
Εξωσωματική γονιμοποίηση



Γενικές γνώσεις

Τι είναι

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF, In Vitro Fertilization) είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Εφαρμόσθηκε για πρώτη φορά με επιτυχία στον άνθρωπο το 1978. Όπως το λέει ο λέξη, η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η γονιμοποίηση έξω από το σώμα. Αντί δηλαδή η γονιμοποίηση του ωφρίου από το σπερματοζωάριο να γίνει στο φυσικό περιβάλλον, που είναι η σάλπιγγα της γυναίκας, γίνεται στο εργαστήριο. Είναι «παράκαμψη» μιας συγκεκριμένης λειτουργίας του οργανισμού, που για διάφορους λόγους δεν μπορεί να ολοκληρωθεί στο σώμα.

Πώς γίνεται

Τα ωάρια συλλέγονται από τα ωοθυλάκια που αναπτύσσονται στις ωοθήκες της γυναίκας με τη διαδικασία της ωοληψίας. Στο εργαστήριο, η επαφή με τα σπερματοζωάρια του άνδρα γίνεται μέσα σε ένα τρυβλίο, που περιέχει ειδικό καλλιεργητικό υγρό, προκειμένου να γίνει η γονιμοποίηση (Εικ. 117). Τα τρυβλία τοποθετούνται σε επωαστικό κλίβανο για 2-6 ημέρες, υπό ειδικές συνθήκες, ώστε τα γονιμοποιημένα ωάρια να εξελιχθούν σε έμβρυα.

Τρυβλία ονομάζονται τα ειδικά μικρά δοχεία μέσα στα οποία διενεργούνται οι καλλιέργειες.

Αντί τα έμβρυα να καταλίξουν στη μήτρα με φυσικό τρόπο (δηλαδή, μέων της σάλπιγγας), μεταφέρονται σ' αυτήν από τον εξειδικευμένο γυναικολόγο, με τη βούθεια λεπτού καθετήρα μέσα στον οποίο τα έχει τοποθετήσει ο εμβρυολόγος. Τα έμβρυα εμφυτεύονται μόνα τους στον βλεννογόνο της μήτρας, το ενδομήτριο. Εάν υπάρχει εμφύτευση θα υπάρχει κατά κανόνα και εγκυμοσύνη.



Εικ. II7:
Λεπτομέρεια
μικροσκοπίου
του
εμβρυολογικού
εργαστηρίου
(αρχείο
ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Πότε επιλέγεται ως μέθοδος η εξωσωματική γονιμοποίηση

Υπάρχει πλοθώρα απόλυτων και οχετικών ενδείξεων που αφορούν τον έναν ή τους δύο συντρόφους.

Οι απόλυτες ενδείξεις είναι:

- Οι κλειστές σάλπιγγες (από εκτομή, απόφραξη, υδροσάλπιγγες).
- Η έλλειψη σπερματοζωαρίων (αζωοσπερμία). Αφορά την αποφρακτική αζωοσπερμία και σπάνιες περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας που ανευρίσκονται σπερματοζωάρια στη βιοψία όρχεως (TESE).
- Ο πολύ μικρός αριθμός κινουμένων φυσιολογικών σπερματοζωαρίων (σοβαρή ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία).

Οι σχετικές ενδείξεις είναι πολλές:

- Μεγάλη διάρκεια υπογονιμότητας.
- Μεγάλη ηλικία της γυναίκας.
- Σοβαρά προβλήματα σπέρματος.
- Ανεξήγητη υπογονιμότητα.
- Αποτυχία άλλων, πιο πρότερων μεθόδων (π.χ. πρόκληση ωθυλακιορρξίας για προγραμματισμένη επαφή ή σπερματέγχυση).
- Βαριά ενδομητρίωση.
- Η ανάγκη προεμφυτευτικής διάγνωσης για β-μεσογειακή αναιμία, φυλοσύνδετα νοούματα, ειδικά κληρονομικά νοούματα (*).
- Πριν από χημειοθεραπεία ή άλλη αγωγή που θα επιφέρει στείρωση (*).
- Η εφαρμογή δωρεάς ωαρίων ή εμβρύων και η υποκατάστατη μητρότητα (*).

Όταν η εξωσωματική γονιμοποίηση εφαρμόζεται για πρώτη φορά, ιδίως σε περιπτώσεις «ανεξήγητης» υπογονιμότητας, χρονι-

(*): σπάνιες ενδείξεις, για τις οποίες γίνεται ειδική αναφορά στις οικείες ενότητες.

μεύει και ως διαγνωστικό εργαλείο: δηλαδή, η συμπεριφορά των γαμετών στην καλλιέργεια, η γονιμοποίηση, η εξέλιξη των εμβρύων και άλλες παράμετροι καταγράφονται με λεπτομέρεια. Εκ των υστέρων, η ερμηνεία της υπογονιμότητας μπορεί να προκύψει από την καταγραφή αυτήν.

Υπάρχουν προϋποθέσεις για την εφαρμογή της;

Κατά κανόνα, όχι. Όλα σχεδόν τα ζευγάρια μπορούν να τεκνοποιήσουν με εξωσωματική γονιμοποίηση. Αρκεί η γυναίκα να έχει μήτρα, λειτουργικές ωθήσεις, να βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία και να μην πάσχει από σοβαρές γενικές παθήσεις. Ο άνδρας να έχει σπερματοζωάρια και να μην πάσχει από φυλοσύνδετα γενετικά νοούματα. Οι αναστολές πολλών ζευγαριών μάλλον ανίκουν στη σφράγιση της πθικής, παρά βασίζονται σε επιστημονικές ή ιατρικές δυσκολίες.

Είναι κάτι αφύσικο;

Η κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση δεν αποτελεί παραβίαση της φυσιολογικής σύλληψης. Παρά τις όποιες φροβίες της κοινής γνώμης, η αλήθεια είναι ότι, στο εργαστήριο, η γονιμοποίηση επέρχεται μέσα στο τρυπλίο χωρίς παρέμβαση, όπως θα συνέβαινε φυσιολογικά στη σάλπιγγα, ενώ η εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα (σύλληψη) γίνεται από μόνη της.

Δεν ασκείται καμμία ιδιαίτερη παρέμβαση στους γαμέτες, δεν υπάρχει τρόπος να καθοδηγήσουμε την εμφύτευση και είναι πλέον επιστημονικώς αποδεδειγμένο ότι η γονιμοποίηση του ωφέλιμου από το σπερματοζωάριο εκτός του σώματος, όπως και η πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου με καλλιέργεια εκτός του σώματος, για ένα τόσο περιορισμένο χρονικό διάστημα, δεν προκαλεί βλάβες στα έμβρυα.

Τροποποιήσεις της κλασικής μεθόδου, όπως η μικρογονιμοποίηση, εφαρμόζονται για να παρακαμφθούν συγκεκριμένα παθολογικά προβλήματα ιδιαίτερα του σπέρματος. Εάν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, η πορεία της είναι ίδια με αυτήν από φυσική σύλληψη.

Θα είναι υγιές το παιδί μου;

Τα παιδιά που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι το ίδιο υγιή και φυσιολογικά, όσο και τα παιδιά από φυσική σύλληψη. Όπως δείχνουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, δεν παρουσιάζουν αύξηση του ποσοστού των συγγενών και χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Απόδειξη είναι ότι έχουν γεννηθεί, μέχρι σήμερα, περισσότερα από 1.500.000 παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση παγκοσμίως, ορισμένα μάλιστα από αυτά έχουν ήδη τεκνοποιήσει φυσιολογικά.

Σε εκατοντάδες παιδιά που έχουν μελετηθεί προσεκτικά, δεν έχει παρατηρηθεί καμμία αλλοίωση ή βλάβη που να οφείλεται στη μεθοδολογία. Το ποσοστό των αποβολών και των παλίνδρομων κυνήσεων είναι παρόμοιο με το αντίστοιχο ποσοστό από φυσική σύλληψη. Οι λιγοστές παρενέργειες της εξωσωματικής γονιμοποίησης κατά κανόνα αφορούν τη μπτέρα και όχι το έμβρυο.

Είναι επώδυνη;

Όχι. Όπως αναφέρουν μερικές γυναίκες, η διέγερση της ωοθηκής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσει διάχυτο ήπιο πόνο, χαμπλά στην κοιλιά, που οφείλεται στη διάταση των ωοθηκών. Η ωοληψία δεν προκαλεί πόνο γιατί γίνεται με ενδοφλέβια αναλγησία. Ορισμένες παρενέργειες μπορεί να είναι δυσάρεστες ή και επώδυνες, αλλά η εκδήλωσή τους είναι οπάνια (π.χ. σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών).

Υπάρχουν κίνδυνοι για την υγεία από την εφαρμογή της μεθόδου;

Γενικώς η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι ακίνδυνη και αποτελεσματική μέθοδος για να αποκτήσουν τα υπογόνιμα ζευγάρια το δικό τους παιδί. Οι ανουσχίες του κοινού (κυρίως όσων δεν γνωρίζουν) είναι θεωρητικά θεμιτές, αλλά πρακτικά αβάσιμες.

Ο κίνδυνος από τη φαρμακευτική διέγερση της ωοθηκικής λειτουργίας, που ονομάζεται σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, εκτιμάται για τη σοβαρή μορφή του σε ποσοστό λιγότερο από 1% των γυναικών που εντάσσονται σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πρόκειται για μια παρενέργεια, η οποία όμως μπορεί πλέον να προληφθεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Ο κίνδυνος από την αναλγοσία-μέθη που συνήθως χορηγείται για την ωοληψία είναι ο ίδιος με τον κίνδυνο οποιασδήποτε άλλης ολιγόλεπτης χειρουργικής επέμβασης, αλλά και πάλι τα επεισόδια αυτά αντιμετωπίζονται από τον αναισθησιολόγο που συμμετέχει στην επέμβαση.

Ο κίνδυνος να αναπτυχθεί καρκίνος στην ωοθήκη, στη μήτρα ή στον μαστό είναι ακριβώς ο ίδιος με εκείνον του γενικού πληθυσμού, όπως δείχνουν όλες ανεξαιρέτως οι μεγάλες διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Επιπλοκές στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής”). Ο μαστός βέβαια πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, ιδιαίτερα στις γυναίκες που έχουν συμπληρώσει το 35^ο έτος της πλικίας τους.

Ξεκινώντας την προσπάθεια

Τα στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Ο κύκλος θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνει τα εξής βασικά στάδια:

- Διερεύνηση και διάγνωση της υπογονιμότητας.
- Προκαταρκτικές εξετάσεις.
- Διέγερση της ωθητικής λειτουργίας με φαρμακευτική αγωγή (12-14 ημέρες), με σκοπό την ανάπτυξη πολλών ωθυλακίων.
- Παρακολούθηση με σειρά υπερηχογραφημάτων και ορμονικών προσδιορισμών.
- Πρόκληση της ωθυλακιορροξίας (εφ' άπαξ βραδινή ένεση).
- Συλλογή των ωφρίων (ωοληψία) και του σπέρματος (σπερμοληψία).
- Γονιμοποίηση των γαμετών και καλλιέργεια των ζυγωτών εκτός του σώματος (2-6 ημέρες).
- Επιλογή εμβρύων και μεταφορά τους στην κοιλότητα της μήτρας (εμβρυομεταφορά).
- Έλεγχος κυνίσεως (13 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά με αιμοληψία για τον προσδιορισμό της ορμόνης β-χοριακής γοναδοτροπίνης).
- Έλεγχος κλινικής κυνίσεως με διακολπικό υπερηχογράφημα (4 εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά).
- Έλεγχος εξελισσόμενης κυνίσεως την 12^η εβδομάδα κυνίσεως δηλαδή 10 εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά.

Τι πρέπει να κάνω για να ξεκινήσω

Κλείνετε ένα ραντεβού με τους εξειδικευμένους ιατρούς της Μονάδας που επιλέξατε. Στο ραντεβού αυτό είναι προτιμότερο να παρευρίσκεται και ο/η σύντροφός σας. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να έχετε συγκεντρώσει όλες τις εξετάσεις που ενδεχομένως έχετε κάνει (σπερμοδιαγράμματα, υστεροσαλπιγγογραφία, γενικές εξετάσεις αίματος, ορμονικές εξετάσεις, εικόνες ή βίντεο από προηγούμενη υστεροσκόπηση ή λαπαροσκόπηση, πρακτικά χειρουργείων κ.λπ.).

Αν έχετε κρατήσει στοιχεία από προηγούμενες προσπάθειες σπερματέγχυσης ή εξωσωματικής γονιμοποίησης (ονόματα και δόσεις φαρμάκων, πρακτικά προσπαθειών, ημερομηνίες περιόδου, είδος πρωτοκόλλου, διάρκεια διέγερσης, αριθμός ωθυλακίων, ωαρίων και ζυγωτών κ.λπ.), ή αν μπορείτε να θυμηθείτε και να καταγράψετε τα στοιχεία αυτά, έστω και εκ των υστέρων, θα είναι πολύ χρήσιμο να τα προσκομίσετε.

Ποιες εξετάσεις είναι απαραίτητες

Οι προκαταρκτικές εξετάσεις πριν την ένταξη σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνουν:

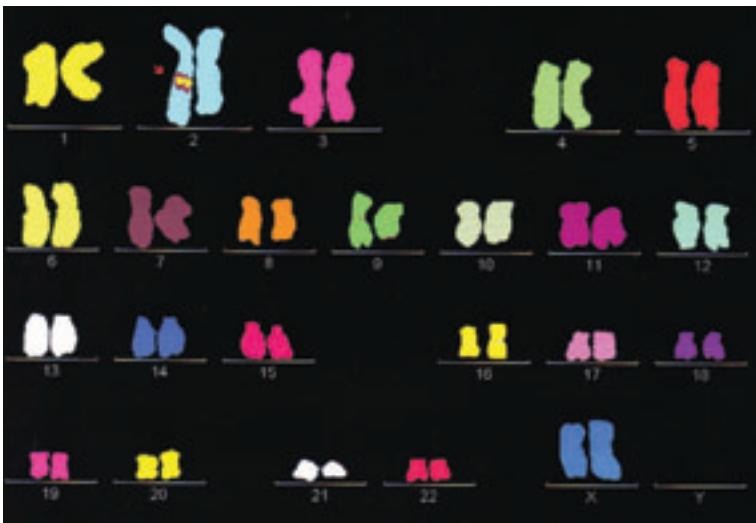
- Εξέταση σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα, δοκιμασία ενεργοποίησης, καλλιέργεια σπέρματος).
- Ορμονικές εξετάσεις και διακολπικό υπερηχογράφημα την 3η ημέρα του κύκλου.
- Απαραίτητος είναι ο έλεγχος για ππατίτιδες, HIV I-II, VDRL και των δύο συζύγων, το τεστ Παπανικολάου, ο μαστολογικός έλεγχος σε γυναίκες πλικίας άνω των 35 ετών και η καρδιολογική εξέταση.
- Ειδικές εξετάσεις, όπως λαπαροσκόπηση ή υστεροσκόπηση ενδέχεται να συστηθούν από τον υπεύθυνο ιατρό της Μονάδας

με βάση την αξιολόγηση στοιχείων του κλινικού ιστορικού και των λοιπών εξετάσεων (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Λαπαροσκόπηση-Υστεροσκόπηση”).

- Οι συνήθεις εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου είναι χρήσιμες. Συνήθως αφορούν: ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (χρήσιμη για επιβεβαίωσην αιμοσφαιρινοπαθειών), ομάδα αίματος, παράγοντα Rhesus, έλεγχο αντισωμάτων ερυθράς-τοξοπλασιμώσεως-ιού των μεγαλοκυτταρικών εγκλείστων, γενική εξέταση αίματος και ούρων, ουρία, σάκχαρο αίματος κ.λ. π.

Βεβαίως οι εξετάσεις αυτές γίνονται συνήθως στην αρχή της κυνησεως άλλα είναι προτιμότερο να έχουν διενεργηθεί πριν την έναρξη του προγράμματος.

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συστηθεί καρυούτυπος (έλεγχος χρωμοσωμάτων), (Εικ. 118), έλεγχος θρομβοφιλίας, ειδικές εξετάσεις ανοσολογικού ελέγχου.



Εικ. 118: Έγχρωμος καρυούτυπος (αρχείο κ. Πάγκαλου).

Πού θα κάνω τις εξετάσεις

Κρίνεται χρήσιμο το υπερηχογράφημα, ο ορμονικός έλεγχος και οι εξετάσεις σπέρματος να γίνουν στον χώρο της Μονάδας, έτοι ώστε τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν από την επιστημονική ομάδα σε σύγκριση και με αποτελέσματα εξετάσεων άλλων ζευγαριών: με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται ένα είδος «εσωτερικού» ποιοτικού ελέγχου της διαδικασίας. Εάν αυτό δεν είναι πρακτικά εφικτό, οι εξετάσεις αυτές προσκομίζονται. Ούτως ή άλλως, είναι προτιμότερο όλες οι εξετάσεις να έχουν ολοκληρωθεί πριν την έναρξη του θεραπευτικού προγράμματος.

Τρόπος παρακολούθησης

Η παρακολούθηση περιλαμβάνει σειρά υπερηχογραφημάτων και ορμονικών προσδιορισμών (Εικ. 119). Θα βρείτε αναλυτική περιγραφή στην ενότητα με τίτλο «Ροή προγράμματος σε όλα τα πρωτόκολλα».

Επικοινωνία με τη Μονάδα

Η πρώτη σας επίσκεψη στη Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής*

Στο πρώτο σας ραντεβού, που έχει ορισθεί τηλεφωνικά, σας υποδέχεται η ειδική συντονίστρια της Μονάδας (προϊσταμένη ή μαία). Η συνέντευξη θα γίνει σε τρεις φάσεις:

1. Αρχικά, η μαία θα καταγράψει λεπτομερώς στον προσωπικό σας φάκελο όλα τα στοιχεία από το ιστορικό σας και τις πληροφορίες από τυχόν προηγούμενες προσπάθειές σας.

*Περιγράφεται ένα μοντέλο που εφαρμόζεται στη Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «Ευγονία-Ιατρική Έρευνα».



Εικ. II9: Μονάδα υπερήχου τύπου ADARA της SIEMENS.

Διακρίνεται δεξιά η διακολπική κεφαλή (ηχοβολέας), ιδιαίτερα χρήσιμη για την παρακολούθηση και ωληψία στα προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

2. Στη συνέχεια, θα δείτε τον διευθυντή ιατρό της Μονάδας, με τον οποίον θα έχετε την ευκαιρία να ουζητίσετε εκτενώς τη διαγνωστική και τη θεραπευτική στρατηγική που θα σας προτείνει. Ο ιατρός θα καταγράψει στο φύλλο ιστορικού τις εξετάσεις που πρέπει να γίνουν, το πρωτόκόλλο θεραπείας, τις δόσεις φαρμάκων και λεπτομέρειες για το θεραπευτικό πρόγραμμα που θα ακολουθήσετε.

3. Τέλος, η μαία θα αναλάβει να σας εξηγήσει προφορικά και να σας δώσει όλες τις γραπτές οδηγίες για τις συμπληρωματικές εξετάσεις, εάν αυτές χρειάζονται, καθώς και τον χρόνο διεξαγωγής τους. Ακόμη, θα παραλάβετε συνταγές για τα φάρμακα που θα χρειαστείτε, γραπτές οδηγίες για τον τρόπο εφαρμογής του πρωτοκόλλου θεραπείας, τις δόσεις, τον χρόνο και τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων κ.λπ. ή άλλες ιατρικές βεβαιώσεις και έντυπα που ενδεχομένως απαιτούνται, καθώς και συγκεκριμένες οδηγίες για το επόμενο ραντεβού στη μονάδα.

Οι επισκέψεις στη διάρκεια του προγράμματος

Θα ενημερωθείτε για τις επισκέψεις που απαιτούνται στη ροή του προγράμματος, για τις ορμονικές εξετάσεις και τα υπερηχογραφήματα στους ενδεδειγμένους χρόνους. Για κάθε ερώτημα ή πρόβλημά σας μπορείτε να επικοινωνείτε με τη μαία, η οποία ενημερώνει σχετικά τον υπεύθυνο ιατρό ή, αν απαιτείται, τον υπεύθυνο κλινικό εμβρυολόγο.

Σε κάθε φάση του προγράμματος, τα αποτελέσματα αναλύονται και αξιολογούνται από τον διευθυντή ιατρό της Μονάδας και τους συνεργάτες του, προκειμένου να καθορισθεί εκ νέου η φαρμακευτική αγωγή και η περαιτέρω πορεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι ξεχωριστή για κάθε οργανισμό. Πιθανόν να απαιτηθεί για σας επαναπροσδιορισμός της δοσολογίας των φαρμάκων ή κάποια χρονική τροποποίηση του προγράμματος. Το κριτήριο στην παρακολούθησή σας πρέπει πάντοτε να είναι η βέλτιστη τελική έκβαση της προσπάθειάς σας και η επιτυχία σας.

Βασικές γνώσεις για την ανθρώπινη αναπαραγωγή

Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας

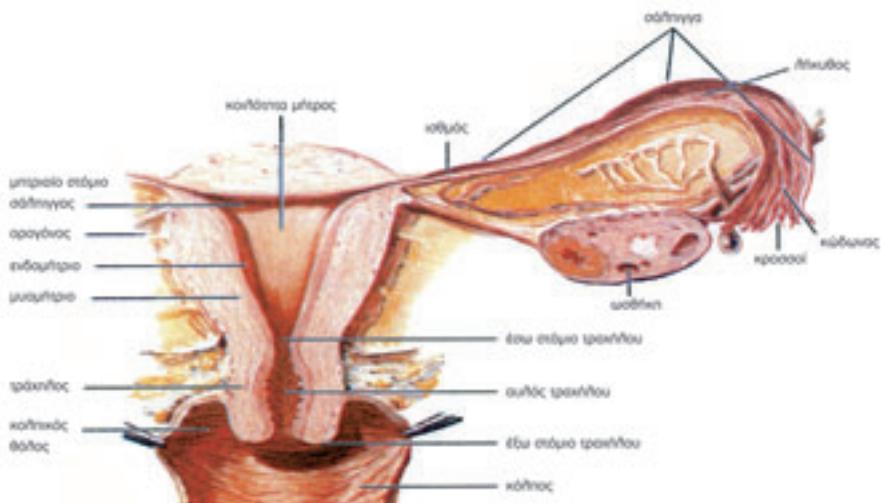
Για να κατανοήσει κανείς καλύτερα τον λόγο χροιμοποίησης των φάρμακων και τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι χρήσιμη η γνώση στοιχείων από την ανατομία και τη φυσιολογία του γεννητικού συστήματος, όπως και τη φυσιολογική λειτουργία της αναπαραγωγής (Εικ. 120). Θα παραθέσουμε λοιπόν μερικές γνώσεις υπό μορφή λεξικού (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Ανθρώπινη Αναπαραγωγή”).

Ωοθήκες

Είναι δύο και έχουν διπλή λειτουργία. Παράγουν ωάρια και ορμόνες. Έχουν σχήμα αφυγδάλου, μέγεθος 3x2x2 cm και βρίσκονται μέσα στην κοιλιά, σε επαφή με τις σάλπιγγες. Η ωοθήκη είναι μια «δεξιαμενή» ωοθυλακίων (μικρές κύστεις που περιέχουν ωάρια) σε διάφορα μεγέθη και στάδια ανάπτυξης.

Ωοθυλάκια

Μικρές κύστεις, μεγέθους περίπου 8-20 mm, γεμάτες υγρό, που αναπτύσσονται στις ωοθήκες και περιέχουν τα ωάρια. Ο αριθμός τους υπολογίζεται περίπου σε 2.000.000 στη γέννηση, 300-400.000 στην ήβη, 25.000 σε πλικία 38 ετών και 1.000 στην εμμηνόπαυση. Απ' αυτά, μόνο 400 περίπου φθάνουν στο στάδιο του ώριμου (γρααφιανού) ωοθυλακίου σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής πλικίας της γυναίκας.



Εικ. 120: Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα της γυναικας.

Ωοθυλακιορρξία

Είναι η ρίξη του «ώριμου» ωοθυλακίου και η απελευθέρωση του ωφαρίου. Προκαλείται από την απότομη άνοδο (αιχμή) της ορμόνης LH.

Ωοκύτταρα

Είναι τα γυναικεία γεννητικά κύτταρα (γαμέτες) που φέρουν το φυλετικό χρωμόσωμα X. Βρίσκονται και ωριμάζουν μέσα στα ωοθυλάκια απ' όπου ελευθερώνονται με την ωοθυλακιορρξία. Το «ωάριο» είναι ένας σχηματισμός που περιλαμβάνει το ωοκύτταρο και το πρώτο πολικό οωμάτιο, περιβαλλόμενα από τη διαφανή ζώνη.

Σάλπιγγες

Όργανα σε σχήμα επιμήκους οωληνίσκου που συνδέουν την κοιλότητα της μήτρας με την κοιλότητα της κοιλιάς. Αποτελούνται από 4 τμήματα: ενδιάμεσο, ιοθμό, λίκυσθο, κώδωνα με τους κροσσούς. Μέσα στον αυλό τους γίνεται η γονιμοποίηση. Οι σάλπιγγες

χρησιμεύουν επίσος για τη μεταφορά του εμβρύου στην κοιλότητα της μήτρας.

Μάτρα

Κοίλο μυϊκό όργανο σε σχήμα αχλαδιού. Στην κοιλότητα της μήτρας αναπτύσσεται το έμβρυο μέχρι να γεννηθεί. Στα δύο άνω άκρα της («κέρατα») εντοπίζονται τα μητριαία στόμια των σαλπίγγων. Το κάτω άκρο της επικοινωνεί με τον αυλό του τραχήλου.

Τράχηλος

Είναι το κατώτερο τμήμα της μήτρας, σε σχήμα κυλίνδρου, μήκους περίπου 4 cm με αυλό (ενδοτράχηλος) που συνδέει την κοιλότητα της μήτρας με τον κόλπο.

Τραχηλική βλέννα

Έκκριμα των αδένων του ενδοτραχήλου με ποικίλη σύσταση και ρευστότητα που αποτελεί διάδρομο για τα σπερματοζωάρια (φιλικό στις γόνιμες μέρες).

Κόλπος

Ινώδης, μυϊκός σωλήνας μήκους περίπου 7,5 cm που υποδέχεται το πέος κατά τη σεξουαλική επαφή. Στο άνω μέρος του κόλπου, που ονομάζεται θόλος, προβάλλει ο τράχηλος της μήτρας, ενώ το κάτω μέρος καταλήγει στο αιδοίο.

Ενδομήτριο

Είναι ο ιστός (βλεννογόνος) που καλύπτει εσωτερικά την κοιλότητα της μήτρας και αποπίπτει μαζί με αίμα κατά την έμμηνο ρύση (περίοδο).

Οχρό σωμάτιο

Είναι ο σχηματισμός που αποτελεί συνέχεια του ωοθυλακίου και γεμίζει με αίμα μετά την ωοθυλακιορρήξια. Παράγει κυρίως προγευστερόνη, η οποία επιδρά στο ενδομήτριο και το διαφοροποιεί.

Γεννητικός κύκλος

Είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στην πρώτη ημέρα μιας περιόδου (εμμήνου ρύσεως) και την πρώτη ημέρα της επόμενης περιόδου.

Όρχεις

Είναι δύο και έχουν διπλή λειτουργία: παράγουν οπερματοζωάρια και ορμόνες. Εντοπίζονται στο όσχεο που είναι μια χαρακτηριστική πτυχή του δέρματος κάτω από το πέος.

Σπέρμα

Σύνθετο βιολογικό υγρό, το οποίο εκβάλλεται από το ανδρικό σώμα κατά την εκσπερμάτιση. Περιέχει τα σπερματοζωάρια (που αποτελούν το 7% του όγκου του) αλλά και εκκρίσεις από τον προστάτη, τις σπερματοδόχους κύστεις και άλλους αδένες.

Σπερματοζωάρια

Είναι τα ανδρικά γεννητικά κύτταρα (γαμέτες). Από γενετικής άποψης, περιέχουν ένα εκ των δύο φυλετικών χρωμοσωμάτων (X ή Y) και επομένως καθορίζουν το φύλο του εμβρύου (θήλυ ή άρρεν αντίστοιχα). Παράγονται στους όρχεις και ο αριθμός τους ανέρχεται σφυσιολογικά σε δεκάδες εκατομμύρια ανά εκσπερμάτιση.

Γονιμοποίηση

Είναι η ένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο για τη δημιουργία του εμβρύου.

Υποθάλαμος

Περιοχή του εγκεφάλου που για τις ανάγκες της αναπαραγωγής παράγει την ορμόνη GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone, εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), η οποία επιδρά στην υπόφυση και προκαλεί έκκριση των γοναδοτροπινών FSH και LH.

Υπόφυση

Αδένας του εγκεφάλου, στρατηγικής σημασίας, που εκκρίνει ορμόνες οι οποίες ρυθμίζουν τη λειτουργία των ωοθηκών, των δρυχεων, των επινεφριδίων, του θυρεοειδούς και άλλων αδένων.

Ο γεννητικός κύκλος

Ποιες ορμόνες εκκρίνονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου

Στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου εκκρίνονται ορμόνες από τον υποθάλαμο, την υπόφυση (αδένες που βρίσκονται στον εγκέφαλο) και τις ωοθήκες που προκαλούν την ωρίμανση και τελικά την απελευθέρωση του ωαρίου από την ωοθήκη. Οι ορμόνες αυτές εμφανίζουν μια αρμονικά αλληλορυθμιζόμενη σχέση μεταξύ τους με σκοπό τη δημιουργία του κατάλληλου περιβάλλοντος για να ευοδωθεί η σύλληψη.

Στην αρχή ενός φυσιολογικού γεννητικού κύκλου εκκρίνεται από τον υποθάλαμο η ορμόνη GnRH, η οποία διεγείρει έναν άλλο αδένα, την υπόφυση, για να παραχθούν η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και η ωχρινοποιητική ορμόνη (LH). Η FSH προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και η LH είναι υπεύθυνη για την τελική ωρίμανση τους και την ωοθυλακιορροξία.

Τα σημαντικότερα γεγονότα του γεννητικού κύκλου

Σε κάθε φυσικό κύκλο, υπό την επίδραση της FSH, αρχίζουν να αναπτύσσονται 8-12 ωοθυλάκια. Ένα από τα ωοθυλάκια αυτά επικρατεί, μεγαλώνει πιο γρήγορα από τα άλλα και ονομάζεται «κυρίαρχο». Είναι αυτό που θα φθάσει σε τελικό στάδιο ωρίμανσης. Τα υπόλοιπα ωοθυλάκια θα γίνουν «άτροπτα», δηλαδή θα εκφυλιστούν με τον μηχανισμό της ατροπίας. Με τη δράση της LH στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο θα επιτευχθεί ωοθυλακιορροξία και θα απελευθερωθεί το «ώριμο» ωάριο.

