

Ugalkortasun arazoetan erabilitako teknikak eta neurogarapenaren arazoak

Techniques used in fertility disorders and neurodevelopmental disorders

Miren Martinez de Antoñana¹, Jon Ander Santas-Martín¹, Guadalupe Rivero^{1,2,3*}

¹Farmakologia saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU). Leioa.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

³Biobizkaia Bizkaiko Osasun Ikerketa Institutua. Barakaldo.

LABURPENA: Ugalkortasun eza ugalkortasun-adinean dagoen bikote batek babesik gabeko sexu-harreman erregularrak izan ondoren haurdunaldia lortzeko ezgaitasuna edo haurdunaldia lortu ondoren berau galtzea bezala defini daiteke. Ugalkortasun ezari aurre egiteko hiru estrategia terapeutiko nagusi bereizten dira: terapia farmakologikoa, terapia kirurgikoa, eta lagunduriko ugalketa teknikak (*Assisted Reproductive Techniques, ART*). ARTEk haurren osasunean duten eragina etengabeko kezka da. Ikerketa batzuek adierazten dute teknika hauen bidez jaiotako haurrek ondorio neuropsikiatrikoak edukitzeko aukera gehiago dituztela. Beraz, lan honen helburuak ART eta haurrengan Autismoaren Espektroko Nahasmenduaren (AEN) edo Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmenduaren (AGHN) neurogarapeneko arazoen arteko lotura aztertzea, eta aurreko erlazioetan eragin dezaketen nahasmen-faktore posibleak identifikatzea izan ziren. 2015 urtetik aurrera Pubmed datu basean argitaratutako aurreranzko edo atzeranzko kohorte edo kasu kontrolen ikerketen artean, AENren eta AGHNren emaitzak aztertze zortzi eta bost ikerketa aukeratu ziren, hurrenez hurren. Ikerketa gehienek ARTen erabilera AENren arrisku handiagoarekin asoziatu zuten arren, doikuntzen ondorengo emaitza gehienak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan. Bi artikuluk mikroinjekzio espermatico intrazitoplasmaticokoaren (*Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI*) teknika AENren arrisku nabarmenagoarekin asoziatu zuten, *in vitro* ernalkuntza eta haurdunaldi espontaneoekin alderatuz. AGHNri dagokionez, ikerketek ez zuten ARTen eta AGHNren arteko asoziaziorik aurkitu. Ikerketa ezberdinetan nahasmen-faktore ezberdinak aztertu ziren eta garrantzitsuenak gurasoen ugalkortasun arazoak, erditze goiztiarra eta haurdunaldi anizkoitzak izan ziren. Jasotako datuek ART (bereziki ICSI) eta neurogarapeneko nahasteen arteko asoziazioaren inguruko ikerketa gehiagoren beharra iradokitzen dute.

HITZ GAKOAK: Lagunduriko ugalketa teknikak, Autismoaren Espektroko Nahasmendua, Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmendua, Mikroinjekzio espermatico intrazitoplasmaticoa, Ugalkortasun eza.

ABSTRACT: *Infertility can be defined as the inability of a couple in their fertile age to achieve pregnancy after regular unprotected sexual intercourse or achieving pregnancy but then losing it. Many couples suffering from infertility are treated with three main therapeutic strategies: pharmacological therapy, surgical therapy (mostly endoscopy), and Assisted Reproductive Techniques (ART). The impact of ART on the health of children is a constant concern. Among these impacts, some studies indicate that children born through these techniques are more likely to develop neuropsychiatric disorders. Therefore, the objectives of this work were to examine the association between ART and neurodevelopmental problems such as Autism Spectrum Disorder (ASD) or Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children, and to identify possible confounding factors that may affect the previous relationships. Among the prospective, retrospective or case-control cohort studies published in the Pubmed database since 2015, eight and five*

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Guadalupe Rivero Calera, Farmakologia saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Leioa, Espainia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Madril, Espainia. Biobizkaia Bizkaiko Osasun Ikerketa Institutua. Barakaldo, Espainia. helbidea.  <https://orcid.org/0000-0002-2537-4047>, guadalupe.rivero@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Martinez de Antoñana, Miren; Santas-Martín, Jon Ander; Rivero, Guadalupe (2025). <<Ugalkortasun arazoetan erabilitako teknikak eta neurogarapenaren arazoak>>, Ekaia, 49, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.27688>)

Jasoa: uztailak 9, 2025; Onartua: abenduak 9, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

studies were used to analyze the outcomes of ASD and ADHD, respectively. Although most studies have associated the use of ART with an increased risk of ASD, most of the results were not statistically significant after adjustments. Two articles associated Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) with a significantly higher risk of ASD compared with in vitro fertilization and spontaneous pregnancy. Regarding ADHD, no studies found an association between ART and ADHD. Different confounding factors were examined in these studies, the most important confounding factors being parental fertility problems, preterm birth, and multiple pregnancies. Collected data suggest that further research on the association between ART (ICSI in particular) and these neurodevelopmental disorders is needed.

KEYWORDS: Assisted Reproductive Techniques, Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Intracytoplasmic Sperm Injection, Infertility.

1. SARRERA

Ugalkortasun eza kontzeptuaren barruan, ugalkortasun-adinean dagoen bikote batek babesik gabeko sexu-harreman erregularrak izan ondoren haurdunaldia lortzeko ezgaitasuna edo haurdunaldia lortu ondoren berau galtzea kontsideratu daitezke. Ugalkortasun eza definitzeko erabiltzen diren irizpideetan aldakortasunak dauden arren [1,2,3], iturri berriek diotenez, ugalkortasun ezak 186 milioi pertsoneri eragiten die mundu osoan eta gizonezkoen ugalkortasun ezak umerik ez izatearen kasuen erdiei baino gehiago dagokie [2,3].

Ugalkortasun ezaren jatorria ugaria da. Kausarik ohikoenak obulutegiaren disfuntzioa (obulazio hutsa), gaixotasun tubarikoak eta gizonezkoen ugalkortasun ezarekin erlazonatutakoak dira. Etiologia anizkoitza da, hots, gehienetan ez da arrazoi bakarrarengatik gertatzen (errebisio baterako [1]).

Ugalkortasun eza pairatzen duten bikote ugari tratamendua jasotzen dute. Tratamenduari dagokionez, hiru estrategia terapeutiko nagusi bereizten dira: terapia farmakologikoa, terapia kirurgikoa (endoskopia gehienbat), eta lagunduriko ugalketa teknikak (*Assisted Reproductive Techniques*, ART). Lan honek ART-a eta neurogarapenaren arazoen arteko erlazioa aztertuko du batez ere.

1.1. Lagunduriko ugalketa teknikak (ART)

ARTEi buruz hitzegiten dugunean batez ere, bi metodo ezberdintzatzen dira: umetoki barneko intseminazioa (*Intrauterine Insemination*, IUI) eta *in vitro* ernalketa (*In Vitro Fertilization*, IVF, 1. irudia). Bi teknika hauetan hormona folikulu estimulatzaile (*Follicle-Stimulating Hormone*, FSH) eta hormona luteinizatzaile (*Luteinizing Hormone*, LH) gonadotropinen kanpoko administrazioa erabil daiteke.

ART hauen prozeduretan ere, obulazioa klomifeno zitratoa edo letrozolaren bidez induzitu daiteke. Klomifeno zitratoa, estrogeno hartzailearen modulatuzaile selektiboa da, eta estradiolaren atzeraelikadura negatiboa blokeatzen du. Ondorioz, gonadotropinen askapenerako hormonaren jariapena areagotzen du, FSH eta LH-ren mailak ere areagotuz. Beraz, obulutegiko folikuluen hazkuntza sustatzen da. Letrozolak, aldiz, aromatasia entzima blokeatzen du, odol-serumeko estradiol kontzentrazioak murriztuko dituen eta, ondorioz, gonadotropina pituitarioen jariapena estimulatu du (errebisio baterako [1] ikusi).

