

ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ -
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2015,
ΤΕΥΧΟΣ 3, ΤΟΜΟΣ 1
ISSN 1105 - 4697



www.enmge.gr

*Mini
Symposium*

Υποβοηθούμενη
Αναπαραγωγή



Tardyferon®

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΜΟΝΑΔΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ασπιρίνη



Ασπιρίνη

Ασπιρίνη



Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ

Με την εμβέλιση της Τardyferon® η αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας γίνεται πιο αποτελεσματική. Η εμβέλιση της Τardyferon® είναι η μοναδική σιδηροπενική θεραπεία που περιλαμβάνει ασπιρίνη, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απορρόφηση του σιδήρου. Η εμβέλιση της Τardyferon® είναι η μοναδική σιδηροπενική θεραπεία που περιλαμβάνει ασπιρίνη, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απορρόφηση του σιδήρου. Η εμβέλιση της Τardyferon® είναι η μοναδική σιδηροπενική θεραπεία που περιλαμβάνει ασπιρίνη, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απορρόφηση του σιδήρου.



Pharm. Parnis
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 777 1111
www.parnis.gr

Pharm. Parnis, σιδηροπενική αναιμία
www.parnis.gr

Pharm. Parnis, σιδηροπενική αναιμία
www.parnis.gr

FERDIV

FERROUS GLUCONATE

695 mg (80 mg Fe²⁺)

Αναβράζοντα κοκκία

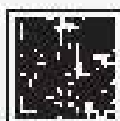
Ο δισθενής σίδηρος (Fe²⁺) απορροφάται τουλάχιστον 3 φορές ταχύτερα από τον τρισθενή (Fe³⁺).^{1,2}

Η παρουσία ασκορβικού οξέος βελτιώνει την απορρόφηση του σιδήρου.³

Σε νέα εύχρηστη φαρμακοτεχνική μορφή με ευχάριστη γεύση πορτοκάλι.

Παραπομπές

- 1 Shlain Y, David M, editors. Iron deficiency and overload. New York: Humana Press, 2010.
- 2 Comparison of oral iron supplements. Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter 2000;24(3):242911.
- 3 Hays G. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. Clin Pharmacokinet. 1989 Aug;17(2):49-69.



Κόσμος Ελλάδας Κοινοφάρμακ
CROSS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
www.crosspharma.gr
12ο χλμ. Βασιλειάδης - Νέοι Μοδνεάδοι, Θεσσαλονίκη
Κινηλ. 210.999.424, F 210.999.333
E info@crosspharma.gr

Προσωπική ασφάλεια,
Σταθερός κύκλος!



www.labovis.gr

Labovis

αθρυλοεπιδόλη 0,03mg / οξική χλωρμαδενόνη 2mg



www.labovis.gr

ΕΥΡΩΚΕΤΕ Φαρμακευτική Εταιρεία
Πύλας Αρτέμιδος 8, Πύλας Αρτέμ. 14500 Πύλ. Αρτέμ. Αττικής
Τηλέφωνο: 210 949 2100 / 210 949 2101
Μεταφ. Αρτέμιδος, 85, 15123 Βύρρα Αττικής, Τηλ: 210 949 2101

ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ -
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2015,
ΤΕΥΧΟΣ 3, ΤΟΜΟΣ 1



www.enmge.gr

EDITORIAL BOARD

EDITOR - IN - CHIEF

Dr. Λουκάς Κλέντζερης CCST(UK). MD. FRCOG

DEPUTY EDITOR

Καθηγητής Ιωάννης Μ. Τζαφέττας MD, FRCOG, PhD

ASSOCIATE EDITORS

Ιωάννης Ανδρέου
Κυριακή Αργυρού
Ιωάννης Ζερβός
Νικόλαος Λινάρδος
Θεόφιλος Σιβιτανίδης
Νικόλαος Τσατσαρής
Αθανάσιος Χιόνης
Γιώργος Χρήστου
Ιωάννης Χριστόπουλος

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝ.Μ.Γ.Ε.