Το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο που αποτελεί την κύρια λειτουργική και αναπαραγωγική μονάδα της ωοθήκης παράγει σε αυξανό-

μενα ποσά την ορμόνη οιστραδιόλη (E_2) η οποία επιδρά στον βλεννογόνο της μήτρας (ενδομήτριο) και αυξάνει το πάχος του. Τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης προκαλούν την έκκριση της ορμόνης LH. Η απότομη άνοδος («αιχμή») της LH προκαλεί την τελική ωρίμανση του ωφέλιου και την απελευθέρωσή του με την ωθυλακιορροξία. Αυτή η φάση του γεννητικού κύκλου αντιπροσωπεύει τις γόνιμες μέρες. Μετά την ωθυλακιορροξία, το ωθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωμάτιο, το οποίο παράγει κυρίως την ορμόνη προγεστερόνη. Η προγεστερόνη, σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα (οιστραδιόλη), προετοιμάζει το ενδομήτριο για να δεχθεί και να θρέψει το έμβρυο (Εικ. 121), (βλέπε αναφορά στην ενότητα: «Ανθρώπινη Αναπαραγωγή» - «Γεννητικός κύκλος»).

Η σύλληψη

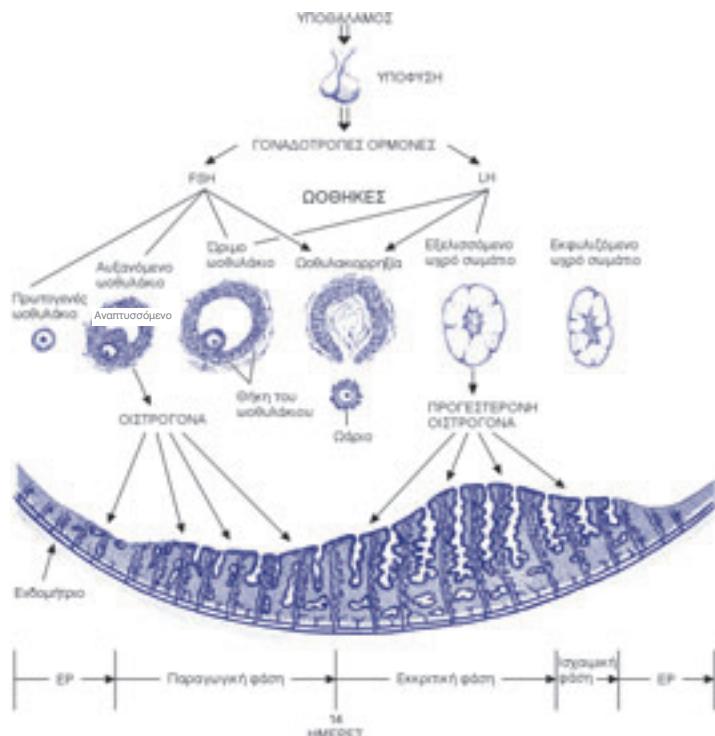
Η διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης

Η ανθρώπινη αναπαραγωγή είναι αποτέλεσμα της ένωσης του σπερματοζωαρίου με το ωάριο. Τα ωάρια παράγονται από τις ωθήσεις και τα σπερματοζωάρια από τους όρχεις.

Από την ένωση σπερματοζωαρίου με το ωάριο θα προκύψει το έμβρυο που θα αναπτυχθεί στη μήτρα για να γεννηθεί το παιδί. Αν υπάρχει σεξουαλική επαφή τις «γόνιμες μέρες», το σπέρμα εναποτίθεται στον θόλο του κόλπου. Τα σπερματοζωάρια διέρχονται από το έξω τραχηλικό στόμιο που αποτελεί την πύλη του έσω γεννητικού συστήματος της γυναίκας και είναι ανοικτή για τις λίγες «γόνιμες μέρες». Στη συνέχεια πορεύονται διαμέσου του αυλού του τραχίλου προς την κοιλότητα της μήτρας και δια των μητριαίων στομίων φθάνουν στη λίκυσθο των σαλπίγγων. Η σάλπιγγα παραλαμβάνει με τη βούθεια των κροσσών, του ακραίου τριμάτος της, το ωάριο που πρόσφατα απελευθερώθηκε με την ωθυλακιορροξία. Στη λίκυσθο της σάλπιγγας θα γίνει η γονιμοποίηση του ωφέλιου από ένα μόνο σπερματοζωάριο. Το γονιμοποιημένο

ωάριο (Ζυγώτης) παραμένει στη σάλπιγγα για 5-6 ημέρες όπου και διαιρείται σε 2, 4, 8 κύτταρα και τελικώς μετατρέπεται σε μορίδιο και βλαστοκύστη.

Στη συνέχεια ως βλαστοκύστη (έμβρυο με 60-120 περίπου κύτταρα) μεταναστεύει στην κοιλότητα της μήτρας, εμφυτεύεται στο ενδομήτριο για να αναπτυχθεί.



Εικ. 121: Η σχέση υποθάλαμου - υπόφυσης - ωοθήκης και η επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου.

Προϋποθέσεις σύλληψης

Προκειμένου να επιτευχθεί σύλληψη πρέπει:

- Οι σάλπιγγες να είναι διαβατές και λειτουργικές για να παραλάβουν το ωάριο από την σύστοιχη ωθήνκη και να επιτρέψουν στα σπερματοζωάρια να φθάσουν στο ωάριο.
- Το σπέρμα να έχει φυσιολογικές παραμέτρους, δηλαδή τα σπερματοζωάρια να έχουν ικανοποιητικό αριθμό και καλή προωθητική ικανότητα για να μπορέσουν μερικά από αυτά να φθάσουν στο ωάριο παρακάμπτοντας τα εμπόδια.
- Να γίνεται ωθυλακιορροξία με αποτέλεσμα την απελευθέρωση από το ωθυλάκιο «ώριμου ωαρίου».
- Να υπάρχει σεξουαλική επαφή στις γόνιμες μέρες.

Είναι γνωστό ότι:

- Η ενδομπτρίωση μειώνει σε μεγάλο ποσοστό τη γονιμότητα.
- Σε ένα ποσοστό 25-30% η υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται ανεξίγητη.

Φάρμακα στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Γενικές γνώσεις

Γιατί χορηγούμε φάρμακα

Έχει αποδειχθεί ότι τα ποσοστά επιτυχίας κυρίσεων στην εξωσωματική γονιμοποίηση αυξάνουν όταν μεταφέρονται στη μίτρα περισσότερα του ενός έμβρυα καλής ποιότητας (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Εμβρυομεταφορά”). Ομως, τα έμβρυα που προκύπτουν από εξωσωματική γονιμοποίηση δεν έχουν πάντοτε την επιθυμητή ποιότητα. Επομένως, για να έχουμε δυνατότητα επιλογής, χρειάζεται να διαθέτουμε αρκετά έμβρυα, που θα προκύψουν από γονιμοποίηση περισσοτέρων του ενός ωφάλων. Τα ωάρια θα τα συλλέξουμε από πολλά ωθυλάκια με τη διαδικασία της ωλοψφίας. Για να έχουμε περίσσεια ωθυλακίων (επομένως και ωφάλων) εφαρμόζουμε φαρμακευτικά σχήματα ελεγχόμενης διέγρεσης της λειτουργίας των ωθητικών, με σκοπό την πολλαπλή ανάπτυξη ωθυλακίων.

Σήμερα υπάρχουν ειδικά φάρμακα για το σκοπό αυτό, τα οποία περιέχουν τις ορμόνες που χροσιμεύουν φυσιολογικά στον οργανισμό για τη ρύθμιση του κύκλου. Από την επιτυχή προσαρμογή του φαρμακευτικού πρωτοκόλλου εξαρτάται η ποιότητα των ωφάλων, άρα και η ποιότητα των εμβρύων που θα προκύψουν (Εικ. 122).



Εικ. I22: Τα συνήθη φάρμακα για την εξωσωματική γονιμοποίηση (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Θα περιγράψουμε αρχικά τα φάρμακα που χροιμοποιούνται και τον τρόπο λειτουργίας τους, στη συνέχεια τα κυριότερα πρωτόκολλα στην τυπική τους μορφή. Ας ομοιειωθεί ότι η επιλογή φαρμάκων, καθώς και τα πρωτόκολλα χορήγησής τους μπορεί να υποστούν τροποποιήσεις, ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε κύκλου.

Ποιά φάρμακα χρησιμοποιούνται

Είναι γενικώς αποδεκτό ότι η χροιμοποίηση της λεγόμενης «ελεγχόμενης» διέγερσης της ωθητικικής λειτουργίας και της κατευθυνόμενης ωθυλακιορρηξίας αύξησε κατακόρυφα τα ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων στην εξωσωματική γονιμοποίηση διεθνώς. Τα κυριότερα φάρμακα που χροιμοποιούνται για τον σκοπό αυτό αναλύονται παρακάτω και είναι:

- Τα **ανάλογα της GnRH (GnRHa)**, που διακρίνονται σε «συναγωνιστές» και «ανταγωνιστές»: χορηγούνται με σκοπό την καταστολή της LH και την αποτροπή της άκαρης ωθυλακιορρηξίας.
- Οι **γοναδοτροπίνες**: χορηγούνται με σκοπό την πολλαπλή ανάπτυξη ωθυλακίων.
- Η **χοριακή γοναδοτροπίνη**: χορηγείται με σκοπό την πρόκληση ωθυλακιορρηξίας.
- Η **προγεστερόνη**: χορηγείται για την υποστήξη της ωχρινικής φάσης,

Τα ανάλογα της GnRH

Γενικά

Είναι φαρμακευτικά ανάλογα της ορμόνης GnRH και έχουν σκοπό να αναστέλλουν την άκαρη αιχμή έκκρισης της ορμόνης LH, που προκαλεί την ωθυλακιορροξία. Έτσι, αποτρέπουμε την ανεπιθύμητη ρίξη των ωθυλακίων ενωρίτερα από την ωληψία. Στην εποχή που προηγήθηκε της χρησιμοποίησης των GnRH αναλόγων το ποσοστό ακύρωσης των κύκλων λόγω ανεπιθύμητης ωθυλακιορροξίας ανήλθε στα επίπεδα του 20-30% περίπου.

Όπως αναφέραμε, η ορμόνη GnRH παράγεται στην περιοχή του υποθαλάμου και προκαλεί την παραγωγή, αποθήκευση και έκκριση των γοναδοτρόπων ορμονών FSH και LH από την υπόφυση. Η έκκριση της GnRH γίνεται περιοδικά (κατά ώσεις) ανά μία έως τρεις ώρες, ανάλογα με τη φάση του κύκλου και ακολουθείται από έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση.

Γιατί τα χρησιμοποιούμε

Είναι γνωστό ότι η αύξηση και η αιχμή της LH προκαλεί την τελική ωρίμανση του ωφρίου και την ωθυλακιορροξία. Στην εξωσωματική γονιμοποίηση επιθυμούμε την κατευθυνόμενη ωθυλακιορροξία σε συγκεκριμένη ώρα. Η άκαρη άνοδος της LH θα προκαλούσε ρίξη των ωθυλακίων πριν την ωληψία και απώλεια των ωφρίων. Ο έλεγχος της έκκρισης LH με καταστολή της είναι θεμελιώδους σημασίας και μείωσε σημαντικά τα ποσοστά ακύρωσης κύκλων. Ο έλεγχος αυτός επιτυγχάνεται με τα ανάλογα της GnRH.

Μηχανισμός δράσης

Σήμερα διαθέτουμε διάφορα συνθετικά ανάλογα της GnRH. Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα υψηλής τεχνολογίας που διακρίνονται, αναλόγως του τρόπου δράσης τους, σε «συναγωνιστές»

(agonists) και «ανταγωνιστές» (antagonists) της ορμόνης. Ο μπχανισμός δράσης τους είναι ο εξής: τα ανάλογα είναι σχεδιασμένα ώστε να έχουν παρόμοια χημική δομή με τη φυσιολογική ορμόνη, άρα να «ταιριάζουν» και να προσδένονται με μεγάλη ταχύτητα και ισχυρή χημική συγγένεια στους ειδικούς υποδοχείς της ορμόνης στην υπόφυση.

Αγωνιστές της GnRH (GnRH agonists)

Η δράση των συναγωνιστικών αναλόγων της GnRH, είναι παρόμοια («συναγωνιστική») με τη φυσική ορμόνη.

Τα συναγωνιστικά ανάλογα, στην αρχή της χορήγησής τους, αλλά και σε περίπτωση διακεκομμένης (κατά ώσεις) χορήγησής τους, προκαλούν διέγερση και αύξηση της έκκρισης των γοναδοτροπινών FSH και LH με έναν μπχανισμό «αναλαμπής» («flare up»). Αυτό συμβαίνει επειδή διεγείρουν τη σύνθεση υποδοχέων της GnRH στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης.

Εάν η χορήγηση των συναγωνιστικών αναλόγων παραταθεί, προκαλείται καταστολή της ωθητικικής λειτουργίας, λόγω της ελάττωσης της έκκρισης γοναδοτροπινών. Η ελάττωση αυτή προκύπτει αφ' ενός λόγω του παρατεταμένου χρόνου κατάληψης των υποδοχέων της GnRH από το ανάλογο και αφ' ετέρου λόγω της ελάττωσης του αριθμού υποδοχέων της GnRH στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται καταστολή (down-regulation) ή απευαισθητοποίηση της υπόφυσης (pituitary desensitization) και χαρακτηρίστηκε «παράδοξο» κατά την πρώτη δημοσίευση, το 1975. Σήμερα, εκμεταλλευόμαστε αυτό το «παράδοξο» φαινόμενο, που οδηγεί σε ελάττωση των γοναδοτροπινών, για να επιτύχουμε καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας χορηγώντας συναγωνιστικά ανάλογα της GnRH.

Ανταγωνιστές της GnRH (*GnRH antagonists*)

Η δράση των ανταγωνιστικών αναλόγων της GnRH είναι ανταγωνιστική με αυτήν της φυσικής ορμόνης. Τα «ανταγωνιστικά» ανάλογα συνδέονται με τον υποδοχέα και προκαλούν καταστολή από την αρχή της χορήγησής τους, λόγω κατάληψης (και όχι μείωσης του αριθμού) των υποδοχέων της GnRH. Επομένως, έχουν ως συνέπεια την ελάττωση της παραγωγής των γοναδοτροπινών FSH και LH. Η καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας επιτυγχάνεται σε ελάχιστο χρόνο (σχεδόν αμέσως) μετά τη χορήγησή τους.

Η φαρμακευτική παρασκευή των ανταγωνιστικών αναλόγων της GnRH έγινε μεταγενέστερα από αυτή των συναγωνιστικών αναλόγων. Μετά τον καθορισμό της ημερόσιας δοσολογίας ακολούθων (2000-2001) πέντε πολυκεντρικές μελέτες φάσης III σε Ευρώπη, Μέσον Ανατολήν και Αμερική, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητά τους στην κλινική πρακτική, τη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με τους συναγωνιστές κ.λπ. Έκτοτε έχει δημοσιευθεί πλήθος μελετών και μεταναλύσεων σχετικά με την εμπειρία από τη χορήγηση του ανταγωνιστού σε προεπιλεγμένη ημέρα (τυπικά, την 6^η αλλά και την 1^η ημέρα διέγερσης) και του λεγόμενου ευέλικτου πρωτοκόλλου χορήγησης. Στις μελέτες αυτές συγκρίνονται κυρίως τα ποσοστά επιτυχίας κυνήσεων, οι ορμονικές παράμετροι και η ωθιθυλακική ανάπτυξη ανάμεσα στα διαφορετικά πρωτόκολλα ανταγωνιστών, που σχετίζονται με την ημέρα έναρξης του ανταγωνιστού (βλέπε αναφορά στην ενότητα: «Πρωτόκολλα»).

Πότε χορηγούνται

Οι συναγωνιστές χορηγούνται από τα τέλη του προηγούμενου κύκλου (στο μέσο της ωχρινικής φάσης, δηλαδή περίπου 7 ημέρες πριν την αναμενόμενη έμμηνο ρύση) ή από την αρχή του κύκλου και προκαλούν προοδευτικά καταστολή της υποφυσιακής

λειτουργίας. Δεδομένου ότι η υπόφυση δεν λειτουργεί, η φυσιολογική πορεία του κύκλου καταργείται, δεν ωριμάζουν ωθυλάκια και δεν γίνεται ωθυλακιορροξία, γεγονός που μας επιτρέπει να χορηγίσουμε γοναδοτροπίνες σε κατάλληλες δόσεις, ώστε να προκαλέσουμε πολλαπλή ανάπτυξη ωθυλακίων, στον χρόνο που εμείς επιθυμούμε. Ωστόσο, είναι υποχρεωτική η διαρκής χορήγηση του συναγωνιστικού αναλόγου καθ' όλο το χρονικό διάστημα της διέγερσης.

Οι ανταγωνιστές χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γοναδοτροπίνες στον τρέχοντα κύκλο. Η μεγάλη καινοτομία των ανταγωνιστών είναι ότι η χορήγησή τους, έστω και για λίγες μόνον ημέρες πριν την ωθυλακιορροξία, προκαλεί άμεση καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας, με αποτέλεσμα την κατάργηση της εκκριτικής αιχμής της LH.

Σκευάσματα

Οι συναγωνιστές της GnRH που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά έχουν τις εμπορικές ονομασίες Arvekap (Triptorelin), Daronda (Leuprorelin) και Suprefact (Buserelin). Κυκλοφορούν είτε σε μορφή έτοιμου διαλύματος για υποδόρια ένεση, είτε σε μορφή σκόνης που πρέπει να αναμιχθεί με ειδικό διαλύτη ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα, είτε σε μορφή ρινικού σπρέι. Τα δραστικά τους συστατικά είναι παρόμοια. Η αγωγή με συναγωνιστές της GnRH μπορεί να προκαλέσει μικρή αιμόρροια από τη μύτρα (ψευδο-περίοδο). Οι πιθανές παρενέργειες της αγωγής είναι μπούκωμα της μύτης, εξάφεις, πονοκέφαλος, εφιδρώσεις κ.λπ. Οι ανταγωνιστές της GnRH κυκλοφορούν με τις εμπορικές ονομασίες Orgalutran (Ganirelix) και Cetrotide (Cetrorelix), σε μορφή έτοιμου διαλύματος για υποδόρια ένεση.

Οι υποφυσιακές γοναδοτροπίνες

Ως γνωστόν οι υποφυσιακές ορμόνες FSH και LH ονομάζονται γοναδοτροπίνες διότι δρουν στις γονάδες (όρχεις-ωοθήκες) και προάγουν τη λειτουργία τους. Σήμερα διαθέτουμε συνθετικές και φαρμακευτικά παραγόμενες υποφυσιακές γοναδοτροπίνες που χορηγούνται με σκοπό την ανάπτυξη και την ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων. Τα φάρμακα που κυκλοφορούν ανίκουν σε δύο κατηγορίες: τις ανασυνδυασμένες γοναδοτροπίνες και τις γοναδοτροπίνες ούρων.

Οι ορμόνες αυτές χορηγούνται με ένεση. Τα φάρμακα αυτά κυκλοφορούν:

- σε μορφή έτοιμου ενέσιμου διαλύματος,
- σε μορφή σκόνης που αναμιγνύεται με ειδικό διαλύτη για να παραχθεί ενέσιμο διάλυμα,
- σε προγεμισμένο φυσιγγιό ή σύριγγα υπό μορφή πένας.

Η ουσκευή πένας είναι βαθμονομημένη σε μονάδες, έτοι ώστε η γυναίκα να μπορεί μόνη της να χορηγήσει το σκεύασμα υποδορίων στον εαυτό της με ακρίβεια και ασφάλεια.

Ανασυνδυασμένες γοναδοτροπίνες

Είναι φάρμακα νέας τεχνολογίας. Η μοριακή βιολογία επέτρεψε στη φαρμακευτική βιομηχανία να εφαρμόσει την τεχνολογία του γενετικού ανασυνδυασμού στην παραγωγή φαρμάκων. Απομονώθηκαν δύο μορφές του ανθρώπινου γονιδίου της FSH, οι οποίες εισήχθησαν και ενσωματώθηκαν σε γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι δυνατόν να καλλιεργηθούν βιομηχανικά, οπότε παράγουν και εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες φυσιολογικής ανθρώπινης FSH, που είναι πλέον εύκολο να απομονωθεί σε σχεδόν απολύτως καθαρή χημική μορφή.

Σήμερα οι γοναδοτροπίνες αυτές κυκλοφορούν ευρέως με τη γενική ονομασία «ανασυνδυασμένη (recombinant) FSH». Οι εμπορι-

κές τους ονομασίες είναι Puregon (follitropin beta) και Gonal-F (follitropin alpha). Η χημική καθαρότητα των οκευασμάτων επιτρέπει την υποδόρια χορήγησή τους, αλλά τα φάρμακα είναι δυνατόν να χορηγηθούν και ενδομυϊκώς. Ο τρόπος χορήγησης δεν επηρεάζει τη βιολογική δράση τους. Επίσης κυκλοφορεί, ως προϊόν της ίδιας τεχνολογίας, η άλλη γοναδοτροπίνη (LH), με την εμπορική ονομασία Luveris.

Γοναδοτροπίνες ούρων

Είναι φάρμακα παλαιάς τεχνολογίας. Επί πολλές δεκαετίες, οι γοναδοτροπίνες που χρονίμευαν στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή προέρχονταν από ούρα μετεμπνοπαυσιακών γυναικών. Υπήρχε ένα πολύπλοκο και πολυδάπανο σύστημα για τη συλλογή των ούρων (συνήθως από γυναικεία μοναστήρια) και για την απομόνωση των ορμονών από αυτά. Επρόκειτο για έναν πραγματικό άθλο της φαρμακευτικής χημικής βιομηχανίας, ελάχιστα γνωστό στο ευρύ κοινό. Με την απότομη αύξηση της ζήτησης γοναδοτροπινών που προέκυψε από τη μαζική εφαρμογή της εξωσωματικής γονιμοποίησης, το σύστημα αυτό γρήγορα έφθασε στα όρια του απόλυτου κορεομού, στις αρχές της δεκαετίας του 1990.

Τα φάρμακα της εποχής εκείνης περιείχαν μίγμα των δύο γοναδοτροπινών (FSH και LH) σε ποικίλες αναλογίες, με τη γενική ονομασία hMG (human menopausal gonadotropin, ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη) και κυκλοφορούσαν με τις εμπορικές ονομασίες Pergonal, Humegon, Pergogreen, Humegon FD. Η χορήγησή τους γινόταν υποχρεωτικά ενδομυϊκώς, λόγω του οχετικά μικρού βαθμού χημικής καθαρότητας. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990, η τεχνολογία εξελίχθηκε και κυκλοφόρησαν φάρμακα που περιείχαν κεκαθαρμέν FSH (Metrodin-HP), τα οποία ήταν δυνατόν να χορηγηθούν και υποδορίως.

Σήμερα, κυκλοφορούν ακόμη εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες για ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση, με τις αντίστοιχες εμπορικές ονομασίες Altermon, Metrodin-HP και Menogon. Τα σκευάσματα Altermon και Metrodin-HP είναι υψηλής καθαρότητας, ενώ το Menogon περιέχει μείγμα FSH/LH σε αναλογία 1:1.

Η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG)

Είναι το τελευταίο ενέσιμο φάρμακο της θεραπείας. Χορηγείται σε συγκεκριμένη ώρα (περίπου 36-38 ώρες πριν την ωληψία), εφ' άπαξ, όταν κριθεί ότι η ωρίμανση των ωθυλακίων είναι ικανοποιητική για να ακολουθήσει η ωληψία.

Η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG, human chorionic gonadotropin) είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται φυσιολογικά κατά την ανάπτυξη του πλακούντα. Η μέτρηση της χρησιμεύει για την ανίχνευση της αρχόμενης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, μια περιοχή του μορίου της hCG έχει μεγάλη ομοιότητα με το μόριο της LH και επομένως είναι δυνατόν να προσδεθεί στους υποδοχείς της και να μηνθεί τη δράση της. Κατά συνέπεια, η χορήγηση της hCG, σε μία εφ' άπαξ ισχυρή δόση, «παραπλανά» την ωθήση και προκαλεί την ωθυλακιορρηξία μέσα στις επόμενες 36 ώρες περίπου (υπενθυμίζουμε ότι το φυσιολογικό ορμονικό σήμα της ωθυλακιορρηξίας στον οργανισμό είναι η LH, που οποία εκκρίνεται σε μία απότομη αιχμή όταν τα επίπεδα οιστραδιόλης υπερβούν έναν ουδό).

Η hCG είναι διαθέσιμη σε φαρμακευτική μορφή για ενδομυϊκή ένεση, με τις ονομασίες Pregnyl ή Profasi (χοριακή γοναδοτροπίνη ούρων). Τα τελευταία χρόνια παρασκευάζεται γενετικώς ανασυνδυασμένη χοριακή γοναδοτροπίνη (r-hCG) με την εμπορική ονομασία Ovitrelle (choriogonadotropin alfa). Το σκεύασμα Ovitrelle είναι διαθέσιμο σε φαρμακευτική μορφή για υποδόρια ένεση λόγω της χημικής καθαρότητάς του.

Η προγεστερόνη

Χρησιμοποιείται συνήθως μετά την εμβρυομεταφορά για να υποστηριχθεί ορμονικά η ωχρινική φάση του κύκλου. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ωχρινική φάση του κύκλου χρειάζεται υποστήριξη με προγεστερόνη ιδιαίτερα στους κύκλους που έχει χρησιμοποιηθεί ανάλογο της GnRH.

Η ορμόνη κυκλοφορεί είτε σε μορφή κολπικής κρέμας (Crinone), είτε σε χάπια (Utrogestan). Τα χάπια αυτά λαμβάνονται κανονικά από το στόμα, αλλά μπορούν επίσης να τοποθετηθούν και στον κόλπο (σαν να ήταν κολπικά υπόθετα), ή να χορηγηθούν συνδυαστικά από το στόμα και από τον κόλπο. Η τοπική απορρόφηση της προγεστερόνης από τον κόλπο είναι καλή και έχει αποδεδειγμένα άριστα αποτελέσματα.

Άλλα φάρμακα

Κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης ενδέχεται να χρησιμοποιήσετε και διάφορα άλλα φάρμακα.

Αντιβιοτικά

Το αντιβιοτικό χορηγείται προληπτικά στον σύντροφο όταν αρχίσει η διέγερση των ωοθηκών και στη σύντροφο μετά την ωοληψία, σύμφωνα με τις οδηγίες των ιατρών της Μονάδας. Συνήθως χορηγείται το Vibramycin.

Κορτικοστεροειδή

Σε ειδικές περιπτώσεις, μπορεί να χρησιμοποιήσετε φάρμακα που περιέχουν κορτιζόνη (χάπια Medrol ή Dexamethasone). Πρόσφατα δημοσιευμένη ερευνητική μελέτη μας, η οποία βρήκε μεγάλη απήχηση στο διεθνή επιστημονικό τύπο, απέδειξε ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών σχετίζεται με την πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Administration of Methyl-

prednizolone to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. Lainas et al., Fertil. Steril. 2002;78(3):529-533).

Σε κάθε περίπτωση, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και τύρπον των εντολών του ιατρού για την έναρξη και κυρίως για τη διακοπή της χορήγησης κορτιζόνης, η οποία πρέπει να γίνεται με προοδευτική μείωση της δόσης, σύμφωνα με συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα.

Οιστρογόνα

Σε ειδικές περιπτώσεις, όπως στο πρωτόκολλο προετοιμασίας του ενδομητρίου για εμβρυομεταφορά χωρίς να έχει προηγηθεί ωοληψία, π.χ. σε περίπτωση μεταφοράς εμβρύων μετά από κρυοσυντήρηση, θα σας χορηγηθεί η ορμόνη οιστραδιόλη, είτε με μορφή χαπιών με τις εμπορικές ονομασίες Estropause, Cyclacur (μόνον τα λευκά χάπια της συσκευασίας περιέχουν 17-β οιστραδιόλη), είτε με διαδερμικά αυτοκόλλητα με τις εμπορικές ονομασίες Dermestril ή Estraderm.

Κιτρική κλομιφένη

Πρόκειται για ένα δοκιμασμένο «παλαιό» φάρμακο, με αντιοιστρογονική δράση. Το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ορισμένα ειδικά πρωτόκολλα διέγερσης της ωθητικικής λειτουργίας, είτε μόνο του, είτε σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες. Η αντι-οιστρογονική δράση του «παραπλανά» την υπόφυση ώστε δεν υπάρχουν οιστρογόνα, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης ενδογενούς FSH και την ανάπτυξη ωθητικών.

Η κλομιφένη κυκλοφορεί σε χάπια, με τις εμπορικές ονομασίες Clomiphene citrate, Serpafar ή Clomid. Δεδομένου ότι η διέγερση είναι οχετικά ήπια, η κλομιφένη χρησιμοποιείται κυρίως σε κύκλους προγραμματισμένης επαφής, ή σε κύκλους σπερματέγχυσης και εξαρετικά σπάνια σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Συνήθη ερωτήματα για τα φάρμακα

Γιατί είναι απαραίτητα τα φάρμακα

Τα φάρμακα που χορηγούνται είναι ανάλογα φυσικών ορμονών με σκοπό να δημιουργηθεί ένας φαρμακευτικά ελεγχόμενος γεννητικός κύκλος ώστε:

- Να στρατολογηθούν και να ωριμάσουν πολλά ωοθυλάκια (με σκευάσματα γοναδοτροπινών).
- Να αποφευχθεί η άκαρη ωοθυλακιορρηξία και απώλεια των ωαρίων από την πρόωρη αιχμή της ορμόνης LH. Προκαλείται δηλαδή προσωρινή διακοπή της επικοινωνίας της υπόφυσης με τις ωοθήκες, με αποτέλεσμα την καταστολή της λειτουργίας των αδένων (με τα συναγωνιστικά ή ανταγωνιστικά ανάλογα της GnRH).
- Να επιλεγεί η ιδανική χρονική στιγμή για την ωοθυλακιορρηξία (με σκευάσματα β-χοριακής γοναδοτροπίνης).
- Να υποστηριχθεί κατάλληλα το περιβάλλον της μήτρας για να υποδεχθεί το έμβρυο (με σκευάσματα προγεστερόνης).

Μειώνονται οι εφεδρείες (αποθέματα) των ωοθηκών μου με τα φάρμακα;

Όχι. Υπενθυμίζουμε ότι οι ωοθήκη στην εποχή της εφηβείας περιέχει περί τα 300.000-400.000 ωοθυλάκια, από τα οποία σε τελικό στάδιο ωρίμανσης φθάνουν μόνο 400 περίπου κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής πλικίας της γυναίκας, ενώ τα υπόλοιπα εκφυλίζονται (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Ανθρώπινη αναπαραγωγή”). Στην πραγματικότητα, τα φάρμακα διασώζουν και υποβοηθούν την ωρίμανση ωοθυλακίων, τα οποία ούτως ή άλλως θα είχαν οδηγηθεί σε ατροσία. Επομένως, ο συνολικός αριθμός ωοθυλακίων δεν επηρεάζεται από τη φαρμακευτική αγωγή.

Πιθανές παρενέργειες από τα φάρμακα

Τα ήπια συμπτώματα από ορισμένα φάρμακα και οι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (εξάψεις, πονοκέφαλος, εφιδρώσεις, «μπούκωμα» στη μύτη) είναι πρακτικώς ασήμαντα και εύκολα αντιμετωπίσιμα.

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωθηκών είναι παρενέργεια της ελεγχόμενης διέγερσης. Παρατηρείται σε μικρό ποσοστό γυναικών που εντάσσονται στο πρόγραμμα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η σοβαρή του μορφή μπορεί πλέον να προληφθεί, ενώ για την αντιμετώπισή του υπάρχει πλέον επαρκής γνώση.

