημένες πιθανότητες θετικής έκβασης με αυξημένο πάχος ενδομητρίου. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε απέδωσε και γραμμικά το συσχετισμό, μολονότι εκ προεπιλογής η αναπαράσταση που παράγεται δε διακρίνει τα ανώτερα όρια παρά συνδέει γραμμικά τα δεδομένα. Με αυτό τον τρόπο αποδόθηκαν αυξημένες πιθανότητες σε εξαιρετικά υψηλές τιμές μέτρησης, παρόλο που τα δημοσιευμένα στοιχεία παρουσιάζουν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας με πάχος ενδομητρίου μεγαλύτερο των 14 χιλιοστών (Weissman et al., 1999) ή ακόμη και 12 χιλιοστών (Rashidi et al., 2005) και υψηλότερα ποσοστά αυτόματης αποβολής του εμβρύου (Dickey et al., 1992). Ομοίως πολλές μελέτες

αναφέρουν ένα δυσμενή συσχετισμό του μειωμένου πάχους του ενδομητρίου (<6-7χιλιοστά) με την πιθανότητα κλινικής κύησης και ζωντανής γέννησης (Rashidi et al., 2005; Okuhue et al., 2009), εξαιρώντας έτσι πιθανές ακραίες μετρήσεις του πάχους του ενδομητρίου και τοποθετώντας το βέλτιστο όριο σε ενδιάμεσες μετρήσεις με ροπή προς τα στοιχεία που παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου αποτελεί μια απλή, μη επεμβατική και αναπαραγωγίμη ένδειξη της δεκτικότητας του και αποτελεί ρουτίνα κατά τη διενέργεια Ι.Υ.Α. (Al-Ghamdi et al., 2008) και αποκλείοντας ακραίες τιμές, μένει μόνον να διευκρινιστούν οι βέλτιστες μέσες τιμές για τις οποίες διασφαλίζονται καλύτερα ποσοστά ζωντανής γέννησης. Ένα ελαφρώς πεπαχυσμένο ενδομήτριο με μέση τιμή μέτρησης τα $10,26 \pm 1,80$ χιλιοστά δείχνει να αποδίδει τα καλύτερα ποσοστά στην έκβαση της γέννησης και αυτή η αναφορά συμπίπτει με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα με τιμές μεταξύ 7 και 14 χιλιοστά ή 9 με 12 χιλιοστά (Rashidi et al., 2004; Okuhue et al., 2009). Οι μέσες τιμές μέτρησης που συσχετίζονται στη βιβλιογραφία με καλύτερη έκβαση του κύκλου Ι.Υ.Α. είναι $11,2 \pm 3,1$ (Traub et al., 2009), $11,64 \pm 2,13$ (Al-Ghamdi et al., 2008), $12,29 \pm 2,71$ (Mercede et al., 2008), $10,0 \pm 1,9$ (McWilliams et al., 2007) και $11,9 \pm 2,4$ (Richter et al., 2007), παρόλο που οι συνθήκες των μελετών διαφέρουν σημαντικά, ακόμη και ως προς το πρωτόκολλο διέγερσης κατά την Ι.Υ.Α. το οποίο δύναται να ασκεί επιρροή στο πάχος του ενδομητρίου και στις συνθήκες μέτρησης. Σε αυτό το σημείο μπορεί να αναφερθεί ότι η χρήση του τρισδιάστατου υπέρηχου μπορεί να βελτιώσει την απεικόνιση του ενδομητρίου και να παρέχει επιπλέον πληροφορίες ως προς το μοτίβο και τη μορφολογία του και να αποτελέσει έναν βελτιωμένο υποκατάστατο δείκτη της δεκτικότητας του ενδομητρίου (Schild et al., 1999; Yaman et al., 2000). Παράλληλα δύναται να μετατεθεί η εμβρυομεταφορά σε επόμενο κύκλο, απαλλαγμένο από την επήρεια των γοναδοτροπινών και με φαρμακευτική προετοιμασία της δεκτικότητάς του, ενώ σε άλλες περιπτώσεις έχουν γίνει προτάσεις βελτίωσης της υποδεκτικότητας του, όπως για παράδειγμα με πρόκληση τοπικού τραυματισμού (Siristatidis et al., 2014).

Η συνολική δόση γοναδοτροπινών κατά το κύκλο Ι.Υ.Α. αποτελεί έναν μεταβλητό και τροποποιήσιμο παράγοντα που σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσης μελέτης, ασκεί στατιστικά σημαντική επιρροή στο κλινικό αποτέλεσμα της

έκβασης της ζωντανής γέννησης, με μέση τιμή συνολικών μονάδων 2.621 ± 997 , για τα περιστατικά με θετική έκβαση. Το σύνολο του πληθυσμού με αρνητική κλινική έκβαση έλαβε αυξημένες δόσεις γοναδοτροπινών κατά 286 μονάδες και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Με βάση τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης η αυξανόμενη συνολική χορηγούμενη δόση, μειώνει τις πιθανότητες ζωντανής γέννησης και το αποτέλεσμα αυτό συγκλίνει με προηγούμενες αναφορές (Klinkert et al., 2005; Lekamge et al., 2008; Kovacs et al., 2012) και κυρίως με μεγάλο εύρους μελέτη 660 χιλιάδων περίπου κύκλων όπου ανέκυψε αρνητικός συσχετισμός της αυξανόμενης δόσης γοναδοτροπινών με τη γέννηση ζώντος τέκνου ανεξάρτητα από τον αριθμό των ανακτηθέντων ωαρίων (Baker et al., 2015) και τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης κατά τα οποία οι μεγαλύτερες δόσεις γοναδοτροπινών δεν παρουσιάζουν κανένα όφελος ως προς την έκβαση της Ι.Υ.Α. (Sterrenburg et al., 2011).

Στην προσπάθεια μεγιστοποίησης της ωοθηκικής ανταπόκρισης, παρατηρείται και ολοένα αυξανόμενη δόση γοναδοτροπινών, ειδικότερα σε περιστατικά που τείνουν ή βεβαιώνονται ως φτωχή ωοθηκική απάντηση για την αποφυγή ακύρωσης ενός κύκλου Ι.Υ.Α. , με αποτελέσματα όμως που δε μεταφράζονται σε βελτίωση των ποσοστών κύησης (Padilla et al., 1996; Tarlatzis et al., 2003; Loutradis et al., 2008). Επιπλέον, κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η υψηλή χορηγούμενη δόση όχι μόνον δεν βελτιώνει την πιθανότητα θετικής κλινικής έκβασης αλλά μπορεί να είναι και επιβλαβής λόγω των επιπτώσεων που παρατηρούνται στο αναπτυσσόμενο ωάριο, αλλά και στο πάχος του ενδομητρίου (Martin et al., 2006; Lekamge et al., 2008; Pal et al., 2008;) με την αρνητική επίδραση να είναι ανεξάρτητη από την ηλικία της γυναίκας και το ωοθηκικό της αποθέμα (Berkkanoglu et al., 2010; Kovacs et al., 2012;). Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί ότι πιο ήπιες προσεγγίσεις ως προς τη συνολική δόση γοναδοτροπινών παράγουν χαμηλότερα ποσοστά ανευπλοειδίας (Baart et al., 2007; Rubio et al., 2010), ενώ αλλοιωμένη γονιδιακή έκφραση παρατηρείται στο ενδομήτριο με αυξημένες δόσεις γοναδοτροπινών, σε σχέση με πιο ήπιους κύκλους (Horcajadas et al., 2005; Liu et al., 2008).

Παρόλο που έχουν παρουσιαστεί στοιχεία στο παρελθόν που παρουσιάζουν θετική επιρροή της αυξημένης δόσης γοναδοτροπινών ως προς το κλινικό αποτέλεσμα

(Hoffmann et al., 1989; Blankstein et al., 1989; Arce et al., 2014), οι ιατροί αναπαραγωγής πρέπει να αποφεύγουν τη χορήγηση αυξημένων δόσεων γοναδοτροπινών, χωρίς όμως να υπαινίσσεται ότι οι φυσικοί κύκλοι Ι.Υ.Α. χωρίς ωοθηκική διέγερση ή οι κύκλοι ήπιας διέγερσης παρέχουν μεγαλύτερες πιθανότητες κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος τέκνου.

Για τους σκοπούς της παρούσης μελέτης επινοήθηκε και εφαρμόστηκε μια νέα και απλουστευμένη κλίμακα εμβρυολογικής αξιολόγησης για τον υπερκερασμό των εμποδίων που θέτει η υποκειμενικότητα κάθε επιστήμονα που εφαρμόζει τα διεθνή κριτήρια (Alpha Scientists, 2011), αλλά και για την απλούστευση της ανάδειξης της στατιστικής σημασίας έναντι της λεπτομέρειας που είναι επιτακτική για την διάκριση των εμβρύων. Ο παράγοντας της ποιότητας των εμβρύων και η κλινική του σημασία στην έκβαση μετά από Ι.Υ.Α. έχει αναδειχθεί επανειλημμένα ανά τα χρόνια και σε πολυάριθμες μελέτες. Όπως αναμένονταν, κατά την αρχική διερεύνηση των παραγόντων που διαφέρουν στατιστικά ως προς το ρόλο τους στη θετική ή αρνητική έκβαση της Ι.Υ.Α., ο αριθμός των εμβρύων άριστης ποιότητας κατά την 3η ημέρα ανάπτυξης και η αναλογία των άριστων εμβρύων προς τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων αποδίδει θετικό συσχετισμό με τη γέννηση ζώντος νεογνού. Η ύπαρξη εμβρύων άριστης ποιότητας και επιπρόσθετα ο αυξημένος αριθμός τους σε σχέση με το συνολικό αριθμό των διαθέσιμων εμβρύων σε όλα τα πρώιμα στάδια ανάπτυξης, προσδίδει μια αυξημένη δυναμική εμφύτευσης και περαιτέρω εξέλιξης της κύησης στον κύκλο. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε στις εμβρυολογικές παραμέτρους ανέδειξε ότι όσο μεγαλώνει ο αριθμός των εμβρύων άριστης ποιότητας, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα για ένα θετικό τελικό αποτέλεσμα, καθώς και όσο η αναλογία των άριστων εμβρύων προς τα συνολικά έμβρυα τείνει προς τη μονάδα τόσο αυξάνει η πιθανότητα για έκβαση με ζωντανή γέννηση ενός κύκλου Ι.Υ.Α.

Οι συσχετισμοί αυτοί δύναται να ισχυροποιηθούν ή να αποδυναμωθούν με την επίδραση άλλων παραγόντων που επιδεικνύουν μεμονωμένα στατιστική σημαντικότητα ως προς το κλινικό αποτέλεσμα, όπως ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων, η μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου και κατά συνέπεια η υποδεκτικότητά του, η διενέργεια εμβρυομεταφοράς σε «φρέσκο» ή κύκλο μετά από κρυοσυντήρηση. Πιο συγκεκριμένα η διενέργεια

εμβρυομεταφοράς σε «κατεψυγμένο» κύκλο συσχετίζεται θετικά με το αποτέλεσμα της βιοχημικής και της κλινικής κύησης καθώς και με τη γέννηση ζώντος τέκνου στην παρούσα μελέτη και πλεονεκτεί υπέρ της «φρέσκιας» εμβρυομεταφοράς αφαιρώντας την επίδραση των γοναδοτροπινών στο ενδομήτριο και επιτρέποντας τη βέλτιστη εξωγενή προετοιμασία του ως προς τη δεκτικότητα μεταθέτοντας χρονικά τη μεταφορά του εμβρύου. Το ίδιο το έμβρυο υπόκειται σε στρες λόγω των έντονων διακυμάνσεων θερμοκρασίας σε μικρά χρονικά διαστήματα, αλλά με την εξέλιξη των τεχνικών κρυοσυντήρησης και την εφαρμογή της υαλοποίησης τα ποσοστά επιβίωσης των εμβρύων παραμένουν σε υψηλά επίπεδα. Μετα-αναλύσεις έχουν αναδείξει ότι η μεταφορά σε επόμενο κύκλο μετά από κρυοσυντήρηση παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά κλινικής και συνεχιζόμενης κύησης σε σχέση με την εμβρυομεταφορά σε «φρέσκο» κύκλο, ως προς το βελτιωμένο συγχρονισμό εμβρυικής ανάπτυξης και ενδομητρίου, ενέχει όμως μεγαλύτερο ρυθμό εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών και δεν πρέπει να προσφέρεται σε όλα τα υπογόνιμα ζευγάρια (Roque et al., 2013; Dieamant et al., 2017; Roque et al., 2018)

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης ανέδειξαν την ποιότητα των εμβρύων 3ης ημέρας, έναντι της βλαστοκύστης που ως πιο εξελιγμένο αναπτυξιακά έμβρυο θα αναμένονταν να αποδώσει υψηλότερους συσχετισμούς με την κλινική έκβαση, με τη διαπίστωση αυτή να αποδίδεται στη συνήθη πρακτική της Μ.Ι.Υ.Α. που πραγματοποιείται η μελέτη, να μεταφέρει μεγαλύτερο αριθμό εμβρύων 3ης ημέρας έναντι βλαστοκύστεων (70% έναντι 30%). Οι λόγοι για τους οποίους παρατηρείται η διαφορά αυτή εναπόκεινται στο γενικό σύνολο των περιστατικών, τα χαρακτηριστικά τους και ειδικότερα την ηλικία της γυναίκας, το ιατρικό και αναπαραγωγικό ιστορικό, τις ιδιαιτερότητες του κύκλου και σημαντικότερα τον αριθμό των διαθέσιμων ωαρίων και εμβρύων προς καλλιέργεια και μεταφορά.

Ο παράγοντας της εμβρυομεταφοράς ως προς τη στατιστική του ισχύ δεν διαμορφώνεται μεμονωμένα από τον αριθμό και την ποιότητα των εμβρύων που μεταφέρονται, αλλά και από την τεχνική εισαγωγής των εμβρύων στον καθετήρα και την τεχνική μεταφοράς και εναπόθεσης στο ενδομήτριο, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τις συνθήκες που περιβάλλουν τις διαδικασίες και τα ίδια τα έμβρυα. Στη συνήθη πρακτική της Μ.Ι.Υ.Α. που περατώθηκε η παρούσα μελέτη καταγράφεται

ο βαθμός δυσκολίας της διενέργειας εμβρυομεταφοράς και συγκεκριμένα σε μια κλίμακα αυξανουσας δυσκολίας, με την ανάλυση των δεδομένων να εμφανίζει τα δύο υποσύνολα των κύκλων ανάλογα με την κλινική έκβαση να έχουν στατιστικά διαφορετικό μέσο βαθμό δυσκολίας. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε εμφανίζει μια προοδευτική μείωση της πιθανότητας επιτυχούς κλινικής έκβασης με τον αυξανόμενο βαθμό δυσκολίας. Ο παράγοντας τεχνικής δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά αλλά και η ίδια η τεχνική εμβρυομεταφορά σταδιακά έχει αναδειχθεί ως προς την κλινική της σημασία με μελέτες να αναφέρουν μειωμένα ποσοστά θετικής κλινικής έκβασης σε κύκλους Ι.Υ.Α. με αυξημένο βαθμό δυσκολία κατά την εμβρυομεταφορά (Englert et al., 1986; Mansour et al., 1990; Visser et al., 1993; Tomas et al., 1998; Wood et al., 2000; Tomas et al., 2002) σε αντίθεση με άλλες ερευνητικές ομάδες που δεν κατάφεραν να εντοπίσουν σημαντική διαφορά με το βαθμό δυσκολίας ως προς το κλινικό αποτέλεσμα (Nabi et al., 1997; Tur-Kaspa et al., 1998).

Παρά τις αντικρουόμενες αναφορές, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται εδώ αναδεικνύουν τον παράγοντα της τεχνικής δυσκολίας κατά την εμβρυομεταφορά με ανασκοπήσεις (Schoolcraft et al., 2001; Aflatoonian et al., 2006; Tiras et al., 2014) να αναφέρονται εκτεταμένα στις επιμέρους διαδικασίες που χρήζουν σημασίας για τη διασφάλιση της άρτιας τεχνικής ώστε να επιμερίζεται η πιθανότητα επιτυχίας αποκλειστικά στη δυναμική του εμβρύου και τη δεκτικότητα του ενδομητρίου. Σε αυτή τη βάση ιδιαίτερη προσοχή αποδίδεται στην υπερηχογραφική καθοδήγηση για τη συνεχή παρακολούθηση της εισαγωγής του οδηγού, αλλά και του καθετήρα στο ενδομήτριο, που εξυπηρετεί την ακρίβεια στη θέση εναπόθεσης των εμβρύων αλλά και την αποφυγή πρόκλησης τραύματος στο ενδομήτριο που βεβαιώνεται συνήθως με την παρουσία αίματος ή βλέννης στο εξωτερικό αλλά και την εσωτερική κοιλότητα του καθετήρα εμβρυομεταφοράς. Η μεταφορά βλέννης μέσω του καθετήρα από τον τράχηλο στο ενδομήτριο μπορεί να αποτελέσει πηγή φλεγμονής και λοίμωξης για την ενδομητρική κοιλότητα και τα έμβρυα, ενώ ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην αποφυγή πρόκλησης συσπάσεων της μήτρας, που συνδυασμένα δημιουργούν ένα εχθρικό περιβάλλον εμφύτευσης. Η στένωση και γωνίωση του τραχήλου περιορίζουν την πρόσβαση στη μήτρα, αυξάνοντας τη δυσκολία της εμβρυομεταφοράς και την πιθανότητα

πρόκλησης τραυματισμού και σε αυτές τις περιπτώσει μια δοκιμαστική εμβρυομεταφορά μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση της ανατομίας του τραχήλου και πιθανών δυσκολιών πριν τη μεταφορά των εμβρύων. Η εμβρυολογική τεχνική εισαγωγής των εμβρύων στον καθετήρα, το καλλιεργητικό υλικό εμβρυομεταφοράς και ο όγκος του, η τοποθέτηση του καθετήρα και η δύναμη εξώθησης των εμβρύων και εν κατακλείδι η ίδια η εκπαίδευση των επιστημόνων αναπαραγωγής δύναται να επηρεάσει το κλινικό αποτέλεσμα (Karande et al., 1999; Hearn-Stokes et al., 2000), παράγοντες όπου ξέχωρα από μείωση της πιθανότητας μια θετικής κλινικής έκβασης, μπορεί να προκαλέσουν δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές όπως η έκτοπος κύηση (Nazari et al., 1993), πυελική λοίμωξη (Egbase et al., 1996; Fanchin et al., 1998) και τραύμα στα ίδια τα έμβρυα λόγω συμπίεσης ή μετά από υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Schoolcraft et al., 2001).