Πρόεδρος: Νικόλαος Λινάρδος
Γεν. Γραμματέας: Ιωάννης Ανδρέου
Α' Αντιπρόεδρος: Ιωάννης Τζαφέττας
Β' Αντιπρόεδρος: Κυριακή Αργυρού
Γ' Αντιπρόεδρος: Ιωάννης Χριστόπουλος
Ειδ. Γραμματέας: Θεόφιλος Σιβιτανίδης
Ταμίας: Γιώργος Χρήστου

Μέλη: Ιωάννης Ζερβός, Λουκάς Κλέντζερης, Νικόλαος Τσατσαρής, Αθανάσιος Χιόνης

Distributed at no charge to all members of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece
ISSN 1105 - 4697

Address: 6, Erithrou Stavrou, 151 23 Marousi, Greece,
tel.: +30 210 6869 279, E-mail: pkaragianni@mitera.gr, www.enmge.gr

Published by

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.,
ZITA ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ Α.Ε.,
1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777, fax: +30 210 6642116, E-mail: info@zita-management.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Mini Symposium

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή / Assisted Reproduction

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και υπογονιμότητα. Ποιες είναι οι θεραπευτικές επιλογές; <i>Polycystic ovarian syndrome and subfertility. Which are the therapeutic options?</i> Γεσθημανή Μηντζιώρη, Δημήτριος Γ. Γουλής, Βασίλειος Κ. Ταρλατζής	14 - 18
Φτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Πώς αντιμετωπίζεται; <i>Poor ovarian response in IVF. How is it managed?</i> Χαράλαμπος Συριστατίδης	19 - 24
Εκτίμηση της ποιότητας του εμβρύου πριν την εμβρυομεταφορά. Πού βρισκόμαστε τώρα; <i>Appraisal of embryo quality prior to embryo transfer: Where are we now?</i> Giles Palmer, Αφροδίτη Σιαλακούμα, Μητροδώρα Μποτζάκη, Θωμαΐς Τσεβά, Ανδρέας Μακρής	25 - 30
Είναι τα παιδιά που γεννιούνται μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση φυσιολογικά; <i>Are the children born following in vitro fertilization normal?</i> Ελένη Πετρίδου, Μάριος Γεωργάκης, Μαρία Καραλέξη	31 - 36
Εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι κίνδυνοι για την γυναίκα <i>In vitro fertilization. The dangers for the woman</i> Ιωάννης Τζαφέττας	37 - 41
Θεραπεία με δανεικά ωάρια <i>Oocyte donation treatment</i> Σπύρος Μαντζαβίνος, Νίκος Κανακάς, Θέμης Μαντζαβίνος	42 - 47
Stress και γυναικεία αναπαραγωγή <i>Stress and female reproduction</i> Σοφία Καλανταρίδου, Εμμανουήλ Ζουμάκης, Πέτρος Δρακάκης, Αντώνης Μακρογιαννάκης	48 - 53
Εν τω βάθει ενδομητρίωση. Προεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος <i>Deeply infiltrating endometriosis. Preoperative imaging investigation</i> Κωνσταντίνος Σύριος, Πέτρος Σύριος, Pierre - Arnaud Godin, Michelle Nisolle	54 - 59



FLUX

Einmalige 25-Minuten-Verlebung für
Koronare Restaurationen, Inlays



CLEARFORM

Einmalige 10-Minuten-Verlebung für
Koronare Restaurationen, Inlays



FLUX

Einmalige 25-Minuten-Verlebung für
Koronare Restaurationen



FLUX PLUS

2-Takt-Verlebung für
Koronare Restaurationen

“Η μόνη
κατοχυρωμένη φόρμουλα
για την βελτιστοποίηση
της ανδρικής
γονιμότητας”

Κλινικά
Ελεγμένο

PROFERTIL®



Βελτιώνει κινητικότητα, όγκο
& πυκνότητα

Μειώνει τον
κατακερματισμό του DNA

Μια ειδική κατηγορία προϊόντων
για ειδικούς ιατρικούς σκοπούς - για την
δietetική διαχείριση των διαταραχών
γονιμότητας στους άνδρες

Σύνθεση κλινικά αποδεδειγμένη
και δημοσιευμένη στο:



PROfertil® Ενδείξεις:

- Στην πρωτοπαθή υπογονιμότητα
- Στην δευτεροπαθή υπογονιμότητα
- Στην προετοιμασία για την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

PROfertil® Δράση:

- Βελτίωση της ποιότητας και της ποσότητας του σπέρματος
- Βελτίωση της γονιμότητας σε άνδρες με υποκλινική κίρσοκλήη
- Μείωση του κατακερματισμού του DNA των σπερματοζωαρίων

Τρόπος χρήσης του PROFERTIL®:

PROfertil® είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 60 κάψουλων (ένα μήνα θεραπεία) και με 180 κάψουλες (τρεις μήνες θεραπεία). Λαμβάνονται δύο κάψουλες μια φορά τη μέρα, κατά τη διάρκεια ή μετά το μεσημεριανό γεύμα. Το PROFERTIL® πρέπει να λαμβάνεται για περίοδο τουλάχιστον τριών μηνών, προκειμένου να καλυφθούν οι διαφορετικές φάσεις της σπερματογένεσης. Σε κάθε περίπτωση μπορεί και πρέπει να λαμβάνεται έως τη σύλληψη.