Ο απώτερος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου της ωθήσκης, της μίτρας ή του μαστού είναι ακριβώς ο ίδιος με εκείνον του γενικού πληθυσμού, όπως δείχνουν όλες ανεξαιρέτως οι μεγάλες διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Επιπλοκές στα προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης”).



Πρωτόκολλα πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων

Τα συνηθέστερα πρωτόκολλα

Τα πρωτόκολλα πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων που χρονικοποιούνται συνήθως, είναι τρία: το μακρό (ή επίμπετος), το βραχύ και των ανταγωνιστών.

Η επιλογή γίνεται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κύκλου της κάθε γυναίκας, την ανταπόκριση των ωοθυκών σε προηγούμενες προσπάθειες, την πλικία και παράγοντες που αξιολογεί ο ιατρός. Ωστόσο, στην εφαρμογή τους αυτά δεν είναι άκαμπτα, γιατί κάθε οργανισμός αντιδρά με τον δικό του τρόπο στα φάρμακα. Ένα σημαντικό μέρος του έργου των γυναικολόγων αναπαραγωγής είναι να καθορίσουν το βέλτιστο θεραπευτικό πρωτόκολλο και την ιδανική δοσολογία για κάθε ξεχωριστή περίπτωση.

Μακρό πρωτόκολλο

Στο μακρό πρωτόκολλο διακρίνονται δύο φάσεις:

Φάση 1: καταστολή της υπόφυσης μέσω των συναγωνιστικών αναλόγων της GnRH (Arvekap, Daronda, Suprefact). Η διάρκεια της πρώτης φάσης είναι περίπου 10-14 ημέρες.

Φάση 2: διέγερση της ωοθυλικής λειτουργίας με φαρμακευτικώς παρασκευαζόμενες γοναδοτροπίνες (Puregon, Gonal-F, Altermon,

Metrodin, Menogon), υπό συνεχιζόμενη καταστολή της λειτουργίας της υπόφυσης. Η διάρκεια της δεύτερης φάσης είναι περίπου 10-14 ημέρες.

Επομένως, η συνολική διάρκεια της αγωγής σύμφωνα με το μακρό πρωτόκολλο υπολογίζεται περίπου σε έναν μήνα.

Η έναρξη του συναγωνιστού (Arvekap, Daronda, Suprefact) μπορεί να γίνει είτε την 21^η ημέρα του κύκλου (σε κανονικό κύκλο 28 ημερών), είτε την 2^η ημέρα του κύκλου, είτε τρεις ημέρες πριν το τέλος της χορήγησης αντισυλλοπητικών, που χορηγούνται σε ειδικές περιπτώσεις.

Στο τέλος της πρώτης φάσης πραγματοποιείται ο έλεγχος της καταστολής της υποφυσιακής και ωθητικής λειτουργίας. Ο έλεγχος αυτός γίνεται περίπου 10-15 ημέρες μετά την έναρξη της χορήγησης του συναγωνιστού και περιλαμβάνει συνήθως διακολπικό υπερηχογράφημα και μετρήσεις ορισμένων ορμονών (οιστραδιόλης, LH, προγεστερόνης). Στο διακολπικό υπερηχογράφημα το ενδομήτριο αναδεικνύεται λεπτό και οι ωθητικές ήρεμες, χωρίς κυστικές διογκώσεις. (Εικ. 123 Α, Β). Τα επίπεδα E₂, LH και PRG είναι χαμηλά.



Εικ. 123Α: Δεξιά ωοθήκη σε καταστολή. Η ωοθήκη διακρίνεται χωρίς κυστικές διογκώσεις στο διακολπικό υπερηχογράφημα (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



Εικ. 123Β: Έλεγχος καταστολής. Το ενδομήτριο ελέγχεται λεπτό στο διακολπικό υπερηχογράφημα (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Σε περίπτωση καθυστέρησης της περιόδου πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης με μέτρηση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG).

Την ίδια ημέρα με τον έλεγχο της καταστολής πραγματοποιείται και ο έλεγχος της διαβατότητας του τραχίλου (τεστ καθετήρα).

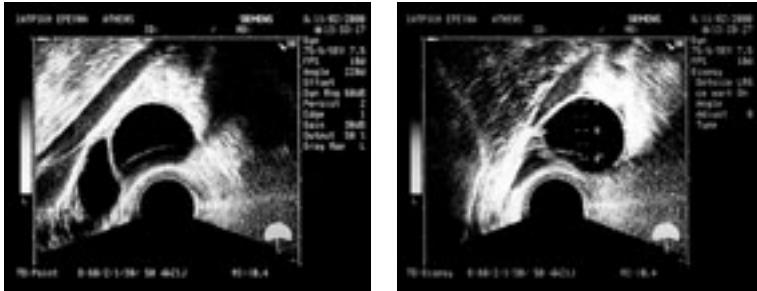
Στη δεύτερη φάση της θεραπείας δίδονται οδηγίες για τη δόση, την ημέρα έναρξης και τις ώρες λήψης των γοναδοτροπινών (δεύτερο φάρμακο). Η λήψη του αναλόγου (πρώτου φαρμάκου) συνεχίζεται έως το τέλος της θεραπείας.

Μακρό πρωτόκολλο 21^{ης} ημέρας

Στο μακρό πρωτόκολλο 21^{ης} ημέρας η έναρξη του συναγωνιστού της GnRH αρχίζει στο μέσον της ωχρινικής φάσης του κύκλου. Εάν ο κύκλος είναι σταθερός (28 ημερών), η ημέρα έναρξης συμπίπτει με την 21^η ημέρα του κύκλου. Σε περίπτωση ανώμαλου κύκλου, προσδιορίζεται η ωθυλακιορρηξία, οπότε η έναρξη του συναγωνιστού προγραμματίζεται επτά ημέρες αργότερα με μέτρηση της τιμής της προγεστερόνης, που εξασφαλίζει ότι βρισκόμαστε στο μέσον της ωχρινικής φάσης του κύκλου.

Μακρό πρωτόκολλο 2^{ης} ημέρας

Στο μακρό πρωτόκολλο 2^{ης} ημέρας η έναρξη του συναγωνιστού της GnRH αρχίζει τη 2^η ημέρα του κύκλου. Στην περίπτωση αυτή προκαλείται αρχικά διέγερση (flare up) και εν συνεχείᾳ καταστολή (down-regulation) της υποφυσιακής λειτουργίας, λόγω του μπχανισμού δράσης του συναγωνιστού της GnRH. Ως αποτέλεσμα της αρχικής διέγερσης της ωθήνκης υπάρχει πιθανότητα (περίου 15-20%) δημιουργίας λειτουργικής κύστης της ωθήνκης (Εικ. 124Α,Β). Παρατηρούνται επίσης αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης στον έλεγχο της καταστολής. Εάν δημιουργηθεί, η θυλακινική κύστη παρακεντάται διακολπικά υπό υπερηχογραφική καθοδήγησην και υποχωρεί συνήθως μετά από μερικές ημέρες, καθώς συνεχίζεται η λήψη του συναγωνιστικού αναλόγου. Ο έλεγχος της



Εικ. 124Α: Λειτουργική κύστη δεξιάς ωοθήκης (διακολπικό υπερχογράφημα), (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).
Β: Ακολουθεί υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη διακολπική παρακέντηση (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

καταστολής επαναλαμβάνεται μετά μία εβδομάδα και το πρόγραμμα συνεχίζεται μετά την τεκμηρίωση της καταστολής (με νέο υπερηχογράφημα και μέτρηση οιστραδιόλης).

Μακρό πρωτόκολλο υπό αντισυλλοπτικά

Στο μακρό πρωτόκολλο υπό αντισυλλοπτικά η έναρξη του συναγωνιστού της GnRH γίνεται τρεις ημέρες πριν τη διακοπή των αντισυλλοπτικών (3 χάπια πριν το τέλος). Το πρωτόκολλο προτείνεται συνήθως σε ανώμαλους κύκλους, σε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σε περιπτώσεις κυστικών διαγνώσεων των ωοθηκών κ.λπ.

Βραχύ πρωτόκολλο

Το βραχύ πρωτόκολλο επιλέγεται κυρίως για γυναίκες με πτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών στην πρόκληση πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων. Στο βραχύ πρωτόκολλο:

- η έναρξη του συναγωνιστού της GnRH (πρώτο φάρμακο) αρχίζει συνήθως τη 1^η-2^η ημέρα του κύκλου και η έναρξη των φαρμακευτικών γοναδοτροπινών (δεύτερο φάρμακο) την 2^η-3^η ημέρα του κύκλου,

- δεν διαχωρίζονται οι φάσεις (καταστολής και διέγερσης),
- η συνολική διάρκεια του υπολογίζεται σε 10-15 ημέρες.

Στο βραχύ πρωτόκολλο, με την ταυτόχρονη έναρξη των συναγωνιστικών αναλόγων της GnRH και των γοναδοτροπινών εκμεταλλευόμαστε τρεις «πυροδοτήσεις» γοναδοτροπινών στις ωθήσεις για να στρατολογήσουμε περισσότερα ωθυλάκια και να παραλάβουμε περισσότερα ωάρια. Οι τρεις αυτές «πυροδοτήσεις» ασκούνται, πρώτον, από την αυξημένη ενδογενή FSH, που φυσιολογικά αυξάνεται στην αρχή του κύκλου, δεύτερον, από την αύξηση της ενδογενούς FSH, που προκαλείται από την αρχικά διεγερτική δράση του συναγωνιστικού αναλόγου της GnRH στην υπόφριση (flare-up) και τρίτον, από τις φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες που χορηγούνται εξωγενώς, υπό μορφή ενέσεων. Τις τελευταίες ημέρες του βραχέος πρωτοκόλλου ασκείται και η κατασταλτική δράση του αναλόγου της GnRH στην υπόφριση.

Πρωτόκολλο ανταγωνιστών

Στο πρωτόκολλο γοναδοτροπινών και ανταγωνιστών, η διέγερση με γοναδοτροπίνες αρχίζει τη 2^η ή 3^η ημέρα του κύκλου, ενώ η καταστολή με τη χρησιμοποίηση του ανταγωνιστικού αναλόγου της GnRH έπειται. Η διάρκεια του πρωτοκόλλου γοναδοτροπινών και ανταγωνιστών υπολογίζεται περίπου σε 12-15 ημέρες.

Στο πρωτόκολλο γοναδοτροπινών και ανταγωνιστών η ωθήση δέχεται δύο πυροδοτήσεις: πρώτον, από την αυξημένη ενδογενή FSH στην αρχή του κύκλου και, δεύτερον, από τις εξωγενείς ενέσιμες γοναδοτροπίνες. Δηλαδή, αφ' ενός δεν καταργείται η στρατολόγηση ωθυλακίων από τις φυσιολογικά αυξημένες ενδογενείς γοναδοτροπίνες στην αρχή του κύκλου και αφ' ετέρου οι φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες που χορηγούνται από την αρχή του κύκλου ενισχύουν τη στρατολόγηση.

Η έναρξη χορήγησης του ανταγωνιστού μπορεί να γίνει είτε

«τυφλά» την 6^η ή και την 1^η ημέρα της διέγερσης με γοναδοτροπίνες (fixed antagonist protocol), είτε ελεγχόμενα, βάσει υπερηχογραφικών και ορμονικών κριτηρίων κατά τη διάρκεια της ροής του προγράμματος (flexible antagonist protocol).

Όταν η χορήγηση του ανταγωνιστού γίνεται βάσει εξατομικευμένων κριτηρίων, συνδέεται με στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων. Σχετική ερευνητική μελέτη μας δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology) με τίτλο «In a flexible antagonist protocol earlier, criteria-based initiation of GnRH antagonist is associated with increased pregnancy rates in IVF» (Lainas *et al.*, Hum Reprod 2005;20(9):2426-2433). Γενικώς, η εφαρμογή πρωτοκόλλων με βάση εξατομικευμένα κριτήρια μεγιστοποιεί την πιθανότητα επιτυχίας της προσπάθειας.

Άλλα πρωτόκολλα

Χρησιμοποιούνται οπανίως και σε ειδικές περιπτώσεις. Στα πρωτόκολλα αυτά, που συνήθως δίδονται σε γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή απάντηση ωθητικών, δεν χρησιμοποιείται ανάλογο GnRH και υπάρχει κίνδυνος πρόωρης και άκαρης αιχμής της LH.

Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί πλέον και ανταγωνιστής. Η ημέρα έναρξης και η δόση του προσδιορίζονται από τους ιατρούς της Μονάδας.

Υπερ-βραχύ πρωτόκολλο

Η διαφορά του συγκεκριμένου θεραπευτικού σχήματος σε σύγκριση με το «κλασικό» βραχύ πρωτόκολλο έγκειται στη μικρή χρονική διάρκεια χορήγησης (περίπου 3 ημέρες) του αναλόγου

της GnRH. Έτοι χρησιμοποιείται μόνον η διεγερτική δράση του αναλόγου στην υπόφυση, που προκαλεί την αύξηση της ενδογενούς FSH και όχι η κατασταλτική του δράση.

Πρωτόκολλο κλομιφένης - γοναδοτροπινών

Στα πρωτόκολλα κλομιφένης-γοναδοτροπινών η κιτρική κλομιφένη χορηγείται συνήθως από τη 2^η έως την 6^η ημέρα του κύκλου, ενώ η έναρξη των γοναδοτροπινών ακολουθεί.

MAP

Στο MAP γίνεται χορήγηση αντισυλλοπτικού στον προηγούμενο κύκλο. Η έναρξη του συναγωνιστού αρχίζει τη 2^η ημέρα του κύκλου σε μικροδόσεις. Η χορήγηση γοναδοτροπινών αρχίζει την 3^η ημέρα του κύκλου.

Φυσικός κύκλος

Προτείνεται εναλλακτικά σε περιπτώσεις ασθενών με ιδιαίτερα πτωχή απάντηση των ωθητικών στη φαρμακευτική διέγερση, όπως και σε περιπτώσεις ασθενών με πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες και κακής ποιότητας έμβρυα. Παρακολουθείται η πρόοδος της ανάπτυξης του ωθυλακίου (και του ενδομητρίου) με σειρά κολπικών υπερηχογραφημάτων και ορμονικών προσδιορισμών. Το μειονέκτημα του φυσικού κύκλου είναι ότι ελπίζουμε στο ένα ωθυλάκιο, από το οποίο πρέπει να παραλάβουμε ένα ωάριο που θα γονιμοποιηθεί, θα διαιρεθεί, και θα δημιουργήσει ένα μόνον έμβρυο, ικανοποιητικής ποιότητας για εμβρυομεταφορά. Βεβαίως και στον φυσικό κύκλο υπάρχει η πιθανότητα πρόωρης αιχμής της LH και ωθυλακιορροξίας.

Τροποποιημένος φυσικός κύκλος

Στην περίπτωση του τροποποιημένου φυσικού κύκλου χορηγείται ανταγωνιστής όταν οι διαστάσεις του ωθυλακίου φθάσουν τα 13-14 mm, σε συνδυασμό με μικρές δόσεις γοναδοτροπινών. Έτοι αποφεύγεται η ανεπιθύμητη πρόωρη αιχμή της LH και η ωθυλακιορροξία.

Πρωτόκολλα για κρυοσυντηρημένα έμβρυα

Η τοποθέτηση κρυοσυντηρημένων εμβρύων μπορεί να προγραμματισθεί είτε σε φαρμακευτικά ελεγχόμενο κύκλο, είτε σε φυσικό κύκλο παρακολουθώντας την ωθυλακιορρηξία.

Φαρμακευτικά ελεγχόμενος κύκλος

Στο πρωτόκολλο αυτό προετοιμάζεται φαρμακευτικά μόνο το ενδομήτριο για την εμβρυομεταφορά. Αρχικά προκαλείται καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας για να αποκλεισθεί η πιθανότητα ανεπιθύμητης αιχμής της LH και επομένως ωθυλακιορρηξία, που θα είχε ως συνέπεια την έκκριση προγεστερόνης και επίδρασή της στο ενδομήτριο, σε άστοχη χρονική στιγμή. Ο κύκλος με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης αποτελεί ιδανική λύση.

Η καταστολή αρχίζει την 21^η ή την 2^η ημέρα του κύκλου, όπως και στο μακρό πρωτόκολλο και ακολουθούνται τα ίδια βήματα ελέγχου της καταστολής κ.λπ. Δεν χρειάζεται διέγερση της ωθυλικής λειτουργίας. Στη δεύτερη φάση της θεραπείας, η προετοιμασία του ενδομητρίου γίνεται με χάπια ή αυτοκόλλητα 17-β οιστραδιόλης (λευκά χάπια Estropause, Cyclacut, αυτοκόλλητα Dermestril ή Estraderm). Η παρακολούθηση γίνεται με διακολπικό υπερηχογράφημα, στο οποίο ελέγχεται το πάχος και η διαστρωμάτωση του ενδομητρίου. Στο τέλος προστίθεται προγεστερόνη σε χάπια ή κολπική κρέμα (Utrogestan, Crinone) και προσδιορίζεται η ημέρα εμβρυομεταφοράς.

Φυσικός κύκλος

Η εμβρυομεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων μπορεί να γίνει και σε φυσικό κύκλο. Παρακολουθούμε την ανάπτυξη του ωθυλακίου και του ενδομητρίου με οειρά κολπικών υπερηχογραφημάτων και ορμονικών προσδιορισμών. Υπολογίζεται ή προκαλείται η ωθυλακιορρηξία και προγραμματίζεται η ημέρα εμβρυομεταφοράς.

Ροή του προγράμματος

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Στη φάση διέγερσης των ωοθηκών ελέγχονται:

- η ανάπτυξη των ωοθυλακίων και το αυξανόμενο πάχος του ενδομπτρίου (με διακολπικά υπερηχογραφήματα (Εικ. 125Α,Β),
- τα επίπεδα ορμονών, όπως οιστραδιόλης, LH, προγεστερόνης (με αιμοληπίες).

Φυσιολογικά, υπάρχει συσχέτιση του αριθμού και του μεγέθους των ωοθυλακίων (Εικ. 125Β) με την παραγόμενη οιστραδιόλη και επομένως με το πάχος του ενδομπτρίου. Η ηχογένεια επίσης του ενδομπτρίου έχει μεγάλη σημασία και ελέγχεται η «τριπλή διαστρωμάτωση» του στη διάρκεια της διέγερσης (Εικ. 125Α). Η υπερηχογραφή κάτιμποση και οι ορμονικοί προσδιορισμοί γίνονται συνήθως σε συγκεκριμένες πημέρες διέγερσης.

Ο διευθυντής της Μονάδας σε συνεργασία με τους ιατρούς και τις μαίες αξιολογεί τα αποτελέσματα και τα συνεκτιμά με τις προηγούμενες μετρήσεις και το ιστορικό. Αποφασίζεται η δόση των φαρμάκων, η πημέρα επανελέγχου και άλλες οδηγίες που καταγράφονται στον προσωπικό φάκελο κάθε γυναίκας. Οι μαίες αναλαμβάνουν να σας ενημερώσουν αναλυτικά και υπεύθυνα για την πορεία του δικού σας προγράμματος, την αγωγή και τις δόσεις των φαρμάκων καθώς και την πημέρα επανελέγχου.*

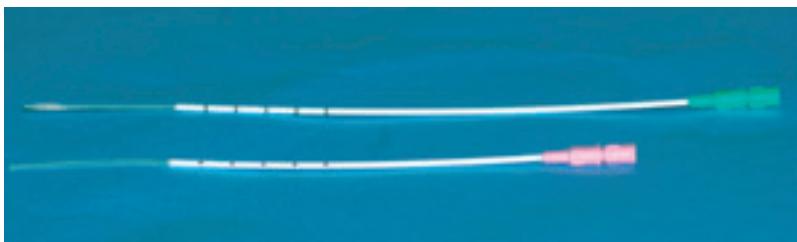
*Περιγράφεται ένα μοντέλο που εφαρμόζεται στη Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «Ευγονία-Ιατρική Έρευνα».



Εικ. 125 Α: Υπερηχογραφική εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πολλαπλής ανάπτυξης ωθητικών. Διακρίνεται ενδομήτριο τριπλής διαστρωμάτωσης με πάχος 13,5 mm και υποσημαινόμενο τον αυλό του τραχίου (αρχείο ΕΥΓΝΩΙΑΣ).



Εικ. I25B: Πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων. Τα ωοθυλάκια έχουν ωριμάσει (διακολπικό υπερηχογράφημα), (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



Εικ. 126: Καθετήρες εμβρυομεταφοράς τύπου Wallace (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Τεστ καθετήρα

Συνήθως την ίδια ημέρα με τον έλεγχο της καταστολής στο μακρό πρωτόκολλο ή στην αρχή της διέγερσης στα άλλα πρωτόκολλα (ανταγωνιστών, βραχύ κ.λπ.) πραγματοποιείται έλεγχος της διαβατότητας του τραχίλου με έναν καθετήρα εμβρυομεταφοράς (Εικ. 126).

Πρόκειται για ανώδυνη διαδικασία που μιμείται την εμβρυομεταφορά. Καταγράφονται με ακρίβεια οι ιδιαιτερότητες του τραχίλου της μήτρας, έτσι ώστε ο ιατρός να είναι ανάλογα προετοιμασμένος την ημέρα της εμβρυομεταφοράς.

Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας

Την ημέρα που τα ωοθυλάκια έχουν ωριμάσει αρκετά, προσδιορίζεται η ακριβής ώρα που θα πρέπει να γίνει η τελευταία ένεση, η οποία θα προγραμματίσει την ωοθυλακιορρηξία (Pregnyl ή Profasi ή Ovitrelle), καθώς και η δόση που θα απαιτηθεί. Αυτή η ένεση είναι χοριακή γοναδοτροπίνη, η οποία μιμείται τη δράση της LH και προκαλεί την ωοθυλακιορρηξία. Η ένεση γίνεται αργά το βράδυ, ή και μετά τα μεσάνυκτα, η δε ωοθυλακιορρηξία αναμένεται περίπου 36 ώρες αργότερα.

Η τελευταία αυτή ένεση έχει σημαντικές ιδιαιτερότητες:

- Η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνει σε συγκεκριμένη ώρα, διότι από αυτήν εξαρτάται η ώρα της ωοληψίας: εάν αποπειραθούμε να συλλέξουμε τα ωάρια πολύ νωρίτερα από τις 36 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, θα παραλάβουμε ανώριμα ωάρια. Αντιθέτως, εάν η ένεση έχει γίνει νωρίτερα από την προγραμματισμένη ώρα, υπάρχει κίνδυνος να έχει επέλθει ωοθυλακιορρηξία και τα ωάρια να χαθούν.
- Εάν η ένεση αυτή δεν γίνει καθόλου, η ωοληψία θα πρέπει να ακυρωθεί, ή να αναβληθεί. Τα ωάρια δεν θα έχουν ωριμάσει και

θα είναι αδύνατον να τα συλλέξουμε από την ωοθήκη. Εάν δεν γίνει η ένεση πρέπει απαραίτητα να ενημερωθεί η Μονάδα το επόμενο πρωϊνό, για να επαναπρογραμματισθεί η ωοληψία και να μνη χαθεί ο κύκλος.

Πιστεύουμε ότι είναι ανεπίτρεπτο να χάνονται προσπάθειες από ένα μικρό λάθος ή αμέλεια. Συγκεκριμένες επιστημονικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι για μεγάλο ποσοστό των «λευκών» ωοληψιών (που δεν απέδωσαν ωάρια), ευθύνεται η λανθασμένη ώρα ή η έλλειψη της ένεσης αυτής! Η ένεση αυτή ολοκληρώνει και την επίπονη φάση των καθημερινών ενέσεων. Μετά από αυτήν, διακόπτονται όλα τα φάρμακα που περιέχουν ανάλογα της GnRH και γοναδοτροπίνες. Η επόμενη ημέρα είναι ημέρα ξεκούρασης και προετοιμασίας για την ωοληψία.

Θεραπεία και τρόπος ζωής

- Κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής δεν απαιτείται να αλλάξει ο τρόπος ζωής ή να τροποποιηθούν οι συνήθειες εργασίας, άσκησης και διατροφής, ούτε οι σεξουαλικές επαφές.
- Ο σύζυγος, αν κριθεί αναγκαίο από τα αποτελέσματα των προκαταρκτικών εξετάσεων, λαμβάνει προληπτικά αντιβιοτική αγωγή με την έναρξη θεραπείας της συζύγου.

Ψυχολογική υποστήριξη

Από κάθε άποψη είναι χρήσιμο το υπογόνιμο ζευγάρι να έχει επαρκή πληροφόρηση πριν ενταχθεί σε οποιοδήποτε πρόγραμμα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Ωστόσο, η πληροφόρηση και η απαραίτητη κατανόηση των τεχνικών πλευρών μιας αρκετά πολύπλοκης διαδικασίας δεν σημαίνει και αβίαστη αποδοχή της διαδικασίας αυτής. Η υπογονιμότητα είναι πολυσύνθετη πάθηση, η οποία έχει βιολογικές

αλλά και ψυχολογικές προεκτάσεις, ιδιαίτερα όταν καταβάλλονται μακροχρόνιες προσπάθειες για τη θεραπεία της. Δημιουργεί ανησυχία, ανυπομονοποίηση, ενοχές και ένταση, αλλά αφίνει επίσης συναισθήματα άγχους, λύπης, κατάθλιψης, απορύθμωσης της καθημερινότητας, ενώ μπορεί να οδηγήσει το ζευγάρι και σε κοινωνική απομόνωση. Για πολλά ζευγάρια, η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η «τελευταία ευκαιρία» να αποκτήσουν ένα δικό τους παιδί και αυτό τα οδηγεί σε βαριά συναισθηματική φόρτιση. Η επικοινωνία με επιστήμονες εξειδικευμένους στην ψυχολογική υποστήριξη αποτελεί σημαντική διέξοδο, αφού έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το συναισθηματικό «φορτίο» και υποβοηθά την προσπάθεια. Επομένως, η ενημέρωση για τη διαδικασία, η βοήθεια στην κατανόηση δύσκολων πτυχών της, αλλά και η επίλυση ανησυχιών που αυτή ενδεχομένως δημιουργεί στο ζευγάρι είναι αντικείμενο του έργου ειδικών ψυχολόγων (βλέπε αναφορά στην ενότητα: «Συμβουλευτική ψυχολογία»).

Πιθανή διακοπή της θεραπείας

Ένα πολύ μικρό ποσοστό των γυναικών που αρχίζουν φάρμακα για εξωσωματική γονιμοποίηση είναι πιθανόν να χρειαστεί να διακόψουν το πρόγραμμα της θεραπείας. Στόχος είναι πάντοτε να δοθούν οι καλύτερες πιθανότητες επιτυχίας στον συγκεκριμένο κύκλο και βεβαίως να μπονείσθει ακόμη και ο θεωρητικά και πρακτικά ελάχιστος κίνδυνος πιθανών επιπλοκών.

Η ακύρωση ενός θεραπευτικού κύκλου κατά τη διάρκεια της ροής του προγράμματος προτείνεται κυρίως στις εξής περιπτώσεις:

- Στη φάση της διέγερσης με γοναδοτροπίνες είναι δυνατόν να διαπιστώσουμε μειωμένη ωθητικιά ανταπόκριση. Εάν μετά τη διόρθωση της ημερήσιας δόσης γοναδοτροπινών από τους ιατρούς της Μονάδας ή ανταπόκριση των ωθητικών εξακολουθεί να είναι χαμηλή ή ανύπαρκτη, προτείνεται η διακοπή της θεραπείας και η επανένταξη σε άλλο κύκλο, ίσως με διαφορετικό φαρμακευτικό σχήμα, ή με μεγαλύτερη δόση έναρ-

ξης των γοναδοτροπινών.

- Εάν η ανταπόκριση βρεθεί πάνω από οριομένα όρια κατά την παρακολούθηση, υπάρχει πραγματικός κίνδυνος για ανάπτυξη βαριάς μορφής συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθητικών με κίνδυνο για την υγεία της γυναίκας. Το φαινόμενο είναι συχνότερο σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθητικών, οι οποίες έχουν ένα συγκεκριμένο ουδό απόκρισης στη δόση των φαρμακευτικών γοναδοτροπινών. Εάν η δόση είναι κάτω από τον ουδό δεν προκύπτει απόκριση, ενώ εάν τον υπερβαίνει προκύπτει υπερδιέγερση. Είναι επομένως προτιμότερο να ακυρωθεί ένας κύκλος με όση ψυχολογική επιβάρυνση περιέχει η ενέργεια αυτή, παρά να υπάρξει κίνδυνος για σοβαρή μορφή συνδρόμου υπερδιέγερσης ωθητικών. Η επανένταξη στο πρόγραμμα γίνεται σε επόμενο κύκλο, με διαφορετική δόση και πιθανόν αλλαγή του πρωτοκόλλου.
- Στο μακρό πρωτόκολλο είναι πιθανό να διακοπεί η θεραπεία στη φάση της καταστολής, είτε λόγω ανάπτυξης κάποιας λειτουργικής κύστης, η οποία υποτροπάζει μετά την παρακέντηση, είτε λόγω «ανεπαρκούς» καταστολής της ωθητικικής λειτουργίας.
- Στα πρωτόκολλα θεραπειών για την τοποθέτηση κρυοσυντηρημένων εμβρύων προτείνεται η διακοπή της αγωγής όταν το πάχος ή η πυχόγενεια του ενδομητρίου κρίνονται μη ικανοποιητικά.

Επίσης, είναι δυνατόν το πρόγραμμα να μην φθάσει στο τελικό του στάδιο (εμβρυομεταφορά) για διαφόρους λόγους όπως είναι η ανεπιτυχής ωδηνψία (δεν συλλέγονται ωάρια), η αποτυχία γονιμοποίησης, η έλλειψη αυλάκωσης των εμβρύων, ή ακόμη η καταστροφή όλων των κρυοσυντηρημένων εμβρύων κατά την απόψυξή τους. Ωστόσο, η πιθανότητα να συμβεί κάτι τέτοιο είναι εξαιρετικά σπάνια (της τάξης του 1-4% των κύκλων, ανάλογα κυρίως με την ηλικία της γυναίκας).

Διαδικασίες εξωσωματικής γονιμοποίησης

Ωραιότερη

Τι είναι και πώς γίνεται

Ωραιότερη είναι η διαδικασία συλλογής των ωφέλων από τις ωθήσεις. Πραγματοποιείται σε ειδική αίθουσα της Μονάδας υπό άσπρης συνθήκες χειρουργείου, σε προγραμματισμένη ώρα, περίπου 35-36 ώρες μετά την τελευταία ένεση (Pregnyl, Profasi, Ovitrelle). Η ωραιότερη γίνεται από γυναικολόγο διακολπικά, υπό διαρκή υπερηχογραφικό έλεγχο, ώστε να υπάρχει ακρίβεια χειρισμών. Τα ωθητικά παρακεντώνται διαδοχικά μέσω μιας βελόνης που διαπερνά το τοίχωμα του κόλπου (Εικ. 127). Το άκρο της βελόνης είναι ειδικά σχεδιασμένο, ώστε να φαίνεται καθαρά στην οθόνη του υπερηχογράφου, με αποτέλεσμα η παρακέντηση να ελέγχεται με ακρίβεια (Εικ. 128).