Η ανάδειξη της δυσπαρεύνιας ως παράγοντας επιρροής του κλινικού αποτελέσματος γέννησης ζώντος τέκνου μετά από Ι.Υ.Α., αποτέλεσε ένα μη αναμενόμενο εύρημα, καθώς η ενδομητρίωση ως παράγοντας υπογονιμότητας που σχετίζεται με την εμφάνιση δυσπαρεύνιας, ανήκει στα κριτήρια αποκλεισμού για τον πληθυσμό και τις ανάγκες της παρούσης μελέτης. Στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης δεν συμπεριλήφθησαν παθήσεις που ασκούν σαφή επιρροή στην ίδια την Ι.Υ.Α., όπως η ενδομητρίωση και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που επηρεάζουν ευθέως την ποιότητα του περιβάλλοντος στην ενδομητρική κοιλότητα και την ποιότητα των γαμετών αντίστοιχα, καθόσον κρίνονταν απαραίτητος ο αποκλεισμός άλλων παραγόντων επιρροής, ώστε να συσχετισθούν γραμμικά και με σαφήνεια οι μελετώμενοι 118 παράγοντες με την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α., για την κατασκευή ενός αξιόπιστου T.N.Δ.

Σε αυτή τη βάση, η δυσπαρεύνια είναι μια παράμετρος που καταγράφεται συστηματικά για τα υπογόνιμα ζευγάρια που προσέρχονται στη Μ.Ι.Υ.Α. και έχει συμπεριληφθεί στους συνολικούς παράγοντες που αξιολογήθηκαν ως προς την κλινική τους σημασία στην κλινική έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το αίτιο της δυσπαρεύνιας μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες όπως η βουλβοδυνία, η μυαλγία του πυελικού εδάφους, η διάμεση κυστίτιδα, όμως συχνότερα συνδέεται με την ενδομητρίωση (Basson R., 2005) η οποία συνδέεται

άρρηκτα με την υπογονιμότητα και τα φτωχότερα αποτελέσματα της Ι.Υ.Α. ακόμη και χαμηλότερα ποσοστά γονιμοποίησης (Yanushpolsky et al., 1998; Aboulghar et al., 2003; Geber et al., 2002). Με δεδομένο ότι η οριστική διάγνωση της ενδομητρίωσης γίνεται, είτε με λαπαροσκοπική χειρουργική, είτε με απεικόνιση μέσω μαγνητικού τομογράφου, σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει η υποψία μέσω των αναφερόμενων συμπτωμάτων, της κλινικής εξέτασης της πυέλου και της απεικόνισης μέσω υπερηχογραφίας, χωρίς όμως να έχει βεβαιωθεί η πάθηση. Η ίδια η δυσκολία της οριστικής διάγνωσης της ενδομητρίωσης μπορεί να θέτει ένα ποσοστό του πάσχοντος γυναικείου πληθυσμού με ίσως πιο ήπια συμπτώματα να μην έχει διαγνωστεί και στο πλαίσιο της παρούσης μελέτης το τελικό δείγμα να περιλαμβάνει ένα πολύ μικρό σύνολο γυναικών με ήπια μορφή ενδομητρίωσης που αναφέρουν όμως δυσπαρέυνια.

Αξιοσημείωτο δε, είναι ότι για το παρα πολύ μικρό δείγμα του πληθυσμού που αναλύθηκε στη μελέτη και ανέφερε δυσπαρέυνια, τα αποτελέσματα της στατιστικής αξιολόγησης φαίνεται να ευνοούν την ομάδα αυτή έναντι του πληθυσμού που δεν ανέφερε πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή ως προς την έκβαση της ζωντανής γέννησης μετά από Ι.Υ.Α. Αυτή η διαπίστωση μπορεί ενδεχομένως να αποδοθεί στο γεγονός ότι η μη διαγνωσμένη ενδομητρίωση που αποτελεί παράγοντα υπογονιμότητας και δύναται να διέπει τον πληθυσμό αυτό, αντιμετωπίστηκε επαρκώς για το μικρό αυτό δείγμα μέσω της ιατρικής υποβοήθησης. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα δεν παρέχει αυξημένη αξιοπιστία ως προς το ενδεχόμενο να υποκρύπτεται πάθηση η οποία αποδίδεται ως παράγοντας υπογονιμότητας και ασκεί ευθεία επιρροή στο κλινικό αποτέλεσμα της Ι.Υ.Α. Παρόλο που φυσιολογικά η δυσπαρέυνια μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα μειώνοντας τη συχνότητα της σεξουαλικής επαφής, η περίπτωση να επηρεάζει την κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. ανεξάρτητα από την ύπαρξη ενδομητρίωσης παραμένει αμφιλεγόμενη σύμφωνα με τα ήδη δημοσιευμένα δεδομένα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ώστε να καθοριστεί ο ακριβής της ρόλος στις διαδικασίες που διέπουν την Ι.Υ.Α. και την κλινική της έκβαση.

Ο βασικός σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση πολλαπλών παραγόντων σε ένα ικανοποιητικό πληθυσμό υπογόνιμων ζευγαριών και κύκλων, απαλλαγμένο από παράγοντες υπογονιμότητας που δύναται να ασκήσουν ευθεία επιρροή στην

επίδοση των τεχνικών υποβοήθησης αλλά και στο κλινικό αποτέλεσμα της Ι.Υ.Α. και η κατασκευή ενός καινοτόμου και αξιόπιστου Τ.Ν.Δ. με υψηλούς δείκτες απόδοσης της πρόβλεψης του κλινικού αποτελέσματος γέννησης ζώντος τέκνου. Για την κατασκευή του συστήματος Τ.Ν.Δ., έγινε χρήση της τελικής κλινικής έκβασης της Ι.Υ.Α. με τη γέννηση ζώντος τέκνου, καθόσον αυτό είναι το απόλυτα επιθυμητό αποτέλεσμα για το υπογόνιμο ζευγάρι που προσέρχεται στη Μ.Ι.Υ.Α. και ισχυροποιεί το ίδιο το σύστημα ως προς την αξιολόγηση των τροφοδοτημένων παραμέτρων αλλά και την εφαρμογή του στις κατά τύπους Μ.Ι.Υ.Α. έχοντας αυτό το κλινικό αποτέλεσμα ως εκροή.

Το σύστημα αυτό διέπεται από σαφήνεια του συσχετισμού των παραμέτρων στατιστικής επιρροής στο κλινικό αποτέλεσμα, λόγω του ότι ο πληθυσμός δεν περιλαμβάνει πιθανούς παράγοντες επιρροής του αποτελέσματος (για παράδειγμα προηγούμενη φτωχή ανταπόκριση των ωθηκών στις γοναδοτροπίνες, ενδομητρίωση, σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, γενετικές παθήσεις και νοσήματα, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αυξημένη ηλικία γυναικών κ.α.). Η μελέτη όμως ταυτόχρονα περιλαμβάνει τον ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας με την προϋπόθεση ότι η τεχνική μικρογονιμοποίησης αναπληρώνει κατά ένα μεγάλο ποσοστό τη φυσική αδυναμία των σπερματοζωαρίων, που ανευρίσκονται σε φτωχά δείγματα, για γονιμοποίηση μέσω της επιλογής του κατάλληλου γαμέτη, ενώ περιλαμβάνει επιπρόσθετα και το σαλπινγικό παράγοντα που μέσω των διαδικασιών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παρακάμπτεται η φυσική διαδικασία της γονιμοποίησης και μεταφοράς του εμβρύου στο ενδομήτριο – άρα και ο ρόλος των σαλπίγγων στην αναπαραγωγή. Με τη συμπερίληψη περισσότερων από έναν κύκλο για το ίδιο υπογόνιμο ζευγάρι, το Τ.Ν.Δ. επεξεργάστηκε πιθανά διαφορετικά σενάρια σχετικά με τα χαρακτηριστικά του κύκλου Ι.Υ.Α. και τα αντίστοιχα αποτελέσματά τους, τα οποία είναι απαραίτητα για τη διαδικασία εκμάθησης, προκειμένου να επανεκτιμηθούν οι αλλαγές και να τεθεί μια σταθερή πρόβλεψη. Με αυτό τον τρόπο το σύστημα έχει ήδη εκτεθεί σε διαφορετικές παραμέτρους Ι.Υ.Α. για το ίδιο ζευγάρι, με τα ίδια αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά, με διαφορετική όμως προσέγγιση και πιθανότατα κλινική έκβαση, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα στο Τ.Ν.Δ. να επεξεργαστεί διαφοροποιημένες συνθήκες που προκαλούνται από ίδιες σταθερές, όπως για

παράδειγμα θα μπορούσε να συμβεί με τη χρήση του συστήματος σε άλλη Μ.Ι.Υ.Α., με διαφοροποιημένα ιατρικά πρωτόκολλα της συνήθους πρακτικής τους για το ίδιο υπογόνιμο ζευγάρι ή για ζευγάρι με παρόμοια αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά.

Στην τελική φάση της μελέτης και όπως είχε οριστεί από τον αρχικό της σχεδιασμό, κατασκευάστηκε ένα καινοτόμο Τ.Ν.Δ., βασισμένο στην έννοια της αξιοποίησης της Τ.Ν. στη συνήθη ιατρική πρακτική, για να προσφέρει τη «γνώμη» ενός αντικειμενικού ευφυούς συστήματος εκπαιδευμένου για την επισκόπηση δεδομένων από πολλούς κύκλους Ι.Υ.Α. Στην ανάπτυξη και αξιολόγηση του συστήματος συμπεριλάβαμε 426 κύκλους Ι.Υ.Α. με 12 στατιστικά επισημασμένες παραμέτρους που συνέβαλαν στο κλινικό αποτέλεσμα ζωντανής γέννησης. Για κάποιες από της συνολικά 118 παραμέτρους που αξιολογήθηκαν υπήρχε τεκμηριωμένη βιβλιογραφία της σημαντικότητας τους στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. (ηλικία της γυναίκας, ποιότητα εμβρύων, αριθμός εμβρύων προς μεταφορά), για άλλες τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν ήρθαν να προσθέσουν κλινική αξία και να «βαρύνουν» την επιστημονική άποψη σε ένα αντιφατικό περιβάλλον (συνολική δόση γοναδοτροπινών, «φρέσκος» ή «κατεψυγμένος» κύκλος Ι.Υ.Α., μέτρηση πάχους ενδομητρίου, βαθμός δυσκολίας στην εμβρυομεταφορά) και σημαντικότερα άλλες παράμετροι δεν είχαν πρωτύτερα αναδειχθεί, όπως για παράδειγμα ο ρόλος της εμμηναρχής στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. και η δυσπαρέυνια αν και με μικρότερη προστιθέμενη αξία των αποτελεσμάτων.

Για την ανάπτυξη του συστήματος στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η αρχιτεκτονική πρόσθιας τροφοδότησης, με 12 νευρώνες εισόδου, 2 νευρώνες στο κρυμμένο στρώμα και ένα νευρώνα εξόδου, που αρκούσαν ως δομή για να παράγουν έναν σταθερό και αξιόπιστο Τ.Ν.Δ. Επιπλέον, ο μέσος αριθμός κύκλων εκπαίδευσης ήταν $7,6 \pm 0,8$, οπότε το Τ.Ν.Δ. πραγματοποίησε ταχύτατα τις συσχετίσεις χωρίς να υπόκειται σε υπερ-εκπαίδευση, που θα παρήγαγε μειωμένη απόδοση στα σύνολα δοκιμών. Επιπρόσθετα πραγματοποιήθηκε και επικύρωση του Τ.Ν.Δ. και επανεκτίμηση της απόδοσής του με τυχαία εκπαίδευση και δοκιμή μέσω του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε αρχικά, σε 10 διαφορετικά σύνολα. Το σύστημα κατέδειξε σημαντική και ισορροπημένη ευαισθησία και ειδικότητα με περίπου 70% απόδοση, τόσο στα εκπαιδευτικά όσο και στα δοκιμαστικά σύνολα,

αλλά και κατά τη διάρκεια της εσωτερικής επικύρωσης, επιδεικνύοντας αυξημένη σταθερότητα.

Τα αποτελέσματα ανάπτυξης και επικύρωσης του παρόντος T.N.Δ., διαφέρουν από τα προηγούμενα μοντέλα πρόβλεψης και νευρωνικά δίκτυα, όσον αφορά τη μεθοδολογική προσέγγιση, τα μελετώμενα αποτελέσματα, την πληρότητα του συστήματος, την απόδοση και τη σταθερότητα. Ειδικότερα το σύστημα επέδειξε αυξημένη απόδοση με αρχική ευαισθησία 76.7% και ειδικότητα 73.4% και μετά την επικύρωση με τη χρήση 10 τυχαίων συνόλων δεδομένων το T.N.Δ. έφερε ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 70% επιδεικνύοντας αυξημένη σταθερότητα ως προς τη μελλοντική του χρήση νε την εισαγωγή νέων δεδομένων, που δεν έχει διαπιστωθεί στη πλειοψηφία των συστημάτων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Το πρώτο T.N.Δ. που εφαρμόστηκε στην I.Y.A. επέδειξε συνολική ακρίβεια 59% στην πρόβλεψη κλινικής εγκυμοσύνης με PPV 39% και NPV 82% (Kauffman et al., 1997). Μια αυξημένη προγνωστική ακρίβεια 82% ελήφθη από τον Wald και τους συνεργάτες του που επικεντρώθηκε εξ ολοκλήρου στην πρόβλεψη της έκβασης των κύκλων MAR με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας, όπου το σπέρμα ανακτήθηκε χειρουργικά για γονιμοποίηση μέσω ICSI (Wald et al., 2005). Με βάση την επιλογή των εμβρύων και την εμφύτευση ως αποτέλεσμα, η επιστημονική ομάδα του Uyar, προσέφερε μια άλλη μεθοδολογική προσέγγιση χρησιμοποιώντας ένα μικτό αρχικό σύνολο δεδομένων I.Y.A. για την ταξινόμηση των εμβρύων, ώστε να αποδώσουν ένα σύστημα με PPV 65,6% και NPV 67,5% (Uyar et al., 2009). Ο Banerjee και οι συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν τα χαρακτηριστικά προηγούμενων αποτυχημένων κύκλων I.Y.A. για να προβλέψουν τη ζωντανή γέννηση σε ένα μοντέλο “boosted-tree” που παρουσίασε βελτιωμένα χαρακτηριστικά σε σύγκριση με την πρόβλεψη βάσει ηλικίας και ανέφερε μια περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την καμπύλη δέκτη-χειριστή της τάξης του 0.8 (Banerjee et al., 2010). Ο Uyar με την επιστημονική του ομάδα (Uyar et al., 2010) εφάρμοσε τον ταξινομητή “Naïve Bayes” σε μια βάση δεδομένων I.Y.A. προκειμένου να διακρίνει τα έμβρυα ανάλογα με τη δυναμική εμφύτευσης και να καθορίσει ένα βέλτιστο κατώφλι της τάξης του 0,3 με TPR 64,4% και FPR 30,6%, ενώ σε μια μεταγενέστερη προσέγγιση (Uyar et al., 2015) πρότεινε ένα μοντέλο για την πρόβλεψη εμφύτευσης των εμβρύων σε κύκλο I.Y.A. με συνολική ακρίβεια

75,7% σε σύγκριση με την ανθρώπινη εξειδικευμένη κρίση, χωρίς χαρακτηριστικά πληθυσμού και ηλικιακές ομάδες ή άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Η επιστημονική ομάδα του Ballester, ανέπτυξε ένα νομόγραμμα σε ένα μικρό πληθυσμιακό δείγμα ασθενών με ενδομητρίωση, συγκεντρώνοντας αποκλειστικά την έκβαση της Ι.Υ.Α. σε αυτή τη κατηγορία υπογονιμότητας με ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 72% (Ballester et al., 2012). Ένα μοντέλο που ονομάστηκε PreIVF-D από τον Choi και τους συνεργάτες του (Choi et al., 2013), περιελάμβανε δεδομένα που ελήφθησαν από διαφορετικές Μ.Ι.Υ.Α, χρησιμοποιώντας μια ενισχυμένη προσέγγιση “regression tree” με πάνω από 20 χαρακτηριστικά να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του συστήματος με εξατομικευμένο ποσοστό επιτυχίας >45%, με PPV 59.4 % και NPV 94,9%, όπως συνοψίζεται και στη σχετική ανασκόπηση (Simoroulou et al., 2018). Η επιστημονική ομάδα του Durairaj ανέπτυξε ένα ANN με ακρίβεια 73%, με βασικές μεταβλητές σε μικρότερο δείγμα μικτού πληθυσμού με πιθανούς παθολογικούς παράγοντες υπογονιμότητας (Durairaj et al., 2013). Η επιστημονική ομάδα με την καθοδήγηση του Manna χρησιμοποίησε συστήματα T.N. για βαθμολόγηση και επιλογή εμβρύων και ωαρίων σε προγράμματα Ι.Υ.Α., με ενδιαφέρουσες ταξινομικές επιδόσεις, αν και αυτά τα αποτελέσματα αναφέρονται ως προκαταρκτικά από τους ίδιους συγγραφείς (Manna et al., 2013). Ο Milewski και οι συνεργάτες του (Milewski et al., 2013) συνέκρινε τα T.N.Δ. με μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης μόνον για να διαπιστώσει ότι τα T.N.Δ. ήταν ανώτερα με αναφερόμενη ευαισθησία 69,0% και ειδικότητα 60,3% και επεδείκνυαν περίπου 70% πιθανότητα στην ορθή πρόβλεψη της βιοχημικής εγκυμοσύνης. Οι Durairaj και Nandhakumar πρότειναν μια ολοκληρωμένη μεθοδολογία των T.N.Δ. με τεχνικές “data mining” και το πειραματικό μοντέλο που ανέπτυξαν παρουσίασε συνολική ακρίβεια 90%, προτείνοντας έτσι τις εφαρμοζόμενες τεχνικές για την εύρεση του ελάχιστου συνόλου παραμέτρων επιρροής ώστε να προβλέπονται με αυξημένη ακρίβεια τα ποσοστά επιτυχίας της Ι.Υ.Α. (Durairaj and Nandhakumar, 2014). Σε μια άλλη προσέγγιση σχετικά με τη χρήση της T.N., ο Milewski και οι συνεργάτες του (Milewski et al., 2017) επανεξέτασαν τα T.N.Δ. συνδυάζοντας τα μορφοκινητικά δεδομένα εμβρύου για τον προσδιορισμό της δυναμικής εμφύτευσης και το μοντέλο που παρουσιάστηκε ήταν σε θέση να προβλέψει

σωστά περίπου το 70% των κηύσεων, αν και δεν χρησιμοποιήθηκαν άλλες μεταβλητές.