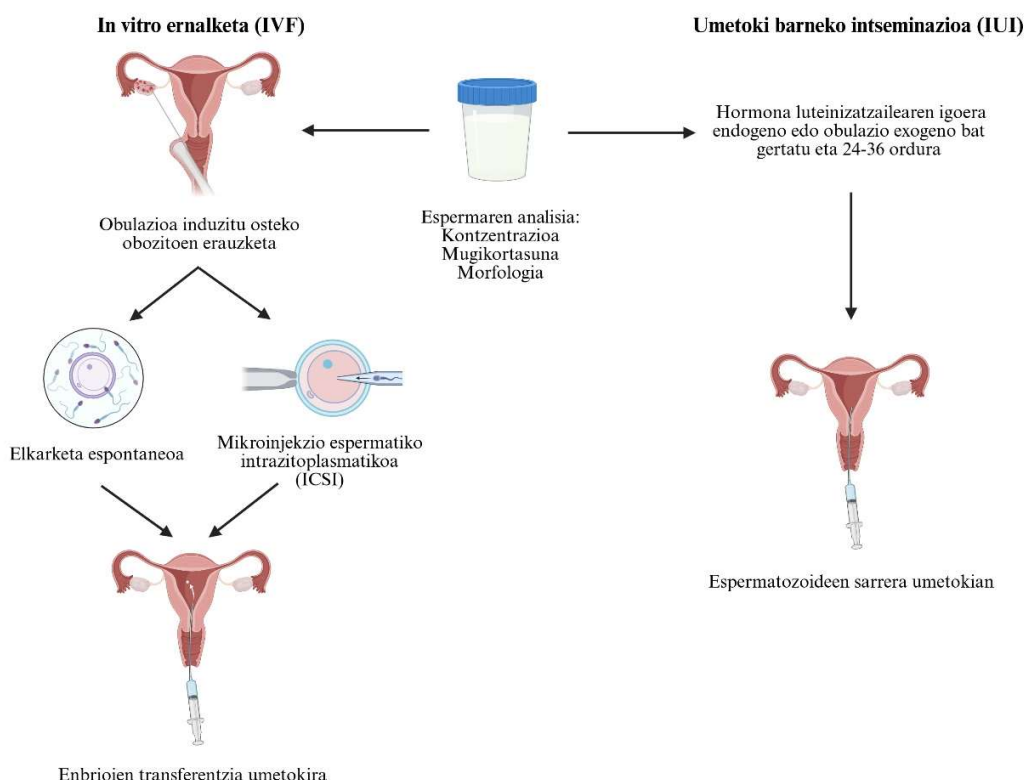
1.2.1. Umetoki barneko intseminazioa (IUI)

IUI trebatutako espermatozoide mugikorrek umetokian kateter bidez sartzean datza, LHaren igoera endogeno edota exogeno bat gertatu eta 24-36 ordura hain zuzen ere. Gizonezkoen ugalkortasun arazo arina dagoenean, eiakulazioa baginan ezin uzteko ezintasunean, obulutegi polikistikoen sindromean, anobulazio zentralean eta jatorri ezezaguneko antzutasunean indikatuta dago [4].

1.2.2. *In vitro* ernalketa (IVF)

IVFan, obulutegien estimulazioa eta obulazioaren indukzioa (OI) eta gero, emakumezkoaren gametoak puntzio bidez baginatik ateratzen dira. Emakume eta gizonezkoen gametoak prestatu egingo dira elkarketa efektiboa burutzeko. Espermatozoide kopurua eta mugikortasuna egokiak badira, elkarketa beraiek bakarrik egitea posible da [5]. Gizonezkoen arazo larrietan eta azoospermia kasu batzuetan, mikroinjekzio espermatoziko intrazitoplasmatikoa (*Intracytoplasmic Sperm Injection*, ICSI) erabiltzen da. Obozito bakoitzaren zitoplasman, mikropipeta bidez espermatozoide hautagarriaren burua sartzean datza [6].

Enbrioia inkubagailuan baldintza onenetan hazi ondoren, 5 egun igaro ostean umetokira transferituko da ultrasoinuen gidaritzapean [7]. Teknika hau IUIk huts egiten duenean, bi aldeetako arazo tubarikoak daudenean, gizonezkoen ugalkortasun arazo larria dagoenean, 38-40 urte baino gehiagoko pertsonengan eta azoospermian indikatuta dago [5].



1. irudia. *In vitro* ernalketaren (IVF) eta umetoki barneko intseminazioaren (IUI) prozeduren errepresentazio eskematikoa. Irudi hau Biorender.com erabiliz egin da.

1.3. Neurogarapeneko asaldurak

1.3.1. Autismoaren Espektroko Nahasmendua

Autismoaren Espektroko Nahasmenduak (AEN) neurogarapeneko nahasmendu ezberdinak barnebiltzen ditu, harreman sozial goiztiarren disfuntzio, jokabide eta interes errepikakor desagokiekin erlazionatzen direnak. Munduko Osasun Erakundearen arabera, AENren nazioarteko prebalentzia %0,76koa da eta haur guztien artean %16koa. Prebalentzia nabarmenagoa da mutilen artean, eta, askotan, beste asaldura batzuekin batera garatzen da; epilepsia, depresioa, antsietatea eta Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmendua (AGHN), besteak beste [8]. AENren etiologian, genetikak zein ingurumen-faktoreek berebiziko garrantzia dute [9]. Ingurumen-faktoreei dagokienez, jaio aurreko eta jaiotza inguruko faktore, amaren elikadura eta bizimodu faktoreak aztertuta dituzte. Amaren adin aurreratuak (40 baino gehiago), eta aitaren adin aurreratuak (50 baino gehiago), zenbait ikerketetan

independenteki AENren arrisku handiagoarekin erlazionatu dira, baita jaioberriaren erditze goiztiar, pisu baxua edota adin gestazionalerako tamaina ere.

1.3.2. *Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmendua (AGHN)*

AGHN arreta mantentzeko zailtasunak, inpulsiotasuna eta hiperaktibitatea bezalako sintomak maila eta forma desberdinetan konbinatzen dituen nahasmendua da. AGHN gaixotasunaren prebalentzia altuagoa da haurren artean, biztanleriaren % 5-7ri eragiten baitio. Etiologia multifaktoriala da non kausa ugari azter daitezkeen: faktore genetikoak, neuroanatomikoak eta jaio aurreko fasean gertatzen diren ingurumen-esposizioak (10)

2. HELBURUAK

Ugalkorrek ez diren bikote guztiak arrakastaz tratatu ezin badaitezke ere, ART arrakasta askoren iturri izan dira, horietako batzuk nahiko ikusgarriak izanik [2]. Hala eta guztiz ere, ARTek haurren osasunean duten eragina etengabeko kezka da. Hain zuzen ere, ART emaitza obstetrikoki kaltegarriekin, jaiotza-akatsekin, minbiziarekin eta hazkuntza eta garapen arazoekin erlazionatu dira. Gaixotasun kronikoak izateko arriskua handitu daitekeela aztertu da, hala nola, 2 motatako Diabetes Mellitusa (DM), eta gaixotasun kardiobaskularrak. Horretaz gain, ikerketa batzuek adierazten dute ondorio neuropsikiatrikoak edukitzeko aukera gehiago dituztela, hala nola garuneko paralisia, adimen-atzerapena eta portaera-arazoak [6]. Lan honen helburu nagusia ART eta AEN eta AGHN neurogarapeneko arazoen arteko lotura aztertzea izan da. Horretaz gain, aurreko erlazioan eragin dezaketen nahasmen-faktore posibleak eta horien artean garrantzi gehien dutenak identifikatu izan dira.

3. METODOLOGIA

ARTek neurogarapeneko nahasteen garapenean duten eragina ikertzeko aurreranzko eta atzeranzko kohorte eta kasu-kontrol ikerketak aztertu ziren. Informazio bilaketan, neurogarapeneko nahasteen eta ARTen artean dagoen lotura aztertzeko PubMed datu basea erabili zen nagusiki. Bilaketa egiteko hitz gako nagusia “assisted reproductive techniques” izan zen, ondorengo hitz hauekin konbinatuz: “autism” eta “ADHD” (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder). Bilaketa hau burutzeko ezarri ziren irizpideak honako hauek izan ziren:

- Gaztelaraz edo ingelesez idatzita egotea.
- 2015 urtetik aurrera argitaratuta egotea.
- Aurreranzko eta atzeranzko kohorte ikerketa eta kasu-kontrol ikerketak izatea.

- EHUko Biblioteka Birtualaren bidez dohainik eskuratu ahal izatea.

Bilaketa hau egin ostean, zenbait artikulua baztertu ziren gaiarekin guztiz lotuta ez egoteagatik. Sistematika hau jarraituz, AENren eta AGHNren emaitzak aztertzeko zortzi eta bost ikerketa erabili ziren, hurrenez hurren. Ikerketa hauen emaitzak *Hazard Ratio* (HR), *Odds Ratio* (OR), *adjusted Hazard Ratio* (aHR) eta *adjusted Odds Ratio* (aOR) bezala aurkeztu ziren, %95 konfidantza-tarteekin batera (%95 KT). HR, ARTarekin tratatutako eta kontrol taldeen AEN edo AGHN garatzeko arriskuen zatidura litzateke. OR, ordea, tratatutako eta kontrolen taldeetan AEN edo AGHN garatzeko probabilitateen zatidura da. aHR edo aOR, doitutako HR edo OR neurriak dira, ART eta neurogarapeneko nahasteen arteko erlazioan eragina izan dezaketen beste faktore batzuk kontuan hartuta kalkulatzen dena. Neurri guztien kasuan, leko balioak ARTarekin tratatutakoaren artean neurogarapeneko nahasteen arriskurik ez dagoela ondorioztatuko luke. Aldiz, 1 baino handiagoko balioak ARTak neurogarapeneko nahasteen arriskuarekin erlazioan daitezkeela iradokiko luke, eta 1 baino baxuagoko balioak ART-aren eragin babeslea iradokiko luke. Interpretazioan %95 KT kontuan hartu behar da beti, neurriaren zehaztasunaren ideia ematen baitu. Besteak beste, 1 balioa %95 KTaren barruan egotekotan, ezingo litzateke arrisku edo eragin babeslerik ondorioztatu.