Το περιεχόμενο του κάθε ωθητικού αναφροφάται σε ειδικά σωληνάρια (Εικ. 127) και παραδίδεται αμέσως στο εργαστήριο, όπου ο εμβρυολόγος το εξετάζει για να ανιχνεύσει το ωάριο. Εάν το ωάριο δεν έχει συλλεγεί, ο γυναικολόγος εφαρμόζει έκπλυση του ωθητικού με ένα ισότονο υγρό (μία έως τρεις φορές, έως ότου αποκολληθεί το ωάριο). Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιείται σόλημα από τις περισσότερες Μονάδες βελόνη διπλού αυλού με

ειδικό σύστημα σωληνώσεων που επιτρέπουν την έγχυση του ειδικού ιούτονου υγρού έκπλυσης. Για την αναρρόφηση του ωοθυλακικού υγρού το σύστημα βελόνης-σωληνώσεων καταλήγει σε πλεκτρονική αναρροφητική αντλία με ψηφιακή ένδειξη της υποπίεσης που έχει επιλεγεί. Σημειωτέον ότι τα ωάρια είναι ευαίσθητα στην υποπίεση και η ρύθμιση της αντλίας σε καθορισμένα επι-



Εικ. 127: Σύστημα βελόνης ωοληψίας διπλού αυλού τύπου Casmed (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



Εικ. 128: Υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη διακολπική ωοληψία. Στη φωτογραφία διακρίνουμε το άκρο της βελόνας ωοληψίας μέσα στο ωοθυλάκιο (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

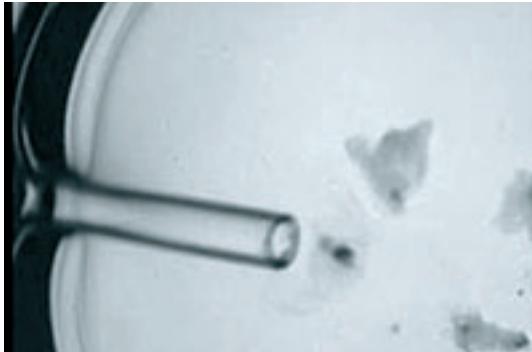


Εικ. 129: Ηλεκτρονική αντλία αναρρόφησης τύπου Labotect που χρησιμοποιείται στην ωδηψία. Το επίπεδο της υποπίεσης προεπιλέγεται και ρυθμίζεται αυτόματα με σκοπό την προστασία των ωρίων (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

τρεπτά όρια είναι σημαντική (Εικ. 129).

Ο εμβρυολόγος εντοπίζει τα ωάρια, τα απομονώνει από το ωοθυλακικό υγρό και τα τοποθετεί σε ειδικά μικρά δοχεία, που ονομάζονται τρυβλία και περιέχουν ειδικό καλλιεργητικό θρεπτικό μέσον (Εικ. 130, 131). Όλα τα χρησιμοποιούμενα υλικά υπακούουν σε αυτηρότατες ποιοτικές προδιαγραφές, προκειμένου να διασφαλίζεται η απουσία τοξικότητας για τους γαμέτες και τα έμβρυα.

Τα τρυβλία εν συνεχείᾳ τοποθετούνται σε επωαστικό κλίβανο (Εικ. 132) υπό τις κατάλληλες συνθήκες καλλιέργειας (σκοτάδι, θερμοκρασία 37°C, ατμόσφαιρα 5% CO₂, υγρασία 100%). Κατά κανόνα, σε κάθε τρυβλίο τοποθετούνται 1-4 ωάρια, ανάλογα με την τεχνική που εφαρμόζεται (υπάρχουν ορισμένες εργαστηριακές παραλλαγές της τεχνικής, οι οποίες όμως δεν επηρεάζουν τη συνέχεια των γεγονότων και γι' αυτό δεν περιγράφονται με λεπτομέρεια).



Εικ. I30:
Ωάρια από
ωοληψία.
Τα ωάρια έχουν
αναγνωριστεί από
τον εμβρυολόγο
και τοποθετούνται
σε τρυβλία με
καλλιεργητικό υλικό
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



Εικ. I31:
Ο εμβρυολόγος
αναγνωρίζει τα ωάρια
στο στερεοσκοπικό
μικροσκόπιο.

Ανάλογα με το πάχος, το μέγεθος και την πυκνότητα των κοκκιώδων στοιβάδων, οι εμβρυολόγοι είναι δυνατόν να εκτιμήσουν κατά προσέγγιση την ωριμότητα των ωφρίων (Εικ. 130).

Εκτός από την ωριμότητα των περιβλημάτων του, το ωάριο πρέπει να έχει ωριμάσει και ως προς το περιεχόμενο του πυρίνα του. Σε αντίθεση με τα άλλα κύτταρα του οργανισμού, τα ωάρια και τα σπερματοζωάρια περιέχουν το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων (διπλαδή μόνο ένα αντίτυπο του κάθε χρωμοσώματος στον πυρίνα τους). Έτσι το ώριμο ωάριο περιέχει 22+X χρωμοσώματα, ενώ το σπερματοζωάριο είτε 22+X είτε 22+Y. Όταν συνενωθούν με τη γονιμοποίηση, δημιουργείται και πάλι ένα κύτταρο με κανονική πυρηνική σύσταση, διπλαδή με δύο αντίτυπα του κάθε χρωμοσώματος. Ένα ωάριο που έχει ωριμάσει από χρωμοσωματική άποψη (πυρηνική ωρίμανση), έχει ουσιαστικά αποβάλει τη δεύτερη σειρά των χρωμοσωμάτων του με τη μορφή ενός μικρού κυττάρου, το οποίο βρίσκεται κι' αυτό κάτω από τη διαφανή ζώνη. Το κύτταρο αυτό ονομάζεται πολικό σωμάτιο. Συνεπώς, η παρουσία του πολικού σωματίου σημαίνει ότι το ωάριο είναι «πραγματικά» ώριμο (Εικ. 134). Δυστυχώς, η παρουσία των κοκκιώδων κυττάρων γύρω από τη διαφανή ζώνη κατά κανόνα δεν επιτρέπει να διακρίνουμε το πολικό σωμάτιο. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίον βασιζόμαστε κυρίως στη μορφολογική παρατήρηση των κοκκιώδων στοιβάδων μετά την ωληψία.

Είναι επώδυνη; Πόσο διαρκεί;

Η ωληψία είναι πρακτικά ανώδυνη, αφού πραγματοποιείται υπό ενδοφλέβια αναλγοσία (μέθη) που χορηγείται από αναισθησιολόγο. Ένας επιπρόσθετος λόγος, για τον οποίο πρέπει να χορηγείται μέθη είναι ότι αποφεύγονται οι ακούσιες κινήσεις της γυναίκας που μπορεί να μετατοπίσουν στιγμιά τη βελόνη και να προκληθεί



Εικ. 132:
Ο επωαστικός
κλίβανος.
Η εμβρυολόγος
τοποθετεί
προσεκτικά
τα τρυβλία
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

έτοι τραυματισμός της ωοθήκης, ή κάποιας άλλης δομής που βρίσκεται δίπλα της (μήτρα, έντερο, κάποιο μεγάλο αγγείο, κ.λπ.).

Η διαδικασία της ωοληψίας είναι σύντομη (διαρκεί 10-30 λεπτά), ανάλογα με τον αριθμό των ωοθυλακίων, τον βαθμό δυσκολίας της παρακέντησης κ.λπ. Η συνήθης διάρκεια παραμονής σε θάλαμο νοσηλείας για παρακολούθηση και ανάπauση μετά την ωοληψία είναι 30 έως 60 λεπτά.

Πριν την αναχώρηση από τη Μονάδα, ενημερώνεστε για τον αριθμό των ωαρίων που συνελέγονται και σας δίδονται οδηγίες για τη συνέχεια.

Άλλες πληροφορίες

Επισημαίνεται ότι ο αριθμός των συλλεγομένων ωφέλων μπορεί να είναι μικρότερος από τον αριθμό των ωθυλακίων που ανιχνεύονται στο υπερηχογράφημα, διότι μπορεί κάποια ωθυλάκια να μην περιέχουν ωφέλιο (σύνδρομο κενού ωθυλακίου). Η πιθανότητα να μη ληφθούν ωφέλια λόγω τεχνικού σφάλματος είναι αμελητέα σε χέρια έμπειρου γυναικολόγου αναπαραγωγής και έμπειρου εμβρυολόγου.

Αντιστρόφως, είναι δυνατόν να συλλεγούν περισσότερα ωφέλια, ιδίως εάν ο αριθμός των ωθυλακίων υπερβαίνει τα 8-10 στην κάθε ωθήνη. Αυτό οφείλεται στην ίδια την απεικονιστική μέθοδο: η εικόνα του υπερηχογραφήματος έχει δύο διαστάσεις, οπότε είναι αδύνατον να φανεί ένα ωθυλάκιο που βρίσκεται «πίσω» από το μετρώμενο (όταν όμως το πρώτο ωθυλάκιο έχει παρακεντηθεί, «εμφανίζεται» το άλλο, το οποίο βρίσκεται πίσω του και επικαλύπτεται από το πρώτο).

Είναι επικίνδυνη;

Η πιθανότητα τραυματισμού ή πρόκλησης φλεγμονής εσωτερικών οργάνων εκτιμάται διεθνώς ως ελάχιστη. Μάλιστα, σε έμπειρα χέρια γυναικολόγου και αναισθησιολόγου γίνεται πρακτικά αμελητέα έως μπδενική. Το χειρουργείο είναι εξοπλισμένο με όλα τα μηχανήματα που χρειάζεται ο αναισθησιολόγος για να αντιμετωπίσει με τον καλύτερο τρόπο κάθε πιθανή απρόσμενη αντίδραση. Ο πρόσφατος νόμος για την εφαρμογή της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Ν.3305/05) προβλέπει μάλιστα, για λόγους ασφαλείας, ότι κάθε Μονάδα πρέπει να διασυνδέεται με νοσοκομείο ή κλινική, που να βρίσκεται σε εύλογη απόσταση και να είναι σε θέση να αναλάβει τη συνέχεια της αντιμετώπισης κάθε ανεπιθύμητου συμβάντος.

Σπερμοληψία

Τι είναι και πώς γίνεται

Είναι η διαδικασία λήψης σπέρματος από τον σύντροφο, ο οποίος θα πρέπει να χορηγήσει το σπέρμα του το ίδιο πρωινό. Η σπερμοληψία μπορεί να γίνει όσο διαρκεί η ωληψία, ή αμέσως μετά. Ο καλύτερος τρόπος συλλογής του σπέρματος είναι ο αυνανισμός. Επίσης, είναι σημαντικό να μην χαθεί μεγάλη ποσότητα σπέρματος κατά την εκσπερμάτιση. Εάν αυτό συμβεί, ή εάν το σπέρμα δεν περιέχει αρκετά σπερματοζωάρια, μπορεί να ζητηθεί η χορήγηση ενός δεύτερου δείγματος μερικές ώρες αργότερα. Το ζευγάρι είναι έγκαιρα ενήμερο για την ημέρα της ωληψίας. Είναι απαραίτητο και σημαντικό να έχει προηγηθεί αποχή από σεξουαλική επαφή για 2-4 ημέρες.

Σε ειδικές περιπτώσεις γνωστής ψυχογενούς αδυναμίας αυνανισμού, όπως και για την περίπτωση ανδρών που το θροσκευτικό τους δόγμα τον απαγορεύει (κυρίως Εβραίοι και Μωαμεθανοί), υπάρχουν ειδικά μη τοξικά προφυλακτικά, τα οποία δεν περιέχουν σπερμοκτόνες ουσίες (αντιθέτως, τα κοινά προφυλακτικά του εμπορίου δεν είναι σχεδιασμένα για τέτοια χρήση και συχνά περιέχουν ειδικούς σπερμοκτόνους παράγοντες!).

Πώς αντιμετωπίζονται τα προβλήματα εκσπερμάτισης

Στην αρχική φάση των προκαταρκτικών εξετάσεων, στις οποίες υποβάλλεται το ζευγάρι, έχουν εντοπισθεί ενδεχόμενα προβλήματα εκσπερμάτισης και έχει καθορισθεί ο τρόπος για να ξεπεραστούν. Αν η εκσπερμάτιση είναι παλίνδρομη (οπίσθια), η συλλογή του σπέρματος είναι δυνατόν να γίνει από τα ούρα μετά τη χορήγηση διαλύματος ανθρακικού νατρίου (σόδας) για την αλκαλο-

ποίηση των ούρων και ειδική προετοιμασία. Σε απουσία εκσπερμάτισης που παρατηρείται σε άτομα με κακώσεις της σπονδυλικής στίλης (παραπλγία-τετραπληγία), σε σακχαρώδη διαβήτη, σε νευρολογικά αίτια, το σπέρμα μπορεί να ληφθεί με προκλητή εκσπερμάτιση που επιτυγχάνεται με τη βούθεια ειδικής συσκευής πλεκτροδιέγερσης. Επίσης σε υποψία αδυναμίας εκσπερμάτισης για ψυχολογικούς λόγους είναι σκόπιμη η κατάψυξη σπέρματος πριν την ημέρα ωληψίας.

Χειρουργική λήψη σπέρματος

Η λήψη του σπέρματος μπορεί να γίνει και απ' ευθείας από τους όρχεις, είτε με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA, fine needle aspiration) από τον όρχι ή από την επιδιδυμίδα (MESA, micro-epididymal sperm aspiration), είτε με μικροχειρουργική επέμβαση και ανοικτή βιοψία μικρών τεμαχίδιων οργανού ιστού (TESE, testicular sperm extraction).

Η χειρουργική λήψη σπέρματος προτείνεται σε περίπτωση αζωοσπερμίας ή σε αποτυχία προκλητής εκσπερμάτισης με πλεκτροδιέγερση. Η επέμβαση γίνεται την ημέρα της ωληψίας με ενδοφλέβια ή τοπική αναλγονία. Τα τεμαχίδια όρχεως υφίστανται ειδική επεξεργασία από τον εμβρυολόγο με σκοπό την ανεύρεση σπερματοζωαρίων. Μετά την ανεύρεση σπερματοζωαρίων ακολουθεί βεβαίως μικρογονιμοποίηση. Η περίσσεια σπερματοζωαρίων είναι δυνατόν να καταψυχθεί για μελλοντική χρήση, χωρίς να απαριθμεί νέα βιοψία όρχεως.

Τι είναι αζωοσπερμία

Αζωοσπερμία ονομάζεται η παντελής απουσία σπερματοζωαρίων και διακρίνεται σε αποφρακτική και μη αποφρακτική, ανάλογα με την αιτιολογία της. Στην αποφρακτική αζωοσπερμία έχουμε κανονική παραγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις, τα οποία δεν εμφανί-

Ζονται στο σπέρμα μετά την εκσπερμάτιση λόγω της απόφραξης. Οι άνδρες που πάσχουν από αποφρακτική αζωοσπερμία εκσπερματώνουν φυσιολογικά, αλλά το λαμβανόμενο σπέρμα περιέχει μόνο σπερματικό πλάσμα χωρίς σπερματοζωάρια. Η απόφραξη των εκφορπικών σπερματικών οδών μπορεί να προέλθει από φλεγμονή ή τραυματισμό, ουγγενή έλλειψη των σπερματικών πόρων, εκτομή ή διατομή των σπερματικών πόρων από χειρουργική επέμβαση.

Στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία δεν υπάρχει παραγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις. Η αδυναμία παραγωγής ή η ελάχιστη παραγωγή (σοβαρή ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία, που πρακτικά είναι πολύ κοντά στην αζωοσπερμία) υποδηλώνει ορχική ανεπάρκεια. Η πάθηση μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να οφείλεται σε κρυψορχία, τραυματισμούς, φλεγμονές, λοιμώδη νοσήματα (όπως παρωτίτιδα σε μεγάλη πληκτικά) ακτινοβολία, χρημειοθεραπεία, χρωμοσωματικές διαταραχές κ.ά. αίτια.

Η λίψη σπέρματος σε περιπτώσεις ανδρών με αποφρακτική και μη αποφρακτική αζωοσπερμία γίνεται με μικροχειρουργική επέμβαση. Στην αποφρακτική αζωοσπερμία ανευρίσκονται εύκολα σπερματοζωάρια μετά από αναφρόφηση (FNA) ή βιοψία όρχεων (TESE), ενώ στην μη αποφρακτική, ειδικά όταν η σπερματογένεση εντοπίζεται μόνον σε μικρές εστίες του ορχικού παρεγχύματος, η ανεύρεση σπερματοζωαρίων είναι συχνά αδύνατη. Στην περίπτωση αυτή, η μοναδική θεραπευτική λύση που απομένει είναι η δωρεά σπέρματος.

Διαγνωστική βιοψία όρχεως

Η διαγνωστική βιοψία όρχεως πριν την ημέρα της ωληψίας δεν συνιστάται. Η θέση αυτή αντικατοπτρίζει την πρακτική της Μονάδας «Ευγονία», που είναι σύμφωνη με την επικρατούσα άποψη της τρέχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας, διότι: αποτελεί μία επί πλέον χειρουργική επέμβαση, προκαλεί έναν επί πλέον τραυματισμό του όρχεως και κυρίως η ανεύρεση σπερματοζωαρίων στη διαγνωστική βιοψία

δεν εγγυάται την ανεύρεση σπερματοζωαρίων την ημέρα της ωληψίας.

Η διαγνωστική βιοψία και η συνακόλουθη ιστολογική εκτίμηση αφορά κυρίως τη σταδιοποίηση των διαφόρων μορφών σπερματογένεσης. Η ιστολογική εξέταση μπορεί όμως να γίνει και από τα τεμαχίδια που λαμβάνονται από τον όρχι την ημέρα της ωληψίας (βλέπε αναφορά στην ενότητα: “Διάγνωση της υπογονιμότητας”).

Επεξεργασία σπέρματος

Αμέσως μετά τη σπερμοληψία, ακολουθεί ειδική επεξεργασία (ενεργοποίησης-συμπύκνωσης), με την οποία επιλέγονται τα πλέον κινητά και μορφολογικώς υγιή σπερματοζωάρια. Η μέθοδος συνίσταται σε μια σειρά φυσοκεντρήσεων, κατά τις οποίες χρησιμοποιείται ένα πυκνόρρευστο διάλυμα κολλοειδούς (Percoll test ή Pure sperm).

Η επεξεργασία αυτή μπείται τη φυσιολογική ενεργοποίηση, την οποία υφίστανται τα σπερματοζωάρια μέσα στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας και τα καθιστά ικανά να γονιμοποιήσουν τα ωόρια. Μετά την επεξεργασία, τα σπερματοζωάρια παραμένουν σε θρεπτικό υγρό μέσον υπό συνθήκες καλλιέργειας, μέχρις ότου τοποθετηθούν σε επαφή με τα ωόρια.



Εικ. 133: Εργαστήριο επεξεργασίας σπέρματος (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Το εργαστηριακό στάδιο της διαδικασίας

Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση

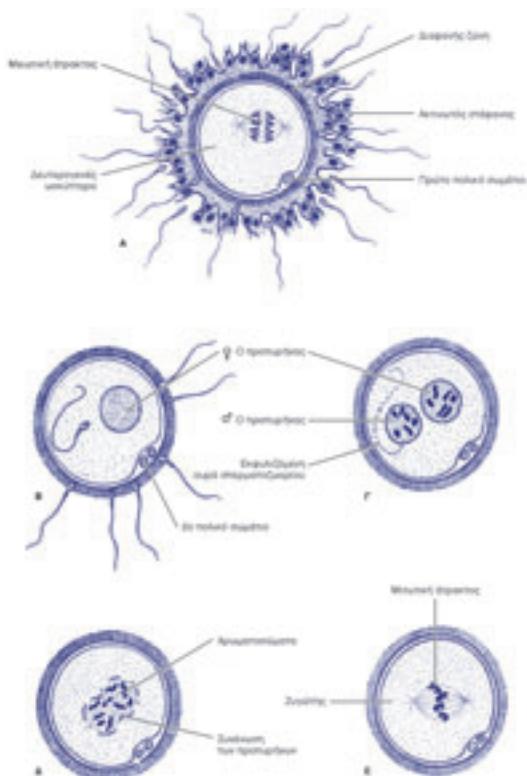
Το στάδιο αυτό είναι το κυρίως εργαστηριακό στάδιο της προσπάθειας. Μερικές ώρες μετά την ωοληψία, ο εμβρυολόγος τοποθετεί συγκεκριμένο αριθμό ενεργοποιημένων σπερματοζωαρίων σε κάθε τρυβλίο καλλιέργειας που περιέχει τα ωάρια μέσα σε θρεπτικό καλλιεργητικό υλικό. Στην κλασική μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν πραγματοποιείται καμπία άλλη παρέμβαση. Τα σπερματοζωάρια διαβρώνουν από μόνα τους τις κοκκιώδεις στοιβάδες, συναντούν το ωάριο, προσκολλώνται στη διαφανή ζώνη, και ένα από αυτά διεισδύει μέσα του και το γονιμοποιεί, περίπου 6-8 ώρες αργότερα (Εικ. 134).

Το ωάριο αντιδρά στην είσοδο του σπερματοζωαρίου: πρώτον, η διαφανής ζώνη και η κυτταρική μεμβράνη αλλάζουν ώστε να παρεμποδίζεται η είσοδος άλλων σπερματοζωαρίων, και δεύτερον, το ωάριο (δευτερογενές ωοκύτταρο) συμπληρώνει τη δεύτερη μειωτική διαίρεση και εκβάλλει το δεύτερο πολικό σωμάτιο. Το ωάριο είναι εντελώς ώριμο και ο πυρήνας του ονομάζεται «θηλυκός προπυρήνας». Η κεφαλή του σπερματοζωαρίου μεγεθύνεται και ονομάζεται «αρσενικός προπυρήνας» ενώ η ουρά του εκφυλίζεται (Εικ. 134 Α, Β, Γ).

Αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας της γονιμοποίησης θα βρείτε στην ενότητα: “Ανθρώπινη αναπαραγωγή”.

Μικρογονιμοποίηση

Σε περιπτώσεις που το σπερματοζωάριο αδυνατεί να γονιμοποιήσει το ωάριο από μόνο του (όπως περιγράφηκε), εφαρμόζεται η μικρογονιμοποίηση με ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI, intra-cytoplasmic sperm injection). Ο εμβρυολόγος επεμ-



Εικ. 134: Σχηματική παράσταση της γονιμοποίησης.

βαίνει με μικροχειρισμό και με τη βούθεια ειδικού εξοπλισμού τοποθετεί ένα σπερματοζώαριο μέσα σε κάθε ωάριο (Εικ. 135). Η μέθοδος εφαρμόζεται διεθνώς με επιτυχία από το 1992 και είναι κατανοτό ότι παρακάμπτει οχεδόν στο σύνολό τους τα αίτια υπογονιμότητας που σχετίζονται με τον άνδρα. Χάρη στη μικρογονιμοποίηση μπορούν να γίνουν πατέρες άνδρες με σοβαρά προβλήματα στην ποιότητα του σπέρματος (μειωμένος αριθμός,



Εικ. 135: Διαδικασία μικρογονιμοποίησης. Το ειδικά εξοπλισμένο μικροσκόπιο αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για το έργο του εμβρυολόγου (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

χαμηλή κινητικότητα, πτωχή μορφολογία, ή προβλήματα εκοπερμάτισης), που στο πρόσφατο παρελθόν δεν είχαν καμμία τέτοια ελπίδα. Πρακτικά, χρειάζεται μόνον ένα κινητό σπερματοζωάριο ανά ώριμο ωάριο.

Μέχρι σήμερα, από χιλιάδες παιδιά που έχουν γεννηθεί μ' αυτόν τον τρόπο, δεν υπάρχει ένδειξη ότι η μικρογονιμοποίηση εμπεριέχει κινδύνους για την ποιότητα των εμβρύων και για την υγεία των παιδιών (πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη από το Βέλγιο). Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης για τη γυναίκα και τον άνδρα είναι ίδια ακριβώς με την κλασική μέθοδο.

Πότε ενδείκνυται

Η μικρογονιμοποίηση επινοήθηκε και εφαρμόζεται κυρίως για τη θεραπεία της υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας. Οι ενδείξεις για ICSI είναι οι εξής:

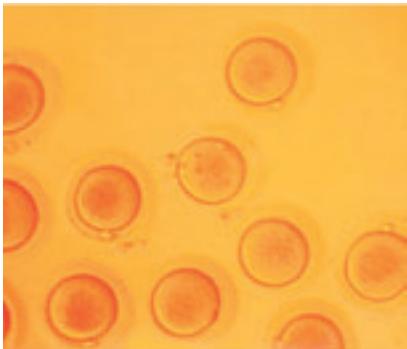
- Βαριά ολιγο-ασθενοσπερμία (το ακριβές όριο αριθμού, κινητικότητας, μορφολογίας των σπερματοζωαρίων ποικίλλει ανάλογα με τις μελέτες).
- Παντελής απουσία κινητών σπερματοζωαρίων (αζωοσπερμία).
- Απουσία ακροσώματος (μια σπάνια πάθηση που ονομάζεται γλοβοζωοσπερμία).
- Εκτεταμένη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων.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

Επίσης, η μικρογονιμοποίηση μπορεί να εφαρμοσθεί, σε ειδικές περιπτώσεις, και για άλλους λόγους, όπως ο μικρός αριθμός ή η μέτρια ποιότητα των ωαρίων, ιδίως σε γυναίκες μεγάλης πλικίας. Ωστόσο, η εφαρμογή αυτή αμφισβητείται από πολλούς και είναι καλό να αποφεύγεται.

Πώς γίνεται

Μετά τη σπερμοληψία, ανάλογα με τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, εφαρμόζεται η επεξεργασία για την ενεργοποίησή τους, με μικρές τροποποιήσεις. Εάν το δείγμα του σπέρματος δεν επαρκέσει, ζητείται από το ούζυγο να χορηγήσει ένα δεύτερο δείγμα, λίγο αργότερα. Εάν το σπέρμα περιέχει έστω και λίγες δεκάδες κινητών σπερματοζωαρίων, η μικρογονιμοποίηση είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί κανονικά. Στην αντίθετη περίπτωση, ή σε περιπτώσεις αποφρακτικής αζωοσπερμίας, η λήψη των σπερματοζωαρίων πρέπει να γίνει χειρουργικά, είτε από την επιδιδυμίδα είτε από τον όρχι (MESA, FNA, TESE).

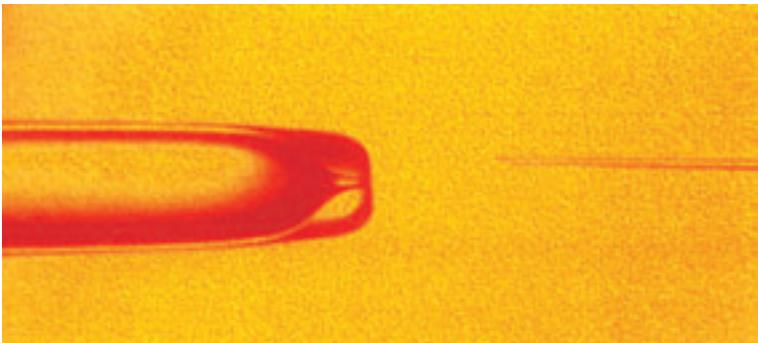
Η μικρογονιμοποίηση πραγματοποιείται σε δύο χρόνους, μετά την ωδηψία. Πρώτον, τα ωάρια χρειάζεται να υποβληθούν σε μια ειδική κατεργασία με ένα ένζυμο (υαλουρονιδάση), ώστε να αφαιρεθούν τα κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν τη διαφανή ζώνη. Αυτό είναι απαραίτητο διότι οι κοκκιώδεις στοιβάδες δεν θα διαβρωθούν από σπερματοζωάρια, όπως συμβαίνει στην «απλή»



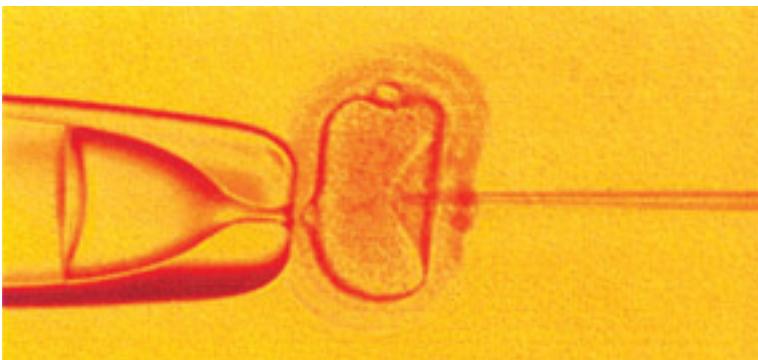
Εικ. 136: Ωάρια από τα οποία έχουν απομακρυνθεί τα κοκκιώδη κύτταρα. Διακρίνεται το πρώτο πολικό σωμάτιο υπό τη διαφανή ζώνη, στον περιλεκιθικό χώρο (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

εξωσωματική γονιμοποίηση, με συνέπεια να εμποδίζουν τον χειρισμό των ωαρίων. Η κατεργασία αυτή διαρκεί 1-2 λεπτά. Όταν τα ωάρια καθαρισθούν πλήρως, είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με ακρίβεια και η ωριμότητα του πυρίνα τους. Αυτό γίνεται παραπρόντας το πρώτο πολικό σωμάτιο, η παρουσία του οποίου υποδιλώνει ότι το ωάριο είναι ωριμό (Εικ. 136). Τα ωάρια με πολικό σωμάτιο είναι τα μόνα στα οποία εφαρμόζεται η ένεση σπερματοζωαρίου. Τα υπόλοιπα ωάρια είναι ανώριμα και δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν.

Η δεύτερη φάση είναι η κυρίως φάση των ενέσεων. Τα καθαρισμένα ωάρια τοποθετούνται σε ειδικά τρυβλία, σε μια μικρή σταγόνα καλλιεργητικού μέσου το καθένα. Στο ειδικά εξοπλισμένο μικροσκόπιο, με τη βοήθεια ενός μικροχειριστηρίου, ακινητοποιούνται μέσω ενός λεπτού υάλινου μικροσιφωνίου. Ένα άλλο μικροσιφώνιο χρησιμεύει για τη συλλογή και την ένεση ενός σπερματοζωαρίου στο κάθε ωάριο (Εικ. 137Α, Β). Η κάθε ένεση διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα. Οπότου, η όλη διαδικασία μπορεί να διαρκέσει πολλές ώρες, ειδικά εάν τα σπερματοζωάρια είναι ελάχιστα και η ανεύρεσή τους δυσχερής.



Εικ. 137Α: Διαδικασία μικρογονιμοποίησης (ICSI).
Πιπέτα συγκράτησης αριστερά και πιπέτα ένεσης δεξιά (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



Εικ. 137Β: Διαδικασία μικρογονιμοποίησης (ICSI).
Διακρίνεται το ώριμο ωάριο με το πρώτο πολικό σωμάτιο (στο πάνω μέρος της φωτογραφίας). Η πιπέτα ένεσης που περιέχει το σπερματοζωάριο, έχει διαπεράσει τη διαφανή ζώνη και θα τρυπήσει την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου.
Μετά την έγχυση το σπερματοζωάριο θα παραμείνει στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Τι γίνεται μετά

Μετά την ένεση, τα ωάρια τοποθετούνται και πάλι στον επωαστικό κλίβανο, υπό τυπικές συνθήκες καλλιέργειας (Εικ. 131). Με τη μέθοδο αυτή είναι αδύνατον να υπάρξει πολυσπερμία, διότι η γονιμοποίηση ελέγχεται πλήρως και γίνεται εξ ορισμού με ένα μόνον σπερματοζωάριο. Το ποσοστό γονιμοποίησης είναι συνήθως υψηλό (μεγαλύτερο του 60%). Η πλήρης αποτυχία γονιμοποίησης είναι σπάνια και οφείλεται είτε στην αδυναμία των σπερματοζωαρίων να αποσυμπυκνώσουν τα χρωμοσώματά τους, είτε στην αδυναμία των ωαρίων να γονιμοποιηθούν (όπως λ.χ. ωάρια που προέρχονται από γυναίκες μεγάλης πλικίας). Η πιθανότητα καταστροφής των ωαρίων κατά την ίδια την ένεση είναι αμελητέα (λιγότερο από 2-3% σε έμπειρα χέρια). Τα ωάρια που έχουν «ανεχθεί» την ένεση διατηρούν φυσιολογική όψη (αυτό ελέγχεται λίγα λεπτά μετά την ολοκλήρωση των ενέσεων και όποιο ωάριο έχει ενδεχομένως καταστραφεί, απομονώνεται). Η μετέπειτα πορεία τους είναι ακριβώς η ίδια με την πορεία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (προπυρήνες-στάδιο του ζυγώτη, αυλάκωση σε 2, 4, 8, κ.λπ. βλαστομερίδια, επιλογή και εμβρυομεταφορά).