Προϊόν της LENUS PHARMA GesmbH - Seeböckgasse 59, A - 1160 Vienna

LENUS PHARMA
innovative medicine

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τα πρότυπα GMP στη Γερμανία και εισάγεται συσκευασμένο
Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα: FERTILLAND OE

Fertiland INTEGRATED FERTILITY APPROACH

www.fertiland.gr

Λεωφ. Μεσογείων 2 - 4, 11527 Αθήνα, Τηλ.: 210 7474755 - Υποκ/μα Θεο/κns: Εθν. Αντίστασης 101-103, 55134 - Τηλ.: 231 0384213

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

«It is a girl congratulations» φώναξε ο Patrick Steptoe, κατά την διάρκεια της καισαρικής τομής, στο χειρουργείο του Oldham General Hospital(UK) . «It is indeed» συμπλήρωσε ο Bob Edwards. «The birth of the world's first IVF baby became a reality». Το ημερολόγιο έδειχνε 25/07/1978!

Editor - in - Chief
Dr. Λουκάς Κλέντζερης
CCST (UK)
MD (Sheffield)
FRCOG (London)

- Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Sheffield Αγγλίας
- Ακόλουθος Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων & Γυναικολόγων
- Αν. Καθηγητής Μ & Γ Πανεπιστημίου Warwick - UK
- Διευθυντής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Cardiff - UK

Τριάντα οκτώ χρόνια έχουν παρέλθει από την κορυφαία στιγμή της ιατρικής επιστήμης και εντός αυτού του χρονικού διαστήματος το πρόσωπο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής άλλαξε τελείως. Κατένας δεν μπορούσε να διανοηθεί τι θα επακολουθούσε στο μέλλον.

Γυναίκες χωρίς (ή με κλειστές) σάλπιγγες μπορούν να έχουν το, γενετικώς, δικό τους παιδί (κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση). Γυναίκες χωρίς ωοθήκες (ή ωάρια) μπορούν να γεννήσουν το δικό τους παιδί (εξωσωματική με δανεικά ωάρια). Γυναίκες χωρίς μήτρα μπορούν να έχουν τα δικά τους παιδιά (εξωσωματική γονιμοποίηση και παρένθετη μήτρα). Άντρες χωρίς σπέρμα μπορούν να αποφύγουν την υιοθεσία ή το δανεικό σπέρμα και να αποκτήσουν το, γενετικώς, δικό τους παιδί (λήψη σπέρματος από τους όρχεις/επιδιδυμίδα και μικρογονιμοποίηση). Ζευγάρια που πάσχουν από σοβαρές κληρονομικές ασθένειες έχουν την δυνατότητα να αποκτήσουν παιδιά χωρίς το πρόβλημα των γονέων τους (εξωσωματική γονιμοποίηση και προεμφυτευτική διάγνωση).

Παγκοσμίως, ο αριθμός των παιδιών που έχουν γεννηθεί με την βοήθεια των τεχνικών της εξωσωματικής γονιμοποίησης πλησιάζει τα 6.000.000!

Η εφαρμογή όμως των ανωτέρω αναφερόμενων τεχνικών και μεθόδων έχει, και πολύ σωστά, δημιουργήσει πολλά ερωτηματικά όσον αφορά τις επιπτώσεις των μεθόδων αυτών στην υγεία των γυναικών που υφίστανται την θεραπεία, των μητέρων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και των παιδιών που θα γεννηθούν.

Το παρόν τεύχος είναι αφιερωμένο στην «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή» και με την βοήθεια των εξαίρετων συναδέλφων, απαντά σε μερικές από τις ερωτήσεις που προκύπτουν από την εφαρμογή των μεθόδων της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Καλή ανάγνωση!