4. EMAITZAK

4.1 LAGUNDURIKO UGALKETA TEKNIKAK ETA AUTISMOAREN ESPEKTROKO NAHASMENDUA

4.1.1 Kohorte ikerketak

Atal honetako datuak 1. eta 2. tauletan biltzen dira. Kalifornian burututako ikerketa batean ARTen bidez jaiotako haurren AENren intzidentzia ART gabe jaiotakoena baino altuagoa izan zen (HR = 2,32; %95KT: 2,12- 2,54; [7]). Hala ere, faktore demografikoen (jaiotza-urtea, haurren generoa, amaren heziketa, arraza) arabera doikuntzak AEN eta ARTen arteko lotura murriztu zuen (aHR = 1,71; %95 KT: 1,55-1,89). Faktore demografikoen arabera bigarren doikuntzak egin ondoren, AEN eta ARTen arteko lotura ahulagoa zen 20-34 urteko amen artean (aHR = 1,74; %95 KT: 1,46-2,07) eta 35 urte gorako amen artean (aHR = 1,37; % 95 KT: 1,21-1,54), esanguratsua izaten jarraitu zuen arren. Haurdunaldi kopuruaren arabera estratifikatu ostean, 20-34 urte bitarteko amen artean, erditze anizkoitzak izan zituztenetan estatistikoki esanguratsua izaten jarraitu zuen (HR = 1,5; %95 KT: 1,2-1,98), baina ez haur bakarria izan zutenen artean (HR = 1,14; %95 KT: 0,6-1,7; datuak ez dira taulan aurkezten). Azkenik, faktore demografikoen, amaren adinaren eta erditze kopuruaren arabera doikuntzak egin ostean, jaio aurreko eta jaio inguruko konplikazioen arabera (erditze goiztiarra, haurdunaldi adinerako konstituzio txikia, amaren diabetesa, haurdunaldiko hipertentsioa, zesarea) hirugarren doikuntza egin zen.

Doikuntza honek AEN eta ARTen arteko lotura murriztu zuen 20-34 urteko amen kasuan (aHR = 1,21; % 95 KT 1,01-1,45), eta desagertarazi zuen 35 urte gorako ametan (aHR = 1,00; % 95 KT 0,88-1,14).

Massachusettsen egindako ikerketan [11], ugalkortasun ezarekin zerikusia duten patologientzat alde zuzeneko tratamendua jaso zuten emakumeen taldean (azpifertilak deitu zitzaizkien), lotura hasieratik ez zen estatistikoki esanguratsua izan (HR = 1,13; %95 KT: 0,91-1,40). Bestalde, haurdunaldi bakarretatik ARTen bidez jaiotako haurrek AEN diagnostikatzeko arrisku handiagoa izan zuten (OR = 1,2; %95KT 1-1,45). Lagina faktore demografikoak (amaren eta aitaren adina eta, amaren arraza, hezkuntza, egoera zibila eta sorterrria), haurdunaldian tabakismoaren kontsumoa, haurdunaldi kopurua, umearen sexua, erditze-metodoa, amaren erikortasuna (hipertentsioa, diabetes kronikoa) eta ipurdizko erditzearen arabera doitu zenean, ART eta AENren arteko erlazioa ez zen estatistikoki esanguratsua izan (aOR = 1,08; %95 KT: 0,89–1,39).

Espanian burututako ikerketa bakarrean ART eta AENren arteko erlazioa ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p = 0,32$) [12]. Ikerketa honetan, aldagai bakarreko analisiak ez zuen AEN-ART erlazioan eragin dezaketen nahasmen-faktorerik identifikatu, ezta erditze goiztiarra edota erditze anizkoitzekin asoziatu.

Danimarka, Finlandia, Suedia eta Norvegiako herrialdeetan 2022an burututako ikerketan, ARTen bidez jaiotako haurrek AEN diagnostikatzeko arrisku handiagoa izan zuten (HR = 1,12; %95 KT: 1,04-1,21) [13]. Faktore demografikoen (herrialdea, jaiotze-urtea, sexua, amaren adina), haurdunaldi kopuruaren, haurdunaldian tabakoaren kontsumoaren eta amaren erikortasun psikiatrikoaren doikuntzak, arriskua txikitu zuen (aHR = 1,07; %95KT: 0,98–1,16).

Taula 1. Lagunduriko ugalketa teknikak eta AENren garapena aztertu duten aurreranzko eta atzeranzko kohorte ikerketak ezaugarri eta emaitzen laburpena.

Ikerketa	Herrialdea eta iraupena	Ugalkortasun arazoa edo ART	Kontrolen AENren intzidentzia	ART erabili dituztenen AENren intzidentzia	AENren diagnostikorako erabilitako irizpideak	Emaitzak	Nahasmen-faktoreen arabera doitutako emaitzak
Fountain et al. (2015) [7]	Kalifornia (EEBB) 1997-2007	- IVF - GIFT	(n= 5.877.386) %0,6	(n= 48.865) %1,2	DSM-IV	HR: 2,32 (%95KT: 2,12- 2,54)	1.eredua: aHR: 1,71 (%95 KT: 1,55-1,89)
							2.eredua: 20-34 urteko amen artean: aHR: 1,74 (% 95 KT: 1,46- 2,07) 35 urte gorako amen artean: aHR: 1,37 (%95 KT: 1,21-1,54)
							3.eredua: 20-34 urteko amen artean: aHR: 1,21 (%95 KT: 1,01-1,45) 35 urte gorako amen artean: aHR: 1,00 (%95 KT: 0.88-1.14)
Diop et al. (2019) [11]	Massachusetts (EEBB) 2004-2013	Azpifertilitatea	(n= 441.898) %1	(n= 8072) %,1,1	ICD-9	OR: 1,13 (%95 KT: 0,91-1,40) p=0,26	aOR: 1,11 (%95 KT 0,89-1,31) p= 0,40

		IVF/ICSI		(n= 8738) %1,2		OR: 1,2 (%95KT: 1-1,45) p= 0,05	aOR: 1,08 (%95 KT: 0,89–1,39) p=0,43
Sánchez-Soler et al. (2020) [12]	Murtzia (Espainia) 2012-2017	IVF/ICSI	(n= 208) %1,9	(n= 231) %3,4	M-CHAT	χ^2 : 0,97 p= 0,32	
Rono et al. (2022) [13]	Danimarka 1995-2014 Finlandia 1995-2014 Suedia 1995-2015 Norvegia 2005-2015	IVF/ICSI	(n= 32.766) %0,7	(n= 628) %0,5	ICD-10	HR: 1,12 (%95 KT: 1,04-1,21)	aHR: 1,07 (%95 KT: 0,98–1,16)

AEN: Autismoaren Espektroko Nahasmendua; aHR: *Adjusted Hazard ratio*; aOR: *Adjusted Odds ratio*; ART: lagunduriko ugalketa teknikak; DSM-IV: Buru Nahasmenduen Diagnostiko eta Estatistikarako gidaliburua, Ameriketako Psikiatria Elkarteak 2000 urtean argitaratutako edizioa; GIFT: Gametoen transferentzia intratubarikoa; Obuluak eta espermatozoidak Falopio tronpan txertatzean datza, fekundazioa bertan gertatzeko; HR: *Hazard ratio*; ICD: Gaixotasunen Nazioarteko Sailkapenaren berrikuspina, Munduko Osasun Erakundeak sortuta; ICSI: Mikroinjekzio espermatozoiden intrazitoplasmatikoa; IUI: Umetoki barneko intseminazio artifiziala; IVF: *In vitro* ernalketa; KT: Konfidantza-tartea; M-CHAT: Haur txikien Autismoaren Egiaztapen-zerrenda Aldatua, 16 eta 30 hilabete bitarteko haurren espektro autistaren nahasmenduaren arriskua ebaluatzen duen galdeketa psikologikoa da; n: ikertutako pertsona kopurua; OI: Obulazio indukzioa; χ^2 : Khi-karratu. Guztiak atzeranzko kohorte ikerketak izan ziren, Sánchez et al. 2022 izan ezik, zeina aurreranzko kohorte ikerketa izan zen.