Το παρόν Τ.Ν.Δ. έναντι των άλλων προσεγγίσεων με μοντέλα πρόβλεψης στην κλινική έκβαση της Ι.Υ.Α. προσφέρει καταρχάς ευελιξία με τη δυνατότητα της προσαρμοζόμενης εκμάθησης για τη συμπερίληψη επιπρόσθετων παραγόντων, της αυτοπροσαρμογής για τη δημιουργία μιας δυναμικής κατάστασης λειτουργίας με την εισαγωγή των νέων δεδομένων και σημαντικότερα τη δυνατότητα της αποδομημένης αξιολόγησης σε κάθε νευρωνικό επίπεδο του συστήματος, ώστε να μπορούν να εκτελεστούν αναπροσαρμογές. Το σύστημα αυτό καθόσον έχει αξιολογηθεί η σταθερότητά του δύναται να εμπλουτιστεί εν γένει με περισσότερους παράγοντες υπογονιμότητας για κάλυψη της ευρύτερης παθολογίας των υπογόνιμων πληθυσμών και περιλαμβάνοντας επιπρόσθετα και άλλες παραμέτρους που θα προκύψουν από κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες και δοκιμάζοντας διαρκώς την απόδοσή τους στο σύστημα. Στην παρούσα μελέτη, επιπρόσθετα μελετήθηκε το κατώφλι, δηλαδή το όριο για το οποίο επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Ωστόσο, μια δυνατότητα που μας δίδεται μέσω του ανεπτυγμένου Τ.Ν.Δ., είναι η χρήση και άλλων ορίων σύμφωνα με τις κλινικές απαιτήσεις ή το σχεδιασμό άλλων μελετών στις οποίες θα μπορούσε να εφαρμοστεί το παρόν Τ.Ν.Δ., μεταβάλλοντας όμως τη δυναμική αυτή ισορροπία. Επιπλέον, οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές που αναδείχθηκαν από την παρούσα μελέτη και τελικά χρησιμοποιήθηκαν στην κατασκευή του Τ.Ν.Δ., διαφέρουν από τις προαναφερόμενες προσεγγίσεις και τούτο πιθανόν έγκειται στις παρατηρούμενες διαφορές των πρακτικών μεταξύ των Μ.Ι.Υ.Α., τις διαφορές στα χαρακτηριστικά του τοπικού πληθυσμού, στις μεθόδους σχεδιασμού της μελέτης, καταγραφής και επεξεργασίας δεδομένων και συνολικά τη μεταβλητότητα της προσέγγισης της Μ.Ι.Υ.Α. στη διαχείριση μεμονωμένων υπογόνιμων ασθενών.

Εκτός από τις προαναφερθείσες αποκλίσεις, η αναφορά αποτελεσμάτων από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες θα μπορούσε να επιτρέψει μια πολυκεντρική συνεργασία, βασισμένη κυρίως στην ποικιλία των πληθυσμιακών ομάδων, ώστε τουλάχιστον να διατηρηθεί μια σταθερή μεταβλητή μετά την αναγνώριση της χρησιμότητας των Τ.Ν.Δ. Εξετάζοντας τους περιορισμούς αυτής της μελέτης, θα

μπορούσαμε να προτείνουμε βελτιώσεις ως προς την ενσωμάτωση μεγαλύτερου αριθμού κύκλων ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα και τον παράγοντα υπογονιμότητας, καθώς και κύκλους που απέτυχαν να φτάσουν στο στάδιο της εμβρυομεταφοράς. Επιπρόσθετα, αν και καλύφθηκε ένας γενικός υπογόνιμος πληθυσμός στην παρούσα μελέτη, εξαιρώντας παράγοντες υπογονιμότητας που είναι ευθέως συνδεδεμένοι ως προς την άμεση επιρροή τους στο κλινικό αποτέλεσμα, η δομή και λειτουργία του T.N.Δ. θα πρέπει να εξελιχθεί και προσαρμοστεί σε περιστατικά που αφορούν το σύνολο του υπογόνιμου πληθυσμού. Η εξωτερική επικύρωση του ανεπτυγμένου συστήματος και η πολυκεντρική συνεργασία επιδιώκεται ώστε να ενδυναμωθεί η κλινική αξία και χρησιμότητα του T.N.Δ. και να αναβαθμιστεί με τη εκμάθηση νέων δεδομένων.

Συμπερασματικά, η περαιτέρω εξέλιξη του συστήματος θα καθορίσει αδιαμφισβήτητα τη δυναμική του στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και την εφαρμογή του σαν υποστηρικτικό εργαλείο λήψης ιατρικών αποφάσεων και προσανατολισμού της συμβουλευτικής του υπογόνιμου ζευγαριού, ανάλογα με τις επιθυμίες και τις προσδοκίες του. Το παρόν σύστημα δύναται να προσφέρει ουσιαστική υποστήριξη στη διενέργεια της ιατρικής υποβοήθησης της αναπαραγωγής και να ανακουφίσει οικονομικά, οργανωτικά και επανδρωτικά τις ιατρικές δομές, κρατικές και ιδιωτικές, και σημαντικότερα να προσεγγίσει το υπογόνιμο ζευγάρι με εξατομικευμένη ιατρική διαχείριση ως προς έναν επερχόμενο κύκλο I.Y.A. Με τούτη τη διαπίστωση συμβαδίζει και η αναγκαιότητα για μια νέα οπτική στη διαχείριση της υπογονιμότητας που προκύπτει από τις νέες συνθήκες που περιβάλλουν το σύγχρονο τρόπο ζωής και την κοινωνική δομή, με καθυστερήσεις στον οικογενειακό προγραμματισμό, σε συνδυασμό με τις διαπιστωμένες ελλείψεις των σημερινών τεχνικών ως προς τη διαχείριση του υπογόνιμου ζευγαριού.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:371-5.
2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:371e5.
3. Abou-Setta AM. Air fluid versus fluid-only models of embryo catheter loading: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(1):80-4.
4. Abu-Heija AT, Yates RW, Barrett T et al. A comparison of two starting doses of human menopausal gonadotrophin for follicle stimulation in unselected patients for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:801-3.
5. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):e143-6.
6. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):e143-6.
7. ACOG-ASRM. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90:S154-5.
8. Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what do we know? And what do we do with the information? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(6):309-19.
9. Aflatoonian A, Asgharnia M. Factors affecting the successful embryo transfer. *Iranian J Reprod Med* 2006;4(2):45-50.
10. Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(2): 201-11.
11. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, et al. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:37.
12. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, et al. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:37.
13. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod* 2011;26(6):1270-83.

14. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction* 2011;26(6):1270–83.
15. Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, et al. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993;10:31–6.
16. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, et al. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:101.
17. American Society of Reproductive Medicine. Infertility: An Overview. Patient Information Series 2012 (<http://www.fertilityanswers.com/wp-content/uploads/2016/04/infertility-an-overview-booklet.pdf>).
18. Amir D, Jordan MR, Bribiescas RG. A Longitudinal Assessment of Associations between Adolescent Environment, Adversity Perception, and Economic Status on Fertility and Age of Menarche. *PLoS One* 2016;11(6):e0155883.
19. Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment - A review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(1):8-20.
20. Arce JC, Andersen AN, Fernandez-Sanchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102: 1633–40.
21. ASRM. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril* 2008;90:S187.
22. ASRM/SART. 2008 Guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee report. *Fertil Steril* 2008;90:S30-44.
23. ASRM/SART. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2009;92:1518-9.
24. ASRM/SREI. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008a;90:S1-6.
25. ASRM/SREI. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008b;90:S150-3.
26. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22(4):980-8.
27. Baker VL, Brown MB, Luke B et al. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of over 650,000 ART cycles. *Fert Steril* 2015;104(5):1145-52.e1-5.
28. Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for

- Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2010;94:1410-6.
29. Balaban B, Urman B, Isiklar A, et al. The effect of pronuclear morphology on embryo quality parameters and blastocyst transfer outcome. *Hum Reprod* 2001;16:2357-61.
 30. Balasch J, Fabregues F, Creus M et al. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod* 2001;16:652-6.
 31. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, et al. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. *BJOG* 2008;115:1382-91.
 32. Ballester M, Oppenheimer A, D'Argent EM, et al. Nomogram to predict pregnancy rate after ICSI-IVF cycle in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27(2):451-6.
 33. Banerjee P, Choi B, Shahine LK, et al. Deep phenotyping to predict live birth outcomes in in vitro fertilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:13570-5.
 34. Basheer IA, Hajmeer M. Artificial neural networks: Fundamentals, computing, design, and application. *J Microbiol Methods* 2000;43(1):3-31.
 35. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(3):258-63.
 36. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* 2000;163(3):888-93.
 37. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ* 2005;172(10):1327-33.
 38. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ* 2005;172:1327-33.
 39. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril* 2010;94(2):662-5.
 40. Bertrand E, Van den Bergh M, Englert Y. Does zona pellucida thickness influence the fertilization rate? *Hum Reprod* 1995;10(5):1189-93.
 41. Bhattacharya S, Maheshwari A, Mollison J. Factors associated with failed treatment: an analysis of 121,744 women embarking on their first IVF cycles. *PLoS One* 2013;8(12):e82249.

42. Blankstein J, Collins RL, Easley KA, et al. Increased human menopausal gonadotropin dose during the early follicular phase: effect on follicular recruitment and treatment outcome. *J In Vitro Fert Emrbyo transf* 1989;6(2):112-7.
43. Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22(6):1506-12.
44. Bos-Mikich A, Mattos AL, Ferrari AN. Early cleavage of human embryos: An effective method for predicting successful IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2001;16:2658-61.
45. Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature* 2016;533:247-50.
46. Boys E, Chapman M. Review: The Influence of Endometrial Thickness on IVF Outcomes. *J Fert In Vitro* 2012;2:3.
47. Brezinova J, Oborna I, Svobodova M, et al. Evaluation of day one embryo quality and IVF outcome - A comparison of two scoring systems. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:9.
48. Bucket WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril* 2003;80:1037-41.
49. Caballero-Campo P, Dominguez F, Coloma J, et al. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation. *Mol Hum Reprod* 2002;8(4):375-84.
50. Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, et al. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2010;20(3):380-6.
51. Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, et al. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril* 2009;91(6):2281-94.
52. Check JH, Summers-Chase D, Yuan W, et al. Effect of embryo quality on pregnancy outcome following single embryo transfer in women with a diminished egg reserve. *Fertil Steril* 2007;87:749-56.
53. Chen C, Kattera S. Comparison of pronuclear zygote morphology and early cleavage status of zygotes as additional criteria in the selection of day 3 embryos: A randomized study. *Fertil Steril* 2006;85:347-52.
54. Chianese R, Troisi J, Richards S, et al. Bisphenol A in Reproduction: Epigenetic Effects. *Curr Med Chem* 2018;25(6):748-70.
55. Chianese R, Troisi J, Richards S, et al. Bisphenol A in Reproduction: Epigenetic Effects. *Curr Med Chem*. 2018;25(6):748-70.
56. Choi B, Bosch E, Lannon BM, et al. Personalized prediction of first-cycle in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2013;99:1905-11.

57. Christianson MS, Zhao Y, Shoham G, et al. Embryo catheter loading and embryo culture techniques: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet* 2014;31(8):1029-1036.
58. Ciray HN, Karagenc L, Ulug U, et al. Early cleavage morphology affects the quality and implantation potential of day 3 embryos. *Fertil Steril* 2006;85:358-65.
59. Ciray HN, Ulug U, Bahçeci M. Transfer of early-cleaved embryos increases implantation rate in patients undergoing ovarian stimulation and ICSI-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2004;8:219-23.
60. Clancy KB, Klein LD, Ziomkiewicz A, et al. Relationships between biomarkers of inflammation, ovarian steroids, and age at menarche in a rural Polish sample. *Am J Hum Biol* 2013;25(3):389-98.
61. Coroleu PN, Barri O, Carreras F, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002;17:341-6.
62. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, et al. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1994;62(5):1004-10.
63. Cummins JM, Breen TM, Harrison KL, et al. A formula for scoring human embryo growth rates in in vitro fertilization: its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1986;3(5): 284-95.
64. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); 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* 2018; 33(9):1586-601.
65. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, et al. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000;73(1):106-13.
66. De Graaff A, D'Hooghe T, Dunselman G et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social well-being: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013;28:2677-85.
67. De Graaff AA, Dirksen CD, Simoens S, et al. Quality of life outcomes in women with endometriosis are highly influenced by recruitment strategies. *Hum Reprod* 2015;30:1331-41.

68. De los Santos MJ, Mercader A, Frances A, et al. Role of endometrial factors in regulating secretion of components of the immunoreactive human embryonic interleukin-1 system during embryonic development. *Biol Reprod* 1996;54(3): 563–74.
69. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010;25:1851–62.
70. Dennis SJ, Thomas MA, Williams DB, et al. Embryo morphology score on day 3 is predictive of implantation and live birth rates. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(4):171-5.
71. Develioglu OH, Hsiu JG, Nikas G, et al. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. *Fertil Steril* 1999;71(6): 1040–7.
72. Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, et al. Age and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991;8:141–4.
73. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, et al. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992;7: 418-21.
74. Dieamant FC, Petersen CG, Mauri AL, et al. Fresh embryos versus freeze-all embryos - transfer strategies: Nuances of a meta-analysis. *JBRA Assist Reprod* 2017;21(3):260-72.
75. Dilsizian SE, Siegel EL. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:441.
76. DiMaggio C. SAS for epidemiologists: applications and methods. Springer, New York, USA, 2013.
77. Dorn C. FSH: What is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? *Reprod BioMed Online* 2005;11:555–61.
78. Drakakis P, Loutradis D, Beloukas A, et al. Early hCG addition to rFSH for ovarian stimulation in IVF provides better results and the cDNA copies of the hCG receptor may be an indicator of successful stimulation. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*. 2009;7:110.
79. Duda RO, Hart PE, Stork DG. Pattern classification. 2nd ed. New York, NY: Wiley. 2001; p:680.
80. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004;103:51–6.

81. Durairaj M, Nandhakumar R. An Integrated Methodology of Artificial Neural Network and Rough Set Theory for Analyzing IVF Data. 2014 International Conference on Intelligent Computing Applications, Coimbatore, 2014; pp. 126-129.
82. Durairaj M, Thamilselvan P. Applications of Artificial Neural Network for IVF Data Analysis and Prediction. JEC & AS 2013;2:11-5.
83. Ebner T, Yaman C, Moser M, et al. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. Fertil Steril 2001;76(3):630-2
84. Egbase PE, al-Sharhan M, al-Othman S, et al. Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1996;11:1687-9.
85. Egbase PE, al-Sharhan M, al-Othman S, et al. Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1996;11:1687-9.
86. Elsehely I, Abdel Hafez H, Ghonem M, et al. A Cutoff for Age at Menarche Predicting Metabolic Syndrome in Egyptian Overweight/Obese Premenopausal Women. Diabetes Metab J 2017;41(2):146-9.
87. Emaus A, Espetvedt S, Veierød MB, et al. 17-b-Estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women. Hum Reprod 2008;23:919-27.
88. Englert Y, Puissant F, Camus M, et al. Clinical study on embryo transfer after human in vitro fertilization. J In Vitro Fertil Embryo Transfer 1986;3:243-6.
89. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin Cancer with deep neural networks. Nature 2017;542:115-8.
90. Evert JP, Van Santbrink EJP, Fauser BCJM. Urinary follicle stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down regimens. J Clin Endocrinol Metabol 1997;82:3597-660.
91. Ezcurra D, Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E. 2014;12:95.
92. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-6.
93. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, et al. Life after a diagnosis with endometriosis – a 15 years follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:914-9.

94. Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, et al. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1998;70:866-70.
95. Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, et al. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1998;70:866-70.
96. Farina D, Vujaklija I, Sartori M, et al. Man/machine interface based on the discharge timings of spinal motor neurons after targeted muscle reinnervation. *Nat Biomed Eng* 2017;1:0025.
97. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD010537.
98. Fauser BCJM, Devroey P, Yen SS et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 1999;14:2681-6.
99. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
100. Fertility Europe Estimation. "Fertility Matters – What is at stake across Europe regarding fertility for the years to come", 2013 (http://maia-asso.org/doc/FertilityMatters_FertilityEurope.pdf)
101. Fiesler EB. *R. handbook of neural computation*. Oxford: Oxford University Press; 1997. p 436.
102. Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril* 2010;93:2424-28.
103. Frank O, Bianchi PG, Campana A. The end of fertility: age, fecundity and fecundability in women. *J Biosoc Sci* 1994;26(3):349-68.
104. Fu J, Wang XJ, Wang YW, et al. The influence of early cleavage on embryo developmental potential and IVF/ICSI outcome. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:437-41.
105. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *TohokuJ Exp Med* 2008;216(4):297-307.
106. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, et al. Parental periconceptional smoking and male: female ratio of newborn infants. *Lancet* 2002;359:1407-8.
107. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, et al. The sex ratio of offspring is associated with the mothers' age at menarche. *Hum Reprod* 2011;26(6):1551-4.

108. Furukawa AP, Patton PE, Amato P, et al. Dyspareunia and sexual dysfunction in women seeking fertility treatment. *Fertil Steril* 2012;98(6):1544-8.e2.
109. Galan A, O'Connor JE, Valbuena D, et al. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod* 2000;63(2):430-9.
110. Gardner DK, Weissman A, Howeles CM, et al. In: textbook of assisted reproductive techniques laboratory and clinical perspectives. First edition. United kingdom: Martin dunitz; 2001. Schoolcraft WB. Embryo transfer: 623-626.
111. Geber S, Ferreira DP, Spyer Prates LF, et al. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2002;5:162-6.
112. Geber S, Ferreira DP, Spyer Prates LF, et al. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2002;5:162e6.
113. Giudice LC, Mark SP, Irwin JC. Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and at the decidual-trophoblast interface. *J Reprod Immunol* 1998;39(1-2):133-48.
114. Goncalves GD, Semprebon SC, Biazi BI, et al. Bisphenol A reduces testosterone production in TM3 Leydig cells independently of its effects on cell death and mitochondrial membrane potential. *Reprod Toxicol* 2018;76:26-34.
115. Gonçalves GD, Semprebon SC, Biazi BI, et al. Bisphenol A reduces testosterone production in TM3 Leydig cells independently of its effects on cell death and mitochondrial membrane potential. *Reprod Toxicol* 2018;76:26-34.
116. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52(3):446-50.
117. Gonzalez RR, Caballero-Campo P, Jasper M, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4883-8.
118. Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA, et al. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998;70:878-82.
119. Gulbrandsen K, Håkonsen LB, Ernst A, et al. Age of menarche and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2014;29(9):2058-64.
120. Halttunen M, Kamarainen M, Koistinen H. Glycodelin: a reproduction related lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2): 149-56.

121. Hart RJ, Doherty DA, Keelan JA, et al. The impact of antenatal Bisphenol A exposure on male reproductive function at 20-22 years of age. *Reprod Biomed Online* 2018;36(3):340-7.
122. Hart RJ, Doherty DA, Keelan JA, et al. The impact of antenatal Bisphenol A exposure on male reproductive function at 20-22 years of age. *Reprod Biomed Online* 2018;36(3):340-7.
123. Hawkins SM, Matzuk MM. Menstrual Cycle: Basic Biology. *Ann NY Acad Sc* 2008;1135:10-18.
124. Haykin SS. *Neural networks: A comprehensive foundation*. 2nd Edition, Prentice Hall, New York, USA, 1998.
125. Haykin SS. *Neural networks: a comprehensive foundation*. New York, Toronto: Macmillan xix 1994, p 696.
126. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, et al. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74:80-86.
127. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, et al. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril* 2000 74:80-6.
128. Heger A, Sator M, Pietrowski D. Endometrial Receptivity and its Predictive Value for IVF/ICSI-Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2012;72(8):710-5.
129. Hesters L, Prisant N, Fanchin R, et al. Impact of early cleaved zygote morphology on embryo development and in vitro fertilization-embryo transfer outcome: A prospective study. *Fertil Steril* 2008;89:1677-84.
130. HFEA - Human Fertilization and Embryo Authority. *Human Fertilization and Embryo Authority. The patients' guide to DI and IVF clinic*. London, 1996.
131. Hill MJ, Richter KS, Heitmann RJ, et al. Trophectoderm grade predicts outcomes of single-blastocyst transfers. *Fertil Steril* 2013;99:1283-9.
132. Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179(1-2):39-46.
133. Hoffmann GE, Toner JP, Muasher SJ, et al. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989;6(5):285-9.
134. Horcajadas JA, Riesewijk A, Polman J, et al. effect of controlled ovarian hyperstimulation in IVF on endometrial gene expression profiles. *Mol Hum Reprod* 2005;11(3):195-205.
135. Hu YH, Hwang JN. *Handbook of neural network signal processing*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001. p 408.