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: MENOPUR 600 IU Κόνις και διάλυμα, MENOPUR 1200 IU Κόνις και διάλυμα για ενέσιμο διάλυμα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** MENOPUR 600 IU: Κάθε φιαλίδιο κόνιες περιέχει υψηλής καθαρότητας μετροπρίνη (ανθρώπινη εμπομποποιημένη γοναδοτρόφη, ΗΜΓ) που αντιστοιχεί σε δραστικότητα θαλακτοκομού ορμόνης (FSH) 600 IU και δραστικότητα χωροπρίνου ορμόνης (LH) 600 IU. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 600 IU υψηλής καθαρότητας μετροπρίνης, MENOPUR 1200 IU: Κάθε φιαλίδιο κόνιες περιέχει υψηλής καθαρότητας μετροπρίνη (ανθρώπινη εμπομποποιημένη γοναδοτρόφη, ΗΜΓ) που αντιστοιχεί σε δραστικότητα θαλακτοκομού ορμόνης (FSH) 1200 IU και δραστικότητα χωροπρίνου ορμόνης (LH) 1200 IU. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 600 IU υψηλής καθαρότητας μετροπρίνης. Η Ανθρώπινη Χωρικά Γοναδοτρόφη (hCG), μία ορμόνη που φυσιολογικά ανευρίσκεται στα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, υπάρχει στο MENOPUR και είναι η κύρια συνεισφέρουσα στην χωροπρίνομη δράση. Η δραστική ουσία στο MENOPUR λαμβάνεται από τα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις και διάλυμα για ενέσιμο διάλυμα. Εμφάνιση της κόνιες: λευκή έως υπόλευκη αλοποημένη πάστα (cake). Εμφάνιση του διαλύτη: διαυγές, άχρωμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το MENOPUR ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας στις ακόλουθες κλινικές καταστάσεις: • Αναουθηλακτορρική συμπεριλαμβανόμενη του συνδρόμου των πολικυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ), οι γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με κτηρίκη κλομφορίνη. • Ελεγχόμενη υπερπείρεση των ωοθηκών για την πρόκληση ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων στο πλαίσιο τεχνητών υποβοηθούμενων αναπαραγωγής (ΑΡΤ) (π.χ. in vitro γονιμοποίηση/εμβρυοταραχή (IVF/ET), ενδοσωληνική μεταφορά γαμετών (GIFT) και ενδοκτυταροπλαστική ένεση σπερματοζωαρίων (ICSI)).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η θεραπεία με MENOPUR πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία προβλημάτων γονιμότητας. **Δοσολογία:** Υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών όσον αφορά στην ανταπόκριση των ωοθηκών στις εξεγινούς χορηγούμενες γοναδοτρόφες. Αυτό καθιστά αδύνατο τον καθορισμό ενός ενιαίου δοσολογικού σχήματος. Η δοσολογία επομένως πρέπει να εξασταθεί ανάλογα της ωοθηκικής ανταπόκρισης. Το MENOPUR μπορεί να χορηγηθεί μόνο τη 1 σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή ή ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπικών (GnRH). Οι συντάξεις για τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας πιθανώς να διαφοροποιούνται ανάλογα του εφαρμοζόμενου θεραπευτικού πρωτοκόλλου. **Γυναικείες με αναουθηλακτορρική συμπεριλαμβανόμενη του συνδρόμου των πολικυστικών ωοθηκών:** Ο αντικειμενικός σκοπός της θεραπείας είναι οι γυναίκες με MENOPUR είναι να αναπτυχθεί ένα, μοναδικό γραμμικό ωοθυλάκιο από το οποίο θα απελευθερωθεί ένα ωάριο μετά από χορήγηση ανθρώπινης χορηγικής γοναδοτρόφης (hCG). Η θεραπεία με MENOPUR πρέπει να ξεκινά εντός των πρώτων επτά ημερών του καταμήνου κύκλου. Η συνταγομένη αρχική δόση του MENOPUR είναι 75-150 IU ημερησίως, η οποία πρέπει να συνεχίζεται επί 7 ημέρες τουλάχιστον. Βάσει της παρακολούθησης της κλινικής κατάστασης (περιλαμβανομένου του υπερηχογραφικού ελέγχου των ωοθηκών μόνο ή σε συνδυασμό με τη μέτρηση των επιπέδων της ινσουλίνης) ή επακόλουθη δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την εξαστασμένη ανταπόκριση της κάθε ασθενούς. Προσαρμογές