Zenbait ikerlanek ARTen artean bereiztu dute eta mikroinjekzio espermatiko intrazitoplasmatikoaren (ICSI) eragina ikertu dute. ICSI eta AENren arteko erlazioa aztertu duten ikerketen datuak 2. taulan biltzen dira. Kalifornian egindako ikerketan, ICSI teknika AENren intzidentzia altuagoarekin erlazionatu zitekeen ikertze aldera, interesdun taldea ICSI jaso zutenek osatu zuten, kontrol taldea aldiz, IVF baina ICSI jaso ez zutenek [14]. ICSI bidez jaiotako haurrek AEN edukitzeko arrisku handiagoa izan zuten, IVF jaso zutenetan baino, haurdunaldi bakarra izan zutenen artean (HR = 1,55; %95 KT: 1,05-2,29); baita haurdunaldi anizkoitza izan zutenen artean ere (HR = 1,54; %95 KT: 1,04-2,17). Lagina zenbait aldagairen arabera (haurren sexua, jaiotze-adina, jaiotze-episua, jaiotze-urtea, erditzean amaren eta aitaren adina, haurdunaldi kopurua, erditze-mota, gizonezkoen ugalkortasun eza, faktore tubarikoen ondoriozko ugalkortasun eza, azalpenik gabeko ugalkortasun eza) doitu ostean, ICSI bidez jaiotako haurrek AEN pairatzeko arrisku handiagoa izan zuten haurdunaldi bakarretan (aHR = 1,65; %95 KT: 1,08–2,52), eta haurdunaldi anizkoitzetan (aHR = 1,71; %95 KT: 1,10–2,66). Gainera, ICSI bidez jaiotako haurrek AEN garatzeko arrisku handiagoa izan zuten gizonezkoen ugalkortasun ezaren arazorik ez zutenetan (HR = 1,57; % 95KT: 1,18 – 2,09), edo haziaren bilketa ez-kirurgikoa erabili zutenetan (HR = 1,41; %95 KT: 1,09 – 1,81), baina ez gizonezkoen ugalkortasun ezaren arazoa zutenetan (HR = 1,23; %95 KT: 0,92-1,64) edo haziaren bilketa kirurgikoa erabili zutenetan (HR = 1,22; %95 KT: 0,65- 2,31).

2022an Taiwanen burututako ikerketan interesdun taldea ICSI jaso zutenek osatu zuten eta kontrol taldea haurdunaldi naturala izan zutenek osatu zuten. Bi interesdun talde banaka aztertu ziren: emakumeen ugalkortasun eza zutenak eta gizonezkoen ugalkortasun eza zutenak [6]. Arriskua doitzeko, ama edo aitaren nahasmendu psikiatrikoak, haurdunaldian zehar izandako arrisku -faktoreak eta erditzean izandako konplikazioak kontuan hartu ziren. Horrela, ICSI erabili zutenek AEN garatzeko arrisku handiagoa izan zuten (aHR = 2,49; %95 KT: 1,61-3,84), baina ez ICSI erabili ez zutenek (aHR = 0,99; %95 KT: 0,52-1,88). Orokorrean, ICSI jaso ala ez, emakumeen ugalkortasun eza zutenen artean, kontzepzio naturala izan zutenekin alderatuz, ez zuten AEN garatzeko arrisku handiagorik izan (aHR = 1,48; %95 KT: 0,94-2,33; datuak ez dira taulan agertzen). Baina azpitalde honetan, ICSI bidez jaiotako haurrak haurdunaldi naturala izan zutenen haurrekin konparatuz, AEN garatzeko arrisku handiagoa izan zuten (aHR = 2,50; %95 KT: 1,41-4,42), ICSI bidez jaio ez ziren haurretan ez bezala (aHR = 0,87; %95 KT: 0,41-1,84). Gizonezkoen ugalkortasun eza zutenen artean, kontzepzio naturala izan zutenekin alderatuz, AEN garatzeko arrisku handiagoa izan zuten (aHR = 2,20; %95 KT: 1,23-3,93; datuak ez dira taulan agertzen). Beste azpitalde honetan ere, haurdunaldi naturala izan zuten haurrekin konparatuz, ICSI bidez jaiotako haurrek AEN garatzeko arrisku handiagoa izan zuten (aHR = 2,49; %95 KT: 1,28-

4,81), baina ez ICSI bidez jaio ez ziren hurrek ($aHR = 1,59$; %95 KT: 0,48-5,31). Ikerketa honek agerian utzi zuen ICSI bidez jaiotako hurrek AEN garatzeko arrisku handiagoa zutela kontzepzio naturalarekin alderatuz, hau da, ICSI teknika ondorengoengan AEN garatzeko arrisku faktore garrantzitsua kontsideratu zuten.

Taula 2. ICSI teknika eta AENren garapena aztertu duten atzeranzko kohorte ikerketen ezaugarri eta emaitzen laburpena.

Ikerketa	Herrialdea eta iraupena	Kontrolen AENren intzidentzia	Interesdun taldeko AENren intzidentzia	AENren diagnostikorako erabilitako irizpideak	Emaitzak	Nahasmen-faktoreen arabera doitutako emaitzak	Azpitalde bereziak
Kissin et al. (2015) [14]	Kalifornia 1997-2006	(n= 13.753) %0,6	(n= 21.728) %0,9	DSM-IV	Haurdunaldi bakarra: HR: 1,55 (%95 KT: 1,05-2,29)	Haurdunaldi bakarra: aHR: 1,65 (%95 KT: 1,08–2,52)	Gizonezkoen ugalkortasun ezaren arazorik ez zutenak: aHR: 1,57 (%95KT: 1,18 – 2,09) Haziaren bilketa ez kirurgikoa erabili zutenak: aHR: 1,41 (%95KT: 1,09 – 1,81)
					Haurdunaldi anizkoitzak: HR: 1,54 (%95KT: 1,09-2,18)	Haurdunaldi anizkoitzak: aHR: 1,71 (%95 KT: 1,10–2,66)	Gizonezkoen ugalkortasun eza arazoa zutenak: aHR: 1,23 (%95KT: 0,92-1,64) Haziaren bilketa kirurgikoa erabili zutenak: aHR: 1,22 (%95KT: 0,65-2,31)
Huiwen Lo et al. (2022) [6]	Taiwan 2008-2016	(n=± 1 miloi) %0,3	ICSI jaso (n=3.825): %0,5	ICD-9	HR: 3,11 (95% KT: 2,02-4,78) p= <0,001	aHR: 2,49 (95% KT: 1,61-3,84)	Ugalkortasun eza zuten emakumeak (n= 2392): aHR: 2,50 (%95KT: 1,41-4,42)
			ICSI ez jaso (n=3.889): %0,2		ICD-10	HR: 1,26 (95% KT: 0,67-2,39) p= 0,48	aHR: 0,99 (95% KT: 0,52-1,88)
				Ugalkortasun eza zuten emakumeak (n= 3211): aHR: 0,87 (%95KT: 0,41-1,84)			
				Ugalkortasun eza zuten gizonezkoak (n=678): aHR: 1,59 (%95 KT: 0,48-5,31)			

AEN: Autismoaren Espektroko Nahasmendua; aHR: *Adjusted Hazard ratio*; ART: Lagunduriko ugalketa teknikak; DSM-IV: Buru Nahasmenduen Diagnostiko eta Estatistikarako gidaliburua. Ameriketako Psikiatria Elkartek 2000 urtean argitaratutako edizioa; HR: *Hazard risk*; ICD: Gaixotasunen Nazioarteko Sailkapenaren berrikuspena, Osasunaren Mundu Erakundeak sortuta; ICSI: Mikroinjekzio espermatiko intrazitoplasmatikoa; IVF: *In vitro* ernalketa; KT: Konfidantza-tartea; n: ikertutako pertsona kopurua.

4.1.3 Kasu-kontrolen ikerketak

Atal honetako datuak 3. taulan aurkezten dira. Arabia Saudin burututako ikerketan, helburua IVF bidez jaiotako haur oso goiztiarren eta modu naturalean jaiotakoen artean, eskola-errendimendua eta epe luzerako emaitzak alderatzea izan zen (gainerako ikerketekin ez bezala, emaitzak epe luzera aztertu ziren) [15]. Ikerketa honetan haur goiztiarrak eta pisu baxukoak soilik kontuan hartu ziren, eta amaren adin gestazionala eta hezkuntza maila, jaiotza anizkoitzak eta eskola aurreko hezkuntza izan ziren aztertu ziren nahasmen-faktoreak. IVF bidez jaiotako haurrek, haurdunaldi espontaneoak izan zutenekin alderatuz ez zuten AEN izateko arrisku handiagorik izan (aOR = 2,14; %95 KT: 0,11–57,4).

Iranen egindako ikerketak AENren arrisku-faktoreak ebaluatu zituen: sexua (mutila), erditze goiztiarraren aurrekariak izatea, zesarea bidezko erditzea edukitzea, eta amaren adina 35 urte baino gehiagokoa izatea [16]. Arrisku horien ondoren lagina doitu zenean, ez zen AEN eta ARTen artean lotura esanguratsurik aurkitu (aOR = 4,98; %95 KT: 0,91–27,3).