136. Hull MGR, Fleming CF, Hughes AO, et al. The age-related decline in female fecundity: A quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:783-90.
137. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015;21(4):411-26.
138. Irving JA, Lala PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF-beta, IGF-II, and IGFBP-1. *Exp Cell Res* 1995;217(2):419-27.
139. Jackson KV, Ginsburg ES, Hornstein MD, et al. Multinucleation in normally fertilized embryos is associated with an accelerated ovulation induction response and lower implantation and pregnancy rates in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1998;70(1): 60-66.
140. Jackson KV, Ginsburg ES, Hornstein MD, et al. Multinucleation in normally fertilized embryos is associated with an accelerated ovulation induction response and lower implantation and pregnancy rates in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1998;70:60-6.
141. James WH. Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels at the time of conception. *J Theor Biol* 1996;180:271-86.
142. Jing Y, Bian Y, Hu Z, et al. Deep Learning for Drug Design: an Artificial Intelligence Paradigm for Drug Discovery in the Big Data Era. *AAPS J* 2018;20(3):58.
143. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(23):2668-79.
144. Karande VC, Jones GS, Veeck LL et al. High dose follicle stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in-vitro fertilization outcome in low responder patients. *Fertil Steril* 1990;53:486-9.
145. Karande VC, Morris R, Chapman C, et al. Impact of the "physician factor" on pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? *Fertil Steril* 1999;71:1001-1009.
146. Karande VC, Morris R, Chapman C, et al. Impact of the "physician factor" on pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? *Fertil Steril* 1999;71:1001-9.
147. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:115.

148. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):530-41.
149. Kaufmann SJ, Eastaugh JL, Snowden S, et al. The application of neural networks in predicting the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997;12:1454-7.
150. Khalaf Y, El-Toukhy T, Taylor A, et al. Increasing gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response. *European J Ob Gyn Reprod Biol* 1990;103:146-54.
151. Khalaf Y. Tubal subfertility. *BMJ* 2003;327: 610-3.
152. Kimberly L, Case A, Cheung AP, et al. Advanced reproductive age and fertility: No. 269, November 2011. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:95-102.
153. Kinay T, Tasci Y, Dilbaz S, et al. The relationship between endometrial thickness and pregnancy rates in GnRH antagonist down-regulated ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(11):833-7.
154. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, et al. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:611-5.
155. Kovacs GT. What factors are important for successful embryo transfer after in vitro fertilization? *Hum Reprod* 1999;14:590-2.
156. Kovacs P, Matyas S, Boda K, et al. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003;18(11):2337-41.
157. Kovacs P, Sajgo A, Kaali SG, et al. Detrimental effects of high-dose gonadotropin on outcome of IVF: making a case for gentle ovarian stimulation strategies. *Reprod Sci* 2012;19(7):718-24.
158. Kovalevsky G, Patrizio P. High rates of embryo wastage with use of assisted reproductive technology: a look at the trends between 1995 and 2001 in the United States. *Fertil Steril* 2005;84:325-30.
159. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, et al. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005;20:3130-5.
160. Kumbak B, Kahraman S, Karlikaya G, et al. In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts. *Gynecol Obstet Invest* 2008;65(3):212-6.
161. Lacroix AE, Whitten RA. Menarche. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>).

162. Lambers MJ, Mager E, Goutbeek J, et al. Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations. *Hum Reprod* 2007;22(1):275-9.
163. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC et al. High dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in-vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 1996;65:961-5.
164. Lass A, Croucher C, Duffy S, et al. One thousand initiated cycles of in-vitro fertilization in women \geq 40 years of age. *Fertil Steril* 1998;70:1030-4
165. Latthe P, Latthe M, Say L, et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health survey. *BMC Public Health*. 2006; 6: 177.
166. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
167. Leão R de BF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics*. 2014;69(4):279-93.
168. Lee MJ, Lee RK, Lin MH, et al. Cleavage speed and implantation potential of early-cleavage embryos in IVF or ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:745-50.
169. Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, et al. Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2008;25: 515-21.
170. Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, et al. Increased gonadotropin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian response. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(11-12):515-21.
171. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, et al. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992;90(1):188-95.
172. Lewin A, Schenker JG, Safran A, et al. Embryo growth rate in vitro as an indicator of embryo quality in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 1994;11:500-3.
173. Li H, Song L, Shen L, et al. Age at menarche and prevalence of preterm birth: Results from the Healthy Baby Cohort study. *Sci Rep* 2017;7(1):12594.
174. Lieberman BA, Falconer D and Brison DR. Presentation of in-vitro fertilisation results. *Lancet* 2001;357(9253):357,397.
175. Liestol K. Menarcheal age and spontaneous abortion: a causal connection? *Am J Epidemiol* 1980;111(6):753-8.
176. Liu G, Yang Y, Huang W, et al. Association of age at menarche with obesity and hypertension among southwestern Chinese women: a new finding. *Menopause*. 2017; doi: 10.1097.

177. Liu Q, Zhu G, Hu J, et al. Relationship between pronuclear scoring and embryo quality and implantation potential in IVF-ET. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008;28:204-6.
178. Liu Y, Lee KF, Ng EH, et al. Gene expression profiling of human peri-implantation endometria between natural and stimulated cycles. *Fertil Steril* 2008;90(6):2152-64.
179. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(4):374-8.
180. Ludwig AK, Werner S, Diedrich K, et al. The value of pronuclear scoring for the success of IVF and ICSI-cycles. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:346-54.
181. Lundin K, Bergh C, Hardarson T. Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. *Hum Reprod* 2001;16(12):2652-7.
182. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update* 2004;10(6):453-67.
183. Luske M, Vacc N. Grief, depression, and coping in women undergoing infertility treatment. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 245-51.
184. Magnus MC, Lawlor DA, Iliodromiti S, et al. Age at Menarche and Cardiometabolic Health: A Sibling Analysis in the Scottish Family Health Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7(4). pii: e007780.
185. Makris GM, Pouliakis A, Siristatidis C, et al. Image analysis and multi-layer perceptron artificial neural networks for the discrimination between benign and malignant endometrial lesions. *Diagn Cytopathol* 2017;45(3):202-11.
186. Manna C, Nanni L, Lumini A, et al. Artificial intelligence techniques for embryo and oocyte classification. *Reprod BioMed Online* 2013;26:42-9.
187. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil. Steril* 1990;54:678-81.
188. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, et al. Dummy embryo transfer using methylene blue dye. *Hum Reprod* 1994;9:1257-9.
189. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002;17(5):1149-53.
190. Martel D, Frydman R, Glissant M, et al. Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment. *J Endocrinol* 1987;114(2): 319-24.
191. Martin JR, Mahutte ND, Arici A, et al. Impact of duration and dose of gonadotropins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006;13(5):645-50.

192. Martin JR, Mahutte NG, Arici A, et al. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006;13(5):645-50.
193. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001356.
194. McCulloch WS, Pitts WH. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1943;5:115-33.
195. McIlveen M, Lok FD, Pritchard J, et al. Modern embryo transfer catheters and pregnancy outcome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2005;84(4):996-1000.
196. McKibben SL, Poston DL Jr. The influence of age at menarche on the fertility of Chinese women. *Soc Biol* 2003;50(3-4):222-37.
197. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2007;88(1):74-81.
198. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2007;88(1):74-81.
199. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2007;88: 74-81.
200. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986;233(4771):1389-94.
201. Merce LT, Barco MJ, Bau S, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008;89: 111-7.
202. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008;89(1):111-7.
203. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and downregulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 2001;64(2): 590-601.
204. Milewski R, Kuczyńska A, Stankiewicz B, et al. How much information about embryo implantation potential is included in morphokinetic data? A prediction model based on artificial neural networks and principal component analysis. *Adv Med Sci* 2017;62(1):202-6.
205. Milewski R, Milewska Anna J, Więsak T, et al. Comparison of artificial neural networks and logistic regression analysis in pregnancy prediction using the in vitro fertilization treatment. *SLGR* 2013;35(48):39-48.

206. Mitsi C, Efthimiou K. Infertility: psychological-psychopathological consequences and cognitive-behavioural interventions. *Psychiatriki* 2014;25(4):293-302.
207. Miyara M, Sakumoto T, Takamiyagi N. Relationship between endometrial histology, morphometry and ultrasound texture in the follicular phase of infertile women with natural menstrual cycles. *Hum Reprod* 1996;11(8):1719-23.
208. Mocanu EV, Adala S, O'Leary JJ. Womb with a view. *Hum Fertil (Camb)* 2005;8(1):35-40.
209. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy—a dutch population-based birth-cohort study: the GECKO drenthe study. *Hum Reprod* 2012, 27:583–93.
210. Nabi A, Awonuga A, Birch H, et al. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect in-vitro fertilization treatment outcome? *Hum Reprod* 1997;12:1188–90.
211. Navot D, Anderson TL, Droesch K, et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(4): 801–7.
212. Navot D, Bergh PA, Williams MA, et al. Poor oocytes quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991;337:1375–7.
213. Nazari A, Askari HA, Check JH, et al. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919–21.
214. Nelson CJ, Shindel AW, Naughton CK, et al. Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *J Sex Med* 2008;5(8):1907-14.
215. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS medicine*. 2011;8:e1000386.
216. NICE Clinical Guidelines, No. 156. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
217. Nicoli A, Capodanno F, Rondini I, et al. Pronuclear morphology evaluation in in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles: A retrospective clinical review. *J Ovarian Res* 2013;6:1.
218. Nielsen N, Harpsøe M, Simonsen J, et al. Age at Menarche and Risk of Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study Based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2017;185(8):712-19.
219. Nikas G, Develioglou OH, Toner JP, et al. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999;14(3):787–92.

220. Noyes N, Licciardi F, Grifo J, et al. In vitro fertilization outcome relative to embryo transfer difficulty: a novel approach to the forbidden cervix. *Fertil Steril* 1999;72:261-65.
221. Noyes N, Liu HC, Sultan K, et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10(4):919-22.
222. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Afr J Reprod Health* 2009;13(1):113-21.
223. Okuhue JE, Onuh SO, Ebeigbe P, et al. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Afr J Reprod Health* 2009;13: 113-21.
224. Olson MR, Su R, Flaws JA, et al. Bisphenol A impairs decidualization of human uterine stromal fibroblasts. *Reprod Toxicol* 2017;73:339-44.
225. Olson MR, Su R, Flaws JA, et al. Bisphenol A impairs decidualization of human uterine stromal fibroblasts. *Reprod Toxicol* 2017;73:339-44.
226. Ombet W, Cooke I, Dyer S, et al. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):605-21.
227. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2012;97:912-8.
228. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, et al. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996;65(4):796-9.
229. Pal L, Jindal S, Witt BR, et al. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;89:1694-701.
230. Pal L, Jindal S, Witt BR, et al. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;89(6):1694-701.
231. Papageorgiou T, Hearn-stokes RM, Leondires MP, et al. Training of providers in embryo transfer: what is the minimum number of transfers required for proficiency? *Hum Reprod* 2001;16:1415-9.
232. Papathanasiou A, Osmani B, Teoh PJ, et al. Morphological assessment of embryo quality during assisted reproduction: A systematic review. *Fertil Sci Res* 2014;1:67-80.

233. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, et al. Embryo quality and impact of specific embryo characteristics on ongoing implantation in unselected embryos derived from modified natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:527-34.
234. Polat M, Boynukalin FK, Yaralı I, et al. Endometriosis is not associated with inferior pregnancy rates in in vitro fertilization: an analysis of 616 patients. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78(1):59-64.
235. Pop-Trajkovic S, Kopitovic V, Popovic J, et al. In vitro fertilization outcome in women with endometriosis & previous ovarian surgery. *Indian J Med Res* 2014b;140(3):387-91.
236. Pop-Trajkovic S, Popović J, Antić V, et al. Stages of endometriosis: does it affect in vitro fertilization outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014a;53(2):224-6.
237. Pouliakis A, Karakitsou E, Margari N, et al. Artificial Neural Networks as Decision Support Tools in Cytopathology: Past, Present, and Future. *Biomed Eng Comput Biol* 2016;7:1-18.
238. Practice Committee of the ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2006a; 86: S111-4.
239. Practice Committee of the ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006b;86:S156-60.
240. Practice Committee of the ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006c;86:S111-4.
241. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, et al. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):179-84.
242. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, et al. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2005;120: 179-84.
243. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72:310-5.
244. Rehman KS, Bukulmez O, Langley M, et al. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. *Fertil Steril* 2007;87:1041-52.
245. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, et al. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87(1):53-9.

246. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, et al. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87:53-9.
247. Rijnders PM, Jansen CA. The predictive value of day 3 embryo morphology regarding blastocyst formation, pregnancy and implantation rate after day 5 transfer following in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13:2869-73.
248. Roberts S, McGowan L, Hirst W, et al. Towards single embryo transfer? Modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: predictive models and patient perspectives. *Health Techn Assessment (Winchester, England)* 2010;14:1-237.
249. Roque M, Lattes K, Serra S, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;99(1):156-62.
250. Roque M, Valle M, Sampaio M, et al. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction* 2018;22(3):253-60.
251. Rubio C, Mercader A, Alama P, et al. Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development. *Hum Reprod* 2010;25:2290-7.
252. Rudnicki M, Gemzell-Danielsson K, Gidlöf S. When endometriosis is the barrier for fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(6):621-2.
253. Rutherford AJ, Subak-Sharpe RJ, Dawson KJ, et al. Improvement of in-vitro fertilization after treatment with buserelin, an agonist of luteinizing hormone releasing hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1765-8.
254. Saldeen P, Sundstrom P. Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? *Hum Reprod* 2005;20(1): 4-8.
255. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2003;80:1042-46.
256. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, et al. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999;14: 1255-8.
257. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001;76(5):863-70.

258. Scwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;306:404–6.
259. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, et al. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 16;11:66.
260. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:629–36.
261. Shi J, Zhang B, Choi JY, et al. Age at menarche and age at natural menopause in East Asian women: a genome-wide association study. *Age (Dordr)* 2016;38(5-6):513-23.
262. Shoukir Y, Campana A, Farley T et al. Early cleavage of in-vitro fertilized human embryos to the 2-cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability. *Hum Reprod* 1997;12(7):1531–6.
263. Silberstein T, Trimarchi JR, Shackelton R, et al. Ultrasound-guided miduterine cavity embryo transfer is associated with a decreased incidence of retained embryos in the transfer catheter. *Fertil Steril* 2005;84(5):1510-12.
264. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, et al. Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2607–16.
265. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, et al. Are computational applications the "crystal ball" in the IVF laboratory? The evolution from mathematics to artificial intelligence. *J Assist Reprod Genet* 2018; <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1266-6>.
266. Simpson JL, Lobo RA, Kelsey J, et al. Genetic programming in ovarian development and oogenesis. *Menopause: biology and pathobiology*. Academic Press, 2000. pp. 77–94.
267. Siristatidis C, Pouliakis A, Chrelias C, et al. Artificial intelligence in IVF: a need. *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(4):179-85.
268. Siristatidis C, Vogiatzi P, Pouliakis A, et al. Predicting IVF Outcome: A Proposed Web-based System Using Artificial Intelligence. *In Vivo* 2016;30(4):507-12.
269. Siristatidis C, Vogiatzi P, Vrachnis N, et al. Review: MicroRNAs in assisted reproduction and their potential role in IVF failure. *In Vivo* 2015;29(2):169-75.
270. Siristatidis C, Vrachnis N, Vogiatzi P, et al. Potential Pathophysiological Mechanisms of the Beneficial Role of Endometrial Injury in In Vitro Fertilization Outcome. *Reprod Sci* 2014;21(8):955-65.

271. Sjöblom P, Menezes J, Cummins L, et al. Prediction of embryo developmental potential and pregnancy based on early stage morphological characteristics. *Fertil Steril* 2006;86:848-61.
272. Sniecinski I, Seghatchian J. Artificial intelligence: A joint narrative on potential use in pediatric stem and immune cell therapies and regenerative medicine. *Transfus Apher Sci* 2018;57(3):422-4.
273. Somashekhar SP, Kumarc R, Rauthan A, et al. Double blinded validation study to assess performance of IBM artificial intelligence platform, Watson for oncology in comparison with Manipal multidisciplinary tumour board – First study of 638 breast cancer cases. *Cancer Res* 2017;77(4):S6-07.
274. Sõritsa D, Saare M, Laisk-Podar T, et al. Pregnancy rate in endometriosis patients according to the severity of the disease after using a combined approach of laparoscopy, GnRH agonist treatment and in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79(1):34-9.
275. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:115–20.
276. Stadtmauer L, Ditkoff EC, Session D, et al. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1994; 61: 1058–64.
277. Steer CV, Mills CL, Tan SL, et al. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1992;7(1):117–9.
278. Sterrenburg, MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:184–96.
279. Stewart AF, Kim ED: Fertility concerns for the aging male. *Urology* 2011;78:496–9.
280. Stones R, Padmadas S, Guo S, et al. Dyspareunia, urinary sensory symptoms, and incontinence among young Chinese women. *Arch Sex Behav* 2006; 35: 561–7.
281. Suganuma N, Wakahara Y, Ishida D, et al. Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(1):36-40.
282. Sumi A, Iwase M, Nakamura U, et al. Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry. *J Diabetes Investig* 2018; doi: 10.1111/jdi.12839.
283. Sun X, Yang L, Pan J, et al. Age at menarche and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018; doi: 10.1007/s12020-018-1581-9.

284. Swingler K. *Applying Neural Networks: A Practical Guide*, Academic Press, 3rd edition, 2001, p 109.
285. Tadeusiewicz R. *ieci neuronowe*. Warszawa: Akademicka Oficyna Wydawnicza RM. 1993.
286. Takemoto DM, Beharry MS. What's Normal? Accurately and Efficiently Assessing Menstrual Function. *Pediatr Ann* 2015;44(9):e213-7.
287. Tan TY, Lau SK, Loh SF, et al. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J* 2014;55(6):305-9.
288. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9(1):61-76.
289. Taylor KC, Small CM, Epstein MP, et al. Associations of progesterone receptor polymorphisms with age at menarche and menstrual cycle length. *Horm Res Paediatr* 2010;74(6):421-7.
290. Theodoridis S, Koutroumbas K. *Pattern recognition*. 4th ed. London: Academic Press; 2009; p:984.
291. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119-22
292. Tiras B, Cenksoy PO. Practice of embryo transfer: recommendations during and after. *Semin Reprod Med* 2014;32(4):291-6.
293. Tomas C, Tapanainen J, Martikainen H. The difficulty of embryo transfer is an independent variable for predicting pregnancy in in-vitro fertilization treatments. *Fertil Steril* 1998;70 Suppl 1:S433.
294. Tomás C, Tikkinen K, Tuomivaara L, et al. The degree of difficulty of embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17(10):2632-5.
295. Tomza-Marciniak A, Stepkowska P, Kuba J, et al. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*. 2018;38(1):51-80.
296. Tomza-Marciniak A, Stepkowska P, Kuba J, et al. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol* 2018;38(1):51-80.
297. Traub ML, Van Arsdale A, Pal L, et al. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:33.