Ασφάλεια της ICSI

Κατά τη διαδικασία της μικρογονιμοποίησης, ένα ελάχιστο ποσοστό των ωαρίων υφίστανται βλάβες, παρά τις προφυλάξεις που λαμβάνουμε. Ωστόσο, τα ωάρια τα οποία έχουν «ανεχθεί» τη διαδικασία και διατηρούν κανονική όψη μερικά λεπτά μετά την ένεση, αναπτύσσονται φυσιολογικά. Αυτά που δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά απομονώνονται και δεν μεταφέρονται.

Πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες σε μεγάλες σειρές περιστατικών έδειξαν ότι το ποσοστό εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά που συνελίθιθσαν μετά από μικρογονιμοποίηση (ICSI) δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένο και προσδιορίζεται στο 2,7% περί-

που. Το ποσοστό αυτό βρέθηκε ότι είναι σχεδόν το ίδιο όταν η εγκυμοσύνη προέρχεται από κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση, ή ακόμη από φυσιολογική σύλληψη.

Δεδομένου ότι η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να έχει γενετικό υπόβαθρο, υπάρχει πιθανότητα οι πατέρες να μεταφέρουν την υπογονιμότητα στα άρρενα τέκνα τους. Αυτό σημαίνει ότι τα παιδιά αυτά είναι πιθανόν να χρειασθούν τη βούθεια των μεθόδων υποβοηθούμενης γονιμοποίησης (ICSI) όταν αποφασίσουν να γίνουν πατέρες. Αυτή η περίπτωση αφορά μία σπανιότατη περίπτωση αζωοσπερμίας που οφείλεται σε μικροελλείψεις του ανδρικού φυλετικού χρωμοσώματος Y, οπότε είναι πιθανόν η βλάβη να μεταφερθεί στα άρρενα τέκνα των ανδρών αυτών: όταν φθάσουν σε αναπαραγωγική ηλικία, τα αγόρια αυτά θα εμφανίσουν πιθανώς την ίδια αζωοσπερμία με τον πατέρα τους. Ωστόσο, σε μελέτες που έχουν ήδη γίνει, η άποψη των ανδρών αυτών είναι συντριπτικά υπέρ της εφαρμογής της μικρογονιμοποίησης, και όχι υπέρ της δωρεάς σπέρματος. Για τον λόγο αυτό συνιστάται ειδικός έλεγχος και γενετική συμβουλευτική στους άνδρες με σοβαρή ολιγοασθενοτερασπερμία ή αζωοσπερμία (αποφρακτική αζωοσπερμία με συγγενή απουσία του σπερματικού πόρου και πιθανή συνύπαρξη του μεταλλαγμένου γονιδίου της ινοκυστικής νόσου). Σε ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο, η έρευνα σχετικά με την ασφάλεια της ICSI συνεχίζεται.

Έλεγχος γονιμοποίησης

Το επόμενο πρωινό, δηλαδή μετά από 16-20 ώρες παραμονής των ωφρίων και σπερματοζωφρίων σε συνθήκες καλλιέργειας πραγματοποιείται ο έλεγχος της γονιμοποίησης. Ο εμβρυολόγος παρατηρεί στο μικροσκόπιο και καταγράφει πόσα ωάρια έχουν γονιμοποιηθεί φυσιολογικά, ενώ απομονώνει τα ανωμάλως γονιμοποιη-

θέντα (π.χ. πολυσπερμικά κ.λπ.). Το γονιμοποιημένο ωάριο βρίσκεται ήδη στο στάδιο του ζυγώτη: τα χρωμοσώματα του ωαρίου και εκείνα του σπερματοζωαρίου έχουν συμπυκνωθεί σε δύο προπυρήνες, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της ημέρας συγκλίνουν προς το κέντρο του ωαρίου και τελικώς συγχωνεύονται σε έναν (κανονικό και μοναδικό) πυρήνα (Εικ. 134). Έτσι σχηματίζεται το πρώτο κύτταρο του νέου οργανισμού, το οποίο αποκαλούμε «έμβρυο». Επισημαίνουμε ότι το έμβρυο έχει ακόμη το μέγεθος του ωαρίου (περίπου ένα δέκατο του χλιοστού). Η παρουσία δύο προπυρήνων και δύο πολικών σωμάτιών υποδολώνει ότι έχει επέλθει φυσιολογική γονιμοποίηση (Εικ. 138).

Η παρουσία περισσότερων των δύο προπυρήνων σημαίνει ότι το ωάριο γονιμοποιήθηκε από περισσότερα του ενός σπερματοζωάρια (τρεις προπυρήνες όταν έχουν διεισδύσει δύο σπερματοζωάρια, τέσσερις προπυρήνες για τρία σπερματοζωάρια, κ.ο.κ.), (βλ. Εικ. 51). Τα έμβρυα αυτά ονομάζονται πολυσπερμικά και προφανώς περιέχουν υπεράριθμα χρωμοσώματα. Τα πολυσπερμικά έμβρυα δεν πρέπει να μεταφερθούν στη μήτρα, αφού ενοχοποιού-



Εικ. 138:

Φυσιολογική γονιμοποίηση.
Διακρίνονται καθαρά οι
δύο προπυρήνες και δυσχε-
ρώς τα δύο πολικά σωμάτια.
Αρκετά σπερματοζωάρια είναι
προσκολλημένα στη διαφανή
ζώνη (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

νται για παθολογικές κυνίσεις (αποβολές, μύλη κύπον, μη βιώσιμη κύπον). Το ποσοστό πολυσπερμίας είναι μικρό (περίπου 3-5% των ωαρίων).

Συνήθως, το φυσιολογικό ποσοστό γονιμοποίησης στο εργαστήριο κυμαίνεται από 50% έως και 100%. Αυτό το ποσοστό εξαρτάται:

- Από την ποιότητα των ωαρίων και τον βαθμό ωριμότητάς τους (τα ανώριμα και τα υπερώριμα ωάρια σπανίως γονιμοποιούνται).
- Από τη γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος (τα σπέρματα-ζωάρια με ιδιαίτερα ασθενική κινητικότητα δεν κατορθώνουν να διεισδύουν στα ωάρια).
- Από τις εργαστηριακές συνθήκες καλλιέργειας (σύσταση του καλλιεργητικού μέσου, σταθερότητα της θερμοκρασίας σε σχέση με τους 37°C) κ.ο.κ.

Υπενθυμίζεται ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση, εκτός της θεραπείας της υπογονιμότητας, έχει και διαγνωστική αξία. Αποτελεί δηλαδή μία πρώτη, σαφή ένδειξη ότι τα ωάρια και τα σπέρματα-ζωάρια του συγκεκριμένου ζευγαριού μπορούν να συνενωθούν. Σε ορισμένες περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητος, ανακαλύπτουμε μία πιθανή αιτία του προβλήματος και συλλέγουμε ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες: εάν λ.χ. τα σπέρματα-ζωάρια δεν προσκολλώνται στο ωάριο (εάν δεν έχουν την ικανότητα να «σφρωθούν» στη διαφανή ζώνη), ή εάν η κινητικότητα τους εκμπιδενίζεται μετά από μερικές ώρες καλλιέργειας, η γονιμοποίηση είναι προφανώς αδύνατη. Οι εργαστηριακές συνθήκες ελέγχονται συνεχώς και τα υλικά που χροιμοποιούνται είναι τυποποιημένα, ώστε να περιορίζεται στο ελάχιστο η επίδρασή τους στη γονιμοποίηση. Το ποσοστό γονιμοποίησης δεν αποτελεί ένδειξη της ποιότητας των εμβρύων που θα προκύψουν. Τα έμβρυα είναι στην πραγματικότητα αυτοδύναμα, και συχνά επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη από ένα μοναδικό έμβρυο. Κατά συνέπεια, το ενδεχομένως περιορισμένο ποσοστό γονιμοποίησης δεν πρέπει να προκαλεί ανησυχίες για την έκβαση της προσπάθειας.

Τα φυσιολογικά έμβρυα τοποθετούνται και πάλι σε συνθήκες καλλιέργειας και αρχίζουν να αναπτύσσονται.

Σε όλο το διάστημα παραμονής τους στο εργαστήριο (συνήθως για 2 ή 3 ημέρες) ελέγχεται περιοδικά η ομαλή εξέλιξη τους.

Πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

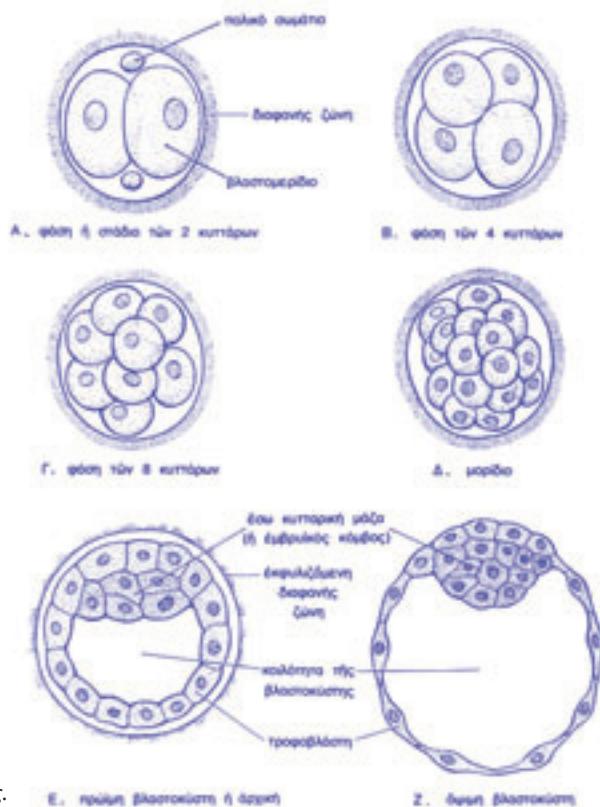
Αυλάκωση

Η ανάπτυξη αρχίζει μερικές ώρες μετά τη δημιουργία του ζυγώτη. Ο ζυγώτης διαιρείται (μιτωτικά) σε δύο θυγατρικά κύτταρα που ονομάζονται βλαστομερίδια. Οι επόμενες διαιρέσεις ακολουθούν γρήγορα σχηματίζοντας μικρότερα βλαστομερίδια: η διεργασία αυτή ονομάζεται αυλάκωση.

Το δεύτερο πρωίνο μετά την ωληψία της αυλάκωσης του ζυγώτη έχει αρχίσει και τα έμβρυα έχουν ήδη επιτελέσει δύο κυτταρικές διαιρέσεις. Κατά κανόνα, το ποσοστό αυλάκωσης του ζυγώτη υπερβαίνει το 95%. Τυπικά, η πρώτη διαίρεση επέρχεται περίπου 16 ώρες μετά τη γονιμοποίηση και το έμβρυο απαρτίζεται πλέον από 2 κύτταρα (τα βλαστομερίδια). Η δεύτερη διαίρεση επέρχεται περίπου 12 ώρες αργότερα (το έμβρυο απαρτίζεται από 4 βλαστομερίδια) και οι διαιρέσεις συνεχίζονται με αυξανόμενο ρυθμό. Στο στάδιο των 4 προς 8 κυττάρων ενεργοποιούνται τα γονίδια του εμβρύου και αρχίζουν να παράγονται οι ειδικές του πρωτεΐνες (θεωρείται ότι οι δύο πρώτες αυλακωτικές διαιρέσεις είναι παθητικές). Τα επόμενα στάδια ανάπτυξης είναι το στάδιο του μοριδίου (περίπου 16-32 κύτταρα) και το στάδιο της βλαστοκύττης (Εικ. 139).

Η ορθή αυλάκωση αποτελεί και ένα θεμελιώδες κριτήριο της ποιότητας των εμβρύων: ο αριθμός και η γενική μορφολογία των βλαστομεριδίων, η ύπαρξη θρυμματισμού, η μορφολογία και η ταχύτητα συγχώνευσης των προπυρήνων, καθώς και η συγχρονι-

σμένη διαίρεση, αποτελούν σημαντικά στοιχεία για την αξιολόγηση των εμβρύων την ημέρα της εμβρυομεταφοράς και έχουν άμεση σχέση με το στατιστικό αποτέλεσμα επιτυχίας κυνήσεως. Έτσι έμβρυα που έχουν διαιρεθεί με καθυστέρηση (π.χ. στάδιο δύο κυττάρων στις 48 ώρες καλλιέργειας) θεωρούνται λιγότερο «καλά» από έμβρυα που έχουν ήδη αρχίσει τη δεύτερη διαίρεση (στάδιο 4 κυττάρων) κατά την ίδια χρονική στιγμή. Αυτό δεν



Εικ. 139:
Τα στάδια
της αυλάκωσης
του ζυγώτη μέχρι
το σχηματισμό
της βλαστοκύτητης.

σημαίνει ότι τα «αργοπορημένα» έμβρυα δεν έχουν μέλλον, ή ότι μόνον τα «πρωτοπόρα» έμβρυα είναι ικανά να εμφυτευθούν.

Καλλιέργεια βλαστοκύστεων

Με τον όρο βλαστοκύστη περιγράφεται ένα συγκεκριμένο στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου, μετά από 5-6 ημέρες καλλιέργειας.

Η ώριμη βλαστοκύστη χαρακτηρίζεται από τη διόγκωσή της, τη λέπτυνση της διαφανούς ζώνης και τη συσσώρευση υγρού μεταξύ των κυττάρων: σχηματίζεται έτσι μια κοιλότητα (βλαστοκήλη). Στο στάδιο αυτό το έμβρυο αποτελείται από 60-120 κύτταρα, τα οποία σχηματίζουν δύο διακριτές ομάδες. Μία εξωτερική στοιβάδα κυττάρων, την έξω κυτταρική μάζα (η τροφοβλάστη) από την οποία θα σχηματισθεί ο πλακούντας, και μία έσω κυτταρική μάζα (η εμβρυοβλάστη) από την οποία θα σχηματισθεί το κυρίως έμβρυο (Εικ. 140).

Το επόμενο στάδιο είναι η εκκόλαψη της βλαστοκύστης από τη διαφανή ζώνη. Αυτό καθίσταται δυνατόν μέσω της συντονισμένης πίεσης που ασκείται στην ολοένα λεπτυνόμενη διαφανή ζώνη από τη διόγκωση του εμβρύου και της προοδευτικής διάβρωσής της από ένζυμα. Το αποτέλεσμα είναι ότι η διαφανής ζώνη ρίγγυσται και από την οπίνη της βλαστοκύστης εκκολάπτεται, μέχρις ότου αποκολληθεί πλήρως (βλ. Εικ. 60, 61). Θεωρείται ότι η εκκόλαψη συνιστά και έναν πιθανό μηχανισμό διδυμοποίησης: εάν το έμβρυο διαχωρισθεί σε δύο ημι-έμβρυα κατά την εκκόλαψη, είναι δυνατόν αυτά να αναπληρώσουν τα «χαμένα» τους κύτταρα και να αναπτυχθούν σε δύο γενετικώς όμοιους, αλλά χωριστούς οργανισμούς (όμοια ή μονωογενή δίδυμα τέκνα, που έχουν υποχρεωτικά το ίδιο φύλο και αποτελούν το ένα «γενετικό κλώνο» του άλλου).

Η διαδικασία της εμβρυομεταφοράς βλαστοκύστεων (5^η ή 6^η ημέρα μετά την ωληψία) είναι όμοια με εκείνη της 2^{ης} και 3^{ης} ημέρας, που περιγράφεται παρακάτω, με μοναδική διαφορά τον



Α. Στάδιο 2 κυττάρων.



Β. Στάδιο 4 κυττάρων.



Γ. Στάδιο 8 κυττάρων.



Δ. Μορίδιο.

Ε. Πρώιμη βλαστοκύστη
(Προβλαστοκύστη).Ζ. Όψιμη ή διογκωμένη
βλαστοκύστη.

Εικ. 140: Η αυλάκωση του ζυγότη μέχρι τον σχηματισμό της βλαστοκύστης (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

αριθμό των μεταφερομένων εμβρύων. Μεταφέρονται δηλαδή μέχρι 3 έμβρυα 2nd ή 3rd ημέρας, αλλά μόνον μία ή σπανιότατα δύο, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, βλαστοκύστεις.

Γιατί οι βλαστοκύστεις δεν προτείνονται ως πρακτική ρουτίνας; Θεωρητικά, η ανάπτυξη βλαστοκύστης είναι δείγμα ομαλής εξέλιξης του κάθε εμβρύου. Επίσης, έχει τεκμηριωθεί ότι τα έμβρυα που φθάνουν στο στάδιο της εκκολαπτόμενης βλαστοκύστης έχουν περίπου διπλάσια πιθανότητα να εμφυτευθούν. Ωστόσο, είναι επίσης τεκμηριωμένο ότι, με τις σημερινές δυνατότητες της τεχνολογίας στον τομέα της παρασκευής των ειδικών καλλιεργητικών μέσων, στο στάδιο αυτό θα φθάσουν περίπου τα μισά έμβρυα στην καλύτερη περίπτωση (το ποσοστό αυτό υπολογίζεται περίπου στο 20-40% των εμβρύων που γονιμοποιήθηκαν). Αυτό μπορεί να οφείλεται, είτε στη διαφορετική δυναμική ανάπτυξης των εμβρύων, είτε στα καλλιεργητικά μέσα. Τα σημερινά μέσα, παρ' ότι είναι ειδικώς παρασκευασμένα για καλλιέργεια βλαστοκύστεων, δεν επαρκούν για να υποστηρίζουν απόλυτα τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες (διατροφή-απέκκριση) του εμβρύου στο στάδιο της βλαστοκύστης. Αντίθετα, τα καλλιεργητικά μέσα που είναι σχεδιασμένα για την καλλιέργεια εμβρύων, επί δύο έως τρεις ημέρες, καλύπτουν άριστα τις μεταβολικές ανάγκες του εμβρύου από τη γονιμοποίηση μέχρι και του σταδίου των 8 κυττάρων. Επομένως, αν ένα έμβρυο δε φθάσει σε βλαστοκύστη δεν είναι δυνατόν να γνωρίζουμε απόλυτα τον λόγο. Δεν έφθασε γιατί δεν είχε δυναμική, ή γιατί του στέρησαν τη δυναμική ανάπτυξης οι συνθήκες καλλιέργειας; Αυτοί είναι οι λόγοι που η καλλιέργεια και η εμβρυομεταφορά βλαστοκύστεων έχουν συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογών.

Σε καλά οργανωμένες Μονάδες υπάρχει επιτυχές πρόγραμμα καλλιέργειας και εμβρυομεταφοράς βλαστοκύστεων σε συγκεκριμέ-

νες, αποδεκτές διεθνώς, ενδείξεις. Παραδείγματα τέτοιων ενδείξεων αποτελούν η αποτυχία προηγούμενων προσπαθειών χωρίς προφανές αίτιο, η ανάγκη αποφυγής πολυδύμων κυνίσεων από μεταφορά περισσοτέρων του ενός εμβρύου, η ανάγκη για χρονική άνεση προκειμένου τα έμβρυα να υποβληθούν σε προεμφυτευτική γενετική διάγνωση κ.ά. Όσες υπεράριθμες βλαστοκύστεις προκύψουν από την καλλιέργεια αυτή είναι δυνατόν να κρυοσυντηρηθούν και να χρησιμοποιηθούν σε επόμενο κύκλο.

Αξιολόγηση και επιλογή των εμβρύων

Η επίτευξη εγκυμοσύνης εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τον αριθμό και την ποιότητα των εμβρύων που θα μεταφερθούν στην κοιλότητα της μήτρας. Επομένως, χρειάζεται να κατατάξουμε τα έμβρυα καθώς αναπτύσσονται και να επιλέξουμε εκείνα που συγκεντρώνουν τα περισσότερα ποιοτικά χαρακτηριστικά αμέσως πριν την εμβρυομεταφορά.

Η αξιολόγηση των εμβρύων πριν την εμβρυομεταφορά είναι απαραίτητη και γίνεται βάσει δύο παραμέτρων: αφ' ενός της αυλάκωσης (διαιρεσης) και αφ' ετέρου της μορφολογικής εμφάνισης των εμβρύων.

Διαιρέση: τη δεύτερη ημέρα μετά την ωοληψία τα έμβρυα θα πρέπει να έχουν διαιρεθεί σε 2-4 βλαστομερίδια (Εικ. 141). Καλύτερα θεωρούνται τα έμβρυα των 4 κυττάρων, ενώ αυτά των 2 κυττάρων θεωρούνται «αργά αναπτυσσόμενα» έμβρυα. Την τρίτη ημέρα καλλιέργειας, τα έμβρυα πρέπει να έχουν διαιρεθεί σε 5-8 κύτταρα. Καλύτερα θεωρούνται τα έμβρυα με 8 βλαστομερίδια και οριακά αυτά των 5 κυττάρων.

Μορφολογία: Τα έμβρυα κατατάσσονται σε τέσσερις κατηγορίες (grade I-IV) με βάση το σχήμα των βλαστομεριδίων και την έλλειψη ή παρουσία θρυμματισμού. Στην κατηγορία I (grade I) κατατάσσονται



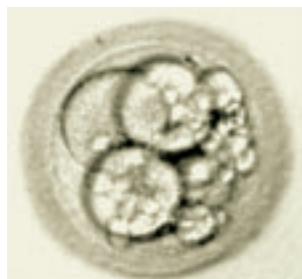
Α. Έμβρυο 4 κυττάρων
Grade I.



Β. Έμβρυο 4 κυττάρων
Grade I-II.



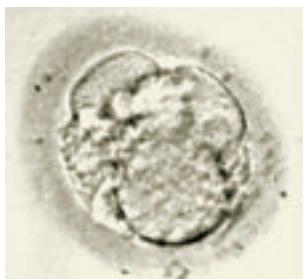
Γ. Έμβρυο 4 κυττάρων
Grade II.



Δ. Έμβρυο 4 κυττάρων
Grade II-III.



Ε. Έμβρυο 4 κυττάρων
Grade III.



Ζ. Έμβρυο 4 κυττάρων
Grade III-IV.



Η. Έμβρυο με έντονο
θρυμματισμό που δεν επιτρέπει
την εκτίμηση του αριθμού των
κυττάρων Grade IV.

Εικ. 141: Αξιολόγηση εμβρύων 4 κυττάρων. Στις εικόνες απεικονίζονται έμβρυα Grade I έως Grade IV, όπως τα αξιολογούν οι εμβρυολόγοι (Α, Β, Γ, Δ, Ε, Ζ, Η), (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

έμβρυα χωρίς θρυμματισμό, με κανονικό σχήμα (σφαιρικό ή ελλειψοειδές) και ομοιομορφία των βλαστομεριδίων. Αντιθέτως, η κατηγορία IV (grade IV) περιλαμβάνει τα έμβρυα με έντονο θρυμματισμό, ανισομεγέθη και κατεστραφμένα βλαστομερίδια, ή βλαστομερίδια με ανώμαλο σχήμα, πολλαπλούς πυρήνες κ.λπ., ενώ ενδιάμεσα (κατηγορίες II και III) κατατάσσονται τα υπόλοιπα έμβρυα (Εικ. 141). Τα αργοπορούντα έμβρυα, όπως και εκείνα με πολύ μεγάλο ποσοστό θρυμματισμού έχουν σημαντικά μειωμένες πιθανότητες επιτυχίας κυνίσεως. Ιδιαίτερα έμβρυα για εμβρυομεταφορά στις 48 ώρες μετά την ωοληψία θεωρούνται τα έμβρυα με 4 κύτταρα κατηγορίας I-II (Εικ. 141 A, B, Γ). Αντίστοιχα στις 72 ώρες μετά την ωοληψία ιδιαίτερα θεωρούνται τα έμβρυα 8 κυττάρων κατηγορίας I-II.

Υποβοηθούμενη εκκόλαψη

Όπως προανεφέρθη, η εγκατάσταση του εμβρύου στο ενδομήτριο συμβαίνει μερικές ημέρες μετά τη γονιμοποίηση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το έμβρυο πρέπει να διαβρώσει «εκ των ένδον» τη διαφανή ζώνη, με αποτέλεσμα αυτή να λεπτύνει και το έμβρυο να εκκολαφθεί, ώστε να προσκολληθεί στο ενδομήτριο για να εγκατασταθεί (εμφύτευση). Εάν η ζώνη είναι ήδη παχύτερη του φυσιολογικού, ή εάν έχει σκληρύνει λόγω της παρατεταμένης καλλιέργειας, ή λόγω της κατάψυξης και κρυοσυντήρησης, η εκκόλαψη θεωρητικά παρεμποδίζεται. Επομένως, κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση, ο εμβρυολόγος είναι δυνατόν να διευκολύνει την εκκόλαψη του εμβρύου, ανοίγοντας μια οπή στη διαφανή ζώνη (είτε με χημική διάβρωσή της, είτε μέσω ειδικού laser προσαρμοσμένου στο μικροσκόπιο), πριν τα έμβρυα μεταφερθούν στην κοιλότητα της μήτρας.

Ο αρχικός ενθουσιασμός για την συνεισφορά της συγκεκριμένης τεχνικής στην εμφύτευση μετέπεισε σε σκεπτικισμό από τους περισσότερους εμβρυολόγους διεθνώς. Σήμερα, ενδείξεις για την

εφαρμογή της υποβοηθούμενης εκκόλαψης αποτελούν η σκληρή ή πάχεια διαφανής ζώνη των ωαρίων, οι πολλές ανεπιτυχείς προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης, η ηλικία της ασθενούς (άνω των 40 ετών) και η υψηλή βασική τιμή της FSH (μεγαλύτερη βιολογική ηλικία των ωθητικών).

Εμβρυομεταφορά

Τι είναι και πώς γίνεται

Είναι η διαδικασία μεταφοράς των εμβρύων στην κοιλότητα της μήτρας. Η εμβρυομεταφορά είναι ανώδυνη, δεν απαιτεί αναλγοσία και διαρκεί περίπου δέκα λεπτά συνολικά. Η πράξη αυτή γίνεται συνήθως 48 ή 72 ώρες μετά την ωληψία (δεύτερη ή τρίτη ημέρα καλλιέργειας). Εάν τα έμβρυα έχουν καλλιεργηθεί μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης, η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται την πέμπτη ή έκτη ημέρα. Ο εμβρυολόγος επιλέγει τα «καλύτερα» έμβρυα, σύμφωνα με τα παραπάνω μορφολογικά κριτήρια (αριθμός, σχήμα και γενική όψη των βλαστομεριδίων στο μικροσκόπιο) αφού έχει αποφασισθεί ο αριθμός εμβρύων που θα μεταφερθούν (Εικ. 142).

Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται μέσω ενός ειδικού λεπτού



Εικ. 142: Τρία έμβρυα που έχουν επιλεγεί να μεταφερθούν στην κοιλότητα της μήτρας την τρίτη ημέρα μετά την ωληψία.
Η ποιότητά τους κρίνεται ικανοποιητική (διαίρεση, μορφολογία, απουσία θρυμματισμού),
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

εύκαμπτου ατραυματικού καθετήρα. Αφού αποκαλυφθεί ο τράχηλος της μήτρας και πλυθεί προσεκτικά ο κόλπος, αναφροφάται προσεκτικά η βλέννα. Ο εμβρυολόγος αναφροφά τα έμβρυα στον καθετήρα, μέσα σε ελάχιστο όγκο καλλιεργητικού μέσου, με τη βούνθεια ειδικής σύριγγας. Ο γυναικολόγος εισάγει τον καθετήρα, δια μέσου του τραχίλου, στην κοιλότητα της μήτρας, όπου και εναποθέτει τα έμβρυα, υπό κοιλιακή υπερηχογραφική καθοδήγηση. Η έγχυση του καλλιεργητικού μέσου που περιέχει τα έμβρυα γίνεται αργά με εξαιρετικά ήπιες, λεπτές ατραυματικές κινήσεις. Με την ανάλογη προσοχή γίνεται και η απόσυρση του καθετήρα. Ο καθετήρας επιστρέφεται στο εργαστήριο για έλεγχο, ώστε ο εμβρυολόγος να βεβαιωθεί ότι μεταφέρθηκαν όλα τα έμβρυα. Είναι μια από τις πιο σημαντικές στιγμές της προσπάθειας, γι' αυτό και η πλήρης πρεμία της γυναίκας έχει καθοριστική σημασία. Από την ομάδα απαιτείται αυτοσυγκέντρωση, ταχύτητα και ακρίβεια κινήσεων (διότι τα έμβρυα είναι εξαιρετικά ευάλωτα όσο παραμένουν στον καθετήρα) και εμπειρία.

Η σωστή εμβρυομεταφορά ολοκληρώνει και σφραγίζει την καλή πορεία της προσπάθειας. Μερικές φορές χορηγείται στη γυναίκα, λίγη ώρα νωρίτερα, ένα αγχολυτικό χάπι, εάν αυτό κριθεί αναγκαίο. Μετά την εμβρυομεταφορά συνηθίζεται η γυναίκα να παραμένει κλινήρης για μία ώρα περίπου, αν και αυτή η πρακτική αμφισβητείται από διάφορες μελέτες.

Πόσα έμβρυα θα μεταφερθούν

Μια σημαντική απόφαση που πρέπει να ληφθεί από κοινού με το ζευγάρι, αφορά στον αριθμό των εμβρύων που θα μεταφερθούν στη μήτρα. Ο νόμος ορίζει πως ο αριθμός αυτός δεν πρέπει να υπερβαίνει τα τρία για γυναίκες κάτω των 40 ετών και τα τέσσερα για γυναίκες άνω των 40. Οι παράγοντες που οφείλει να λάβει κανείς υπόψη του, προκειμένου να πάρει την καλύτερη δυνατή απόφαση, είναι η ποιότητα

των εμβρύων, η πλικία της γυναίκας και το ιστορικό της (Εικ. 142).

Η επιλογή του κατάλληλου αριθμού πρέπει να ισορροπεί ανάμεσα στην αύξηση των πιθανοτήτων εγκυμοσύνης, που συνίθωσι προκύπτει αυξάνοντας τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων και στη μείωση της πιθανότητας πολύδυμης κύποσης που επιτυγχάνεται ελαττώνοντας τον αριθμό αυτόν.

Η πρόταση για τον αριθμό των εμβρύων που θα μεταφερθούν γίνεται από το επιστημονικό προσωπικό της Μονάδας (ιατρούς και εμβρυολόγους) και οφείλει να είναι λεπτομερής, σαφής και τεκμηριωμένη. Η τελική απόφαση λαμβάνεται σε συνεργασία με το ζευγάρι, που πρέπει να σταθμίσει τα οφέλη έναντι των κινδύνων.