της δοσολογίας δεν πρέπει να γίνονται συχνότερα από κάθε 7 ημέρες. Η συνταγομένη αύξηση της δόσης είναι 37.5 IU ανά προσαρμογή και δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 75 IU. Η μέγιστη ημερησια δόση δεν πρέπει να είναι υψηλότερη από 225 IU. Εάν η ασθενής δεν ανταποκρίνεται επιτυχώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, αυτός ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής να ξεκινήσει νέο κύκλο θεραπείας, σε υψηλότερη δόση από αυτήν που ελάμβανε στον κύκλο που εγκαταλείφθηκε. Όταν επιτευχθεί ή βελτιστοποιηθεί, πρέπει να γίνεται μία έφαση ένεση 5.000 έως 10.000 IU hCG, μία ημέρα μετά την τελευταία ένεση MENOPUR. Συνιστάται στην ασθενή να έχει σεξουαλική επαφή την ημέρα της χορηγίας της hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά μπορεί να εφαρμοσθεί ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI). Εάν διαπιστωθεί υπερβολική ανταπόκριση στο MENOPUR, πρέπει να διακοπεί η αγωγή και να ανασταλείται η χορήγηση hCG (βλ. παράγραφο 4.4) ενώ η ασθενής πρέπει να χρησιμοποιεί μία αντιουλητική μέθοδο φραγμού ή να απέχει από τη συνουσία μέχρι την έναρξη της επόμενης εμμηνορρικής ρύσεως. **Γυναικείες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερπείρεση των ωοθηκών για πολλαπλή ωοθηκική ανάπτυξη στο πλαίσιο τεχνητών υποβοηθούμενων αναπαραγωγής (ΑΡΤ):** Σε πρωτόκολλο που περιλαμβάνει μειορρύθμιση με έναν GnRH αγωνιστή, η αγωγή με MENOPUR πρέπει να ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τον αγωνιστή. Σε πρωτόκολλο που περιλαμβάνει μείωση της GnRH ανταγωνιστή, η αγωγή με MENOPUR πρέπει να ξεκινά την ημέρα 2 ή 3 του καταμήνου κύκλου. Η συνταγομένη αρχική δόση του MENOPUR είναι 150-225 IU ημερησίως τουλάχιστον για τις 5 πρώτες ημέρες θεραπείας. Βάσει της παρακολούθησης της κλινικής κατάστασης (περιλαμβανομένου του υπερηχογραφικού ελέγχου των ωοθηκών μόνο ή σε συνδυασμό με τη μέτρηση των επιπέδων της ινσουλίνης) ή επακόλουθη δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την εξαστασμένη ανταπόκριση της κάθε ασθενούς και δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 150 IU ανά προσαρμογή. Η μέγιστη ημερησια δόση που δίνεται δεν πρέπει να είναι υψηλότερη από 450 IU και στις περισσότερες περιπτώσεις δε συνιστάται χορήγηση πέραν των 20 ημερών. Όταν ο επιθυμητός αριθμός ωοθυλακίων φθάσει στο κατάλληλο μέγεθος, πρέπει να χορηγηθεί μία έφαση ένεση έως 10.000 IU hCG, για να προκαλέσει την τελική ωοθυλακική ωρίμανση ώστε να ακολουθήσει η λήψη των ωαρίων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για 2 τουλάχιστον εβδομάδες μετά τη χορήγηση της hCG. Εάν διαπιστωθεί υπερβολική ανταπόκριση στο MENOPUR, πρέπει να διακοπεί η αγωγή και να ανασταλείται η χορήγηση hCG (βλ. παράγραφο 4.4) ενώ η ασθενής πρέπει να χρησιμοποιεί μία αντιουλητική μέθοδο φραγμού ή να απέχει από τη συνουσία μέχρι την έναρξη της επόμενης εμμηνορρικής ρύσεως. **Νεαρική/ηλικιωμένη δουλαιογυνία:** Ασθενείς με νεαρή και ηλικιακή δουλαιογυνία, δεν έχουν συμπεριληφθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικοί πληθυσμοί:** Δεν υπάρχει σχετική χρήση του MENOPUR στον παιδιατρικό πληθυσμό. **Τρόπος χορήγησης:** Το MENOPUR 600 IU και 1200 IU προορίζονται για υποδόρια (SC) ένεση μετά από ανασύσταση με τον παρεχόμενο διάλυμα. Η ανασύσταση της κόνιες πρέπει να γίνεται άμεσα πριν τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα προορίζεται για πολλαπλές ενέσεις και μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και 28 ημέρες. **Έναι:** Η ανδύση πρέπει να αποφευχθεί. Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγηθεί εάν περιέχει ωαυμάτια ή εάν δεν είναι άσπρες. **4.3 Αντενδείξεις:** Το MENOPUR αντενδείκνυται σε γυναίκες με: • Όγκους της υποπόριως ή του υποθαλάσμιου • Καρκινικά ωοθηκών, μήτρας ή μαστού • Κύηση και γαλουχία • Γυναικολογική αιμορραγία αγνώστου αιτιολογίας • Υπερτασμία ή/και δραστική ούρα ή σε οποιοδήποτε στάδιο από εκδοχό που αναφέρονται στον παράγραφο 6.1 • Κύστες ωοθηκών ή διογκωμένες ωοθήκες που δε σχετίζονται με το νόσο των πολικυστικών ωοθηκών. Στις καλύτερες καταστάσεις, το αποτέλεσμα της θεραπείας δεν είναι πιθανό να είναι ευνοϊκό και επομένως το MENOPUR δεν πρέπει να χορηγηθεί. • Πρωτοπαθής ανεπάρκεια παραθормόνης • Συντάξεις των γεννητικών οργάνων ομοσέξου με την κύηση • Ινομυομάτωδες όγκοι της μήτρας ομοσέξου με την κύηση. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το MENOPUR είναι ένας ισχυρός γοναδοτροπικός παράγων, ικανός να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας. Η θεραπεία με γοναδοτρόφη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενταξία από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό γυναικείας, και επίσης για την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης με υπερήχους μόνο, ή κατά πρόληψη σε συνδυασμό με τη μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης, σε τακτική βάση. Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών όσον αφορά στην ανταπόκριση στη χορήγηση μετροπρίνης, με ορισμένες ασθενείς να εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μετροπρίνη. Πρέπει να χρησιμοποιείται η υψηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με τον σκοπό της θεραπευτικής αγωγής. Η πρώτη ένεση MENOPUR πρέπει να γίνεται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Πάνω την έναρξη της θεραπείας, η υπογονιμότητα του ζευγαριού πρέπει να αξιολογείται κατάλληλα και να σταθμίζεται οι πιθανές αντενδείξεις για την κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για υποδορρικό μολυσματικό ανεπάρκεια, υπερπαραθυρεοειδισμό και όγκους του υποθαλάσμιου ή της υποπόριως και να χορηγηθεί η κατάλληλη εξειδικευμένη αγωγή. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διενέργεια της ωοθυλακικής ανάπτυξης είτε στο πλαίσιο της θεραπείας της αναορρικής υπογονιμότητας, είτε στο πλαίσιο διαδραστικών υποβοηθούμενων αναπαραγωγής (ΑΡΤ), πιθανώς να παρουσιάζουν διόγκωση των ωοθηκών ή να εμφανίζουν υπερπείρεση. Η τήρηση του συστήματος δοσολογικού σχήματος του MENOPUR και η προσεκτική παρακολούθηση της αγωγής θα μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης τέτοιων περιστατικών. Η ορθή ερμηνεία των δεκτικών της ωοθυλακικής ανάπτυξης και ωριμότητας απαιτεί ιατρό ο οποίος έχει εμπειρία στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων. **Σύνδρομο Υπερπείρεσης Οωθηκών (ΣΥΩ):** Το ΣΥΩ είναι ένα ιατρικό σύμπτωμα διαφορετικό από την επιπλεγμένη διόγκωση των ωοθηκών. Το ΣΥΩ είναι ένα σύνδρομο που μπορεί να εκδηλωθεί με κλιμακούμενη βαθεία βαρύτητα. Χαρακτηρίζεται από σημαντική ωοθηκική διόγκωση, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό, και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συσσώρευση υγρού στις περιτονικές, στις πνευμονικές και σπλικικές, στις περικαρδιακές κοιλότητες. Σε σοβαρές περιπτώσεις ΣΥΩ μπορεί να παρατηρηθούν τα ακόλουθα συμπτώματα: κοιλιακό άλγος, διάταση κοιλίας, σοβαρή διόγκωση των ωοθηκών, αδύνατη σωματική βάρους, δύσπνοια, οίδημα, αλγούρα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει ανοιχτόχρωμα, αιμομυκτωδικά, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεταλιόπτωση, πνευμονικές διηθήσεις, υδροθώρακα, οξεία πνευμονική διαγύρεση