298. Traub ML, Van Arsdale A, Pal L, et al. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7: 33.
299. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, et al. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in vitro fertilization pregnancy rates or outcome. *Hum Reprod* 1998;13:2452-5.
300. Uyar A, Bener A, Ciray H, et al. A frequency based encoding technique for transformation of categorical variables in mixed IVF dataset. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009:6214-7.
301. Uyar A, Bener A, Ciray HN. Predictive Modeling of Implantation Outcome in an In Vitro Fertilization Setting: An Application of Machine Learning Methods. *Med Decis Making* 2015;35(6):714-25.
302. Uyar A, Bener A, Nadir Ciray H, et al. Handling the Imbalance Problem of IVF Implantation Prediction. *IAENG International Journal of Computer Science* 2010;37:2.
303. Valadares A, Pinto-Neto A, Conde D, et al. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middle-aged Brazilian women. *Menopause* 2008; 15: 1184-219.
304. Van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ et al. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod* 1993;8:369-373.
305. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):577-89.
306. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod* 1999;14(9):2345-9.
307. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D. Calculating the implantation potential of day 3 embryos in women younger than 38 years of age: A new model. *Hum Reprod* 2001;16:326-32.
308. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; pii: S0009-9120(18)30220-0.
309. Varghese AC, Goldberg E, Bhattacharyya AK, et al. Emerging technologies for the molecular study of infertility, and potential clinical applications. *Reprod Biomed Online* 2007;15:451-6.
310. Varshini J, Srinag BS, Kalthur G, et al. Poor sperm quality and advancing age are associated with increased sperm DNA damage in infertile men. *Andrologia* 2012;44(1):642-9.

311. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261–75.
312. Vernon M, Stern JE, Ball GD, et al. Utility of the national embryo morphology data collection by the Society for Assisted Reproductive Technologies (SART): Correlation between day-3 morphology grade and live-birth outcome. *Fertil Steril* 2011;95:2761-3.
313. Viguie C, Mhaouty-Kodja S, Habert R, et al. Evidence-based adverse outcome pathway approach for the identification of BPA as an endocrine disruptor in relation to its effect on the estrous cycle. *Mol Cell Endocrinol* 2018; pii: S0303-7207(18)30067-4.
314. Viguie C, Mhaouty-Kodja S, Habert R, et al. Evidence-based adverse outcome pathway approach for the identification of BPA as an endocrine disruptor in relation to its effect on the estrous cycle. *Mol Cell Endocrinol* 2018; pii: S0303-7207(18)30067-4.
315. Visser DS, Fourie FL, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effects on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genetics* 1993;10:37–43.
316. Vlahavas I, Kefalas P, Bassiliades N, et al. *Artificial Intelligence - 3rd Edition*, ISBN: 978-960-8396-64-7, University of Macedonia Press, Greece, 2011.
317. Vogiatzi P, Pouliakis A, Bettocchi S, Daskalakis G, Vrantza T, Siristatidis C. Age at menarche and clinical outcomes following Medically Assisted Reproduction (MAR): A cohort study. *Gyn Endocrinol (IGYE)* 2018a; (doi: 10.1080/09513590.2018.1538344) (In Press)
318. Vogiatzi P, Pouliakis A, Siristatidis C. Prediction of Medically Assisted Reproduction Outcome through an Artificial Neural Network System. *Fertil Steril* 2018b (In Review)
319. Wald M, Sparks A, Sandlow J, et al. Computational models for prediction of IVF/ICSI outcomes with surgically retrieved spermatozoa. *Reprod BioMed Online* 2005;11:325–31.
320. Weghofer A, Kim A, Barad DH, et al. Age at menarche: a predictor of diminished ovarian function? *Fertil Steril* 2013;100(4):1039-43.
321. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71: 147-9.
322. Wesselink AK, Wise LA, Hatch EE, et al. Menstrual cycle characteristics and fecundability in a North American preconception cohort. *Ann Epidemiol* 2016;26(7):482-487.e1
323. Wisanto A, Janssens R, Deschacht J, et al. Performance of different embryo transfer catheters in human in vitro fertilization process. *Fertil Steril* 1989;52:79–84.

324. Wood C, McMaster R, Rennie G, et al. Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985;43:245-50.
325. Wood EG, Batzer FR, Go KJ, et al. Ultrasoundguided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000;15:107-12.
326. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, et al. Role of three dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: A preliminary study. *Fertil Steril* 2000;74: 797-801.
327. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, et al. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:193-7.
328. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, et al. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:193e7.
329. Youssef MA, van Wely M, Mochtar M, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;109(2):289-301.
330. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, et al. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14(4):1067-71.
331. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, et al. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(3):191-8.
332. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24(11):2683-7.
333. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017;108(3):393-406.
334. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *FertilSteril*. 2017;108(3):393-406.
335. Zhu X, Tian GG, Yu B, et al. Effects of bisphenol A on ovarian follicular development and female germline stem cells. *Arch Toxicol* 2018;92(4):1581-91.
336. Zhu X, Tian GG, Yu B, et al. Effects of bisphenol A on ovarian follicular development and female germline stem cells. *Arch Toxicol* 2018;92(4):1581-91.

337. Αντσακλής Α. Μαιευτική & Γυναικολογία. 2η Έκδοση. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, 2011.
338. Κρεατσάς ΓΚ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. 2η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2009.
339. Πουλιάκης Α. Η Σημασία της Δομής και Αρχιτεκτονικής των Έμπειρων Συστημάτων στη Διαγνωστική Κυτταρολογία. Διδακτορική Διατριβή, Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Αθήνα 2009.
340. Προεδρικό Διάταγμα 10/2016 - ΦΕΚ 20/Α/19-2-2016: Άδεια ίδρυσης και λειτουργίας Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.). Όροι και προϋποθέσεις.

5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

5.1. Πίνακας παραμέτρων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (Τροποποιημένος πίνακας από Siristatidis et al., 2016)

Complete Set of Parameters					
Cycle characteristics					
Number of Cycle	Age of woman at cycle	AFC	Endometrial Thickness	Stimulation Protocol	Gonadotrophin dose
Stimulation Days	Total Gonadotrophins	No. of follicles	No of oocytes retrieved	No. of mature oocytes	No. of mature oocytes retrieved/number of follicles
Sperm concentration	Sperm motility (A and B)	Sperm morphology	Sperm parameters after activation	No. of 2PN on Day 1	No. of 2PN on Day 1/MII oocytes
No. of good quality embryos on Day 2/No. of 2PN	No. of good quality embryos on Day 3/No. of 2PN	No. of good quality blastocysts on Day 5/No. of 2PN	Embryo quality on Day of ET (D2,3,5)	Transferred embryos grading	No. of embryos transferred
No. of embryos transferred/ No. of 2PN	Quality of frozen-thawed embryos	Type of catheter in embryo transfer	Ultrasound assisted embryo transfer	Easy/Difficult embryo transfer	Endometrial injury in the previous cycle
Number of embryos cryopreserved	Quality of cryopreserved embryos	Number of embryos discarded	Biochemical pregnancy	Clinical pregnancy	Number of embryonic sacs
Miscarriage	Live birth	Fresh/Frozen Cycle			
Couple evaluation					
Date of birth	Age group	Primary or secondary infertility	Subfertility factor	Duration of infertility (years)	Parity
Gravidy	Reproductive history	No. of previous IVF attempts	Number of previous miscarriages	Sexual contact (frequency/week)	Dyspareunia
Ectopic pregnancy	Karyotype (male, female)	History of genetic diseases/chromosomal abnormalities	Karyotype findings in tissues from miscarriage/abortion	Infection in reproductive tract	STDs
Female evaluation					
BMI	Smoking (cigarettes/day)	Alcohol consumption (units/week)	Age at menarche	Cycle duration (days)	Menstrual characteristics
FSH	LH	TSH	AMH	E2	PRL
PCO/PCOS	Hirsutism	Acne	Endometriosis	Diabetes	Thyroid disease
Thromboembolic disease	Breast pathology	Laparoscopy	Tubal surgery	Myomectomy	Appendectomy
Previous Pelvic Inflammatory Disease	Previous treatment of pathology of the cervix	Chemotherapy/Radiation	Hysteroscopic findings		
Male evaluation					
BMI	Smoking (cigarettes/day)	Alcohol consumption (units/week)	Hormonal alterations	Sperm analysis	Varicocele
Cryptorchidism	Obstructions in reproductive tract	Infectious parotitis	Sperm characteristics	Previous surgery	Sexual history
Diabetes					

5.2. Περιγραφή μεταβλητών του T.N.Δ. και συμπεριληφθήσες τιμές

(Σημείωση: Ο πίνακας έχει αποσπαστεί από τα αρχεία ανάπτυξης του συστήματος, για το οποίο απαιτούνταν η χρήση της Αγγλικής γλώσσας κατά τη κωδικοποίηση)

Variable Name	Description	NonEmptyCount	EmptyCount
A_A	Cell number	336	94
BirthYear	Year of Birth	426	0
CycleYear	Cycle Year (Fresh or Frozen)	426	0
CycleMonth	Month of cycle (Fresh or Frozen)	426	0
AgeAtCycle	Age of woman at the time of the cycle	426	0
AgeGroup	Woman age at cycle grouped as: <=35, 36-40, >40 (i.e. 41+, including 41)	426	0
DurationOfSubfertility	Years of subfertility at the time of the cycle	426	0
SubfertilityFactor	Factor/Reason of subfertility (unexplained, tubal, male, combined tubal/male)	426	0
PrimarySecondarySubfertility	Primary= no evidence of previous fertile status, Secondary= previous fertility has been proven (either the couple has children, or miscarriages etc from natural conception)	426	0
ParityOfHusband	1= previous child with current husband, 0= no children with current husband	426	0
SexualIntercoursePerWeek	Typical times of intercourse per week	426	0
Dispareunia	1= Experiencing pain during intercourse, 0= No pain	426	0
NoPreviousMiscariages	Number of previous miscarriages	426	0
NumberOfPreviousIVFAttempts	Number of previous IFV attempts	426	0
EctopicPregnancy	1= previous ectopic pregnancies, 0= no previous ectopic pregnancies	426	0
FSH	Baseline FSH measurement before the cycle	426	0
LH	Baseline LH measurement before the cycle	371	59
AMH	Baseline AMH measurement before the cycle	429	1
AMH_Level	AMH expressed as Normal/Low/High (Not Used)	1	429
E2	Baseline E2 measurement before the cycle	324	106
PRL	Baseline PRL measurement before the cycle	337	93
TSH	Baseline TSH measurement before the cycle	383	47
TSH_Level	TSH level expressed as Low/High/Normal	383	47
FRESH_FROZEN_CYCLE	Fresh or Frozen Cycle	426	0
PROTOCOL	Controlled Ovarian Hyperstimulation Protocol applied for ovarian stimulation towards a fresh cycle	413	17
NumberOfCycle	Cycle number as performed in the IVF Unit of Attikon	426	0
TotalCycles	Total number of cycles performed in Attikon and elsewhere	426	0
RIF	Repeated implantation failure (number of negative hCG-pregnancy test following IVF cycles)	426	0
CycleComments	Additional comments on cycle	19	411
SemenAnalysisResultForCycle	Pathologic or no pathology	321	109

Variable Name	Description	NonEmptyCount	EmptyCount
SpermConcentration	Sperm concentration before sperm processing	321	109
SpermMotility_AandB	Sperm motility before sperm processing	321	109
SpermMorphology	Sperm morphology before sperm processing, if it is more than 96% then there is pathology, this is not improved after processing	321	109
SpermParametersAfterActivation	Sperm concentration/motility after the activation process	321	109
SpermConcentrationAfterActivation		319	111
SpermMotilityAfterActivation		319	111
StimulationDays	Days that a woman had ovarian stimulation	321	109
TotalGonadotrophins	Total amount of Gonadotrophins administered during the ovarian stimulation on fresh cycles	321	109
GonadotrophinDoseIU	IU dose per day for ovarian stimulation in fresh cycles	320	110
AFC	Antral follicle count at the initiation of the fresh cycle	321	109
EndomThicknessPriorToOR	Endometrial thickness before oocyte retrieval - fresh cycle	321	109
NumberOfFollicles	Number of Follicles measured before oocyte retrieval - fresh cycle	321	109
NumberOFRetrievedOocytes	Number of Oocytes retrieved	321	109
OocytesPerFollicle	Ratio of the oocytes per follicles aspirated	321	109
MIIOocytes	Number of mature MII oocytes following retrieval	321	109
MIIOocytesPerOocytes	The ratio of mature oocytes per oocytes retrieved	321	109
2PN	Number of fertilized oocytes	321	109
2PN_MII	Ratio of fertilized oocytes per mature oocytes	321	109
TQEAtDay3	Number of top quality embryos at day 3 (day 0 is the oocyte retrieval day)	321	109
TQE_d3_2PN	Ratio of top quality embryos at Day 3 per number of fertilized oocytes	319	111
TQEAtDay5	Number of top quality embryos at day 5 (day 0 is the oocyte retrieval day)	321	109
TQE_d5/2PN	Ratio of top quality embryos at Day 5 per number of fertilized oocytes	319	111
QualityOfThawedEmbryos	Quality of thawed embryos - Applies to Frozen cycle only	427	3
QualityOfTransferredEmbryos	Quality of transferred embryos to the endometrium (applies to fresh and frozen cycles)	426	0
GradingOfTransferredEmbryos	1= Top quality, 2=Good quality, 3=Medium to Poor quality, 4= Very poor quality (separated by / according to the number of embryos)	426	0
No_ET	Number of transferred embryos	426	0
No_ET_2PN	Ratio of transferred embryos to fertilized oocytes	321	109
DayOfEmbryoTransfer	Day of embryo transfer according to development day of the embryos (min D2 - max D6)	426	0
DifficultyOfEmbryoTransfer	Difficulty in performing ET I (1=easy, 2 = difficult, 3 = very difficult)	429	1
NumberOfFreezedEmbryos	Number of surplus embryos freezed to be used in a future frozen cycle	321	109
QualityOfEmbryosFreezed	Quality of surplus embryos freezed to be used in a future frozen cycle, at the day of freezing	420	10

Variable Name	Description	NonEmptyCount	EmptyCount
EmbryosDiscarded	Discarded embryos of very poor quality or necrotic, no use for embryo transfer or freezing	426	0
Pregnancy_hCG	Serum hCG measurement 14 days after ET - Indication of embryo implantation (END POINT)	426	0
ClinicalPregnancy	Clinical pregnancy confirmed with the presence of embryonic sac and fetal heartbeat 28 days after ET (END POINT)	426	0
NumberOfSacs_FHB	Number of embryonic sacs, therefore number of embryos implanted	426	0
Miscarriage	Miscarriage , loss of embryo following confirmation of clinical pregnancy	426	0
Livebirth	Birth of live offspring (END POINT)	426	0
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome - Complication following ovarian stimulation in fresh cycles	426	0
BMI_F	Body Mass Index	426	0
Smoking_F	1= smoker, 0=non-smoker	426	0
Alcohol_F	1=drinks alcohol habitually, 0=drinks alcohol in rare occasions and not systematically	426	0
AgeAtMenarche_F	Age when menses first occurred	426	0
MenarcheLessThan12Years	YES if Menarche is Less than 12 years else (≥ 12) NO	426	0
MenarcheLessThan12_5Years	YES if Menarche is Less than 12 .5 years else (≥ 12.5) NO	426	0
CycleDurationInDays_F	Duration of a full cycle	426	0
CycleMin	The minimum value of the woman cycle, cycle is expressed as a range for example 27-29	427	3
CycleMax	The maximum value of the woman cycle	427	3
CycleMean	The mean cycle duration, so we can express the cycle as a single number	427	3
CycleInstability	The instability of the woman cycle (CycleMax-CycleMin)	427	3
CycleLessThan28Days	YES if CycleMean is Less than 28 days else (CycleMean ≥ 28) NO	427	3
ParityOtherHusband_F	Childbearing with previous partner/husband	426	0
STDs_F	Sexually transmitted diseases, 1=YES, 0=NO	426	0
Hirsutism_F	1=YES, 0=NO	426	0
Acne_F	1=YES, 0=NO	426	0
Diabetes_F	1=YES, 0=NO	426	0
ThyroidDisease_F	1=YES, 0=NO	426	0
ThromboembolicDisease_F	1=YES, 0=NO	426	0
BreastPathology_F	1=YES, 0=NO	426	0
Laparoscopy_F	1=YES, 0=NO	426	0
TubalSurgery_F	1=YES, 0=NO	426	0
Appendectomy_F	1=YES, 0=NO	426	0
Previous_PID_F	Previous instance of Pelvic inflammatory disease, 1=YES, 0=NO	426	0
PreviousCervixPathology_F	1=YES, 0=NO	426	0
ChemoRadiation_F	1=YES, 0=NO	426	0
PathologyOfReproductiveTract_F	HYDROSALPINX, BLOCK BILATERAL, BLOCK UNILATERAL, POLYPS, ADHESIONS, ABNORMAL ENDOMETRIUM ANATOMY,	429	1

Variable Name	Description	NonEmptyCount	EmptyCount
	ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, CERVIX ABNORMAL ANATOMY, LEIOMYOMAS, OVARIAN CYSTS		
PathologyOfReproductiveTract_F_Yes_No		429	1
Smoking_M	1= smoker, 0=non-smoker	426	0
Alcohol_M	1=drinks alcohol habitually, 0=drinks alcohol in rare occasions and not systematically	426	0
ConfirmedFertility_M	1=YES, 0=NO	426	0
Varicocele_M	1=YES, 0=NO	426	0
Cryptorchidism_M	1=YES, 0=NO	426	0
ObstructionsInReproductiveTract_M	1=YES, 0=NO	426	0
PathologyofReproductiveTract_M	1=YES, 0=NO	426	0
Trauma_M	1=YES, 0=NO	426	0
InfectiousParotitis_M	1=YES, 0=NO	426	0
Diabetes_M	1=YES, 0=NO	426	0
PreviousSurgery_M	1=YES, 0=NO	426	0
SemenAnalysisResult_M	Sperm analysis prior to cycle	426	0
SpermConcentration_M	Sperm analysis prior to cycle	426	0
SpermMotility_M	Sperm analysis prior to cycle	412	18
SpermMorphology_M	Sperm analysis prior to cycle	411	19