Γιατί μεταφέρονται στη μήτρα περισσότερα του ενός έμβρυα

Ο λόγος για τον οποίο μεταφέρονται περισσότερα του ενός έμβρυα δεν αποοκοπεί βεβαίως στην επίτευξη πολύδυμης κυνίσεως. Στόχος είναι η επίτευξη μονίμους κυνίσεως με μεταφορά στη μήτρα ενός υψηλής ποιότητας, χρωμοσωματικά ομαλού εμβρύου.

Δυστυχώς, με βάση τη μέχρι σήμερα διεθνώς συσσωρευμένη γνώση, κατά την ημέρα της εμβρυομεταφοράς δεν γνωρίζουμε ούτε τη δυναμική του εμβρύου για περαιτέρω ανάπτυξη, ούτε τη χρωμοσωματική του σύσταση. Επίσης έχει υποστηριχθεί από ορισμένους ερευνητές ότι ο άνθρωπος είναι υπογόνιμο ον με μπνιαίο ποσοστό γονιμότητας 20%, σε σχέση με τους μπαμπουίνους (ΜΠΓ = 80%) και τα κουνέλια (ΜΠΓ = 90%), διότι τα ανθρώπινα ωάρια εμφανίζουν μεγάλο ποσοστό χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Υποστηρίζεται ότι τα προεμφυτευτικά έμβρυα φέρουν χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε ποσοστό 50% και είτε δεν εμφυτεύονται καθόλου, είτε αποβάλλονται στις πρώτες ημέρες μετά την εμφύτευση. Ο οργανισμός πιθανόν διαθέτει σύστημα που αποκλείει στο μεγαλύτερο ποσοστό τη συνέχιση κυνίσεως με ανώμαλα έμβρυα.

Το ποσοστό των χρωμοσωματικών ανωμαλιών αυξάνεται με την πρόοδο της πλικίας. Για παράδειγμα η γυναίκα πλικίας 35 ετών έχει στατι-

στική πιθανότητα περίπου 1/280 για γέννηση παιδιού με τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), ενώ η γυναίκα 45 ετών έχει αντίστοιχη στατιστική πιθανότητα περίπου 1/30. Αυτό ισχύει για μια μόνο χρωμοσωματική ανωμαλία. Δεν είναι γνωστό το ποσοστό για το σύνολο των χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Σύγχρονες μελέτες προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου σε γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών έδειξαν ότι το ποσοστό των χρωμοσωματικών ανωμαλιών φθάνει το 60-90%. Αυτός είναι συνεπώς ένας από τους λόγους, για τους οποίους γυναίκες πλικίας άνω των 40 ετών έχουν χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας κυνήσεων. Ο δεύτερος λόγος έγκειται στο ότι ο αριθμός των διαθέσιμων ωσθυλακών σε γυναίκες μεγαλύτερης πλικίας είναι ουτώς ή άλλως μειωμένος.

Με βάση τα ανωτέρω εξηγείται η θέση για μεταφορά περισσότερων εμβρύων στην κοιλότητα της μήτρας ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες πλικίες. Στόχος είναι η επιτυχία βιώσιμης κύποσης, μονήρους κατά το δυνατόν, για το ζευγάρι που υπεβλήθη στην προσπάθεια. Η πολύδυμη κύποση θεωρείται πλέον παρενέργεια της αγωγής και τα τελευταία χρόνια η τάση για μεταφορά ενός μόνον εμβρύου αποκτά διεθνώς ολοένα και περισσότερους υποστηρικτές.

Τι πρέπει να προσέξω τις επόμενες ημέρες

Μαζί με τις οδηγίες για τα φάρμακα (συνήθως χάπια ή κρέμα προγεστερόνης), θα οας δοθεί και μια φωτογραφία των εμβρύων που μεταφέρθηκαν στη μήτρα σας. Συνήθως το πρώτο τεστ κυνήσεως γίνεται 13 ημέρες αργότερα (αιμοληψία για προσδιορισμό επιπέδων β-χοριακής γοναδοτροπίνης).

Η εμφύτευση των εμβρύων στο ενδομήτριο επέρχεται 4-5 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά της 2nd ή 3rd ημέρας και 1-2 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά βλαστοκύστης. Έτοι, αυτές τις πρώτες ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά, καλό είναι να αποφεύγεται η σωματική κόπωση, η ψυχική ένταση καθώς και η οεξουαλική επαρφή. Η αποχή από την εργασία δεν είναι απαραίτητη, υπό την προϋπόθεση ότι δεν είναι κουραστική. Οι διατροφικές συνήθειες παραμένουν οι ίδιες.



Εικ. 143: Ηλεκτρονικό μηχάνημα προοδευτικής κατάψυξης. Από ένα κάνιστρο με ειδικό μηχανισμό τροφοδοτείται με υγρό άζωτο το μηχάνημα της κατάψυξης (αρχείο ΕΥΤΟΝΙΑΣ).

Κρυοσυντήρηση

Τι είναι η κρυοσυντήρηση

Κρυοσυντήρηση ονομάζεται η διατήρηση κυπτάρων (π.χ. γαμετών), ιστών (π.χ. εμβρύων, τεμαχίων όρχεως ή ωοθήκης) ή ακόμη και ακατέργαστου βιολογικού υλικού (π.χ. σπέρματος) σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία, με σκοπό τη χρήση τους σε μεταγενέστερη χρονική στιγμή.

Στη θερμοκρασία των -196°C ο μεταβολισμός διακόπτεται σχεδόν απολύτως, με αποτέλεσμα οι αλλοιώσεις να είναι μπδαμινές. Τέτοιες θερμοκρασίες είναι αδύνατον να επιτευχθούν με οποιουδήποτε τύπου πλεκτρικό ψυγείο, υπερκαταψύκτες κ.λπ. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα αέρια, σε υγροποιημένη μορφή, βρίσκονται από μόνα τους σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες. Το αέριο που χρησιμοποιείται ευρύτατα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αλλά και σε άλλες βιολογικές και ιατρικές εφαρμογές, είναι το υγρό άζωτο (N_2). Το άζωτο είναι αδρανές μόριο (δεν προκαλεί χημικές αντιδράσεις) και επομένως δεν βλάπτει τα βιολογικά δείγματα (Εικ. 143).

Η πρώτη επιτυχής γονιμοποίηση μετά από κρυοσυντήρηση σπέρματος (σε βατράχους) το 1945, θεωρείται ότι υπήρξε η αρχή της σύγχρονης κρυοβιολογίας. Οι πρώτες τράπεζες σπέρματος για κτηνοτροφική εφαρμογή λειτούργησαν το 1949. Οι πρώτες επιτυχείς σπερματεγχύσεις στον άνθρωπο μετά από κρυοσυντήρηση σπέρματος αναφέρθηκαν το 1953 (συντήρηση σε ξηρό πάγο,

δηλαδή στερεοποιημένο CO₂ θερμοκρασίας -70°C) και το 1964 σε υγρό άζωτο. Η κρυοσυντήρηση εμβρύων εφαρμόσθηκε για πρώτη φορά με επιτυχία σε πειραματόζωα το 1972 και στον άνθρωπο το 1984.

Σήμερα, η κρυοσυντήρηση είναι μέθοδος ρουτίνας, που επιτρέπει τη διατήρηση των γαμετών και των εμβρύων για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (μια πενταετία ή και περισσότερο).

Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Γιατί γίνεται

Κατά την προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης, συνηθέστερα στα νέα ζευγάρια, συχνά προκύπτει μεγάλος αριθμός εμβρύων. Επιλέγεται για εμβρυομεταφορά ένας περιορισμένος αριθμός από έμβρυα της καλύτερης ποιότητας, αλλά δεν είναι σπάνιο να υπάρχουν ακόμη αρκετά έμβρυα καλής ποιότητας. Τα έμβρυα αυτά είναι δυνατόν να καταψυχθούν και να διατηρηθούν, ώστε να μεταφερθούν στη μήτρα αργότερα. Η βαθιά κατάψυξη και κρυοσυντήρηση γίνεται σε ειδικούς χώρους του εμβρυολογικού εργαστηρίου με την κατάλληλη υποδομή. Απαιτείται: ένα ειδικό μηχάνημα που επιτρέπει την προοδευτική μείωση της θερμοκρασίας με προγραμματισμένο τρόπο, και αποθήκες Dewar (πρόκειται για μεγάλα δοχεία τύπου «θερμός», χωρητικότητας δεκάδων λίτρων).

Εκτός από έμβρυα, είναι δυνατόν να καταψυχθούν και να κρυοσυντηρηθούν: σπέρμα, ορχικός ιστός προερχόμενος από βιοφία όρχεως, τμήματα φλοιού της ωθήκης που περιέχουν αρχέγονα ωθητικά, κ.λπ.

Διαδικασία κατάψυξης-κρυοσυντήρησης εμβρύων

Πριν τη διαδικασία της καταψύξεως, τα έμβρυα τοποθετούνται σε ειδικά πλαστικά σωληνάρια (παγιέττες), τα οποία σφραγίζονται ερμηνικά μαζί με κρυοπροστατευτικά μέσα, τα οποία βοηθούν

ώστε τα έμβρυα να επιβιώσουν, διατηρώντας τα κύτταρά τους από το στρες της κατάψυξης και απόψυξης. Η κατάψυξη γίνεται με τη βούθεια ενός ειδικού μηχανήματος, με ενοωματωμένο πλεκτρονικό υπολογιστή. Η θερμοκρασία μειώνεται προοδευτικά μέχρι τους -196°C ακολουθώντας διάφορα πρωτόκολλα κατάψυξης (Εικ. 143). Τα πρωτόκολλα αυτά διαφέρουν όσον αφορά τον ρυθμό μείωσης της θερμοκρασίας και το χρονιμοποιούμενο κρυοπροστατευτικό μέσον. Τέλος, οι παγίεττες αποθηκεύονται σε ειδικά δοχεία υγρού αζώτου για κρυοσυντήρηση (Εικ. 143, 144).

Συνήθως οι παγίεττες περιέχουν 3-5 έμβρυα. Η κρυοσυντήρηση υπό τις συνθήκες αυτές μπορεί να παραταθεί για μεγάλο διάστημα. Τα έμβρυα είναι δυνατόν να καταψυχθούν στο στάδιο των προπυρήνων (1^η ημέρα μετά την ωοληψία), στα στάδια των 2-8 κυττάρων (2^η ή 3^η ημέρα μετά την ωοληψία) και στο στάδιο της βλαστοκύστης (5^η - 6^η ημέρα μετά την ωοληψία).

Τα δείγματα καταψύχονται με μια ειδική διαδικασία, που αποσκοπεί στην αποφυγή της δημιουργίας κρυστάλλων, και στη συνέχεια εμβαπτίζονται στο υγρό άζωτο, όπου παραμένουν πρακτικώς αναλλοίωτα. Το σύστημα συντήρησης σε υγροποιημένο άζωτο δεν απαιτεί την παροχή πλεκτρικού ρεύματος: η περιοδική αναπλήρωση της ποσότητας αζώτου που εξατμίζεται από τις αποθήκες-δοχεία αφκεί για να διατηρήσει τη χαμηλή θερμοκρασία. Η αναπλήρωση γίνεται κάθε 7 ή 15 ημέρες, ανάλογα με το μέγεθος του δοχείου.

Ποιες δυνατότητες παρέχει και ποιες οι πιθανότητες επιτυχίας κυνόσεων

Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων παρέχει στο ζευγάρι τη δυνατότητα να χρονιμοποιήσει τα κρυοσυντηρημένα έμβρυα για μια μελλοντική επιθυμητή κύποση, χωρίς να απαιτείται εκ νέου η φαρμακευτική διέγερση της λειτουργίας των ωοθηκών, η ωοληψία, η σπερμοληψία και το εργαστηριακό στάδιο της εξωσωματικής γονι-

μοποίησης, παρά μόνο παρακολούθηση και εμβρυομεταφορά. Τα έμβρυα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν η προσπάθεια του ζευγαριού έχει μεν επιτύχει, αλλά οι γονείς επιθυμούν να αποκτήσουν και ένα ακόμη παιδί. Στην αντίθετη περίπτωση, εάν η προσπάθεια έχει αποτύχει, τα έμβρυα μπορούν να αποψυχθούν και να μεταφερθούν στην κοιλότητα της μήτρας σε έναν επόμενο κύκλο. Τα ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων με κρυοσυντηρημένα έμβρυα είναι διεθνώς λίγο χαμηλότερα από εκείνα με νωπά έμβρυα.

Αυτό συμβαίνει για τους εξής λόγους: α) τα καλύτερης ποιότητας έμβρυα έχουν ήδη επιλεγεί και μεταφερθεί στην αρχική προσπάθεια και β) γιατί κατά την απόψυξη ενδέχεται να μην επιβιώσουν όλα τα έμβρυα ή να απωλέσουν κάποια από τα κύτταρά τους (βλαστομερίδια).

Στην περίπτωση της επιλεκτικής κατάψυξης (όπου κρυοσυντηρούνται μόνον έμβρυα κατηγορίας I ή II), τα ποσοστά κυνίσεων είναι υψηλότερα και τείνουν να προσεγγίσουν τα αντίστοιχα των νωπών έμβρυων.

Η επιβίωση έμβρυων μετά την απόψυξη

Τα έμβρυα δεν έχουν όλα την ίδια ικανότητα να αντεπεξέλθουν στον κύκλο κατάψυξης-απόψυξης. Κατά μέσον όρο, ένα ποσοστό της τάξης του 20-30% των κυττάρων τους καταστρέφονται κατά τη διαδικασία αυτή. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι τα έμβρυα που ανέχονται την κατάψυξη έχουν το ίδιο δυναμικό εμφύτευσης όπως και τα νωπά, και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφυτευθούν. Αυτό οφείλεται στο ότι η κατάψυξη επιβάλλει ένα είδος συμπλορωματικής «επιλογής» των καλυτέρων έμβρυων αλλά και στο ότι το παράθυρο εμφύτευσης είναι πιο συγκεκριμένο στους περισσότερους κύκλους έμβρυομεταφοράς κρυοσυντηρημένων έμβρυων, στους οποίους έχει χορηγηθεί ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για την κατάλληλη προετοιμασία του ενδομητρίου.

Αυτό που δεν αποκλείεται να συμβεί είναι ορισμένα έμβρυα να μην επιβιώσουν ή να απολέσουν κάποιο ή κάποια βλαστομερίδια κατά την απόψυξή τους. Ωστόσο, η απώλεια ενός, ή και δύο βλαστομεριδίων, δεν εμποδίζει την επιτυχή εμφύτευση του εμβρύου: τα κύτταρα στη φάση αυτή είναι ακόμη ολοδύναμα, δεν έχουν ακόμη διαφοροποιηθεί και το έμβρυο έχει τη δυνατότητα να αναπληρώσει τις απώλειες. Έχουν αναφερθεί κυνίσεις και υγιείς γεννήσεις έπειτα από μεταφορά εμβρύων 8 κυττάρων που είχαν απολέσει μέχρι και 7 βλαστομερίδια τους.

Επίσης, έχουν αναφερθεί γεννήσεις υγιών τέκνων έπειτα από πολλαπλή κρυοσυντήρηση, σε περιπτώσεις όπου έμβρυα τα οποία προέκυψαν από κατεψυγμένα τεμάχια ορχικού ιστού χρειάσθηκε να καταψυχθούν εκ νέου (ως υπεράριθμα). Τα παραδείγματα αυτά δείχνουν ότι η κρυοσυντήρηση ελάχιστα επηρεάζει τα χρωμοσώματα.

Διαδικασία και εμβρυομεταφορά

Η μεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων στη μάτρα προγραμματίζεται ώστε το «περιβάλλον» που θα υποδεχθεί το έμβρυο να είναι κατάλληλο. Ο σχεδιασμός αφορά την επιλογή της ιδανικής χρονικής περιόδου εμφύτευσης. Η προετοιμασία του ενδομητρίου γίνεται είτε στην πορεία ενός φυσικού κύκλου παρακολουθώντας την ωθυλακιορροή, είτε σε έναν φαρμακευτικά ελεγχόμενο κύκλο. Συνήθως τα έμβρυα αποφύχονται λίγες ώρες πριν την εμβρυομεταφορά (Εικ. 144).

Εκτιμάται αφ' ενός ο αριθμός των εμβρύων που επέζησαν μετά την απόψυξη και αφ' ετέρου ο αριθμός των κυττάρων που επιβίωσαν. Προσδιορίζεται η ποιότητα των εμβρύων και αποφασίζεται ο αριθμός εμβρύων που θα μεταφερθούν. Εάν κριθεί ότι ο αριθμός των εμβρύων είναι μικρός και η ποιότητά τους πτωχή αποφύχεται και επόμενη παγιέττα, αν υπάρχει, με τη σύμφωνη πάντα γνώμη του ζευγαριού, το οποίο ενημερώνεται καταλλήλως.



Εικ. 144: Διαδικασία απόψυξης εμβρύων. Η εμβρυολόγος ανασύρει από το κάνιστρο αζώτου την παγιέττα που περιέχει τα έμβρυα (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Ενδείξεις κρυοσυντήρησης εμβρύων

Η κρυοσυντήρηση εμβρύων παρέχει διάφορες δυνατότητες:

- Τη διατήρηση υπεράριθμων εμβρύων που προέκυψαν από μια προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Την αναβολή της εμβρυομεταφοράς σε ειδικές περιπτώσεις, όπου αυτό επιβάλλεται, (ανεπαρκής ανάπτυξη του ενδομητρίου σε έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, κίνδυνος ανάπτυξης απειλητικής μορφής του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, το οποίο μπορεί να επιδεινωθεί από την πιθανή εγκυμοσύνη).

- Την έμμεση διαφύλαξη του αναπαραγωγικού δυναμικού μιας γυναίκας που πρόκειται να υποβληθεί σε στειρωτική θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, αφαίρεση των ωθηκών κ.λπ.), αλλά, στην περίπτωση αυτή, απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υπάρχει ο σύντροφος που θα χορηγήσει το σπέρμα του για την εξωσωματική γονιμοποίηση των ωφίων της.

Η κρυοσυντήρηση συμπληρώνει τις άλλες μεθόδους Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και επιτρέπει τη σωρευτική αύξηση του ποσοστού επιτυχίας κυνίσεως ανά ωληνψία, αφού από μία ωληνψία είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν περισσότερες εμβρυομεταφορές σε διαφορετικούς χρόνους. Αυτό μειώνει την ορμονική επιβάρυνση του οργανισμού της συντρόφου και το συνολικό κόστος (φαρμακευτικής αγωγής, αμοιβή της Μονάδας) ανά τέκνο που γεννάται με εξωσωματική γονιμοποίηση.

Είναι ασφαλής η μέθοδος για την υγεία του παιδιού;

Η διαδικασία θεωρείται ασφαλής. Η συσσωρευμένη εμπειρία από την ανθρώπινη υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι μεγάλη. Σε διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες χιλιάδων κυνίσεων που επιτεύχθηκαν με κρυοσυντηρημένα έμβρυα δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση του ποσοστού συγγενών ανωμαλιών ή άλλων βλαβών στα τέκνα που έχουν γεννηθεί. Αντίστοιχες μελέτες υπάρχουν και σε περιπτώσεις χρήσης κατεψυγμένου σπέρματος δότου. Επομένως η κρυοσυντήρηση κρίνεται ασφαλής.

Ηθικά και δεοντολογικά θέματα

Οι ανησυχίες και οι αντιρρήσεις που εγείρονται από την εφαρμογή της κρυοσυντήρησης είναι κυρίως δεοντολογικής και ηθικής τάξης. Είναι αλήθεια ότι η κρυοσυντήρηση ισοδυναμεί με «προσωρινή αναστολή» της ζωής των εμβρύων: στο διάστημα αυτό, πολλά μπορεί να συμβούν στη ζωή των γονέων τους. Στη χώρα μας, ο νόμος 3089/02 ορίζει την πιθανή τύχη των εμβρύων σε περίπτωση που οι γονείς τους διαφωνούν ή αδυνατούν να συναι-

νέους για τη χρήση τους. Οι σύντροφοι υπογράφουν ένα ειδικό έντυπο συγκατάθεσης, προκειμένου τα υπεράριθμα έμβρυα της προσπάθειάς τους να καταψυχθούν. Στο έντυπο αυτό, καλούνται να δηλώσουν ποια επιθυμούν να είναι η τύχη των εμβρύων, όπως προβλέπει ο νόμος. Το νομικό πλαίσιο για τη λειτουργία των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (MIYA) και των Τραπεζών Κρυοσυντήρησης ορίζεται στον νόμο 3305/05 (ΦΕΚ Α-17, 27-1-2005). Με τον ίδιο νόμο ιδρύθηκε η Εθνική Αρχή ΙΥΑ (μια ανεξάρτητη διοικητική αρχή), η οποία άρχισε να λειτουργεί στις αρχές του 2006 και έχει επιφορτισθεί με τον έλεγχο και με την επίβλεψη της λειτουργίας των MIYA στην Ελλάδα, αλλά και με την εθνική καταγραφή των αποτελεσμάτων τους. Μία ακόμη αρμοδιότητα της Αρχής είναι να συντάξει και να προωθήσει ομοιόμορφα έντυπα συγκαταθέσεων σε όλες της MIYA της χώρας.

Υπάρχει πιθανότητα λάθους;

Τα έμβρυα καταψύχονται σε παγιέττες, οι οποίες σφραγίζονται ερμηνειακά με ένα ειδικό πώμα, πάνω στο οποίο αναγράφεται το ονοματεπώνυμο και ο εργαστηριακός κωδικός αριθμός της προσπάθειας: το πώμα αυτό δεν μπορεί να αφαιρεθεί, παρά μόνον κατά την απόψυξη. Κατά συνέπεια, είναι πρακτικά αδύνατον να γίνει λάθος.

Ο έλεγχος της αναγραφής του ονόματος στο πώμα και ο έλεγχος του ότι τα έμβρυα της παγιέττας αντιστοιχούν με το συγκεκριμένο πώμα είναι πάντοτε διπλός (από δύο διαφορετικούς εμβρυολόγους και σε δύο χρόνους), ώστε να αποκλείεται η πιθανότητα της εξ αρχής δημιουργίας σφάλματος.

Κρυοσυντήρηση σπέρματος

Το σπέρμα μπορεί να παραμείνει σε κρυοσυντήρηση θεωρητικά επ' αόριστον. Πρόσφατα αναφέρθηκε κύποση με σπέρμα κατεψυγμένο από 20ετίας.

Κατάψυξη σπέρματος προτείνεται:

- Σε περίπτωση κινδύνου απώλειας της αναπαραγωγικής ικανότητας στον άνδρα (όπως περιπτώσεις αφαίρεσης όρχεων για θεραπευτικούς σκοπούς, προγραμματιζόμενης χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας κ.λπ.).
- Σε περίπτωση απουσίας του συζύγου την ημέρα της ωληψίας ή της σπερματέγχυσης, για επαγγελματικούς λόγους (π.χ. ναυτικά ή στρατιωτικά επαγγέλματα).
- Σε χειρουργική λήψη σπέρματος, όταν υπάρχει περίσσεια, ώστε να αποφευχθεί νέα βιοψία σε πιθανή επόμενη προσπάθεια.
- Σε λήψη σπέρματος με πλεκτροδιέγερση (περίσσεια).
- Σε δυσκολία σπερμοληψίας για ψυχολογικούς λόγους.
- Σε προοδευτική πτώση των παραμέτρων του σπέρματος.
- Σε επιθυμητή στειροποίηση άνδρα με απολίνωση του σπερματικού πόρου.

Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Οι σημερινές εξελίξεις στην κατάψυξη ωαρίων είναι αρκετά ενθαρρυντικές ώστε πλέον να αποτελούν μια λύση που μπορεί να προταθεί υπό όρους στις ασθενείς που έχουν την ανάλογη ένδειξη. Αποκτήθηκε νέα εμπειρία διεθνώς στα πρωτόκολλα κατάψυξης, εξελίχθηκαν τα κρυοπροστατευτικά μέσα, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης και γονιμοποίησης των ωαρίων μετά την απόψυξη αυξήθηκαν και κυμαίνονται πλέον στα όρια του απόδεκτού.

Τα ποσοστά κυνίσεων είναι ικανοποιητικά, ενώ έχει προταθεί από ερευνητές η δημιουργία διεθνούς καταγραφέα κυνίσεων και υγείας των παιδιών που προέρχονται από κατεψυγμένα ωάρια.

Στο πρόσφατο παρελθόν, η κατάψυξη ωαρίων δεν είχε εφαρμογή στην καθημερινή πρακτική διότι τα ωάρια είναι ιδιαίτερα ευαίσθιτα στον κύκλο κατάψυξης-απόψυξης. Έτσι, προέκυπταν χαμηλά ποσοστά γονιμοποίησης και ασήμαντα έως μπδενικά ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων.

Η επιτυχής κατάψυξη ωαρίων υπόσχεται πολλές εφαρμογές. Σήμερα συνεχώς αυξάνεται ο αριθμός των νέων γυναικών που επιβιώνουν μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι θεραπείες αυτές συνδέονται σε σημαντικό βαθμό με πρόωρη εμμηνόπαυση. Μέχρι σήμερα, η μόνη αποδεκτή επιλογή τους ήταν η γονιμοποίηση των ωαρίων τους από το σπέρμα του συντρόφου και η κατάψυξη των εμβρύων, συνθήκη που δεν είναι πάντα εφικτή, ιδιαίτερα σε νεαρές πλικίες. Η εναλλακτική λύση γι' αυτές τις γυναικες είναι η κατάψυξη αγονιμοποίητων ωαρίων ή ωθητικού ιστού.

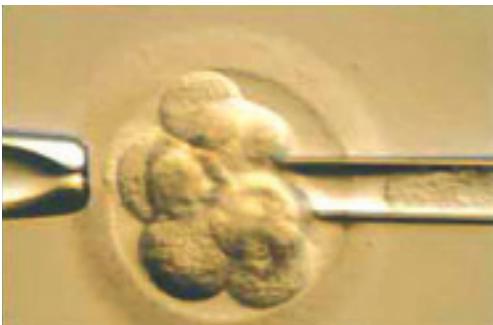
Οι Μονάδες που παρακολουθούν συνεχώς τις διεθνείς εξελίξεις εφαρμόζουν με φειδώ και αυτή τη μέθοδο, συμβουλεύοντας υπεύθυνα τις αιθενείς για τα οφέλη αλλά και τις επιφυλάξεις που διατυπώνονται.

Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση

Είναι μέθοδος που επιτρέπει την ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών του εμβρύου, όσο αυτό αναπτύσσεται σε ουνθήκες καλλιέργειας στο εργαστήριο. Αναζητούνται ουγκεκριμένες αριθμητικές ή δομικές χρωμοσωματικές βλάβες που είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση στο έμβρυο γνωστών, συγγενών και κληρονομικών νοσημάτων. Η μέθοδος επιτελείται σε δύο χρόνους: αρχικά, διανοίγεται με ειδικό laser (ή με χημική διάβρωση) μια οπή στη διαφανή ζώνη (όπως κατά την υποβοηθούμενη εκκόλαψη) και αφαιρούνται ένα ή δύο βλαστομερίδια (Εικ. 145). Η βιοφία αυτή γίνεται από τον εμβρυολόγο με τη βούθεια του βελτιωμένου ειδικού εξοπλισμού της μικρογονιμοποίησης και τα έμβρυα επανατοποθετούνται σε ουνθήκες καλλιέργειας. Στη συνέχεια, τα βλαστομερίδια που αφαιρέθηκαν αποστέλλονται για εξέταση σε εξειδικευμένο εργαστήριο γενετικής (η ανάλυση γίνεται με τη μέθοδο FISH ή με τη μέθοδο PCR). Εάν χρειάζεται να συγκριθούν συγκεκριμένα γονίδια των γονέων με γονίδια του εμβρύου, η διαδικασία περιλαμβάνει και αιμοληψία από τους δύο γονείς. Σημειώνεται ότι η τυποποίηση των γονιδίων των γονέων πρέπει να γίνει από το εργαστήριο γενετικής πολύ νωρίτερα για να είναι διαθέσιμη για σύγκριση την ημέρα της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης. Η απάντηση δίδεται κατά κανόνα σε μερικές ώρες, ή το πολύ την επομένη, προκειμένου να επιλεγούν τα έμβρυα που δεν φέρουν τη βλάβη (ή

οι υγιείς φορείς) και να πραγματοποιηθεί η εμβρυομεταφορά τους. Από πλευράς ασφαλείας, η βιοψία των εμβρύων στο στάδιο των 6-10 κυττάρων με αφαίρεση δύο βλαστομεριδίων δεν φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς την ανάπτυξη του εμβρύου ή το ποσοστό εγκυμοσύνης. Αντιθέτως, η βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστης δίδει χαμπλότερα ποσοστά κυνίσεων. Αν το παθολογικό γονίδιο βρίσκεται σε χρωμόσωμα που καθορίζει το φύλο, τότε για να αποκλεισθεί το νόσημα γίνεται επιλογή του φύλου στο έμβρυο. Ωστόσο, η διενέργεια της μεθόδου υπόκειται σε έλεγχο και έγκριση της Εθνικής Αρχής ΙΥΑ, υπό προϋποθέσεις που αναφέρονται στον νόμο 3305/05.

Παραδείγματα ασθενειών για τις οποίες, μπορεί να εφαρμοσθεί η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση είναι η β-μεσογειακή αναιμία, η κυστική ίνωση, το σύνδρομο Down, τα φυλοσύνδετα νοσήματα κ.ά. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση πλεονεκτεί σε σχέση με τις συνίθεις μεθόδους προγεννητικού ελέγχου, δηλαδή την αμνιοπαρακέντηση και τη βιοψία τροφοβλάστης, γιατί αποφεύγεται το ενδεχόμενο διακοπής της κυνίσης αν ο έλεγχος ανιχνεύσει τη συγκεκριμένη πάθηση του εμβρύου. Μέχρι σήμερα, για λόγους ασφαλείας, το αρνητικό αποτέλεσμα της προεμφυτευτικής διάγνωσης θα πρέπει να διασταυρωθεί με εκείνα της βιοψίας τροφο-



Εικ. 145:
Βιοψία βλαστομεριδίων.
Ένα βλαστομερίδιο
έχει αναρροφηθεί
και διακρίνεται
στην πιπέτα βιοψίας.

βλάστης ή της αμνιοκέντησης η οποία πρέπει να γίνεται σε περίπτωση κυνίσεως. Πρέπει ωστόσο να γίνει σαφές ότι η μέθοδος ανιχνεύει συγκεκριμένα νοσήματα και επομένως δεν αποκλείεται η γέννηση ενός παιδιού με άλλης μορφής γενετική βλάβη.

Μια άλλη εφαρμογή της προεμφυτευτικής διάγνωσης αποτελούν οι περιπτώσεις επανειλημμένων αποτυχημένων προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επίσης, με ειδική τεχνική είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν άλλοιώσεις των γεννητικών κυττάρων που σηματοδοτούν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατό τους (απόπτωση). Σε όλες τις περιπτώσεις προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis) πρέπει να προηγείται γενετική καθοδήγηση (συμβουλευτική).