Taula 3. Lagunduriko ugalketa teknikak eta AENren garapena aztertu duten kasu-kontrol ikerketen ezaugarri eta emaitzen laburpena

Ikerketa	Herrialdea eta iraupena	Kontrolak	Kasuak	Erabilitako ART	AENren diagnostikorako erabilitako irizpideak	Emaitzak	Nahasmen-faktoreen arabera doitutako emaitzak
Khalid Al-Hathlol et al. (2020) [15]	Arabia Saudi 2001-2009	79	79	IVF	Ez da zehazten	OR: 2,03 (%95 KT: 0,18-22,81) p = 0,56	aOR: 2,14 (%95 KT: 0,11–57,4)
Jenabi et al. (2020) [16]	Iran 2019	200	100	- IVF - IUI - OI	ADI-R M-CHAT	OR: 8,61 (%95 KT: 1,79–41,34)	aOR: 4,98 (%95 KT: 0,91–27,3)

AEN: Autismoaren Espektroko Nahasmendua; ADI-R: *Autism Diagnostic Interview Revised*, elkarriketa klinikoa da, zeinak autismo edo AENren susmoak dituzten subjektuen ebaluazio sakona egiteko balio duen; aOR: *Adjusted Odds ratio*; ART: Lagunduriko ugalketa teknikak; HR: *Hazard risk*; IUI: Umetoki barneko intseminazio artifiziala; IVF: *In vitro* ernalketa; KT: Konfidantza-tartea; M-CHAT: Haur txikien Autismoaren Egiaztapen-zerrenda Aldatua, 16 eta 30 hilabete bitarteko haurren espektro autistaren nahasmenduaren arriskua ebaluatzen duen galdeketa psikologikoa da; OI: Obulazio indukzioa.

Ikerketa guzti hauetan [6,7,11,12,13,14,15,16], aztertutako nahasmen-faktoreetatik, nabarmentzekoak erditze goiztiarrak eta haurdunaldi anizkoitzak izan ziren. Zenbait ikerketetan, haurdunaldi bakarra edo garaiko erditzeak izan zituztenak soilik aztertzean, ARTen eragina murriztu eta kasu batzuetan desagertu zen. Horretaz gain, ikerketa anitzetan faktore demografikoen (ama/aitaren adina, umearen sexua, hezkuntza maila), ama edo aitaren nahaste psikiatrikoen, haurdunaldiaren edota erditzearen konplikazioen, edo tabakismoaren doikuntzek AEN eta ARTen arriskua murriztu zuten.

4.2 LAGUNDURIKO UGALKETA TEKNIKAK ETA ARRETA GABEZIA ETA HIPERAKTIBITATE NAHASMENDUA

4.2.1 Kohorte ikerketak

Atal honetako datuak 4. eta 5. tauletan biltzen dira. Suedian egindako ikerketa batean [17], ARTen bidez jaiotako haurrek, AGHN izateko arrisku txikiagoa izan zuten (HR = 0,83; %95 KT: 0,80-0,87). Gurasoen faktore demografikoen eta haurdunaldi aurreko amaren egoeraren arabera doikuntzak, AGHNren eta ARTen arteko arrisku handitu zuen (aHR = 1,07; %95 KT: 1,02-1,12; 1. eredua), baina gurasoen nahasmendu psikiatrikoen eta ugalkortasun ezarekin lotutako amaren aurrekariaren doikuntzak arriskua arindu zuen (aHR = 1,05; %95 KT: 1,00-1,09; 2. eredua). Bestalde, ikerketa ugalkortasun eza zuten bikoteetatik jaiotako haurretara mugatu zenean, ARTen bidez jaiotako haurrek AGHN izateko arrisku txikiagoa izan zuten (HR = 0,80; %95 KT: 0,77-0,84). Azpitalde honetan, ez gurasoen faktore demografikoen eta haurdunaldi aurreko amaren egoeraren arabera doikuntzak (aHR = 0,95; %95 KT: 0,91-1,00; 1. eredua), ezta gurasoen nahasmendu psikiatriko eta ugalkortasun ezarekin lotutako amaren aurrekariaren doikuntzek (aHR = 0,95; %95 KT: 0,91-1,00; 2. eredua) ez zuten aurkitu ART eta AGHN garatzearen arteko erlazio esanguratsurik

Rönö eta kolaboratzaileen ikerketan [13], ARTen bidez jaiotako haurrek AGHN diagnostikatzeko arrisku txikiagoa izan zuten (HR = 0,82; 95% KT: 0,77–0,86). Faktore demografikoen (herrialdea, jaiotze-urtea, sexua, amaren adina), haurdunaldi kopuruaren, haurdunaldian tabakoaren kontsumoaren eta amaren erikortasun psikiatrikoaren doikuntzak (aHR = 1,05; %95 KT: 0,99-1,12; 1. eredua), baita aitaren erikortasun psikiatrikoaren (aHR = 1,16; %95 KT: 1,08–1,25; 2. eredua) eta aitaren adinaren doikuntzak egitean ere (aHR = 1,10; %95 KT: 1,02–1,19; 3. eredua), AGHN garatzeko arrisku handiagoa aurkitu zen ART bidez jaiotakoen artean handitu zuten.

Fine eta kolaboratzaileen ikerketan [18], kontzepzio naturaleko haurdunaldiak kontrol-talde bezala erabiliz, ugalkortasun eza zutenen haurrek AGHN izateko arrisku handiagoa izan zuten (HR = 1,07;

%95 KT: 1,04-1,10), baina OI/UII eta IVF/ICSI bidez jaiotako haurren azpitaldeak aztertzerakoan, emaitzak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan. Lagina honako faktoreen arabera doitu zen: amaren adina, diru-sarrera, migrazio-egoera, tabakismoa, legez kontrako substantzien kontsumoa, alkoholaren kontsumoa, haurdunaldi kopurua, haurdunaldiaren aurreko DM, hipertentsio kronikoa, obesitatea, haurraren sexua eta amaren gaixotasun mentalaren aurrekariak. Horrela, ugalkortasun eza zutenen haurretan, AGHN izateko arriskuak handia izaten jarraitu zuen (aHR = 1,19; %95 KT: 1,16-1,22), eta OI/UII (aHR = 1,09; %95 KT: 1,01-1,17) eta IVF/ICSI (aHR = 1,12; %95 KT: 1,04-1,20) taldeen kasuetan, AGHN izateko arriskuak altuagoak eta esanguratsuak izan ziren. Hala ere, ezin dugu jakin arrisku hori ugalkortasun ezagatik den edo tratamendua beragatik. Haurraren sexua mutila, jaiotze goiztiarrak eta jaioberrien erikortasuna nahasmen-faktore bezala identifikatu ziren, eta emaitzak estratifikatu zirenean, talde horiek AGHNren intzidentzia altuenak erakutsi zituzten. Beraz, ikerketa honetan ugalkortasun ezaren eta AGHNren arteko asoziazio ahula aztertu zuten, ugalkortasun ezaren tratamenduarekin handitu ez zena.

Taula 4. Lagunduriko ugalketa teknikak eta AGHNren garapena aztertu duten atzeranzko kohorte ikerketen ezaugarri eta emaitzen laburpena.

Ikerketa	Herrialdea eta iraupena	Ugalkortasun arazoa edo ART	Kontrolen AGHNren intzidentzia	ART erabili dituztenen AGHNren intzidentzia	AGHNren diagnostikorako erabilitako irizpideak	Emaitzak	Nahasmen-faktoreen arabera doitutako emaitzak
Wang et al. (2021) [17]	Suedia 1996-2012	IVF/ ICSI (enbrioi freskoa edo izoztutakoa)	(n= 1.450.254) %7,1	(n= 46.868) %6,2	ICD-8 ICD-9 ICD-10	HR: 0,83 (%95 KT: 0,8-0,87)	1. Eredua: aHR: 1,07 (%95 KT: 1,02- 1,12). 2. Eredua: aHR: 1,05 (%95 KT: 1,00 -1,09)
						Ugalkortasun eza zutenei soilik mugatua: HR: 0,80 (%95 KT: 0,77-0,84)	1. Eredua: aHR: 0,95 (%95 KT: 0,91-1,00) 2. Eredua: aHR: 0,95 (%95 KT: 0,91-1,00)
Rono et al. (2022) [13]	Danimarka 1995-2014 Finlandia 1995-2014 Suedia 1995-2015 Norvegia 2005-2015	IVF/ ICSI (enbrioi freskoa edo izoztutakoa)	(n= 87.306) %1,8	(n= 1.162) %1	ICD-10	HR: 0,82 (%95 KT: 0,77–0,86)	1. Eredua: aHR: 1,05 (%95 KT: 0,99-1,12) 2. Eredua: aHR 1,16 (%95 KT: 1,08–1,25) 3. Eredua: aHR 1,10 (%95 KT: 1,02–1,19)
Fine et al. (2022) [18]	Ontario, Kanada 2006-2014	Ugalkortasun eza	(n= 805.748) %7	(n= 94.206) %7,5	ICD-9 ICD-10	HR: 1,07 (%95 KT: 1,04-1,10)	aHR: 1,19 (%95 KT: 1,16-1,22)
		OI/IUI		(n= 11.777) %6,8		HR: 1,05 (%95 KT: 0,98-1,13)	aHR: 1,09 (%95 KT: 1,01-1,17)
		IVF/ICSI		(n= 13.757) %6,3		HR: 0,98 (%95 KT: 0,91-1,05)	aHR: 1,12 (%95 KT: 1,04-1,20)

AGHN: Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmendua; aHR: *Adjusted Hazard ratio*; ART: lagunduriko ugalketa teknikak; DM: Diabetes Mellitusa; HR: *Hazard ratio*; ICD: Gaixotasunen Nazioarteko Sailkapenaren berrikuspena, Muduko Osasun Erakundeak sortut; ICSI: Mikroinjekzio espermatiko intrazitoplasmatikoa; IUI: Umetoki barneko intseminazio artifiziala; IVF: *In vitro* ernalketa; KT: Konfidantza-tartea; n: ikertutako pertsona kopurua; OI: Obulazio indukzioa; PGT: Ezarpen-aurreko test genetikoak.