5.3. Βασικός Κώδικας Προγραμματισμού του Τ.Ν.Δ.

```
% Train and test an ANN to process IVF data
% Abraham Pouliakis apou1967@gmail.com
% 2018-05-02
% Clean the place
clear;
clc;
disp('Starting data import');
% First we import the data
Filename = 'IVF DATA ANN TRAINING 2018-05-07.xlsx';
SpreadSheetName = 'Data';
[~,~, ImportedMixedData]=xlsread(Filename,SpreadSheetName);
clear Filename SpreadSheetName;
disp('Finished data import');
NameOfUseItColumn={'UseItForANN'};
UseItColumnIndex=find(strcmp(ImportedMixedData(1:1,:),NameOfUseItColumn{1}));
% ANNTrainingSet2 with Multiply=1 (i.e. no) and Balance=1 was used to
% present the results as the first ANN based only on the statistically
% important parameters thus InputsToUse=1
% feedForwardANNArchitecture=[30 20 10 20 30]
% other nice architectures: [1], [3], [1 1] [4]
% -->Sens,Spec Training-->77.7,6=74.6, Sens,Spec Test--> 71.1,70.1
%
% ANNTrainingSet3 with Multiply=1 (i.e. no) and Balance=1 was used to
% present the results as the first ANN based only on all data
% thus InputsToUse=2 -->Sens,Spec
% Training-->95+, Sens,Spec Test--> 64.8,65.3
NameOfTrainingTestSetColumn={'ANNTrainingSet'};
TrainingTestSetColumnIndex=find(strcmp(ImportedMixedData(1:1,:),NameOfTrainingTestSetColumn{1}));
NameOfDesiredOutputColumn={'LiveBirth'}; %Pregnancy_hCG BiochemicalPregnancy ClinicalPregnancy
NumberOfSacs_FHB Miscarriage LiveBirth
DesiredOutputColumnIndex=find(strcmp(ImportedMixedData(1:1,:),NameOfDesiredOutputColumn{1}));
PlusWord={'YES'}; % This is the string expected to be in the positive cases of the desired output
ClinicalPregnancy LiveBirth
```

```

MinusWord={'NO'}; % This is the string expected to be in the negative cases of the desired No
ClinicalPregnancy No LiveBirth

PositiveOutputValue=0.9; % this is set as the required ANN output for the positive class

NegativeOutputValue=0.1; % this is set as the required ANN output for the negative class

ANNoutPutThreshold=0.38; % this is how to decide if the output will be positive or negative >Threshold means
positive

ThresholdStartValue=0; % this is the value to start threshold seeking put NaN for auto determination based on
min value

ThresholdStopValue=1; % this is the value to stop threshold seeking put NaN for auto determination based on
max value

ThresholdStep=0.001; % this is the step used during thresholds calculation

CalculateANNThreshold=1; % if this is 1 then the threshold to discriminate positives from negatives is
calculated

CalculateANNThresholdBasedOnTrainingSet=1; % if this is 1 the ANN threshold above is calculated based on
the training set

CalculateANNThresholdBasedOnTestSet=0; % if this is 1 the ANN threshold above is calculated based on the
test set (this is a cheat, use it only for experimentation)

CalculateANNThresholdBasedOnTrainingAndTestSet=0; % if this is 1 the ANN threshold above is calculated
based on the training and test set (this is a cheat, use it only for experimentation)

PositiveString={'YES'}; %this is the string value for a positive case, consult imported data to match

NegativeString={'NO'}; %this is the string value for a negative case, consult imported data to match

NormalizeData=1; % set 1 to normalize inputs or 0 to not normalize (normalization is suggested for ANNs)

ReplaceNaNs=1; NaNReplacementNumber=0; % set this to 1 in order to replace NaNs in the inputs with
NaNReplacementNumber;

DataMultiplicationFactor=1; % this repeats the rows of the data by the specific factor 1=no multiplication (use
integer)

BalanceData=1; % if 1 the system will repeat cases in the training set so that the two classes have equal
number of cases this is done after data multiplication

InputsToUse=1; % see below to check what inputs are involved in every case

%for 1: only the statistically important features are used

NNType={'feedforward'}; % This is the ANN type under trainig: newrb, feedforward, lvqnet

feedForwardANNArchitecture=[3]; % if feedforward tis is the ANN hiddel leyers

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% Multiply data if is requested %

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

if (DataMultiplicationFactor>1)
    for i=2:DataMultiplicationFactor
        ImportedMixedData=[ImportedMixedData ; ImportedMixedData(2:end,:)];
    end
end

```



```

end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% Add more data in the training set so that the TWO classes have equal number of cases %

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

if (BalanceData==1)

    indexesOfPositivesInTrainingSet=find((cell2mat(ImportedMixedData(2:end,UseItColumnIndex))==1) ... %
select only the rows to use

        & (cell2mat(ImportedMixedData(2:end,TrainingTestSetColumnIndex))==1) ... % in case that are in the
training set

        & (strcmp(ImportedMixedData(2:end,DesiredOutputColumnIndex),PlusWord)))+1; % and more over are
in Positive class

    indexesOfNegativesInTrainingSet=find((cell2mat(ImportedMixedData(2:end,UseItColumnIndex))==1) ... %
select only the rows to use

        & (cell2mat(ImportedMixedData(2:end,TrainingTestSetColumnIndex))==1) ... % in case that are in the
training set

        & (strcmp(ImportedMixedData(2:end,DesiredOutputColumnIndex),MinusWord)))+1; % and more over
are in Negative class

    numberOfPositivesInTrainingSet=size(indexesOfPositivesInTrainingSet,1);
    numberOfNegativesInTrainingSet=size(indexesOfNegativesInTrainingSet,1);
    if (numberOfNegativesInTrainingSet>numberOfPositivesInTrainingSet)
        rows2Add=numberOfNegativesInTrainingSet-numberOfPositivesInTrainingSet;
        AdditionalIndexes=[];
        j=0;
        for i=1:rows2Add
            j=j+1;
            if j>size(indexesOfPositivesInTrainingSet)
                j=1;
            end
            AdditionalIndexes=[AdditionalIndexes; indexesOfPositivesInTrainingSet(j)];
        end
    end

    if (numberOfPositivesInTrainingSet>numberOfNegativesInTrainingSet)
        rows2Add=numberOfPositivesInTrainingSet-numberOfNegativesInTrainingSet;
        AdditionalIndexes=[];
        j=0;
        for i=1:rows2Add

```

```

j=j+1;
if j>size(indexesOfNegativesInTrainingSet)
    j=1;
end
AdditionalIndexes=[AdditionalIndexes; indexesOfNegativesInTrainingSet(j)];
end
end
ImportedMixedData=[ImportedMixedData;ImportedMixedData(AdditionalIndexes,:)];
end
% These are the names and columns of the inputs that will be used for the
% system creation
if (InputsToUse==1)
    NamesOfInputs=[
        {'AgeAtCycle'}
        {'AgeGroup'}
        {'Dispareunia'}
        {'FRESH_FROZEN_CYCLE'}
        {'TotalGonadotrophins'}
        {'EndomThicknessPriorToOR'}
        {'TQEAtDay3'}
        {'TQE_d3_2PN'}
        {'No_ET_2PN'}
        {'DifficultyOfEmbryoTransfer'}
        {'AgeAtMenarche_F'}
        {'MenarcheLessThan12Years'}
    ];
elseif (InputsToUse==2)
    NamesOfInputs=[
        {'AgeAtCycle'}
        {'AgeGroup'}
        {'DurationOfSubfertility'}
        {'SubfertilityFactor'}
        {'PrimarySecondarySubfertility'}
        {'ParityOfHusband'}
    ];
end

```

{'SexualIntercoursePerWeek'}
{'Dispareunia'}
{'NoPreviousMiscariages'}
{'NumberOfPreviousIVFAttempts'}
{'EctopicPregnancy'}
{'FSH'}
{'LH'}
{'E2'}
{'PRL'}
{'TSH'}
{'TSH_Level'}
{'FRESH_FROZEN_CYCLE'}
{'NumberOfCycle'}
{'TotalCycles'}
{'RIF'}
{'SemenAnalysisResultForCycle'}
{'SpermConcentration'}
{'SpermMotility_AandB'}
{'SpermMorphology'}
{'SpermConcentrationAfterActivation'}
{'SpermMotilityAfterActivation'}
{'StimulationDays'}
{'TotalGonadotrophins'}
{'GonatotrophinDoseIU'}
{'AFC'}
{'EndomThicknessPriorToOR'}
{'NumberOfFollicles'}
{'NumberOFRetrievedOocytes'}
{'OocytesPerFollicle'}
{'MIIOocytes'}
{'MIIOocytesPerOocytes'}
{'2PN'}
{'2PNPerMII'}
{'TQEAtDay3'}

{'TQE_d3_2PN'}

{'TQEAtDay5'}

{'TQE_d5_2PN'}

{'No_ET'}

{'No_ET_2PN'}

{'DayOfEmbryoTransfer'}

{'DifficultyOfEmbryoTransfer'}

{'NumberOfFreezedEmbryos'}

{'EmbryosDiscarded'}

{'BMI_F'}

{'Smoking_F'}

{'Alcohol_F'}

{'AgeAtMenarche_F'}

{'MenarcheLessThan12Years'}

{'MenarcheLessThan12_5Years'}

{'CycleMin'}

{'CycleMax'}

{'CycleMean'}

{'CycleInstability'}

{'CycleLessThan28Days'}

{'ParityOtherHusband_F'}

{'STDs_F'}

{'PCO_PCOS_F'}

{'Hirsutism_F'}

{'Acne_F'}

{'Endometriosis_F'}

{'Diabetes_F'}

{'ThyroidDisease_F'}

{'ThromboembolicDisease_F'}

{'BreastPathology_F'}

{'Laparoscopy_F'}

{'TubalSurgery_F'}

{'Myomectomy_F'}

{'Appendectomy_F'}

```

    {'Previous_PID_F'}
    {'PreviousCervixPathology_F'}
    {'PathologyOfReproductiveTract_F_Yes_No'}
    {'Smoking_M'}
    {'Alcohol_M'}
    {'ConfirmedFertility_M'}
    {'Varicocele_M'}
    {'Cryptorchidism_M'}
    {'ObstructionsInReproductiveTract_M'}
    {'PathologyofReproductiveTract_M'}
    {'Trauma_M'}
    {'InfectiousParotitis_M'}
    {'Diabetes_M'}
    {'PreviousSurgery_M'}
    {'SemenAnalysisResult_M'}
    {'SpermConcentration_M'}
    {'SpermMotility_M'}
    {'SpermMorphology_M'}
];

```

else

```

NamesOfInputs=[
    {'AgeAtCycle'}
    {'AgeGroup'}
%    {'DurationOfSubfertility'}
%    {'SubfertilityFactor'}
%    {'PrimarySecondarySubfertility'}
%    {'ParityOfHusband'}
%    {'SexualIntercoursePerWeek'}
    {'Dispareunia'}
%    {'NoPreviousMiscariages'}
%    {'NumberOfPreviousIVFAttempts'}
%    {'EctopicPregnancy'}
%    {'FSH'}
%    {'LH'}

```

```

%      {'E2'}
%      {'PRL'}
%      {'TSH'}
%      {'TSH_Level'}
      {'FRESH_FROZEN_CYCLE'}
%      {'NumberOfCycle'}
%      {'TotalCycles'}
%      {'RIF'}
%      {'SemenAnalysisResultForCycle'}
%      {'SpermConcentration'}
%      {'SpermMotility_AandB'}
%      {'SpermMorphology'}
%      {'SpermConcentrationAfterActivation'}
%      {'SpermMotilityAfterActivation'}
%      {'StimulationDays'}
      {'TotalGonadotrophins'}
%      {'GonadotrophinDoseIU'}
%      {'AFC'}
      {'EndometriumThicknessPriorToOR'}
%      {'NumberOfFollicles'}
%      {'NumberOFRetrievedOocytes'}
%      {'OocytesPerFollicle'}
%      {'MIIOocytes'}
%      {'MIIOocytesPerOocytes'}
%      {'2PN'}
%      {'2PNPerMII'}
      {'TQEAtDay3'}
      {'TQE_d3_2PN'}
%      {'TQEAtDay5'}
%      {'TQE_d5_2PN'}
%      {'No_ET'}
      {'No_ET_2PN'}
%      {'DayOfEmbryoTransfer'}
      {'DifficultyOfEmbryoTransfer'}

```

% {'NumberOfFreezedEmbryos'}
 % {'EmbryosDiscarded'}
 % {'BMI_F'}
 % {'Smoking_F'}
 % {'Alcohol_F'}
 % {'AgeAtMenarche_F'}
 % {'MenarcheLessThan12Years'}
 % {'MenarcheLessThan12_5Years'}
 % {'CycleMin'}
 % {'CycleMax'}
 % {'CycleMean'}
 % {'CycleInstability'}
 % {'CycleLessThan28Days'}
 % {'ParityOtherHusband_F'}
 % {'STDs_F'}
 % {'PCO_PCOS_F'}
 % {'Hirsutism_F'}
 % {'Acne_F'}
 % {'Endometriosis_F'}
 % {'Diabetes_F'}
 % {'ThyroidDisease_F'}
 % {'ThromboembolicDisease_F'}
 % {'BreastPathology_F'}
 % {'Laparoscopy_F'}
 % {'TubalSurgery_F'}
 % {'Myomectomy_F'}
 % {'Appendectomy_F'}
 % {'Previous_PID_F'}
 % {'PreviousCervixPathology_F'}
 % {'PathologyOfReproductiveTract_F_Yes_No'}
 % {'Smoking_M'}
 % {'Alcohol_M'}
 % {'ConfirmedFertility_M'}
 % {'Varicocele_M'}

```

%      {'Cryptorchidism_M'}
%      {'ObstructionsInReproductiveTract_M'}
%      {'PathologyofReproductiveTract_M'}
%      {'Trauma_M'}
%      {'InfectiousParotitis_M'}
%      {'Diabetes_M'}
%      {'PreviousSurgery_M'}
%      {'SemenAnalysisResult_M'}
%      {'SpermConcentration_M'}
%      {'SpermMotility_M'}
%      {'SpermMorphology_M'}
%      {'NumberOfSacs_FHB'}
    ];
end

% here we find the columns from the names of the input variables
IndexesOfInputs=[];
for i=1:size(NamesOfInputs,1)
    index=find(strcmp(ImportedMixedData(1:1,:),NamesOfInputs{i}));
    IndexesOfInputs =[IndexesOfInputs; index];
end
clear index i;
disp('Starting data scanning and conditioning (replacing strings with numbers in new variables)');
% for the variables that are categorical we have to assign a numbers
% instead of strings
for i=1:size(IndexesOfInputs,1)
    isNumeric=0;
    isString=0;
    isNumeric=CheckIfCellArrayHasNumbers(ImportedMixedData(2:end,IndexesOfInputs(i)));
    if (isNumeric==1)
        disp([num2str(i) ': ' NamesOfInputs{i} ' is numeric']);
    else
        isString=CheckIfCellArrayHasStrings(ImportedMixedData(2:end,IndexesOfInputs(i)));
        if (isString==1)
            disp([num2str(i) ': ' NamesOfInputs{i} ' is strings --> Replacing with numbers']);
        end
    end
end

```



```

% if it is a string parameter then we will append a new column in
% the data matrix with the replaced values
if (strcmp(NamesOfInputs{i},'AgeGroup')) % some mapping cannot be automatic since it is required an
ordinal manner
    Mapping ={'<=35' 0; '36-40' 1; '>40' 2}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'SubfertilityFactor'))
    Mapping ={'unexplained' 0; 'male' 1; 'tubal' 2; 'combined tubal/male' 3}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'PrimarySecondarySubfertility'))
    Mapping ={'primary' 0; 'secondary' 1}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'TSH_Level'))
    Mapping ={' ' 0; 'Low' 1; 'Normal' 2; 'High' 3}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'FRESH_FROZEN_CYCLE'))
    Mapping ={'FRESH' 0; 'FROZEN' 1}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'SemenAnalysisResultForCycle'))
    Mapping ={'?' 0; 'NO_PATHOLOGY' 1; 'PATHOLOGICAL' 2}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'PCO_PCOS_F'))
    Mapping ={'NO' 0; 'PCO' 1; 'PCOS' 2; 'PCO/PCOS' 3}
elseif (strcmp(NamesOfInputs{i},'SemenAnalysisResult_M'))
    Mapping ={' ' 0; 'NO PATHOLOGY' 1; 'PATHOLOGICAL' 2}
else
    Mapping=GetMappingOfStringsToNumbers(ImportedMixedData(2:end,IndexesOfInputs(i))) % first
create the mapping from string to numbers
end

y=ReplaceCellsWithNumbers(ImportedMixedData(2:end,IndexesOfInputs(i)),Mapping); % then create the
numeric column

%then add the header to the column
ColumnName=[NamesOfInputs{i} '_MappedToNumbers'];
y=[ColumnName;y];
% and append
ImportedMixedData=[ImportedMixedData y];
LastPosition=size(ImportedMixedData,2);
NamesOfInputs{i}=ColumnName;
IndexesOfInputs(i)=LastPosition;
fprintf(2,[num2str(i) ': ' NamesOfInputs{i} ' New numeric variable created to be used as input\n']);

```

```

    end

end

if (isNumeric==0 && isString==0)

    fprintf(2,[num2str(i) ': ' NamesOfInputs{i} ' CANNOT BE DEFINED IF IS PURE STRINGS OR PURE NUMERIC
--> CHECK DATA --> PROBLEM\n']);

    end

end

clear isNumeric isString LastPosition ColumnName Mapping i y;

disp('Finished data scanning and conditioning (created new variables with strings converted to numbers)');

disp('Assigning numeric values for ANN output');

% however ANN requires a numeric target output thus we convert from text to
% number and append a new cell column named DesiredOutput_Numeric

Outputs2UseNumeric=[];

OutputMapping=[PositiveString PositiveOutputValue;

                NegativeString NegativeOutputValue];

Outputs2UseNumeric=ReplaceCellsWithNumbers(ImportedMixedData(2:end,DesiredOutputColumnIndex),OutputMapping);

y=['DesiredOutput_Numeric'; Outputs2UseNumeric];

ImportedMixedData=[ImportedMixedData y];

DesiredOutputNumericColumnIndex=size(ImportedMixedData,2);

disp(['Assigned numeric values for ANN output and added it as the last column [ '
num2str(DesiredOutputNumericColumnIndex) ' ] in data matrix']);

% at this stage we have converted all strings (inputs and output to numeric
% values)

% follows the selection of the rows marked to be used in the experiment

% +1 for the header

NumbersOfRows2Use=find(cell2mat(ImportedMixedData(2:end,UseItColumnIndex))==1)+1;

% This selects the columns from the data as inputs and the rows marked to be used

Rows2UseAllColumns=ImportedMixedData(NumbersOfRows2Use,:);

% Then split into training and test sets

TrainingSetRowNumbers=find(cell2mat(Rows2UseAllColumns(:,TrainingTestSetColumnIndex))==1);

TrainInputs=Rows2UseAllColumns(TrainingSetRowNumbers,IndexesOfInputs);

TrainTargets=Rows2UseAllColumns(TrainingSetRowNumbers,DesiredOutputNumericColumnIndex);

TrainInputs = cell2mat(TrainInputs);

TrainTargets=cell2mat(TrainTargets);