Έλεγχος κυήσεως

Η εμφύτευση των εμβρύων στο ενδομήτριο συμβαίνει μερικές πημέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Όπως προανεφέρθη το γονιμοποιημένο ωάριο (Ζυγώτης) διαιρείται διαδοχικά σε 2, 4, 8 κύτταρα, ακολουθεί ο σχηματισμός μοριδίου, βλαστοκύστης και η εκκόλαψη της βλαστοκύστης. Μόνον η βλαστοκύστη που έχει εκκολαφθεί μπορεί να εμφυτευθεί.

Θετική δοκιμασία κυήσεως

Βιοχημική κύηση (Θετικό τεστ)

Όταν το έμβρυο έχει «εγκατασταθεί» (εμφυτευθεί) στη μήτρα, ο αρχικά αναπτυσσόμενος υποτυπώδης πλακούντας (η τροφοβλάστη), παράγει μια ορμόνη που ονομάζεται β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β -hCG). Η ορμόνη αυτή ανιχνεύεται στο αίμα (τεστ κυήσεως) περίπου 13 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά.

Η εξέταση γίνεται με αιμοληψία και το αποτέλεσμα λαμβάνεται μετά 2-3 ώρες. Εάν η δοκιμασία είναι θετική επαναλαμβάνεται μετά από 2 ημέρες. Η δοκιμασία εργαστηριακά θεωρείται θετική αν η τιμή της β-χοριακής γοναδοτροπίνης είναι άνω των 5 ή 10 μονάδων. Βεβαίως μία πρώτη τιμή κάτω των 30 μονάδων δεν συνηγορεί συνήθως για καλή πορεία κυήσεως. Σ' αυτό το στάδιο η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται σαν «βιοχημική» και η πιθανότητα καλής πορείας αυξάνεται αν υπάρχει περίπου διπλασισμός της πρώτης τιμής μετά 2 ημέρες.

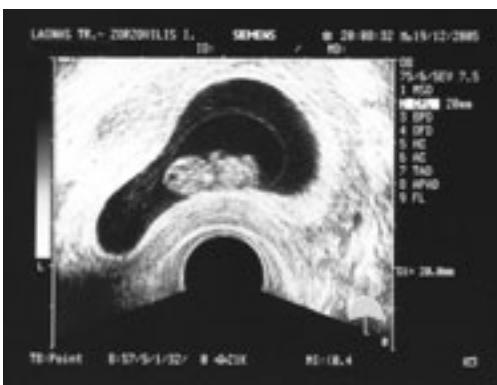
Κλινική κύηση

Δεκαπέντε ημέρες μετά τη θετική δοκιμασία κυνίσεως γίνεται ένα διακολπικό υπερηχογράφημα που επιβεβαιώνει την κλινική κύηση. Διαπιστώνεται η ενδομήτρια κύηση, ο αριθμός των σάκων κυνίσεως, η ύπαρξη εμβρύου και ο αριθμός των εμβρύων και ελέγχεται η καρδιακή λειτουργία τους (Εικ. 146).

Το έργο της Μονάδας Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής έχει ολοκληρωθεί. Η κύηση έχει επιτευχθεί και δεν διαφέρει στην πορεία της από μια φυσιολογική εγκυμοσύνη.

Εξελισσόμενη κύηση

Η ομαλή πορεία της εγκυμοσύνης και ο έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου με υπερηχογράφημα μετά τη 12^η εβδομάδα, χαρακτηρίζει την εξελισσόμενη κύηση (*ongoing pregnancy*), (Εικ. 147). Σε περίπτωση πολύδυσμης κυνίσεως ελέγχεται ο αριθμός των εμβρύων με θετική καρδιακή λειτουργία.



Εικ. 146: Ενδομήτριος κλινική κύηση 8 εβδομάδων. Στο διακολπικό υπερηχογράφημα διακρίνεται το έμβρυο (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Η εξελισσόμενη κύνηση (κυήσεως >12 εβδομάδων) αποτελεί πρακτικά ένα σημαντικό σταθμό στην εξέλιξη της κυήσεως χωρίς καμμία προσπάθεια ελαχιστοποίησης της σημασίας της βιοχημικής, της κλινικής κυήσεως και βεβαίως του τοκετού και της γέννησης. Οι σύγχρονες δημοσιεύσεις μελετών σε σοβαρά διεθνή επιστημονικά περιοδικά σχετικά με την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων επιτυχίας κυήσεων αναφέρονται σε εξελισσόμενες εγκυμοσύνες ανά εμβρυομεταφορά ή ανά κύκλο θεραπείας.

Αναλύοντας τα διεθνή στατιστικά στοιχεία, συμπεραίνει κανείς ότι από τα 100 θετικά τεστ κυήσεως (βιοχημικές κυήσεις) οι 83-85 (83-85%) θα φθάσουν στο στάδιο της εξελισσόμενης κυήσεως. Οι υπόλοιπες 15-17 (15-17%) θα αποβληθούν ή θα παλινδρομήσουν ή θα μείνουν βιοχημικές κυήσεις (άνοδος και στη συνέχεια πτώση της τιμής της β-χοριακής γοναδοτροπίνης). Αντίστοιχα περίπου ποσοστά ισχύουν και στη φυσική σύλληψη. Από το στάδιο της εξελισσόμενης κυήσεως έως την γέννηση η απώλεια του εμβρύου περιορίζεται στο 1% περίπου.



Εικ. 147:
Εξελισσόμενη κύηση.
Υπερηχογραφική
απεικόνιση εμβρύου στην
14^η εβδομάδα κυήσεως
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Υπάρχει πιθανότητα απώλειας (αποβολής) και για ποιους λόγους;

Το ποσοστό αυτόματων αποβολών σε κυήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι παρόμοιο ή ελάχιστα μεγαλύτερο από αυτό που αφορά τις εγκυμοσύνες με φυσική σύλληψη. Η πιθανότητα απώλειας του εμβρύου μετά από μια θετική δοκιμασία κυήσεως εκτιμάται περίπου στο 15-17% των αρχικών «βιοχημικών» κυήσεων, που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση έναντι του ποσοστού 12-15% από φυσική σύλληψη στο πρώτο τρίμηνο κυήσεως. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται ουγκεκριμένη αιτία αν και στο 65-70% θεωρείται αποτέλεσμα χρωμοσωματικών ανωμαλιών.

Η αυξημένη πλικία της γυναίκας (πλικία άνω των 40 ετών) είναι ένας σημαντικός παράγοντας, ανάμεσα σε άλλους, που συνδέεται με την ατυχή έκβαση. Οι αυτόματες αποβολές συμβαίνουν στο πρώτο ή στο δεύτερο τρίμηνο και οπωσδήποτε πριν την 24η εβδομάδα κυήσεως και μπορεί να προέρχονται από τη μπτέρα, το κύημα και εξαιρετικώς σπάνια από τον πατέρα. Στην ευθύνη της μπτέρας εντάσσονται μεταξύ άλλων η πλικία, οι λοιμώξεις, οι συστηματικές νόσοι, οι ενδοκρινικές παθήσεις και οι ανοσολογικοί παράγοντες, αλλά και ο τρόπος ζωής (κάπνισμα, κατανάλωση οινοπνεύματος, ναρκωτικά, φάρμακα). Επίσης οι παθήσεις της μίτρας (συγγενείς ανωμαλίες, περίπου 15% ενδομητρικές συμφύσεις, υποβλεννογόνια ινομυώματα) και η ανεπάρκεια του έσω τραχηλικού στομίου, συνήθως συνέπεια παλαιότερων αποξέσεων της μίτρας, που αποτελεί την κυριότερη αιτία αποβολών στο δεύτερο τρίμηνο της κυήσεως.

Συχνά τα αίτια σχετίζονται με οργανικές βλάβες ή χρωμοσωματικές ανωμαλίες του εμβρύου που δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η ποιότητα των εμβρύων που μεταφέρονται στη μίτρα προσδιορίζεται με μορφολογικά κριτήρια με εξαίρεση τις περιπτώσεις που εφαρμόζεται προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.

Το ενδεχόμενο μια κλινική κύηση να μπνευσοδωθεί έως τη γέννηση είναι μικρό και αντίστοιχο με αυτό της φυσικής σύλληψης. Οι πιο συνηθισμένοι λόγοι απώλειας της κύησης είναι:

- η αυτόματη εκβολή,
- η παλίνδρομος κύηση,
- η εξωμήτριος κύηση,
- ο πρώιμος και ο πρόωρος τοκετός, με γέννησην ζώντος ή νεκρού νεογνού.

Με καλή παρακολούθηση της κυήσεως και έπειτα από τις αλματώδεις προσόδους των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), το ποσοστό αυτό είναι σήμερα πια ελάχιστο.

Αρνητική δοκιμασία (τεστ) κυήσεως

Εάν οι μετρήσεις της β-χοριακής γοναδοτροπίνης αποβούν αρνητικές (επίπεδα β-HCG <5 μονάδων), διακοπούνται τα φάρμακα με οδηγίες των ιατρών και ακολουθεί έμμηνος ρύση (περίοδος).

Είναι γνωστό πόσο δυσάρεστα συναισθήματα γεννά η αποτυχία της προσπάθειας. Είναι όμως σημαντικό να μη χαθεί η ελπίδα κάτω από το βάρος της αποτυχίας. Ο μόνος ορθός τρόπος για να αντιμετωπισθεί η κατάσταση είναι να εξετασθούν από κοινού με το ζευγάρι λεπτομερώς και να αναλυθούν όλες οι παράμετροι που μπορεί να οδηγήσουν στο αρνητικό αποτέλεσμα. Οι πληροφορίες που θα ουλλεγούν από τη μελέτη θα βοηθήσουν να επαναπροσδιορισθεί η ακολουθητέα στρατηγική με σκοπό να επιτευχθεί κύηση σε έναν επόμενο θεραπευτικό κύκλο.

Το επιστημονικό δυναμικό της Μονάδας πρέπει να έχει την ωριμότητα να δώσει απαντήσεις και λύσεις σε μια προηγούμενη αποτυχημένη προσπάθεια.

Το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δύο κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν πρέπει να είναι μικρότερο από τρεις μήνες για λόγους «πρεμίας» των ωθηκών και ψυχολογικής ανασυγκρότησης.



Επιπλοκές στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (ΣΥΩ)

Τι είναι

Τα φάρμακα που χορηγούμε στη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και γενικότερα στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, διεγέρουν τις ωοθήκες ώστε να στρατολογίσουν και να ωριμάσουν πολλά ωοθυλάκια, με στόχο να παραχθούν πολλά ωάρια (λεπτομερής αναφορά στην ενότητα: “Φάρμακα στην εξωσωματική γονιμοποίηση”). Όμως, σε λίγες περιπτώσεις είναι δύνατόν να προκληθεί υπερδιέγερση των ωοθηκών με αποτέλεσμα την εκδίλωση του συνδρόμου.

Το ΣΥΩ εκδηλώνεται στο 5% του συνόλου των γυναικών που εντάσσονται σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης. Διακρίνεται σε ελαφράς, μέτριας και βαριάς μορφής, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η σοβαρή μορφή του συνδρόμου αφορά μόνο το 1% των γυναικών. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες. Από παθοφυσιολογικής πλευράς, το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών χαρακτηρίζεται από την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και μετατόπιση του υγρού από τα αγγεία στον λεγόμενο τρίτο χώρο (κοιλότητες όπως περιτοναϊκή, οι υποδόριοι ιστοί κ.λπ.).

Παρατηρείται μόνο μετά τη χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης

(τελευταία ένεση που γίνεται για την πρόκληση ωθυλακιορρήξιας) και τα συμπτώματά του εμφανίζονται, είτε 3-7 ημέρες μετά τη χορήγηση της χοριακής γοναδοτροπίνης (πρώιμη έναρξη), είτε 12-17 ημέρες (όψιμη έναρξη).

Η επερχόμενη κύνηση δεν απειλείται από το σύνδρομο. Όμως το ΣΥΩ πυροδοτείται και ενισχύεται από την παρουσία του κυνήματος. Είναι γνωστό ότι η χοριακή γοναδοτροπίνη που εκκρίνεται σε προοδευτικά αυξανόμενες ποσότητες από την τροφοβλάστη (υποτυπώδη πλακούντα) του αναπτυσσόμενου εμβρύου επιβαρύνει το ήδη υπάρχον ΣΥΩ. Αυτονότο είναι ότι η υπερδιέγερση πυροδοτείται χειρότερα σε περιπτώσεις πολυδύμου κυνήσεως.

Τα συμπτώματα είναι διόγκωση και πόνος στην κοιλιά, πόνος στο στομάχι, τάση για έμετο, αύξηση του σωματικού βάρους και της περιμέτρου της κοιλιάς. Τα συμπτώματα προέρχονται από τις διογκωμένες ωθήσεις και από την παρουσία υγρού στην κοιλιά (ασκίτης). Σπάνια σε σοβαρότερες μορφές μπορεί να υπάρξει δυσχέρεια στην αναπνοή, λιποθυμική τάση κ.ά., οπότε και απαιτείται νοσηλεία στο νοσοκομείο για παρακολούθηση και θεραπεία. Η πορεία του ΣΥΩ, ιδίως της βαριάς μορφής του, παρακολουθείται με καθημερινή μέτρηση του βάρους, της διούρησης, της διόγκωσης της κοιλιάς και του αιματοκρίτη. Εκτιμάται επίσης το μέγεθος των ωθητικών και η ποσότητα του ασκητικού υγρού με υπερηχογράφημα. Στη βαριά μορφή, επιβάλλεται επίσης ο έλεγχος ουρίας, κρεατινίνης, λευκωμάτων, πλεκτρολυτών, ππκτικότητας του αίματος και παραμέτρων της ππατικής βιολογίας (SGOT, SGPT, γ-GT, χολερυθρίνης κ.λπ.). Η τιμή του αιματοκρίτη, των λευκών αιμοσφαιρίων, της ουρίας και της κρεατινίνης, αλλά και οι διαστάσεις των ωθητικών αποτελούν αντικειμενικούς δείκτες για την ταξινόμηση του ΣΥΩ σε μέτρια ή βαριά μορφή σύμφωνα με την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία.

Το ΣΥΩ αντιμετωπίζεται και προλαμβάνεται

Η ακριβής πρόβλεψη και η ενεργός πρόληψη αποτελούν την πιο αποτελεσματική θεραπεία του ΣΥΩ. Έχει αποκτηθεί πλέον διεθνώς ουσιωρευμένη εμπειρία για τους παράγοντες κινδύνου και την πρόληψη του ΣΥΩ. Η χρόνια ευέλικτου πρωτοκόλλου ανταγωνιστών έχει στατιστικά ομαντικά μειωμένες πιθανότητες ανάπτυξης ΣΥΩ σε σχέση με τα άλλα πρωτόκολλα (βλ. και Lainas *et al.*, Hum Reprod, 2005;20(9):2426-2433).

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται ειδική φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη του ΣΥΩ στις γυναίκες που εκτιμάται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν το σύνδρομο. Η αντιμετώπιση του ΣΥΩ είναι συντηρητική και αποσκοπεί στην επαναφορά των υγρών του σώματος από την κοιλιά στα αγγεία. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με την ενδοφλέβια χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων ή διαλυμάτων πρωτεΐνων (αλβουμίνης), τα οποία είναι δυνατόν να χορηγηθούν και προληπτικά, εάν υπάρχει υπόνοια ότι θα εκδηλωθεί ΣΥΩ, σε συνδυασμό με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Με τη μέθοδο αυτή, το ΣΥΩ αντιμετωπίζεται με επιτυχία σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Τα γλυκοκορτοκοειδή προλαμβάνουν και βελτιώνουν την εξέλιξη του ΣΥΩ διότι μειώνουν την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, και το οίδημα, έχουν δράση στη μικροκυκλοφορία, αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή και κυρίως εμποδίζουν τη διαφυγή προς την κυκλοφορία του σπουδαιότερου παράγοντα που αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και ονομάζεται αγγειοενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (VEGF).

Λεπτομερής μελέτη μας για το θεραπευτικό σχήμα πρόληψης του ΣΥΩ έχει δημοσιευθεί σε διεθνές επιστημονικό περιοδικό: Administration of Methylprednisolone to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing *in vitro* fertilization. Lainas *et al.*, Fertil Steril 2002;78(3):529-533.

To Fertility and Sterility είναι το επίσημο περιοδικό της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM, American Society for Reproductive Medicine).

Έκτοπος (εξωμήτριος) κύηση

Εξωμήτριος κύησης είναι η εγκατάσταση του εμβρύου σε θέση εκτός της κοιλότητας της μήτρας (συνήθως στη σάλπιγγα). Μπορεί να συμβεί μετά από αυτόματη σύλληψη σε ποσοστό 1-1,5% (Lesny *et al.*, 1999). Στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής το ποσοστό αυτό είναι λίγο μεγαλύτερο. Ο όρος έκτοπος θεωρείται προτιμότερος διότι καλύπτει και την πιθανότητα εμφύτευσης στον τράχηλο της μήτρας ή στο μπτριαίο τμήμα της σάλπιγγας.

Ανάλογα με τη θέση εμφύτευσης του ζυγώτη διακρίνουμε:

- Σαλπιγγική κύηση (περίπου το 99% των έκτοπων κυνίσεων με εμφύτευση στη μια ή εξαιρετικά σπάνια και στις δύο σάλπιγγες). Η εμφύτευση του ζυγώτη μπορεί να γίνει ο' ένα από τα τέσσερα τμήματα της σάλπιγγας οπότε αντίστοιχα διακρίνουμε: διάμεση (3%), ισθμική (25%), ληκυθική (55%) και κωδωνική (17%). Τα αίτια μπορεί να είναι μηχανικά, λειτουργικά, ή άλλα.
- Ωθηκική κύηση: Η εμφύτευση γίνεται στην ωθητική και ανευρίσκεται σε συχνότητα 1:7000.
- Κοιλιακή κύηση: Η εμφύτευση γίνεται στο περιτόναιο ή στο έντερο εξ αρχής ή μετά αποβολή του κυνήματος από τον κώδωνα της σάλπιγγας (δευτεροπαθώς). Ανευρίσκεται σε συχνότητα 1:8000.
- Τραχηλική κύηση: Η εμφύτευση γίνεται στον αυλό του τραχήλου (ενδοτράχηλο) και ανευρίσκεται σε συχνότητα 1:8000.
- Ταυτόχρονη ενδομήτρια και έκτοπη (συνήθως σαλπιγγική) κύηση. Η εμφύτευση των ζυγωτών γίνεται και στη μήτρα και σε

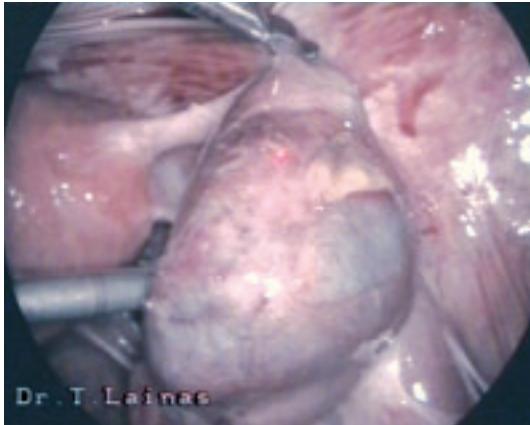
μια άλλη θέση (συνήθως σάλπιγγα). Πρόκειται για μια αρχόμενη πολύδυμη κύπον που είναι οπάνια (1 στις 10.000 κυνίσεις) και απαντάται συχνότερα στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής απ' ότι στη φυσική σύλληψη.

Η διάγνωση γίνεται σήμερα έγκαιρα και πρώιμα, (6^η εβδομάδα κυνίσεως), καθώς στο πρώτο υπερηχογράφημα που γίνεται 14 ημέρες μετά τη θετική δοκιμασία κυνίσεως συνήθως προσδιορίζεται με ακρίβεια η θέση ανάπτυξης του εμβρύου.

Στο παρελθόν η διάγνωση της εξωμητρίου κυνίσεως βασιζόταν σε συμπτώματα πριν τη ρίξη της σάλπιγγας που περιελάμβαναν καθυστέρηση εμμήνου ρύσεως, πυελικό άλγος και κολπική αιμόρραια και συμπτώματα μετά τη ρίξη της σάλπιγγας που περιελάμβαναν οξύ πόνο και σημεία εσωτερικής αιμορραγίας με περιτοναϊκό ερεθισμό. Σήμερα η διάγνωση είναι εύκολη με τον συνδυασμό των επιπέδων της β-χοριακής γοναδοτροπίνης και του κολπικού υπερηχογραφήματος.

Η εξωμητρίος σαλπιγγική κύπον αντιμετωπίζεται σήμερα πλέον με λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση, η οποία θεωρείται στις μέρες μας η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπισή της. Η παραδοσιακή λαπαροτομία με αφαίρεση της σάλπιγγας ανήκει στο παρελθόν, συγκεντρώνοντας ελάχιστες και από πολλούς αιμορραγητούμενες ενδείξεις. Η χειρουργική αντιμετώπιση της σαλπιγγικής έκτοπης κύπον μπορεί να γίνει με:

- Διατήρηση της σάλπιγγας (σαλπιγγοστομία). Στην περίπτωση αυτή γίνεται επιμήκης τομή στη σάλπιγγα με laser CO₂ και ακολουθεί αναρρόφηση του κυνίματος. Η σάλπιγγα ελέγχεται για ενδεχόμενο αιμορραγίας, ενώ τα χείλη συνήθως κλείνουν μόνα τους χωρίς ράμφατα. Σκόπιμος θεωρείται ο έλεγχος β-χοριακής γοναδοτροπίνης μετά διήμερον και ανά εβδομάδα μέχρι την αρντικοποίησή της.
- Αφαίρεση της σάλπιγγας (σαλπιγγεκτομή), εφαρμόζεται όταν



Εικ. 148:
Εξωμήτριος κύηση
δεξιάς σαλπιγγας
(λαπαροσκοπική
εικόνα).

υπάρχουν ενδείξεις για την εκτομή της, όπως π.χ. ρύξη ή μεγάλη διάταση του τοιχώματος της σάλπιγγας (Εικ. 148).

Για την αντιμετώπιση της έκτοπης κυήσεως έχει προταθεί υπό προϋποθέσεις και φαρμακευτική αγωγή με χρήση μεθοτρεξάτης, είτε ενδομυϊκώς, είτε με έγχυση στον έκτοπο εμβρυϊκό σάκο υπό υπερηχογραφική ή λαπαροσκοπική καθοδήγηση. Περισσότερες ενδείξεις εφαρμογής της συγκεντρώνουν η διάμεση, η τραχηλική και η κοιλιακή (προκειμένου να υποστρέψει ενωρίτερα ο πλακούντας, ο οποίος στις περιπτώσεις αυτές δεν αφαιρέται λόγω του κινδύνου πρόκλησης μεγάλης αιμορραγίας).

Πολύδυμη κύηση

Οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τα προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης συνοδεύονται από αυξημένα ποσοστά πολυδύμων κυήσεων. Η συχνότητα εμφάνισης τα τελευταία 20 χρόνια έχει αυξηθεί εντυπωσιακά λόγω της ευρείας χρήσης αυτών

των μεθόδων. Στο παρελθόν, η συχνότητα εμφάνισης της δίδυμης κύνοπης ήταν 1/80 και της τρίδυμης 1/8000 κυνόεις σύμφωνα με την υπόθεση του Hellin. Σήμερα η αύξηση προοδιορίζεται στο 53% περίπου για τη δίδυμη, στο 40% για την τρίδυμη κ.ο.κ.

Όπως εξηγήσαμε, η πιθανότητα επιτυχίας κυνόεως εξαρτάται από τον αριθμό και την ποιότητα των εμβρύων που τοποθετούνται στην κοιλότητα της μήτρας κατά την εμβρυομεταφορά. Παράλληλα, αυξάνει όμως και η πιθανότητα να εμφατεύεται περισσότερα του ενός έμβρυου, ειδικά όταν η γυναίκα βρίσκεται σε νεαρή ηλικία και όταν τα έμβρυα είναι καλής ποιότητας. Η πολύδυμη κύνοπη είναι μία από τις παρενέργειες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και σημειώνεται, τα τελευταία χρόνια, διεθνής τάση για την αποφυγή της.

Συνήθως, οι δίδυμες κυνόεις δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα, υπό την προϋπόθεση ότι η παρακολούθηση γίνεται με αυξημένη εγρήγορση και φροντίδα (Εικ. 149Α). Στις τρίδυμες, τετράδυμες κ.λπ. κυνόεις τα προβλήματα είναι πιο συχνά και πιο δύσκολα (Εικ. 149Β). Αφορούν και την υγεία της μητέρας και την πιθανό-



Εικ. 149Α: Υπερηχογραφική απεικόνιση δίδυμης κυνόεως (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

149Β: Υπερηχογραφική απεικόνιση τρίδυμης κυνόεως (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

τιπά πρώιμων και πρόωρων τοκετών. Οι πρώιμοι και πρόωροι τοκετοί αποτελούν τη οοφαρότερη αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας των εμβρύων και έχουν σχέση με τον αριθμό των κυοφορούμενων εμβρύων.

Η πρόδος που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στην παρακολούθηση των πολύ χαμπλού βάρους νεογνών από εξειδικευμένους νεογνολόγους στις πλέκτρες εξοπλισμένες Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), έχουν περιορίσει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Τα χειρότερα, αν και σπάνια, επακόλουθα των πρώιμων τοκετών αποτελούν οι εγκεφαλικές αιμορραγίες, που συνδέονται με εγκεφαλική παράλυση. Εκτιμάται εξάλλου ότι η μέση διάρκεια κύποσης είναι 260 ημέρες για τη δίδυμη κύποση έναντι 280 ημερών της μονόρους, για την τρίδυμη είναι 210 ημέρες και για την τετράδυμη 190. Η εμφάνιση προεκλαμψίας είναι πέντε φορές συχνότερη στις πολύδυμες πρωτοτόκους και δέκα φορές στις πολύδυμες πολυτόκους.

Για τους παραπάνω λόγους, είναι καλό να περιορίζεται όσο το δυνατόν περισσότερο ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρονται στην κοιλότητα της μήτρας. Εάν, παρά τις προφυλάξεις αυτές, σημειωθεί ανεπιθύμητη πολύδυμη κύποση, υπάρχει η λύση της μείωσης του αριθμού των εμβρύων, αλλά η διαδικασία αυτή εγείρει αφ' ενός μεγάλα δεοντολογικά και ιθικά θέματα και αφ' ετέρου συνδέεται με πιθανότητα απώλειας της κυνήσεως σε ποσοστό περίπου 1-5% σύμφωνα με διάφορες μελέτες.

Τέλος, έχει παραπροθεί (σπανιότατα) φυσιολογική διδυμοποίηση μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση: ένα έμβρυο που διασπάται μετά την εμβρυομεταφορά είναι δυνατόν να δώσει μονωγενή δίδυμα τέκνα.

Τραυματισμοί ή αιμορραγία

Στην εξωσωματική γονιμοποίηση υπάρχει ένας απειροελάχιστος κίνδυνος τραυματισμού εσωτερικών οργάνων ή μεγάλων αγγείων κατά την ωοληψία. Ωστόσο, σε έμπειρα χέρια, εφ' όσον μάλιστα λαμβάνονται όλες οι προφυλάξεις, ο κίνδυνος αυτός είναι πρακτικά αμελητέος.

Μικρή αιμόρροια είναι επίσης δυνατόν να προκληθεί κατά τη διέλευση της βελόνης ωοληψίας από το τοίχωμα του θόλου του κόλπου. Αυτή η αιμόρροια είναι μικρή, ακίνδυνη και σταματά λίγο μετά το πέρας της ωοληψίας, χωρίς άλλες συνέπειες.

Μακροχρόνιες επιπτώσεις για την υγεία

Κατά κανόνα δεν υπάρχουν απώτερες επιπλοκές ούτε μακροχρόνιες επιπτώσεις για την υγεία. Οι ανησυχίες του κοινού (κυρίως όσων έχουν ελλιπή πληροφόρηση) είναι θεωρητικά θεμιτές, αλλά πρακτικά αβάσιμες. Όλες ανεξαιρέτως οι μεγάλες διεθνείς επιδημιολογικές έρευνες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος να αναπτυχθεί καρκίνος στην ωοθήκη, στη μήτρα ή στον μαστό είναι ακριβώς ο ίδιος με εκείνον του γενικού πληθυσμού. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, που έγιναν σε Αυστραλία σε 29.700 γυναίκες (Lancet, 1999), στη Μ. Βρετανία σε 5.556 γυναίκες (Hum. Reprod, 2002), στη Γαλλία σε 92.555 γυναίκες (Hum. Reprod, 2004), όπως και άλλες συγκεντρωτικές μελέτες ή μεταναλύσεις (Ness et al., Amer. J. Epidem. 2002; Kashyap et al., Obst. Gynecol, 2004) έδειξαν ότι: α) η συνολική επίπτωση του καρκίνου δεν είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη (Lancet, 1999), β) η θεραπεία της υπογονιμότητας δεν επηρεάζει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού συνολικά (Hum Reprod, 2004) και γ) δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν τη διέργεση των

ωοθηκών για τη θεραπεία της υπογονιμότητας με καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών και του ενδομπτρίου (Hum Reprod, 2002). Γενικώς δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες που πήραν φάρμακα για εξωσωματική γονιμοποίηση και εμφάνισαν καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών ή της μήτρας και σε αυτές που δεν πήραν φάρμακα και τελικά εμφάνισαν καρκίνο.

Εξ άλλου, δεν υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου για καρκίνο στα παιδιά που γεννήθηκαν από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τα παιδιά από φυσική σύλληψη (μελέτες σε 17.000 και σε 30.364 παιδιά αντίστοιχα (Klip *et al.*, Hum Reprod, 2001).

Για προληπτικούς λόγους, πρέπει να γίνεται σε όλες τις γυναίκες τεστ Παπανικολάου και έλεγχος του μαστού. Μαστογραφία συνιστάται σε γυναίκες πλικίας άνω των 35 ετών. Στις περιπτώσεις που υπάρχει ιστορικό από τον μαστό (ατομικό ή οικογενειακό) ανεξάρτητα από την πλικία της γυναίκας, πριν την έναρξη των φαρμάκων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η γνώμη ειδικού μαστολόγου.

Εναλλακτικές μέθοδοι υποβοήθουμενης αναπαραγωγής

Σπερματέγχυση

(ειδική αναφορά στην ενότητα: «Θεραπευτική αντιμετώπιση υπογονιμότητας»).

Μέθοδοι GIFT-ZIFT

(ειδική αναφορά στην ενότητα: «Θεραπευτική αντιμετώπιση υπογονιμότητας»).

Δωρεά σπέρματος

Με τη μικρογονιμοποίηση (ICSI) λύνονται στην πλειονότητά τους τα σοβαρά προβλήματα της ανδρικής υπογονιμότητας (βλέπε αναφορά στην ενότητα: «Εξωσωματική γονιμοποίηση - Μικρογονιμοποίηση»). Όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις, ελλείπουν παντελώς τα σπερματοζωάρια από το οπέρμα (αζωοσπερμία μη αποφρακτικής αιτιολογίας). Τότε το ζευγάρι μπορεί να τεκνοποιήσει μόνον με δωρεά σπέρματος. Το σπέρμα προέρχεται από ειδικά οργανωμένες Τράπεζες Κρυοσυντήρησης. Οι στοιχειώδεις προδιαγραφές περιλαμβάνουν τη χρήση μόνο κατεψυγμένου σπέρματος και έλεγχο του δότη για ηπατίτιδες και HIV I-II, όπως ορίζει ο νόμος και οι διεθνείς κανόνες δεοντολογίας.