ICSI eta AGHNren arteko erlazioa modu bereiztuan aztertu duten ikerketen datuak 5. taulan biltzen dira. Huiwen Lo eta kolaboratzaileen ikerketan [6], arriskua ama edo aitaren nahasmendu psikiatrikoen, haurdunaldian zehar izandako arrisku faktoreen eta erditzean izandako konplikazioen faktoreen arabera doitu ostean, ICSI jaso zutenen artean (aHR = 1,29; %95 KT: 0,81-2,06) eta ICSI jaso ez zutenen artean (aHR = 1,03; %95 KT: 0,64-1,64), AGHN garatzeko arriskuak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan. Emakumeen eta gizonezkoen ugalkortasun ezaren eragina aztertzeko azpitaldeko analisisa egin zen arren, AGHN garatzeko arriskua aztertzean ez zen emaitza esanguratsurik aurkitu edozein kasutan.

Taula 5. ICSI teknika eta AGHNren garapena aztertu duten atzeranzko kohorte ikerketen ezaugarri eta emaitzen laburpena.

Ikerketa	Herrialdea eta iraupena	Kontrolen AGHNren intzidentzia	Interesdun taldeko AGHNren intzidentzia	AGHNren diagnostiko-rako erabilitako irizpideak	Emaitzak	Nahasmen-faktoreen arabera doitutako emaitzak	Azpitalde bereziak
Huiwen Lo et al. (2022) [6]	Taiwan 2008-2016	(n= 1.568.257) %0,7	ICSI jaso dutenen artean (n=3.825): %0,5	ICD-9 ICD-10	HR: 1,26 (%95 KT: 0,79-2,01)	aHR: 1,29 (%95 KT: 0,81-2,06)	Ugalkortasun eza duten emakumeak (n= 2.392): aHR: 1,14 (%95 KT: 0,57-2,27)
							Ugalkortasun eza duten gizonezkoak (n= 1.433): aHR:1,46 (%95 KT: 0,77-2,74)
			ICSI jaso ez dutenen artean (n=3.889): %0,5		HR: 1,03 (%95 KT: 0,65-1,64)	aHR: 1,03 (%95 KT: 0,64-1,64)	Ugalkortasun eza duten emakumeak (n=3.211): aHR: 0,95 (%95 KT: 0,56-1,62).
						Ugalkortasun eza duten gizonezkoak (n=678): aHR: 1,39 (%95 KT: 0,53-3,63)	

AGHN: Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmendua; aHR: *Adjusted Hazard ratio*; ICD: Gaixotasunen Nazioarteko Sailkapenaren berrikuspena, Munduko Osasun Erakundeak sortuta; ICSI: Mikroinjekzio espermatiko intrazitoplasmatikoa; KT: Konfiantza-tartea; n: ikertutako pertsona kopurua.

4.2.3 Kasu kontrolen ikerketak

Atal honetako datuak 6. taulan agertzen dira. Arabia Saudin burututako ikerketan [15], IVF bidezko haurdunaldia eta naturalaren ondoren jaiotako haur goiztiar eta pisu baxukoaren artean, eskola-errendimendua eta epe luzerako emaitzak alderatu ziren, amaren hezkuntza maila, adin gestazionala eta haurdunaldi anizkoitzak nahasmen-faktore bezala kontuan hartuta. IVF bidez jaiotako haurrek, haurdunaldi espontaneoak izan zutenekin alderatuz ez zuten AGHN izateko arrisku handiagorik izan (HR = 2,56; %95 KT: 0,48–13,4).

Taula 6. Lagunduriko ugalketa teknikak eta AGHNren garapena aztertu duten kasu-kontrol ikerketen ezaugarri eta emaitzen laburpena.

Ikerketa	Herrialdea eta iraupena	Kontrolak	Kasuak	Erabilitako teknika	AGHNren diagnostikorako erabilitako irizpideak	Emaitzak
Khalid Al-Hathlol et al. (2020) [15]	Arabia Saudi (2001-2009)	79	79	IVF	Ez da zehazten	HR: 2,56 (%95 KT: 0,48–13,4)

HR: *Hazard risk*; IVF: *In vitro* ernalketa; KT: Konfidantza-tartea.

5. EZTABAIDA

Lan honen helburu nagusia ART, eta AEN eta AGHN-ren arteko erlazioa aztertzea izan da. Emaitzek islatzen duten moduan, lagunduriko ugalketa teknikak AEN garatzeko arrisku handiagoarekin asoziatu ziren, doikuntzek lotura hori ahuldu edota kasu batzuetan desagertarazi bazuten ere. ART tekniken artean, ICSI teknika AENren arrisku handiagoarekin asoziatu zen. ART eta AGHN-ren arteko erlazioari dagokionez, ez zen horien arteko asoziazio argirik aurkitu. Izan ere, nahasmen-faktoreak analisisetan aztertu zirenean soilik, asoziatu zen ARTen erabilera AGHNren arrisku handiagoarekin.

ARTek nahasmendu horien garapenean duten eragina aztertzerako garaian, ikerketek zenbait zailtasun edo limitazio izan zituzten. Lehenik eta behin, gaixotasun horien intzidentzia baxua da, eta ikerketak burutzea zaila izan zen, lagin tamaina handiak behar direlako estatistikoki esanguratsuak diren erlazioak aurkitzeko. Bigarrenik, neurogarapeneko nahasteen etiologia multifaktoriala da. Honekin lotuta, ikerketetan nahasmen-faktore anitz aztertzen ziren, arrisku faktoreen garrantzia identifikatzea zailtzen zutenak. Gainera, ikerketa ezberdinen artean nahasmen-faktoreak ez ziren beti berdinak izan, eta horiek modu ezberdinean aztertu ziren: batzuetan eredu estatistikoetan analizatu ziren, besteetan azpitaldeak eginez. Azpitaldeak sortzean, laginaren tamaina txikitzen da, eta intzidentzia baxua denez,

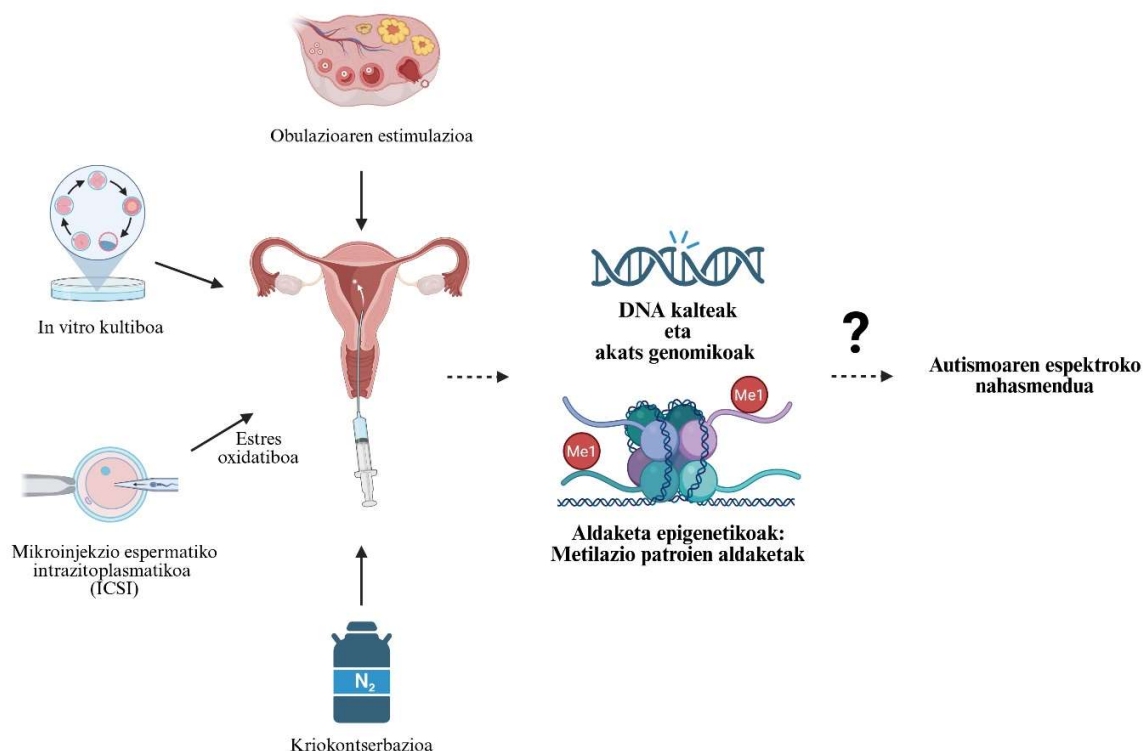
talde horietatik lortutako ondorioak zalantzarriak izan daitezke. Emaitzetan adierazi den moduan, zenbait ikerketek zailtasun hau pairatu zuten [6,7,14]. Izan ere, azpitaldeetan emaitzak ez-esanguratsu bilakatu ziren, eta zenbaitetan ezin dugu jakin aldaketa hori laginaren tamaina txikitu zelako edo benetan emaitza ez-esanguratsu bilakatu zelako izan den.