```

```

TestSetRowNumbers=find(cell2mat(Rows2UseAllColumns(:,TrainingTestSetColumnIndex))==0);
TestInputs=Rows2UseAllColumns(TestSetRowNumbers,IndexesOfInputs);
TestTargets=Rows2UseAllColumns(TestSetRowNumbers,DesiredOutputNumericColumnIndex);
TestInputs = cell2mat(TestInputs);
TestTargets=cell2mat(TestTargets);
if (ReplaceNaNs==1)
    TrainInputs (isnan(TrainInputs))=NaNReplacementNumber;
    TestInputs (isnan(TestInputs))=NaNReplacementNumber;
end
if (NormalizeData==1)
    % here we normalize the inputs, for this purpose we fuse the two matrices
    % normalize and then split them
    SizeOfTraining=size(TrainInputs,1);
    TrainAndTestInputs=[TrainInputs; TestInputs];
    TrainAndTestInputs=NormalizeMatrix(TrainAndTestInputs);

    TrainInputs=TrainAndTestInputs(1:SizeOfTraining,:);
    TestInputs=TrainAndTestInputs(SizeOfTraining+1:end,:);
end
TrainInputs=TrainInputs';
TrainTargets=TrainTargets';
TrainTargetsText=Rows2UseAllColumns(TrainingSetRowNumbers,DesiredOutputColumnIndex);
TestInputs=TestInputs';
TestTargets=TestTargets';
TestTargetsText=Rows2UseAllColumns(TestSetRowNumbers,DesiredOutputColumnIndex);
AllInputs=Rows2UseAllColumns(:,IndexesOfInputs);
AllTargets=Rows2UseAllColumns(:,DesiredOutputNumericColumnIndex);
AllTargetsText=Rows2UseAllColumns(:,DesiredOutputColumnIndex);
AllInputs= cell2mat(AllInputs);
if (ReplaceNaNs==1)
    AllInputs (isnan(AllInputs))=NaNReplacementNumber;
end
if (NormalizeData==1)
    AllInputs=NormalizeMatrix(AllInputs);

```

```

end

AllTargets= cell2mat(AllTargets);

AllInputs=AllInputs';

AllTargets=AllTargets';

disp('Finished split and conditioning of data to training and test sets');

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% the ANN
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

disp('Training the NNet');

rng(2); % initialize random number generator to obtain the same results on each run

%newrb(X,T,GOAL,SPREAD,MN,DF) takes these arguments,

% X   - RxQ matrix of Q input vectors.

% T   - SxQ matrix of Q target class vectors.

% GOAL - Mean squared error goal, default = 0.0.

% SPREAD - Spread of radial basis functions, default = 1.0.

% MN   - Maximum number of neurons, default is Q.

% DF   - Number of neurons to add between displays, default = 25.

if (isequal(NNTType, {'feedforward'}))

    theANN = feedforwardnet(feedForwardANNArchitecture);

    theANN = train(theANN,TrainInputs,TrainTargets);

    %view(theANN)

    disp('Finished feedforward NNet Training.');
```

```

disp('Finished lvqnet NNet Training.');
```

end

```

disp('-----');
```

```

disp('Testing NNet on known and unknown data.');
```

```

if (isequal(NNetType, {'lvqnet'}))
    TrainingSetNNetOutputs=theANN(TrainInputs);
    TestSetNNetOutputs=theANN(TestInputs);
    AllDataNNetOutputs=theANN(AllInputs);

    TrainingSetNNetOutputs=vec2ind(TrainingSetNNetOutputs); % for lvq this has 1, 2, 3 etc (we handle 1 as
negative 2 as positive

    TrainingSetNNetOutputs(find(TrainingSetNNetOutputs==1))=NegativeOutputValue;
    TrainingSetNNetOutputs(find(TrainingSetNNetOutputs==2))=PositiveOutputValue;

    TestSetNNetOutputs=vec2ind(TestSetNNetOutputs); % for lvq this has 1, 2, 3 etc (we handle 1 as negative 2
as positive

    TestSetNNetOutputs(find(TestSetNNetOutputs==1))=NegativeOutputValue;
    TestSetNNetOutputs(find(TestSetNNetOutputs==2))=PositiveOutputValue;

    AllDataNNetOutputs=vec2ind(AllDataNNetOutputs); % for lvq this has 1, 2, 3 etc (we handle 1 as negative 2
as positive

    AllDataNNetOutputs(find(AllDataNNetOutputs==1))=NegativeOutputValue;
    AllDataNNetOutputs(find(AllDataNNetOutputs==2))=PositiveOutputValue;
else
    TrainingSetNNetOutputs=theANN(TrainInputs);
    TestSetNNetOutputs=theANN(TestInputs);
    AllDataNNetOutputs=theANN(AllInputs);
end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% here is determined the threshold used on the ANN output in order to %
% decide the positive or negative output category %

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

if (CalculateANNThreshold==1)
disp('-----');
```

```

disp('Calculating Threshold for ANN output');
```

```

% if this is 1 then the threshold to discriminate positives from negatives is calculated

if (CalculateANNThresholdBasedOnTrainingSet==1)
```

```

% if this is 1 the ANN threshold above is calculated based on the training set

EvaluatedMeasurements=theANN(TrainInputs); % run the ANN again

DiscriminationPosition={'ANN output for Training Inputs'};

ClassOrder=[PlusWord;MinusWord]; % warning Class order is important as the positive cases should be
first otherwise true positive and negative cannot be counted correctly

if isnan(ThresholdStartValue)

    ThresholdStartValue=min(EvaluatedMeasurements);

end

if isnan(ThresholdStopValue)

    ThresholdStopValue=max(EvaluatedMeasurements);

end

EvaluatedClasses=TrainTargetsText;

RunningThresholdsResults=FindThreshold(EvaluatedMeasurements,EvaluatedClasses,ClassOrder,1,Threshold
StartValue,ThresholdStopValue, ThresholdStep);

MedStatisticsResults=[];

for i=1:size(RunningThresholdsResults,1)

    newRow=[RunningThresholdsResults(i,1)
medstats(RunningThresholdsResults(i,2),RunningThresholdsResults(i,3), RunningThresholdsResults(i,4),
RunningThresholdsResults(i,5))];

    MedStatisticsResults=[MedStatisticsResults; newRow];

end

ThresholdIdentificationFigureHandle=figure; % make a new figure to do the plots

%make plots

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,2:2)*100,'k-', 'LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,3:3)*100,'k-', 'LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,8:8)*100,'k-', 'LineWidth',2);

% create the title of the figure

TitleString= strcat({'Threshold determination for the discrimination of ', PlusWord, ' from ',
MinusWord, ' using the ', DiscriminationPosition});

title(TitleString);

xlabel('Threshold value');

ylabel('Percentage');

legend('Sensitivity','Specificity','Overall Accuracy','Location','East');

grid on;

```

```

%# make all text in the figure to size 14 and bold

figureHandle=gcf;

set(findall(figureHandle,'type','text'),'fontSize',12,'fontWeight','normal');

set(findall(figureHandle,'type','text'),'FontName','Times New Roman');

% show the results for the second optimal threshold.

% the threshold that is for the smaller difference between sensitivity and specificity

minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity=min(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3)));

BalancedTresholdStats=MedStatisticsResults(find(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3))=minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity),:);

if (size(BalancedTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(BalancedTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MINIMIZE THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY' ];

    disp(MsgToShow);

end

ANNoutPutThreshold=BalancedTresholdStats(1,1);

MsgToShow=['USING AS THRESHOLD FOR ANN OUTPUT ' num2str(ANNoutPutThreshold) ' WHICH
MINIMIZES THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY ON TRAINING SET' ];

disp(MsgToShow);

elseif (CalculateANNThresholdBasedOnTestSet==1)

% if this is 1 the ANN threshold above is calculated based on the test set

EvaluatedMeasurements=theANN(TestInputs)'; % run the ANN again

DiscriminationPosition='{ANN output for Test Inputs}';

ClassOrder=[PlusWord;MinusWord]; % warning Class order is important as the postive cases shouldbe
first otherwise true positive and negative cannot be counted correctly

if isnan(ThresholdStartValue)

    ThresholdStartValue=min(EvaluatedMeasurements);

end

if isnan(ThresholdStopValue)

    ThresholdStopValue=max(EvaluatedMeasurements);

end

EvaluatedClasses=TestTargetsText;

RunningThresholdsResults=FindThreshold(EvaluatedMeasurements,EvaluatedClasses,ClassOrder,1,Threshold
StartValue,ThresholdStopValue, ThresholdStep);

MedStatisticsResults=[];

for i=1:size(RunningThresholdsResults,1)

```

```

    newRow=[RunningThresholdsResults(i,1)
medstats(RunningThresholdsResults(i,2),RunningThresholdsResults(i,3), RunningThresholdsResults(i,4),
RunningThresholdsResults(i,5))];

    MedStatisticsResults=[MedStatisticsResults; newRow];

end

ThresholdIdentificationFigureHandle=figure; % make a new figure to do the plots

%make plots

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,2:2)*100,'k-', 'LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,3:3)*100,'k-', 'LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,8:8)*100,'k-', 'LineWidth',2);

% create the title of the figure

TitleString= strcat({'Threshold determination for the discrimination of ', PlusWord, {' from '},
MinusWord, {' using the '}, DiscriminationPosition);

title(TitleString);

xlabel('Threshold value');

ylabel('Percentage');

legend('Sensitivity','Specificity','Overall Accuracy','Location','East');

grid on;

%# make all text in the figure to size 14 and bold

figureHandle=gcf;

set(findall(figureHandle,'type','text'),'fontSize',12,'fontWeight','normal');

set(findall(figureHandle,'type','text'), 'FontName','Times New Roman');

% show the results for the second optimal threshold.

% the threshold that is for the smaller difference between sensitivity and specificity

minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity=min(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3)));

BalancedTresholdStats=MedStatisticsResults(find(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3))=minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity),:);

if (size(BalancedTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(BalancedTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MINIMIZE THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY'];

    disp(MsgToShow);

end

ANNoutPutThreshold=BalancedTresholdStats(1,1);

```



```

MsgToShow=['USING AS THRESHOLD FOR ANN OUTPUT ' num2str(ANNoutPutThreshold) ' WHICH
MINIMIZES THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY ON TEST SET'];

disp(MsgToShow);

elseif (CalculateANNThresholdBasedOnTrainingAndTestSet==1)

% if this is 1 the ANN threshold above is calculated based on the training and test set (this is a cheat, use it
only for experimentation)

EvaluatedMeasurements=theANN(AllInputs); % run the ANN again

DiscriminationPosition={'ANN output for all data'};

ClassOrder=[PlusWord;MinusWord]; % warning Class order is important as the postive cases shouldbe
first otherwise true positive and negative cannot be counted correctly

if isnan(ThresholdStartValue)

ThresholdStartValue=min(EvaluatedMeasurements);

end

if isnan(ThresholdStopValue)

ThresholdStopValue=max(EvaluatedMeasurements);

end

EvaluatedClasses=AllTargetsText;

RunningThresholdsResults=FindThreshold(EvaluatedMeasurements,EvaluatedClasses,ClassOrder,1,Threshold
StartValue,ThresholdStopValue, ThresholdStep);

MedStatisticsResults=[];

for i=1:size(RunningThresholdsResults,1)

newRow=[RunningThresholdsResults(i,1)
medstats(RunningThresholdsResults(i,2),RunningThresholdsResults(i,3), RunningThresholdsResults(i,4),
RunningThresholdsResults(i,5))];

MedStatisticsResults=[MedStatisticsResults; newRow];

end

ThresholdIdentificationFigureHandle=figure; % make a new figure to do the plots

%make plots

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,2:2)*100,'k-', 'LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,3:3)*100,'k-', 'LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,8:8)*100,'k-', 'LineWidth',2);

% create the title of the figure

TitleString= strcat({'ANN Threshold output determination for the discrimination of '}, PlusWord, {' from '},
MinusWord, {' using the '}, DiscriminationPosition);

```

```

title(TitleString);

xlabel('ANN output threshold value');

ylabel('Percentage');

legend('Sensitivity','Specificity','Overall Accuracy','Location','East');

grid on;

%# make all text in the figure to size 14 and bold

figureHandle=gcf;

set(findall(figureHandle,'type','text'),'fontSize',12,'fontWeight','normal');

set(findall(figureHandle,'type','text'),'FontName','Times New Roman');

% show the results for the second optimal threshold.

% the threshold that is for the smaller difference between sensitivity and specificity

minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity=min(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3)));

BalancedTresholdStats=MedStatisticsResults(find(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3))==minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity),:);

if (size(BalancedTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(BalancedTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MINIMIZE THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY' ];

    disp(MsgToShow);

end

ANNoutPutThreshold=BalancedTresholdStats(1,1);

MsgToShow=['USING AS THRESHOLD FOR ANN OUTPUT ' num2str(ANNoutPutThreshold) ' WHICH
MINIMIZES THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY ON TRAINING AND TEST SET' ];

disp(MsgToShow);

end

end

PerformanceDuringThresholdFinding=RunningThresholdsResults(find(RunningThresholdsResults(:,1:1))==AN
NoutPutThreshold,:);

MsgToShow=['The Performance for this threshold [' num2str(ANNoutPutThreshold) '] is TP=['
num2str(PerformanceDuringThresholdFinding(1,2)) '], TN=['
num2str(PerformanceDuringThresholdFinding(1,4)) '], FP=['
num2str(PerformanceDuringThresholdFinding(1,3)) '], FN=['
num2str(PerformanceDuringThresholdFinding(1,5)) ']];

disp(MsgToShow);

ThresholdStats=medstats(PerformanceDuringThresholdFinding(1,2),PerformanceDuringThresholdFinding(1,
3), PerformanceDuringThresholdFinding(1,4), PerformanceDuringThresholdFinding(1,5));

disp(['Sensitivity=[' num2str(100*ThresholdStats(1)) '], Specificity=[' num2str(100*ThresholdStats(2)) '],
PPV=[' num2str(100*ThresholdStats(3)) '], NPV=[' num2str(100*ThresholdStats(4)) '], FPR=['
num2str(100*ThresholdStats(5)) '], FNR=[' num2str(100*ThresholdStats(6)) '], OverallAccuracy=['
num2str(100*ThresholdStats(7)) '], OddsRatio=[' num2str(ThresholdStats(8)) '], YudenIndex=['
num2str(ThresholdStats(9)) ']]);

```

```

%RunningThresholdsResults

drawnow;

try
    movegui(ThresholdIdentificationFigureHandle,'north');
catch ME
end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% FINISHED ANN THRESHOLD CALCULATION %
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% Threshold ANN output to the two classes according to the cut-off
TrainingSetNNetOutputsBinary=[];
for i=1:size(TrainingSetNNetOutputs,2)
    if (TrainingSetNNetOutputs(i)<ANNoutPutThreshold)
        TrainingSetNNetOutputsBinary(i)=NegativeOutputValue;
    elseif (TrainingSetNNetOutputs(i)>=ANNoutPutThreshold)
        TrainingSetNNetOutputsBinary(i)=PositiveOutputValue;
    else
        TrainingSetNNetOutputsBinary(i)=NaN;
    end
end

TestSetNNetOutputsBinary=[];
for i=1:size(TestSetNNetOutputs,2)
    if (TestSetNNetOutputs(i)<ANNoutPutThreshold)
        TestSetNNetOutputsBinary(i)=NegativeOutputValue;
    elseif (TestSetNNetOutputs(i)>=ANNoutPutThreshold)
        TestSetNNetOutputsBinary(i)=PositiveOutputValue;
    else
        TestSetNNetOutputsBinary(i)=NaN;
    end
end

AllDataNNetOutputsBinary=[];
for i=1:size(AllDataNNetOutputs,2)
    if (AllDataNNetOutputs(i)<ANNoutPutThreshold)
        AllDataNNetOutputsBinary(i)=NegativeOutputValue;

```

```

elseif (AllDataNNetOutputs(i)>=ANNoutPutThreshold)
    AllDataNNetOutputsBinary(i)=PositiveOutputValue;
else
    AllDataNNetOutputsBinary(i)=NaN;
end
end
disp(['-----']);
disp(['Calculating medical indices on Training set']);
%We need true positive, true negative false positive and false negative to
%do this
TPTrain=0;
TNTrain=0;
FPTrain=0;
FNTrain=0;
for i=1:size(TrainTargets')
    if (TrainTargets(i)==PositiveOutputValue && TrainingSetNNetOuputsBinary(i)==PositiveOutputValue)
        TPTrain=TPTrain+1;
    elseif (TrainTargets(i)==NegativeOutputValue && TrainingSetNNetOuputsBinary(i)==NegativeOutputValue)
        TNTrain=TNTrain+1;
    elseif (TrainTargets(i)==PositiveOutputValue && TrainingSetNNetOuputsBinary(i)==NegativeOutputValue)
        FNTrain=FNTrain+1;
    elseif (TrainTargets(i)==NegativeOutputValue && TrainingSetNNetOuputsBinary(i)==PositiveOutputValue )
        FPTrain=FPTrain+1;
    end
end
end
TrainPositives=size(find(TrainTargets==PositiveOutputValue),2);
TrainNegatives=size(find(TrainTargets==NegativeOutputValue),2);
TrainStats=medstats(TPTrain,FPTrain, TNTrain, FNTrain);
disp(['Training Set outcomes']);
disp(['Training set has POSITIVES =[' num2str(TrainPositives) '], NEGATIVES=[' num2str(TrainNegatives) '],
All=[' num2str(TrainPositives+TrainNegatives) ']);
disp(['TP=[' num2str(TPTrain) '], TN=[' num2str(TNTrain) '], FP=[' num2str(FPTrain) '], FN=['
num2str(FNTrain) '], All=[' num2str(TPTrain+TNTrain+FPTrain+FNTrain) '], POSITIVES=['
num2str(TPTrain+FNTrain) '], NEGATIVES=[' num2str(TNTrain+FPTrain) ']);
disp(['Sensitivity=[' num2str(100*TrainStats(1)) '], Specificity=[' num2str(100*TrainStats(2)) '], PPV=['
num2str(100*TrainStats(3)) '], NPV=[' num2str(100*TrainStats(4)) '], FPR=[' num2str(100*TrainStats(5)) '],

```

```

FNR=[' num2str(100*TrainStats(6)) '], OverallAccuracy=[' num2str(100*TrainStats(7)) '], OddsRatio=['
num2str(TrainStats(8)) '], YudenIndex=[' num2str(TrainStats(9)) ']];

disp(['-----']);

disp(['Calculating medical indices on test set']);

TPTest=0;

TNTest=0;

FPTest=0;

FNTest=0;

for i=1:size(TestTargets')

    if (TestTargets(i)==PositiveOutputValue && TestSetNNetOuputsBinary(i)==PositiveOutputValue )

        TPTest=TPTest+1;

    elseif (TestTargets(i)==NegativeOutputValue && TestSetNNetOuputsBinary(i)==NegativeOutputValue)

        TNTest=TNTest+1;

    elseif (TestTargets(i)==PositiveOutputValue && TestSetNNetOuputsBinary(i)==NegativeOutputValue)

        FNTest=FNTest+1;

    elseif (TestTargets(i)==NegativeOutputValue && TestSetNNetOuputsBinary(i)==PositiveOutputValue )

        FPTest=FPTest+1;

    end

end

TestStats=medstats(TPTest,FPTest, TNTest, FNTest);

TestPositives=size(find(TestTargets==PositiveOutputValue),2);

TestNegatives=size(find(TestTargets==NegativeOutputValue),2);

disp(['Test Set outcomes']);

disp(['Test set has POSITIVES =[' num2str(TestPositives) '], NEGATIVES=[' num2str(TestNegatives) '], All=['
num2str(TestPositives+TestNegatives) ']]);

disp(['TP=[' num2str(TPTest) '], TN=[' num2str(TNTest) '], FP=[' num2str(FPTest) '], FN=[' num2str(FNTest)
'], All=[' num2str(TPTest+TNTest+FPTest+FNTest) '], POSITIVES=[' num2str(TPTest+FNTest) '],
NEGATIVES=[' num2str(TNTest+FPTest) ']]);

disp(['Sensitivity=[' num2str(100*TestStats(1)) '], Specificity=[' num2str(100*TestStats(2)) '], PPV=['
num2str(100*TestStats(3)) '], NPV=[' num2str(100*TestStats(4)) '], FPR=[' num2str(100*TestStats(5)) '],
FNR=[' num2str(100*TestStats(6)) '], OverallAccuracy=[' num2str(100*TestStats(7)) '], OddsRatio=['
num2str(TestStats(8)) '], YudenIndex=[' num2str(TestStats(9)) ']]);

disp(['-----']);

disp(['Calculating medical indices on All data']);

%We need true positive, true negative false positive and false negative to

%do this