Δωρεά ωαρίων

Η δωρεά ωαρίου έχει θέση όταν μια γυναίκα επιθυμεί να τεκνοποιήσει, αλλά τα αποθέματα των ωοθηκών της έχουν εξαντληθεί είτε λόγω πλικίας, είτε λόγω πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (εμμηνόπαυση), είτε έχει υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών για άλλους λόγους, καθώς επίσης και σε ειδικές περιπτώσεις γνωστών κληρονομικών νοσημάτων που μεταφέρονται στο παιδί από το γενετικό υλικό του ωαρίου της μπτέρας.

Δωρήτριες ωαρίων μπορεί να είναι:

- Γυναίκες που προσφέρουν τα ωάριά τους, χωρίς αμοιβή, για να τεκνοποιήσει μια άλλη γυναίκα.
- Γυναίκες που εντάχθηκαν οι ίδιες σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης και επιθυμούν να δωρίσουν από την περίσσεια των ωαρίων τους κάποια από αυτά σε μια άλλη γυναίκα.

Η δωρεά μπορεί να είναι μόνον ανώνυμη σύμφωνα με το νόμο και η πλικία της δωρήτριας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 35 έτη. Η ανωνυμία της δωρεάς διασφαλίζεται πλήρως.

Στο νόμο προσδιορίζεται επίσης ως ανώτατο όριο για αποδοχή δωρεάς η πλικία των 50 ετών, στα πλαίσια προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Όταν εφαρμόζονται μέθοδοι με δωρεές γενετικού υλικού ή εμβρύων πρέπει να συμπληρώνονται ειδικά έντυπα συγκατάθεσης ή αποδοχής από το ενδιαφερόμενο ζευγάρι και να τηρείται αυστηρά το ισχύον νομικό πλαίσιο για την οποιαδήποτε διαδικασία.

Δωρεά εμβρύων

Οι ενδείξεις αφορούν ζευγάρια με απώλεια της αναπαραγωγικής τους ικανότητας. Τα έμβρυα της δωρεάς προέρχονται από κρυοσυντηρημένα έμβρυα, τα οποία οι γονείς επιθυμούν να δωρίσουν αντί

να τα καταστρέψουν. Πρόκειται για μια γενναία αλτρουιστική πράξη.

Η απόφαση ανίκει αποκλειστικά στο ζευγάρι. Εάν αποφασίσουν τη δωρεά, υπογράφουν από κοινού ένα ειδικό έντυπο, στο οποίο δηλώνουν ότι αποποιούνται κάθε δικαιώματος και ότι παραχωρούν τα έμβρυα ανώνυμα και χωρίς οικονομικό αντάλλαγμα σε άγνωστους λήπτες.

Παρένθετη μητρότητα

Η παρένθετη μητρότητα (γνωστή ως «δανεισμός μήτρας», αν και ο όρος αυτός είναι παντελώς αδόκιμος) βρίσκει εφαρμογή μόνο σε ζευγάρια που έχουν φυσιολογικά ωάρια και σπερματοζωάρια, αλλά η γυναίκα δεν διαθέτει λειτουργική μήτρα ή δεν είναι δυνατόν να κυοφορίσει για ιατρικούς λόγους. Η γονιμοποίηση γίνεται στο εργαστήριο και η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται σε τρίτη γυναίκα, της οποίας το ενδομήτριο έχει υποστεί την κατάλληλη ορμονική προετοιμασία.

Η κυοφορία του εμβρύου ενός ζευγαριού από τρίτη γυναίκα επιτρέπεται με δικαστική άδεια, σύμφωνα με το άρθρο 1458 του Αστικού Κώδικα όπως διατυπώνεται στον νόμο 3089/02. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υπάρχει έγγραφη και χωρίς αντάλλαγμα συμφωνία μεταξύ του παραγγέλλοντος ζευγαριού και της μέλλουσας κυοφόρου γυναίκας (και του συζύγου της, εάν η τελευταία είναι έγγαμος).

Η διαχείριση του προγράμματος δωρεάς γενετικού υλικού αντανακλά τις αρχές περί ηθικής και δεοντολογίας των επιστημόνων που στελεχώνουν τις μονάδες Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, οι οποίες κατά τη γνώμη μας πρέπει να είναι αυστηρές.



Εξελίξεις και μελλοντικές προοπτικές

Ωρίμανση ωαρίων *in vitro*

Η μέθοδος, γνωστή ως IVM (*in vitro* maturation), στοχεύει στην τελική ωρίμανση ανώριμων ωαρίων στο εργαστήριο, με ειδικές τεχνικές, με σκοπό την όφυμη γονιμοποίησή τους. Τα ωάρια αυτά λαμβάνονται κατά την ωοληψία, από παρακέντηση ωοθυλακίων μικρής διαμέτρου. Άλλη μέθοδο αποτελεί η ωρίμανση στο εργαστήριο πρωτογενών (αρχέγονων) ωοθυλακίων που προέρχονται συνήθως από κατάψυξη τεμαχιδίων ωοθηκικού ιστού, με σκοπό την απομόνωση και τελική ωρίμανση του ωαρίου. Στην πρώτη περίπτωση, η καλλιέργεια διαρκεί λίγες ημέρες, ενώ στη δεύτερη απαιτούνται ειδικά συστήματα παρατεταμένης καλλιέργειας. Και στις δύο περιπτώσεις, ο απότερος στόχος είναι να προκύψουν ώριμα ωάρια, ικανά να γονιμοποιηθούν.

Η μέθοδος αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προοπτική στην ανθρώπινη υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, ιδιαίτερα για ορισμένες οιμάδες γυναικών (για παράδειγμα, γυναίκες που επιθυμούν να διασφαλίσουν τη γονιμότητά τους σε νεαρή ηλικία, μέσω της κρυοσυντήρησης ωοθηκικού ιστού και να τεκνοποιήσουν αργότερα στη ζωή τους).

Προς το παρόν η εφαρμογή της μεθόδου θεωρείται πειραματική και η αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένη. Άμεσοι στόχοι των ερευνητικών ομάδων στην IVM είναι η βελτίωση των τρόπων συλλογής των ωφέλων από τα μικρά ωθυλάκια, των τεχνικών καλλιέργειάς τους και η διασφάλιση ότι τα ωάρια που ωρίμασαν με τη μέθοδο είναι απόλυτα φυσιολογικά.

Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

Η μέθοδος προφυλάσσει τη γυναικεία αναπαραγωγική ικανότητα όταν απειλείται από τις εφαρμοζόμενες θεραπείες για κακοήθη νοσήματα και μπορεί να αποκαταστήσει μελλοντικά τη φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία.

Τμήμα των ωοθηκών που περιέχει πολλά άωρα ωοθυλάκια αφαιρείται με λαπαροσκοπική χειρουργική τεχνική ή λαπαροτομία και καταψύχεται σε Τράπεζα Κρυοσυντήρησης. Έτοι, παρέχονται οι εξής μελλοντικές προοπτικές:

- Ωρίμανση *in vitro* των πρωτογενών ωοθυλακίων και των ανώριμων ωφέλων μέχρι να φθάσουν στο στάδιο του ώριμου ωφέλου και να καταστούν ικανά να γονιμοποιηθούν με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Αυτόλογη μεταμόσχευση, δηλαδή επανατοποθέτηση του ιστού στη γυναίκα, με σκοπό την αποκατάσταση της ωοθηκικής λειτουργίας, άρα και της γονιμότητας.
- Επερόλογη μεταμόσχευση, δηλαδή μεταμόσχευση του ιστού σε άλλη γυναίκα, που έχει χάσει την αναπαραγωγική της ικανότητα. Η κατάψυξη ωοθηκικού ιστού είναι αποδεκτή διεθνώς, αλλά η λειτουργικότητά του μετά τη μεταμόσχευση βρίσκεται υπό μελέτη. Οι πρόσδοι οι είναι όμως συνεχείς και παρέχουν ελπίδα για τεκνοποίηση σε νέες ασθενείς με καρκίνο, που θεραπευμένες θα εκδηλώσουν επιθυμία να αποκτήσουν το δικό τους παιδί αργότερα.

Μεταμόσχευση ωθηκικού ιστού

Τμήμα ωθηκικού ιστού που καταψύχθηκε σε Τράπεζα Κρυοσυντήρησης μπορεί να επανατοποθετηθεί στο σώμα της γυναίκας από την οποία ελίνιφθη (αυτόλογη μεταμόσχευση) μετά την οριστική θεραπεία της από την κακοίθιη νόσο.

Όταν η θέση τοποθέτησης του μοσχεύματος είναι η ανατομική θέση της ωθητικής, η μεταμόσχευση ονομάζεται ορθοτοπική. Αν αφορά άλλο σημείο του σώματος ονομάζεται ετεροτοπική. Στην ετεροτοπική ένα μικρό τεμάχιο ωθητικής είναι δυνατόν να μεταμόσχευθεί σε κάποια θέση πιο βολική από την ανατομική θέση της ωθητικής (π.χ. υποδόρια), οπότε η συλλογή ωφέλιμων από τα ωθητικά, τα οποία ωριμάζουν ύστερα από φαρμακευτική διέγερση, διευκολύνεται σημαντικά.

Τα πειραματικά δεδομένα έχουν καταδείξει τη δυνατότητα ανάκτησης της ωθητικής λειτουργίας τουλάχιστον για κάποιο χρονικό διάστημα. Η έρευνα αναζητά τους παράγοντες εκείνους που σχετίζονται τόσο με την επανεμφάνιση της λειτουργίας του ωθηκικού ιστού όσο και με την αποκατάσταση της αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας.

Τόσο η αυτόλογη όσο και η ετερόλογη μεταμόσχευση ωθηκικού ιστού προτείνεται σε πολύ ειδικές περιπτώσεις, μετά από γνωμοδότηση ομάδας αρμοδίων επιστημόνων.

Κρυοσυντήρηση βλαστικών κυττάρων

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον πολλών ερευνητικών ομάδων έχει εστιαστεί στην ικανότητα που έχουν ορισμένα εμβρυϊκά κύτταρα, υπό συνθήκες καλλιέργειας, τόσο να πολλαπλασιάζονται όσο και να διαφοροποιούνται (εξελίσσονται) και να δίνουν γένεση σε άλλους ιστούς του αναπτυσσόμενου οργανισμού. Τα εμβρυϊκά

βλαστικά κύτταρα εντοπίζονται στην έσω κυτταρική μάζα του εμβρύου στο στάδιο της βλαστοκύττης.

Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει τη δυνατότητα καθοδήγησης των κυττάρων αυτών κατά την καλλιέργεια, έτοις ώστε να διαφοροποιηθούν προς αιμοποιητικά κύτταρα, νευρώνες, πιπατοκύτταρα και κύτταρα του μυοκαρδίου. Οι εξελίξεις στον τομέα αυτό αποτελούν μεγάλη επιστημονική πρόκληση, γιατί θέτουν τη βάση για νέες θεραπευτικές προοπτικές πολλών νοσημάτων.

Άλλωστε, ίδη, τα πολυδύναμα βλαστικά αιμοποιητικά κύτταρα του ομφαλίου λώρου των νεογνών, απομονώνονται, καταψύχονται και χρησιμοποιούνται για μεταμόσχευση μυελού των οστών και θεραπεία παθήσεων του αίματος.

Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση

(Βλέπε αναλυτική περιγραφή στην αντίστοιχη ενότητα.)



Ποσοστά κυνίσεων

Η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών και η τεχνογνωσία μιας Μονάδας Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΙΥΑ) κρίνονται τελικώς από το αποτέλεσμα.

Η επίσημη καταγραφή των αποτελεσμάτων από εθνικό φορέα και η κοινοποίησή τους, θα παρείχε στους ενδιαφερόμενους ένα αξιόπιστο κριτήριο επιλογής της Μονάδας Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Στην Ελλάδα, ήδη λειτουργεί η ανεξάρτητη Εθνική Αρχή ΙΥΑ, μία από τις αποστολές της οποίας είναι η καταγραφή και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων των Μονάδων ΙΥΑ που λειτουργούν στη χώρα. Αναμένεται ότι σύντομα η εθνική αυτή καταγραφή θα αποτελέσει και τη βάση της δημιουργίας ενός πλήρους επιδημιολογικού αρχείου της υπογονιμότητας.

Σε τι οφείλεται η αύξηση των ποσοστών

Η συνεχώς προστιθέμενη γνώση σε τομείς όπως η φυσιολογία της αναπαραγωγής, η εμβρυολογία, η αναπαραγωγική ενδοκρινολογία, η λαπαροσκοπική και υστεροσκοπική χειρουργική, αλλά και τα νέα φάρμακα, ο ταχύτατα εξελισσόμενος τεχνολογικός εξοπλισμός και οι αλματώδεις πρόοδοι στις εφαρμοζόμενες μεθόδους, σε συνδυασμό με την ολοένα και πιο διαδεδομένη πρακτική εφαρμογής συστημάτων ποιοτικού ελέγχου στα εργαστήρια, οδηγούν σε σημαντική αύξηση των ποσοστών επιτυχίας σε Μονάδες ΙΥΑ με σωστή επιστημονική στελέχωση.

Από τι εξαρτώνται

Το ποσοστό επιτυχίας κυνίσεως εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων ορισμένοι είναι προφανείς (π.χ. η ποιότητα και ο αριθμός των εμβρύων, η ηλικία της γυναίκας, το σπέρμα του συζύγου, το αίτιο της υπογονιμότητας) και άλλοι αφανείς (π.χ. η τεχνογνωσία των ιατρών, των εμβρυολόγων, των μαιών και άλλων επιστημόνων που εμπλέκονται στη θεραπεία, η υποδομή και ο ποιοτικός έλεγχος του εργαστηρίου).

Θεωρούμε απαραίτητο να επισημάνουμε ότι η ηλικία της γυναίκας είναι καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία της προσπάθειας. Είναι πλέον διεθνώς αποδεκτό ότι η μεγάλη ηλικία συνοδεύεται από στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων και γεννήσεων.

Πώς εκφράζονται

Τα ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων εκφράζονται αριθμητικά ως:

- θετικά τεστ (βιοχημικές κυνίσεις),
 - κλινικές κυνίσεις (έμβρυα με καρδιακή λειτουργία),
 - εξελισσόμενες κυνίσεις (>12 εβδομάδων),
 - γεννήσεις
- είτε ανά εμβρυομεταφορά, είτε ανά κύκλο (δηλαδή ανά προσπάθεια). Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων μπορεί επίσης να γίνει βάσει ειδικών παραμέτρων όπως:
- Ηλικία της γυναίκας π.χ. ποσοστά επιτυχίας κυνίσεων για γυναίκες ηλικίας μικρότερης ή μεγαλύτερης των 40 ετών καθώς και για γυναίκες ηλικίας <35, 35-40, 40-43, >43 ετών.
 - Τη μέθοδο θεραπείας: κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), μικρογονιμοποίηση (ICSI), απόψυξη κρυοσυντηρημένων εμβρύων και εμβρυομεταφορά (FER), προεμφυτευτική

γενετική διάγνωση (PGD, PGS), τη δωρεά ωφέλων, εμβρύων (OD, ED), την ωρίμανση των ωφέλων *in vitro* (IVM) κ.ά.

- Το αίτιο της υπογονιμότητας, κ.ά.

Τα ευρωπαϊκά ποσοστά κυήσεων

Παραθέτουμε τα ποσοστά επιτυχίας κυήσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε ευρωπαϊκές χώρες το 2002. Τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν από την επιτροπή καταγραφής της εξωσωματικής γονιμοποίησης (EIM, European IVF Monitoring programme) που λειτουργεί στους κόλπους της Ευρωπαϊκής Έταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) και δημοσιεύθηκαν τον Απρίλιο του 2006 στην πλεκτρονική έκδοση του Human Reproduction, επίσημου περιοδικού της ESHRE (EIM, A.N.Andersen et al Human Reproduction Access published April 3, 2006, 1-18). Η παρούσα δημοσίευση είναι η έκτη ετήσια δημοσίευση της ESHRE ενώ οι πέντε προηγούμενες δημοσίευσεις (2001a, β, 2002, 2004, 2005) αφορούν αντίστοιχα στατιστικά δεδομένα των ετών 1997, 1998, 1999, 2000 και 2001. Τα δεδομένα του 2002 συνελέγονται από 25 ευρωπαϊκές χώρες. Η ποιότητα των δεδομένων διαφέρει από χώρα σε χώρα και τα στοιχεία δεν είναι πάντοτε πλήρη. Για την Ελλάδα, τα στοιχεία προέρχονται από 12 Μονάδες ΙΥΑ επί συνόλου περίπου 50 και συλλέγονται από τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής κ. βασίλη Ταφλατζή, στο Αριστοτελείο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Η «Ευγονία» – «Ιατρική Έρευνα» (με τη σημερινή επιστημονική της σύνθεση) συμμετέχει ανελλιπώς στην ετήσια αυτή καταγραφή από το 1997.

Παραθέτουμε τρεις πίνακες που συνοψίζουν τις κλινικές κυήσεις και γεννήσεις με τα αντίστοιχα εκατοσταία ποσοστά για την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF, Πίνακας 1), τη μικρογονιμοποίηση (ICSI, Πίνακας 2) και την κρυοσυντήρηση (FER, Πίνακας 3).

Στην κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), το μέσο ποσοστό κλινικών κυήσεων ανέρχεται στο 29,5% ανά εμβρυομεταφορά, με διακύμανση από 23,6% έως 40,5% ανάμεσα στις διάφορες χώρες.

Πίνακας I Ποσοστά κυήσεων και γεννήσεων μετά από IVF* το 2002

Χώρα	Κύκλοι	Ε.Τ.*	Κυήσεις [#]	Κυήσεις ανά Ε.Τ. %	Γεννήσεις	Γεννήσεις ανά Ε.Τ. %
Βέλγιο		2891	1172	40,5	581	20,1
Βουλγαρία	533	463	III	24,0	49	10,6
Γαλλία	18280	4733	25,9	3583	19,6	
Γερμανία	29470	21216	5727	27,0	3518	16,6
Δανία	6067	4965	1610	32,4	1193	24,0
Ελβετία	1003	810	248	30,6	172	21,2
Ελλάδα	2112	1839	626	34,0	378	20,6
Ην. Βασίλειο	16152	13172	3772	28,6	3317	25,2
Ιρλανδία	952	796	250	31,4	193	24,2
Ισλανδία		131	50	38,2	41	31,3
Ισπανία	2630	2113	732	34,6	487	23,0
Ιταλία	6381	4457	1315	29,5	1076	24,1
Κροατία	1254	1136	267	23,5	211	18,6
Κύπρος	481	444	126	28,4	103	23,2
Νορβηγία	2345	2071	737	35,6	591	28,5
Ολλανδία	9554	7279	2330	32,0		
Ουγγαρία	2112	1787	588	32,9	476	26,6
Ουκρανία	957	853	282	33,1	207	24,3
Πολωνία	881	743	217	29,2	173	23,3
Πορτογαλία	1023	801	243	30,3	161	20,1
Ρωσία	5457	4951	1526	30,8	760	15,4
Σλοβενία	817	685	232	33,9	169	24,7
Σουηδία	4836	3960	1372	34,6	1082	27,3
Φιλανδία	2661	2289	654	28,6	521	22,8
F.Y.R.O.M.	138	107	28	26,2		
		98239	28948	29,5		

Σημ.: Τα ποσοστά κυήσεων των ευρωπαϊκών χωρών αναφέρονται στο σύνολο των γυναικών χωρίς διαχωρισμό ηλικίας.

IVF = Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση

E.T. = Εμβρυομεταφορά

Κυήσεις = Κλινικές κυήσεις

Στη μικρογονιμοποίηση (ICSI), το μέσο ποσοστό κλινικών κυήσεων ανέρχεται σε 29,4% ανά εμβρυομεταφορά, με διακύμανση από 10,4% έως 41,4% ανάμεσα στις διάφορες χώρες.

Πίνακας 2 Ποσοστά κυήσεων και γεννήσεων μετά από ICSI* το 2002

Χώρα	Κύκλος	Ε.Τ.	Κυήσεις*	Κυήσεις ανά Ε.Τ.	Γεννήσεις	Γεννήσεις ανά Ε.Τ.
Βελγίο		5301	1939	36,6	968	18,3
Βουλγαρία	305	278	115	41,4	106	38,1
Γαλλία		22682	5899	26,0	4606	20,3
Γερμανία	39514	36009	9842	27,3	6303	17,5
Δανίο	3563	3084	1038	33,7	796	25,8
Ελβετία	2214	1965	546	27,8	406	20,7
Ελλάδα	2963	2642	888	33,6	533	20,2
Ην. Βασίλειο	11521	10841	3161	29,2	2777	25,6
Ιρλανδία	567	519	160	30,8	127	24,5
Ιακωνίδη		106	40	37,7	31	29,2
Ιαπωνία	8106	6835	2552	37,3	1632	23,9
Ιταλία	6977	7123	1980	27,8	1571	22,1
Κροατία	794	743	184	24,8	147	19,8
Κύπρος	509	464	135	29,1	108	23,3
Ναρβηγία	1566	1413	448	31,7	361	25,5
Ολλανδία	5213	4398	1521	34,6		
Ουγγαρία	4406	3806	1106	29,1	870	22,9
Ουκρανία	527	478	167	34,9	129	27
Πολωνία	2468	2168	714	32,9	583	26,9
Πορτογαλία	1518	1299	359	27,6	257	19,8
Ρωσία	1918	1758	583	33,2	184	10,5
Σλοβενία	1353	1138	348	30,6	274	24,1
Σουηδία	4122	3519	1162	33,0	926	26,3
Φιλανδία	1708	1539	437	28,4	328	21,3
F.Y.R.O.M.	103	48	5	10,4		
	103935	120236	35329	29,4		

Σημ.: Τα ποσοστά κυήσεων των ευρωπαϊκών χωρών αναφέρονται στο σύνολο των γυναικών χωρίς διαχωρισμό ηλικίας.

ICSI = Μικρογονιμοποίηση
 Ε.Τ. = Εμβρυομεταφορά
 Κυήσεις = Κλινικές κυήσεις

Στην περίπτωση εμβρυομεταφοράς των κρυοσυντηρημένων εμβρύων (FER), το μέσο ποσοστό κλινικών κυήσεων ανέρχεται σε 18,4% ανά εμβρυομεταφορά, με διακύμανση από 14,5% έως 33,0% ανάμεσα στις διάφορες χώρες.

Πίνακας 3 Ποσοστά κυήσεων και γεννήσεων μετά από FER* το 2002

Χώρα	Κύκλοι	Ε.Τ.	Κυήσεις*	Κυήσεις ανά Ε.Τ.	Γεννήσεις	Γεννήσεις ανά Ε.Τ.
Βέλγιο	3009	2351	595	25.3	239	10.2
Βουλγαρία	28	28	5	17.9	1	3.6
Γαλλία	12284	10997	1613	14.7	1175	10.7
Γερμανία	15835	14234	2433	17.1	1404	9.9
Δανία	1543	1300	224	17.2	168	12.9
Ελβετία	2178	1976	348	17.6	251	12.7
Ελλάδα	343	328	94	28.7	44	13.4
Ην. Βασίλειο	7083	6238	1149	18.4	975	15.6
Ιρλανδία	390	272	66	24.3	50	18.4
Ισλανδία	75	72	23	31.9	21	29.2
Ισπανία	1805	1326	437	33.0	288	21.7
Ιταλία	2431	2267	459	20.2	357	15.7
Κροατία	573	497	72	14.5	69	13.9
Κύπρος	42	36	9	25.0	0	0.0
Νορβηγία	269	172	30	17.4	21	12.2
Ολλανδία		1468	317	21.4		
Ουγγαρία	257	230	35	15.2	27	11.7
Ουκρανία	26	26	5	19.2	2	7.7
Παλαιστίνια	901	782	125	16.0	98	12.5
Πορτογαλία	391	333	52	15.6	25	7.5
Ρωσία	640	590	127	21.5	69	11.7
Σλοβενία	382	252	62	24.6	49	19.4
Σουηδία	2063	1743	400	22.9	276	15.8
Φλωρεντία	3146	2746	572	20.8	412	15.0
F.Y.R.O.M.		50264	9252	18.4		

Σημ.: Τα ποσοστά κυήσεων των ευρωπαϊκών χωρών αναφέρονται στο σύνολο των γυναικών χωρίς διαχωρισμό ηλικίας.

FER = Εμβρυομεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων

E.T. = Εμβρυομεταφορά

Κυήσεις = Κλινικές κυήσεις

Τα ποσοστά κυήσεων της «Ευγονίας»

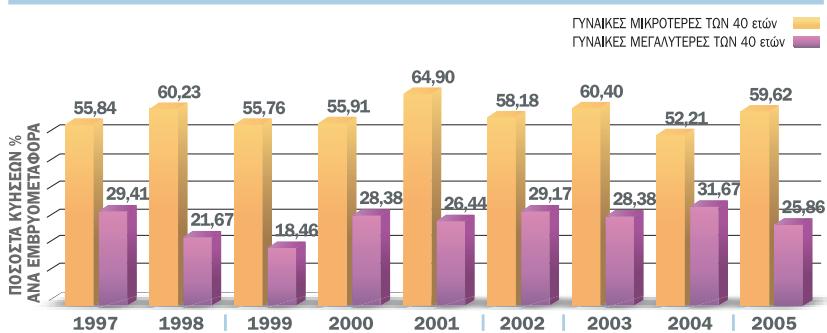
Παραθέτουμε τα ποσοστά επιτυχίας κυήσεων της Μονάδας Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «Ευγονία» την οποία ευχαριστούμε για τη διάθεση των στατιστικών της στοιχείων.

Τα ποσοστά επιτυχίας κυήσεων στην «Ευγονία» τα τελευταία 9 χρόνια συγκαταλέγονται ανάμεσα στα καλύτερα διεθνώς, όσον αφορά το ποσοστό των γεννήσεων ανά εμβρυομεταφορά, αλλά και το ποσοστό θετικών τεστ κυήσεως.

Παραθέτουμε τρεις πίνακες που συνοψίζουν:

- α) την επίσημη διακύμανση των ποσοστών (Πίνακας 4),
- β) τα ποσοστά κυήσεων με κρυοσυντηρημένα έμβρυα (Πίνακας 5) και
- γ) τα ποσοστά κυήσεων με νωπά έμβρυα ανά ηλικία (Πίνακας 6).

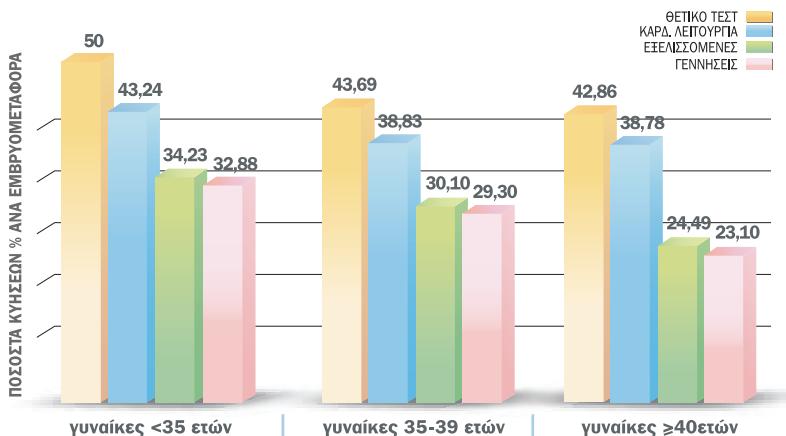
Πίνακας 4 Ποσοστά θετικών τεστ ανά έτος και ανά ηλικία*



Σημ.: Το ποσοστό των βιοχημικών κυήσεων (θετικό τεστ) για γυναίκες < 40 ετών στο πρώτο τρίμηνο του 2006 ανήλθε σε ποσοστό 68,75% ανά εμβρυομεταφορά .

* Η επίσημη διακύμανση των ποσοστών των θετικών τεστ κυήσεων ανά εμβρυομεταφορά για γυναίκες <40 ετών και >40 ετών σε σύνολο 3550 κύκλων φαίνεται στον Πίνακα 1 (δεν συμπεριλαμβάνονται κύκλοι με κρυοσυντηρημένα έμβρυα).

Πίνακας 5 Ποσοστά κυήσεων σε κρυοσυντηρημένα έμβρυα 9/1997 έως 12/2004



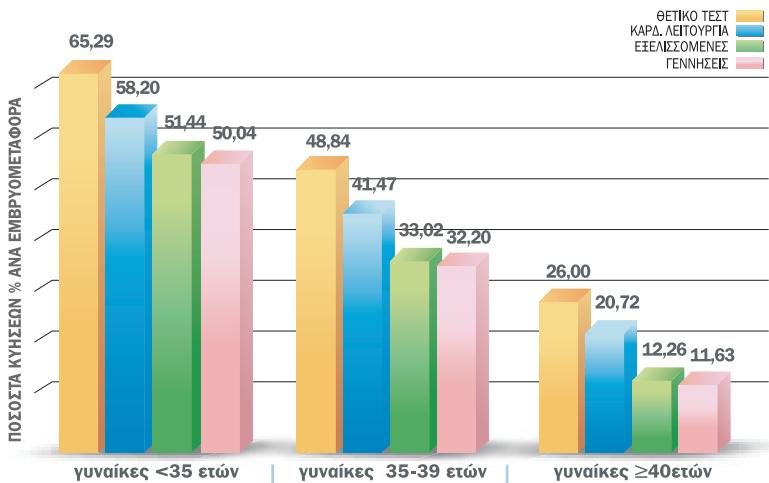
Κρυοσυντηρημένα έμβρυα (χρονική περίοδος 9/1997- 12/2004)
Κύκλοι: 409 **Έμβρυομεταφορές: 402**

Γυναίκες πλικίας	< 35	35-39	≥ 40
Θετικό τεστ	50,00 %	43,69 %	42,86 %
Κλινικές κυήσεις (καρδιακή λειτουργία)	43,24 %	38,83 %	38,78 %
Εξελισσόμενες κυήσεις (κυήσεις >12 εβδ.)	34,23 %	30,10 %	24,49 %
Γεννήσεις	32,88 %	29,30 %	23,10 %

Σημ.: Τα στατιστικά στοιχεία που παραθέτουμε αφορούν τον αριθμό των κύκλων, ωολη-ψιών, έμβρυομεταφορών για τη χρονική περίοδο 9/1997 έως 12/2004. Σημειώτεον ότι δεν έγινε καμία επιλογή ασθενών σχετικά με το αίτιο και τη διάρκεια της υπογονιμότητας, τον αριθμό προηγούμενων προσπαθειών και την μέθοδο γονιμοποίησης (κλασική εξωσωματική - μικρογονιμοποίηση).

Πίνακας 6

Ποσοστά κυήσεων ανά πλικία 9/1997 έως 12/2004



Γενικό πρόγραμμα (χρονική περίοδος 9/1997-12/2004)*

Κύκλοι: 3076 Εμβρυομεταφορές: 2728

Γυναίκες πλικίας	< 35	35-39	≥ 40
Θετικό τεστ	65,29 %	48,84 %	26,00 %
Κλινικές κυήσεις (καρδιακή λειτουργία)	58,20 %	41,47 %	20,72 %
Εξελισσόμενες κυήσεις (κυήσεις >12 εβδ.)	51,44 %	33,02 %	12,26 %
Γεννήσεις	50,04 %	32,20 %	11,63 %

*Δεν συμπεριλαμβάνονται κύκλοι με κρυοσυντηρημένα έμβρυα.