Nahasmen-faktoreei dagokionez, garrantzi handiena zutenak jaiotze goiztiarra eta haurdunaldi edo erditzearen konplikazioak izan ziren. Izan ere, horiek kontsideratzean, ART eta AENen arteko arrisku erlazioa desagertu zen. Azkenik, ART barnean teknika ezberdinak bereizten dira, eta lan honetan aztertu den moduan, AEN eta AGHN garatzeko arriskua alda daiteke ART teknikaren arabera. Honek aditzera ematen du, teknika horien bidez mekanismo patogeniko ezberdinak martxan jar daitezkeela.

5.1. Lagunduriko ugalketa teknikak eta Autismoaren Espektroko Nahasmendua

Aipatutako ikerketa gehienek ARTen erabilera AENren arrisku handiagoarekin asoziatu zuten arren, doikuntzen ondorengo emaitza gehienak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan [7,11,13,16]. Zenbait ikerketek, aldiz, ez zuten AEN eta ARTen arteko asoziazio argirik frogatu ezta nahasmen faktorerik gabeko analisietan [12,15]. Bestalde, soilik 2 artikuluk aztertu zuten arriskua ICSI teknikaren arabera, zeintzuek teknika hori AENren arrisku nabarmenagoarekin asoziatu zuten, IVF eta haurdunaldi espontaneoarekin alderatuz [6,14]. Honen harira, AEN eta ART arteko erlazioa mekanismo epigenetikoetan oinarritu daitekeela defendatzen dute zenbait ikerketek [19,20], batez ere ICSI teknika eta AEN arteko asoziazioa aurkitu duten ikerketek [6,14].

Zenbait ikerketen arabera, ART bidez jaiotako haurrengan, DNAREN metilazio patroien alterazioak maizago gertatzen dira (2. irudia). Jaioberri horien genoman, orokorrean metilazio gradu baxuagoa aurkitu izan da [20,21,22,23]. Era berean, hazkundearekin, garapen neurologikoarekin eta beste prozesu batzuekin lotutako 176 gene ezagunetan metilazio aberranteak aurkitu dira [20].



2. irudia. ART eta AENren arteko asoziazioa azaltzeko proposatu den mekanismo fisiopatologikoa. ART prozedura batzuek eragindako metilazio patroien aldaketek AENren arriskua handitu dezaketela proposatu da (Zeng et al., 2024 [20] artikulutik aldatuta). Irudi hau Biorender.com erabiliz egin da.

ART teknikek bere baitan prozedura ez-fisiologiko anitz barne hartzen dituzte (2. irudia): gametoen manipulazioa, obulazioaren estimulazioa, IVF, ICSI, espermatozoideen eta obozitoen kriokontserbazioa, enbrioien manipulazioa, in vitro kultiboa, PGT... Prozedura horiek enbrioi garapeneko aldi kritikoetan burutzen dira. Teknika horietan erabiltzen diren kultibo prozedura askok enbrioien garapenerako beharrezkoak diren baldintzak behar bezala betetzen ez dituztela proposatu egin da [20]. Hipotesi honen arabera, kontzepzio naturalean, gunea oso babestuta dago oxigeno-espezie erreaktiboen (*Reactive Oxygen Species*, ROS) aurka, obozito eta espermatozoideen inguruan konposatu antioxidatzaileak kantitate handietan eta forma ezberdinetan agertzen baitira. Gainera, enbrioi goiztiarra inguratzen duen likido folikular eta tubarikoak antioxidatzaile entzimatikoen eta ez-entzimatikoen maila handiak dituzte, hala nola, hipotaurina, azido askorbikoa eta glutathione peroxidaseak besteak beste. Aldiz, *in vitro* teknikek ez lituzkete ROS-en aurkako babes sistemak horiek. Besteen artean, ROS horiek aldaketa epigenetiko iraunkorrak induzitu ditzaketela proposatu da [21].

ART tekniken barnean, ICSI teknika bereziki AENren arrisku handiagoarekin asoziatu da, IVF eta haurdunaldi espontaneoarekin alderatuz. IVF teknikarekin alderatuz, ICSI teknikak zenbait ezberdintasun ditu eta prozedura inbaditzaileagoa kontsideratzen da. Burututako hainbat ikerketek ICSI teknikan erabilitako isolamendu metodoek estres oxidatiboa eta DNA kalteak handitzen dituztela proposatu dute, esperman akats genomikoak areagotuz, eta ondoren enbrioien erregulazioan aldaketa epigenetikoak eraginez. Besteak beste, ICSI teknikan, morfologikoki normala den espermatozoidea zentrifugazio-metodoen bidez aukeratzen da eta mikroinjekzio-pipeta erabiliz espermatozoidea obozitoan injektatzen da lesio traumatikoa eragiteko arriskua nabarmenduz [6]. Espermatozoideak obozito horien barruan injektatu aurretik kumuluko zeluletatik erabat aldenduta daude, eta ondorioz ez dago zelula horiek betetzen duten funtzio antioxidatzailearik [24]. Are gehiago, obozitoak, prozedurak irauteen duen bitartean giro estresagarrian daude, tenperatura, gas kontzentrazioa eta pH aldaketak jasaten dituztelarik [6]. Ikerketa hauen arabera, ICSI teknika espermatozoideen DNAREN kalte handiagoarekin lotu daiteke eta beraz, ondorengoek neurogarapeneko asaldurak edukitzeko arrisku handiagoarekin ere bai [errebisio baterako ikusi, 24].

5.2. Lagunduriko ugalketa teknikak eta Arreta Gabezia eta Hiperaktibitate Nahasmendua

AGHNri dagokionez, ikerketek ez zuten ART eta AGHNren arteko asoziaziorik aurkitu [6,13,15,17,18]. Faktoreak eredu estatistikoetan analizatu zirenean, horien arteko arriskua handitu zen, zenbait kasutan ugalkortasun eza zuten bikoteetan, besteetan IVF edo ICSI teknika erabili eta gero [13,17,18]. Hala ere, ICSIn eragina bereziki ikertu zuen lanean [6] ez zen asoziaziorik aurkitu.

Fine eta kolaboratzaileen ikerketan ugalkortasun eza zuten bikoteek AGHN izateko arrisku handiagoa zutela aurkitu zuten. Arestian esan denez, ugalkortasun eza duten bikoteek, ugalkortasun ezaren tratamendua edozein dela ere, jaiotza-inguruko gertakari kaltegarriak izateko arrisku handiagoa dute; hala nola, zesarea, erditze goiztiarra, edota umea jaiotzean pisu baxua edukitzeko. Aipatutako ikerketak faktore horien eta gehiagoren eragina kontuan hartu zituen eta emaitzak esanguratsuak izaten jarraitu zuen tratamendurik jaso ez zuten eta ugalkortasun eza zuten bikoteetan. Ikerketa honek iradoki zuen haurren epe luzeko garapen neurologikoaren emaitzak ugalkortasun eza faktoreekin lotuta egon arren, faktore horiek ezin direla soilik jaiotza-inguruko gertakariekin azaldu. Honen harira, hainbat hipotesi iradoki dira gurasoen ugalkortasun eza AGHNren garapenarekin asoziatzeko, hala nola, aldaketa epigenetikoak gerta daitezkeela [18].

6. ONDORIOAK

1. ART eta AENren artean asoziazioa dago, batez ere ICSI teknika erabiltzen denean.

2. Gainerako tekniken kasuan, ART eta AENren arteko asoziazioa eztabaidagarria da, emaitzak nahasmen-faktoreekin doitu ostean ez-esanguratsuak baitira.
3. ART eta AGHN artean ez dago asoziazio esanguratsurik.
4. Ikerketa ezberdinetan eredu estatistikoetan kontuan hartu diren edota azpitaldeak egitean aztertu diren nahasmen-faktoreak ezberdinak izan dira. Hala ere, garrantzi gehien izan duten nahasmen-faktoreak honako hauek izan dira: ugalkortasun arazoak, erditze goiztiarra eta haurdunaldi anizkoitzak.
5. ART eta neurogarapeneko nahasteen asoziazioa mekanismo epigenetikoaren edo ROSen bidezkoa izan daitekeela proposatu da.
6. AEN eta AGHNren intzidentzia baxuak eta behaketazko ikerketen mugak direla eta, ondorio sendoak ateratzea zaila den arren, argi dago ARTen inguruko ikerketa gehiago beharrezko dela. ARTek neurogarapeneko nahasteen arriskua handitzen badute, oinarritzko mekanismo fisiopatologiko eta molekularrak sakonago ulertzeko ikerketa bultzatu beharko litzateke, ARTen balizko eraginarengandik babespen neurriak proposatzeko.