```

```

TPAll=0;

TNAll=0;

FPAll=0;

FNAll=0;

for i=1:size(AllTargets')

    if (AllTargets(i)==PositiveOutputValue && AllDataNNetOutputsBinary(i)==PositiveOutputValue)

        TPAll=TPAll+1;

    elseif (AllTargets(i)==NegativeOutputValue && AllDataNNetOutputsBinary(i)==NegativeOutputValue)

        TNAll=TNAll+1;

    elseif (AllTargets(i)==PositiveOutputValue && AllDataNNetOutputsBinary(i)==NegativeOutputValue)

        FNAll=FNAll+1;

    elseif (AllTargets(i)==NegativeOutputValue && AllDataNNetOutputsBinary(i)==PositiveOutputValue )

        FPAll=FPAll+1;

    end

end

AllStats=medstats(TPAll,FPAll, TNAll, FNAll);

AllPositives=size(find(AllTargets==PositiveOutputValue),2);

AllNegatives=size(find(AllTargets==NegativeOutputValue),2);

disp('Training and Test Set outcomes combined');

disp(['Training and Test Set has POSITIVES =[' num2str(AllPositives) '], NEGATIVES=[' num2str(AllNegatives)
'],' All=[' num2str(AllPositives+AllNegatives) ']]);

disp(['TP=[' num2str(TPAll) '], TN=[' num2str(TNAll) '], FP=[' num2str(FPAll) '], FN=[' num2str(FNAll) '], All=['
num2str(TPAll+TNAll+FPAll+FNAll) '], POSITIVES=[' num2str(TPAll+FNAll) '], NEGATIVES=['
num2str(TNAll+FPAll) ']]);

disp(['Sensitivity=[' num2str(100*AllStats(1)) '], Specificity=[' num2str(100*AllStats(2)) '], PPV=['
num2str(100*AllStats(3)) '], NPV=[' num2str(100*AllStats(4)) '], FPR=[' num2str(100*AllStats(5)) '], FNR=['
num2str(100*AllStats(6)) '], OverallAccuracy=[' num2str(100*AllStats(7)) '], OddsRatio=['
num2str(AllStats(8)) '], YudenIndex=[' num2str(AllStats(9)) ']]);

% finally populate the ImportedMixedData with an additional column with

% the ANN output there are two outputs AllDataNNetOutputs and after

% thresholding AllDataNNetOutputsBinary, moreover not all rows of

% ImportedMixedData were used in the experiment, the indexes are in NumbersOfRows2Use

% so population of the matrix should be careful

a=['ANN_Output_ThresholdedBy_' num2str(ANNoutPutThreshold)];

y={'ANN_Output' a};

for i=1:size(NumbersOfRows2Use,1)

    y{NumbersOfRows2Use(i), 1}=AllDataNNetOutputs(i);

```

```

y{NumbersOfRows2Use(i, 2)=AllDataNNetOutputsBinary(i);
end
ImportedMixedData=[ImportedMixedData y];
drawnow;
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Run the Thresholdings algorithm on Training, Test and All %
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Do for the training set
disp('-----');
disp('Calculating performance for thresholds in the training set');
EvaluatedMeasurements=theANN(TrainInputs); % run the ANN again
DiscriminationPosition={'ANN output for training data'};
% define classes to separate
ClassOrder=[PlusWord;MinusWord]; % warning Class order is important as the postive cases shouldbe first
otherwise true positive and negative cannot be counted correctly
if isnan(ThresholdStartValue)
    ThresholdStartValue=min(EvaluatedMeasurements);
end
if isnan(ThresholdStopValue)
    ThresholdStopValue=max(EvaluatedMeasurements);
end
EvaluatedClasses=TrainTargetsText;
RunningThresholdsResults=FindThreshold(EvaluatedMeasurements,EvaluatedClasses,ClassOrder,1,Threshold
StartValue,ThresholdStopValue, ThresholdStep);
% FindThreshold returns [Threshold, TruePositive, FalsePositive, TrueNegative, FalseNegative,percentCorrect]
MedStatisticsResults=[];
for i=1:size(RunningThresholdsResults,1)
    newRow=[RunningThresholdsResults(i,1)
medstats(RunningThresholdsResults(i,2),RunningThresholdsResults(i,3), RunningThresholdsResults(i,4),
RunningThresholdsResults(i,5))];
    MedStatisticsResults=[MedStatisticsResults; newRow];
end
% medstats returns y=[Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, FPR, FNR, OverallAccuracy, OddsRatio, YudenIndex];

TrainingSetThresholdFigureHandle=figure; % make a new figure to do the plots

```

```

%make plots

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,2:2)*100,'k-','LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,3:3)*100,'k-','LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,8:8)*100,'k-','LineWidth',2);

% create the title of the figure

TitleString= strcat({'Threshold determination for the discrimination of '}, PlusWord, {' from '}, MinusWord, {'
using the '}, DiscriminationPosition);

title(TitleString);

xlabel('Threshold value');

ylabel('Percentage');

legend('Sensitivity','Specificity','Overall Accuracy','Location','East');

grid on;

%# make all text in the figure to size 14 and bold

figureHandle=gcf;

set(findall(figureHandle,'type','text'),'fontSize',12,'fontWeight','normal');

set(findall(figureHandle,'type','text'),'FontName','Times New Roman');

% show the results for the first optimal threshold

% the threshold that maximizes Overall Accuracy

OptimalTresholdStats=MedStatisticsResults(find(MedStatisticsResults(:,8:8))==max(MedStatisticsResults(:,8:8)
));:);

if (size(OptimalTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(OptimalTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MAXIMIZE THE OVERALL ACCURACY ON TRAINING SET'];

    disp(MsgToShow);

end

MsgToShow=['The threshold that maximizes the overall accuracy is ' num2str(OptimalTresholdStats(1,1))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: Sensitivity='
num2str(OptimalTresholdStats(1,2)) ' specificity=' num2str(OptimalTresholdStats(1,3))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: PPV='
num2str(OptimalTresholdStats(1,4)) ' NPV=' num2str(OptimalTresholdStats(1,5))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: FPR='
num2str(OptimalTresholdStats(1,6)) ' FNR=' num2str(OptimalTresholdStats(1,7))];

```



```

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: OverallAccuracy='
num2str(OptimalTresholdStats(1,8)) ' OddsRatio=' num2str(OptimalTresholdStats(1,9))];

disp(MsgToShow);

% show the results for the second optimal threshold.

% the threshold that is for the smaller difference between sensitivity and specificity

minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity=min(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3)));

BalancedTresholdStats=MedStatisticsResults(find(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3))=minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity),:);

if (size(BalancedTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(BalancedTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MINIMIZE THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY ON TRAINING SET'];

    disp(MsgToShow);

end

MsgToShow=['The threshold that balances sensitivity and Specificity accuracy is '
num2str(BalancedTresholdStats(1,1))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: Sensitivity='
num2str(BalancedTresholdStats(1,2)) ' specificity=' num2str(BalancedTresholdStats(1,3))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: PPV='
num2str(BalancedTresholdStats(1,4)) ' NPV=' num2str(BalancedTresholdStats(1,5))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: FPR='
num2str(BalancedTresholdStats(1,6)) ' FNR=' num2str(BalancedTresholdStats(1,7))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are:
OverallAccuracy=' num2str(BalancedTresholdStats(1,8)) ' OddsRatio=' num2str(BalancedTresholdStats(1,9))]
;

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['Stats in one row=' num2str(BalancedTresholdStats(1,1)) ' '
num2str(BalancedTresholdStats(1,2)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,3)) ... % threshold sens spec

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,4)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,5))... % PPV NPV

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,6)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,7))... % FPR FNR

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,8)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,9))... % OA OR

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,10)) ... % OA OR

    ];

disp(MsgToShow);

```

```

drawnow;

try
    movegui(TrainingSetThresholdFigureHandle,'southwest');
catch ME
end

drawnow;

% Do for the test set

disp('-----');

disp('Calculating performance for thresholds in the test set');

EvaluatedMeasurements=theANN(TestInputs); % run the ANN again

DiscriminationPosition={'ANN output for test data'};

% define classes to separate

ClassOrder=[PlusWord;MinusWord]; % warning Class order is important as the positive cases should be first
otherwise true positive and negative cannot be counted correctly

if isnan(ThresholdStartValue)

    ThresholdStartValue=min(EvaluatedMeasurements);

end

if isnan(ThresholdStopValue)

    ThresholdStopValue=max(EvaluatedMeasurements);

end

EvaluatedClasses=TestTargetsText;

RunningThresholdsResults=FindThreshold(EvaluatedMeasurements,EvaluatedClasses,ClassOrder,1,Threshold
StartValue,ThresholdStopValue, ThresholdStep);

% FindThreshold returns [Threshold, TruePositive, FalsePositive, TrueNegative, FalseNegative,percentCorrect]

MedStatisticsResults=[];

for i=1:size(RunningThresholdsResults,1)

    newRow=[RunningThresholdsResults(i,1)
medstats(RunningThresholdsResults(i,2),RunningThresholdsResults(i,3), RunningThresholdsResults(i,4),
RunningThresholdsResults(i,5))];

    MedStatisticsResults=[MedStatisticsResults; newRow];

end

% medstats returns y=[Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, FPR, FNR, OverallAccuracy, OddsRatio, YudenIndex];

TestSetThresholdFigureHandle=figure; % make a new figure to do the plots

%make plots

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,2:2)*100,'k-','LineWidth',1);

```

```

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,3:3)*100,'k-','LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,8:8)*100,'k-','LineWidth',2);

% create the title of the figure

TitleString= strcat({'Threshold determination for the discrimination of ', PlusWord, {' from ', MinusWord, {'
using the '}, DiscriminationPosition);

title(TitleString);

xlabel('Threshold value');

ylabel('Percentage');

legend('Sensitivity','Specificity','Overall Accuracy','Location','East');

grid on;

%# make all text in the figure to size 14 and bold

figureHandle=gcf;

set(findall(figureHandle,'type','text'),'fontSize',12,'fontWeight','normal');

set(findall(figureHandle,'type','text'),'FontName','Times New Roman');

% show the results for the first optimal threshold

% the threshold that maximizes Overall Accuracy

OptimalTresholdStats=MedStatisticsResults(find(MedStatisticsResults(:,8:8)==max(MedStatisticsResults(:,8:8)
)));

if (size(OptimalTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(OptimalTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MAXIMIZE THE OVERALL ACCURACY ON TEST SET'];

    disp(MsgToShow);

end

MsgToShow=['The threshold that maximizes the overall accuracy is ' num2str(OptimalTresholdStats(1,1))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: Sensitivity='
num2str(OptimalTresholdStats(1,2)) ' specificity=' num2str(OptimalTresholdStats(1,3))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: PPV='
num2str(OptimalTresholdStats(1,4)) ' NPV=' num2str(OptimalTresholdStats(1,5))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: FPR='
num2str(OptimalTresholdStats(1,6)) ' FNR=' num2str(OptimalTresholdStats(1,7))];

disp(MsgToShow);

```

```

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: OverallAccuracy='
num2str(OptimalTresholdStats(1,8)) ' OddsRatio=' num2str(OptimalTresholdStats(1,9))];

disp(MsgToShow);

% show the results for the second optimal threshold.

% the threshold that is for the smaller difference between sensitivity and specificity

minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity=min(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3)));

BalancedTresholdStats=MedStatisticsResults(find(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3))=minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity),:);

if (size(BalancedTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(BalancedTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MINIMIZE THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY ON TEST SET'];

    disp(MsgToShow);

end

MsgToShow=['The threshold that balances sensitivity and Specificity accuracy is '
num2str(BalancedTresholdStats(1,1))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: Sensitivity='
num2str(BalancedTresholdStats(1,2)) ' specificity=' num2str(BalancedTresholdStats(1,3))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: PPV='
num2str(BalancedTresholdStats(1,4)) ' NPV=' num2str(BalancedTresholdStats(1,5))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: FPR='
num2str(BalancedTresholdStats(1,6)) ' FNR=' num2str(BalancedTresholdStats(1,7))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are:
OverallAccuracy=' num2str(BalancedTresholdStats(1,8)) ' OddsRatio=' num2str(BalancedTresholdStats(1,9))
];

disp(MsgToShow);MsgToShow=['Stats in one row=' num2str(BalancedTresholdStats(1,1)) ' '
num2str(BalancedTresholdStats(1,2)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,3)) ... % threshold sens spec

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,4)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,5))... % PPV NPV

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,6)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,7))... % FPR FNR

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,8)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,9))... % OA OR

    ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,10)) ... % OA OR

];

disp(MsgToShow);

drawnow;

try

```

```

    movegui(TestSetThresholdFigureHandle,'south');
catch ME
end
drawnow;
% Do for the training and test set
disp('-----');
disp('Calculating performance for thresholds on all data (training and test set)');
EvaluatedMeasurements=theANN(AllInputs)'; % run the ANN again
DiscriminationPosition={'ANN output for all data'};
% define classes to separate
ClassOrder=[PlusWord;MinusWord]; % warning Class order is important as the positive cases should be first
otherwise true positive and negative cannot be counted correctly
if isnan(ThresholdStartValue)
    ThresholdStartValue=min(EvaluatedMeasurements);
end
if isnan(ThresholdStopValue)
    ThresholdStopValue=max(EvaluatedMeasurements);
end
EvaluatedClasses=AllTargetsText;
RunningThresholdsResults=FindThreshold(EvaluatedMeasurements,EvaluatedClasses,ClassOrder,1,Threshold
StartValue,ThresholdStopValue, ThresholdStep);
% FindThreshold returns [Threshold, TruePositive, FalsePositive, TrueNegative, FalseNegative,percentCorrect]

% make a new matrix that holds [Threshold, Sensitivity, Specificity, PPV,
% NPV, FPR, FNR, OverallAccuracy, OddsRatio, YudenIndex]
% medstats function requires y=medstats(TruePositive,FalsePositive, TrueNegative, FalseNegative)
MedStatisticsResults=[];
for i=1:size(RunningThresholdsResults,1)
    newRow=[RunningThresholdsResults(i,1)
medstats(RunningThresholdsResults(i,2),RunningThresholdsResults(i,3), RunningThresholdsResults(i,4),
RunningThresholdsResults(i,5))];
    MedStatisticsResults=[MedStatisticsResults; newRow];
end
% medstats returns y=[Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, FPR, FNR, OverallAccuracy, OddsRatio, YudenIndex];

AllDataThresholdFigureHandle=figure; % make a new figure to do the plots

```

```

%make plots

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,2:2)*100,'k-','LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,3:3)*100,'k-','LineWidth',1);

hold on;

plot(MedStatisticsResults(:,1),MedStatisticsResults(:,8:8)*100,'k-','LineWidth',2);

% create the title of the figure

TitleString= strcat({'Threshold determination for the discrimination of '}, PlusWord, {' from '}, MinusWord, {'
using the '}, DiscriminationPosition);

title(TitleString);

xlabel('Threshold value');

ylabel('Percentage');

legend('Sensitivity','Specificity','Overall Accuracy','Location','East');

grid on;

%# make all text in the figure to size 14 and bold

figureHandle=gcf;

set(findall(figureHandle,'type','text'),'fontSize',12,'fontWeight','normal');

set(findall(figureHandle,'type','text'),'FontName','Times New Roman');

% show the results for the first optimal threshold

% the threshold that maximizes Overall Accuracy

OptimalTresholdStats=MedStatisticsResults(find(MedStatisticsResults(:,8:8)==max(MedStatisticsResults(:,8:8)
)),:);

if (size(OptimalTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(OptimalTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MAXIMIZE THE OVERALL ACCURACY ON TRAINING AND TEST SET' ] ;

    disp(MsgToShow);

end

MsgToShow=['The threshold that maximizes the overall accuracy is ' num2str(OptimalTresholdStats(1,1)) ] ;

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: Sensitivity='
num2str(OptimalTresholdStats(1,2)) ' specificity=' num2str(OptimalTresholdStats(1,3)) ] ;

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: PPV='
num2str(OptimalTresholdStats(1,4)) ' NPV=' num2str(OptimalTresholdStats(1,5)) ] ;

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: FPR='
num2str(OptimalTresholdStats(1,6)) ' FNR=' num2str(OptimalTresholdStats(1,7)) ] ;

```

```

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the maxOA threshold are: OverallAccuracy='
num2str(OptimalTresholdStats(1,8)) ' OddsRatio=' num2str(OptimalTresholdStats(1,9))];

disp(MsgToShow);

% show the results for the second optimal threshold.

% the threshold that is for the smaller difference between sensitivity and specificity

minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity=min(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3)));

BalancedTresholdStats=MedStatisticsResults(find(abs(MedStatisticsResults(:,2:2)-
MedStatisticsResults(:,3:3))>=minimumDifferenceOfSensitivityAndSpecificity),:);

if (size(BalancedTresholdStats,1)>1)

    MsgToShow=['WARNING THERE ARE ' num2str(size(BalancedTresholdStats,1)) ' THRESHOLDS THAT
MINIMIZE THE DIFFERENCE OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY ON TRAINING AND TEST SET'];

    disp(MsgToShow);

end

MsgToShow=['The threshold that balances sensitivity and Specificity accuracy is '
num2str(BalancedTresholdStats(1,1))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: Sensitivity='
num2str(BalancedTresholdStats(1,2)) ' specificity=' num2str(BalancedTresholdStats(1,3))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: PPV='
num2str(BalancedTresholdStats(1,4)) ' NPV=' num2str(BalancedTresholdStats(1,5))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are: FPR='
num2str(BalancedTresholdStats(1,6)) ' FNR=' num2str(BalancedTresholdStats(1,7))];

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['The statistics of the classifications when using the BalancedSensSpec threshold are:
OverallAccuracy=' num2str(BalancedTresholdStats(1,8)) ' OddsRatio=' num2str(BalancedTresholdStats(1,9))
;

disp(MsgToShow);

MsgToShow=['Stats in one row=' num2str(BalancedTresholdStats(1,1)) ' '
num2str(BalancedTresholdStats(1,2)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,3)) ... % threshold sens spec

' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,4)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,5))... % PPV NPV

' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,6)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,7))... % FPR FNR

' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,8)) ' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,9))... % OA OR

' ' num2str(BalancedTresholdStats(1,10)) ... % OA OR

];

```

```
disp(MsgToShow);  
drawnow;  
try  
    movegui(AllDataThresholdFigureHandle,'southeast');  
catch ME  
end
```