ESKER ONAK

Artikulu hau PID2022-137848OB-I00 (MCIU/AEI/FEDER) eta IT1512/22 (Eusko Jaurlaritza) dirulaguntzez finantziatu da. JAS Eusko Jaurlaritzako doktoretza-aurreko dirulaguntza (PRE_2022_1_0075) baten onuraduna da. Egileek ez dute interes-gatazkarik adierazten.

7. BIBLIOGRAFIA

[1] CARSON, S.A. eta KALLEN, A.N. 2021. «Diagnosis and management of infertility: A review». *JAMA*, **326**(1), 65. [Kontsulta: 2023/11/08]

[2] ESTEVES, S.C., HUMAIDAN, P., ROQUE, M. eta AGARWAL, A. 2019. «Female infertility and assisted reproductive technology». *Panminerva Medica*, **61**(1), 1-2. [Kontsulta: 2023/11/08]

[3] INHORN, M.C. eta PATRIZIO, P. 2015. «Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century». *Human Reproduction Update*, **21**(4), 411–26. [Kontsulta: 2023/11/08]

[4] MELLAGI, A.P.G., WILL, K.J., QUIRINO, M., BUSTAMANTE-FILHO, I.C., ULGUIM, R. DA. R. eta BORTOLOZZO, F.P. 2023. «Update on artificial insemination: Semen, techniques, and sow fertility». *Molecular Reproduction & Development*, **90**(7), 601-611. [Kontsulta: 2023/11/08]

[5] VON WOLFF, M. 2019. «The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **33(1)**, 35–45.

[6] LO, H., WENG, S-F. eta TSAI, E-M. 2022. «Neurodevelopmental disorders in offspring conceived via in vitro fertilization vs intracytoplasmic sperm injection». *JAMA Network Open*, **5(12)**, e2248141. [Kontsulta: 2023/12/16]

[7] FOUNTAIN, C., ZHANG, Y., KISSIN, D.M., SCHIEVE, L.A., JAMIESON, D.J., RICE, C. eta BEARMAN, P. 2015. «Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997–2007». *American Journal of Public Health*, **105(5)**, 963–971. [Kontsulta: 2023/11/08]

[8] WANG, L., WANG, B., WU, C., WANG, J. eta SUN, M. 2023. «Autism spectrum disorder: Neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy». *International Journal of Molecular Sciences*, **24(3)**, 1819. [Kontsulta: 2023/11/08]

[9] LORD, C., ELSABBAGH, M., BAIRD, G. eta VEENSTRA-VANDERWEELE, J. 2018. «Autism spectrum disorder». *Lancet*, **10146**, 508–520. [Kontsulta: 2023/11/08]

[10] SHARMA, A. eta COUTURE, J. 2014. «A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)». *Annals of Pharmacotherapy*, **48(2)**, 209–225. [Kontsulta: 2023/11/08]

[11] DIOP, H., CABRAL, H., GOPAL, D., CUI, X., STERN, J.E. eta KOTELCHUCK, M. 2019. «Early autism spectrum disorders in children born to fertile, subfertile, and ART-treated women». *Maternal and Child Health Journal*, **23(11)**, 1489–1499. [Kontsulta: 2023/11/08]

[12] SÁNCHEZ-SOLER, M.J., LÓPEZ-GONZÁLEZ, V., BALLESTA-MARTÍNEZ, M.J., GÁLVEZ-PRADILLO, J., DOMINGO-MARTÍNEZ, R., PÉREZ-FERNÁNDEZ, V. eta GUILLÉN-NAVARRO, E. 2020. «Evaluación del desarrollo psicomotor hasta los 3 años de edad de niños españoles concebidos por técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI): estudio prospectivo de cohorte controlado». *Anales de Pediatría*, **92(4)**, 200–207.

[13] RÖNÖ, K., RISSANEN, E., BERGH, C., WENNERHOLM, U.B., OPDAHL, S., ROMUNDSTAD, L.B., HENNINGSEN, A.A., SPANGMOSE, A.L., PINBORG, A., GISSLER, M. eta TIITINEN, A. 2022. «The neurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive

technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group». *Fertility and Sterility*, **117(5)**, 1026–1037. [Kontsulta: 2023/12/16]

[14] KISSIN, D.M., ZHANG, Y., BOULET, S.L., FOUNTAIN, C., BEARMAN, P., SCHIEVE, L., YEARGIN-ALLSOPP, M. eta JAMIESON, D.J. 2015. «Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children». *Human Reproduction*, **30(2)**, 454–465. [Kontsulta: 2023/12/16]

[15] AL-HATHLOL, K., AL-OBAID, O.M., AL-GHOLAIQA, T.S., AL-HATHLOL, B., ABDULAAL, A.E., AL-HAJRESS, R.I., AL-JOUFI, F.A., AL-HASSAN, N.F. eta AL-OTAIBI, A.G. 2020. «School performance and long-term outcomes of very preterm children conceived via in vitro fertilization». *JBRA Assisted Reproduction*, **24(1)**, 61-65. [Kontsulta: 2023/12/16]

[16] JENABI, E., SEYEDI, M., HAMZEHEI, R., BASHIRIAN, S., REZAEI, M., RAZJOUYAN, K. eta KHAZAEI, S. 2020. «Association between assisted reproductive technology and autism spectrum disorders in Iran: a case-control study». *Clinical and Experimental Pediatrics*, **63(9)**, 368–372. [Kontsulta: 2023/12/16]

[17] WANG, C., JOHANSSON, A.L.V., RODRIGUEZ-WALLBERG, K.A., ALMQVIST, C., HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. eta OBERG, A.S. 2021. «Assisted reproductive techniques, ADHD, and school performance». *Pediatrics*, **148(1)**, e2020033183. [Kontsulta: 2023/12/16]

[18] FINE, A., DAYAN, N., DJERBOUA, M., PUDWELL, J., FELL, D.B., VIGOD, S.N., RAY, J.G. eta VELEZ, M.P. 2022. «Attention deficit hyperactivity disorder in children born to mothers with infertility: a population-based cohort study». *Human Reproduction*, **37(9)**, 2126–2134. [Kontsulta: 2023/12/16]

[19] WALLACH, E.E., BRISTOW, R.E. eta KARLAN, B.Y. 1996. «Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk». *Fertility and Sterility*, **66(4)**, 499–507. [Kontsulta: 2023/11/08]

[20] ZENG, Z., WANG, Z., YU, P., WANG, Y., PEI, Y., DAI, Y., LIU, Y. eta YANG, Y. 2024. «The association between assisted reproductive technologies and neurodevelopmental disorders in offspring: An overview of current evidence». *Journal of Integrative Neuroscience*, **23(1)**, 15. [Kontsulta: 2023/12/16]

- [21] MENEZO, Y.J.R., SILVESTRIS, E., DALE, B. eta ELDER, K. 2016. «Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction». *Reproductive Biomedicine Online*, **33(6)**, 668–683. [Kontsulta: 2023/12/16]
- [22] HÅBERG, S.E., PAGE, C.M., LEE, Y., NUSTAD, H.E., MAGNUS, M.C., HAFTORN, K.L., CARLSEN, E.Ø., DENAULT, W.R.P., BOHLIN, J., JUGESSUR, A., MAGNUS, P., GJESSING, H.K. eta LYLE, R. 2022. «DNA methylation in newborns conceived by assisted reproductive technology». *Nature Communications*, **13(1)**, 1–12. [Kontsulta: 2023/12/16]
- [23] RAHIMI, S., SHAO, X., CHAN, D., MARTEL, J., BÉRARD, A., FRASER, W.D., SIMON, M.M., KWAN, T., BOURQUE, G. eta TRASLER, J. 2023. «Capturing sex specific and hypofertility-linked effects of assisted reproductive technologies on the cord blood DNA methylome». *Clinical Epigenetics*, **15(1)**, 82. [Kontsulta: 2023/12/18]
- [24] FERNÁNDEZ-GONZALEZ, R., MOREIRA, P.N., PÉREZ-CRESPO, M., SÁNCHEZ-MARTÍN, M., RAMIREZ, M.A., PERICUESTA, E., BILBAO, A., BERMEJO-ALVAREZ, P., DE DIOS HOURCADE, J., DE FONSECA, F.R. eta GUTIÉRREZ-ADÁN, A. 2008. «Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult Offspring». *Biology of Reproduction*, **78(4)**, 761–772. [Kontsulta: 2023/12/16]