και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η υπερβολική ωοθηκική ανταπόκριση στη θεραπεία με γοναδοτρόφες, σπλικικές είναι ασηρή για ΣΥΩ, εκτός αν χορηγηθεί hCG για να προκληθεί ωορρηξία. Επομένως, σε περίπτωση ωοθηκικής υπερπείρεσης είναι φρόνιμο να μη χορηγηθεί hCG και να συνταχθεί στην ασθενή να απέχει από τη συνουσία ή να χρησιμοποιήσει αντιουλητική μέθοδο φραγμού επί 4 ημέρες τουλάχιστον. Το ΣΥΩ μπορεί να εξαλειφθεί ταχέως (μέσα σε 24 ώρες έως και μερικές ημέρες) σε σοβαρό ιατρικό περιστατικό, επομένως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται επί δύο τουλάχιστον εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG. Η τήρηση του συστήματος δοσολογικού σχήματος του MENOPUR και η προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας θα μειώσει την συχνότητα εμφάνισης ωοθυλακικής υπερπείρεσης και πολυθυσικής κύησης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Στις τεχνολογίες υποβοηθούμενων αναπαραγωγής (ΑΡΤ), η αναορρική όλων των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία πιθανώς να μειώσει την εμφάνιση υπερπείρεσης. Το ΣΥΩ μπορεί να είναι πιο σοβαρό και πιο παρατεταμένο σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Το ΣΥΩ συμβαίνει συνήθως μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και θάβεται στη μέγιστη σοβαρότητα περίπου σε επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται το ΣΥΩ υφεία αυτομάτως με την έναρξη της εμμηνορρικής. Εάν εκδηλωθεί σοβαρό ΣΥΩ, η θεραπεία με γοναδοτρόφες, εφόσον συνεχίζεται ακόμη, πρέπει να διακοπεί, η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει εξειδικευμένη θεραπεία για ΣΥΩ. Από το σύνδρομο εκδηλώνεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με νόσο πολικυστικών ωοθηκών. **Πολυθυσική κύηση:** Η πολυθυσική κύηση, ιδιαίτερα εκδήληση υψηλής κατάστασης, συνδέεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική, όσο και κατά την περιγεννητική περίοδο. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτρόφες εμφανίζεται αυξημένη συχνότητα πολυθυσικών κύσεων σε σχέση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυθυσικών κύσεων είναι διδύμες. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυθυσικής κύησης συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ΑΡΤ, ο κίνδυνος πολυθυσικής κύησης σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό των μεταφερθέντων εμβρύων, την ποιότητα τους και την ηλικία της ασθενούς. Η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον πιθανό κίνδυνο πολυθυσικών κύσεων. **Απόλυτες κύησης:** Η συχνότητα της απόλυτης κύησης είναι απόλυτα απόλυτα και αυτόματων εκτρώσεων είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διενέργεια της ωοθυλακικής ανάπτυξης για διαδραστική ΑΡΤ, από το στο φυσιολογικό πληθυσμό. **Εξωμήτρια κύηση:** Γυναικείες με ιστορικό νόσου των σπλικών κινδυνεύουν να εμφανίσουν εξωμήτρια κύηση, είτε η εγκυμοσύνη επιτευχθεί μετά από αυτμήτρια σύλληψη είτε μετά από θεραπεία γονιμότητας. Εάν αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της εκτόπισης κύησης μετά από εξωμυκτωδική γονιμοποίηση (IVF) είναι 2 έως 5%, εν σύγκριση με το 1 έως 1,5% στο γενικό πληθυσμό. **Νεφροπάθεια και αναπνευστικά συστήματα:** Έχουν αναφερθεί νεφροπάθειες των ωοθηκών και άλλες νεφροπάθειες του αναπνευστικού συστήματος, κοιλιακές και κοιλιακές, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί εάν η θεραπεία με γοναδοτρόφες αυξάνει τον αρχικό κίνδυνο των όγκων αυτών στις υπογινώμενες γυναίκες. **Συγγενείς δυσπλασίες:** Ο επιπολασμός των συγγενών δυσπλασιών μετά από ΑΡΤ, μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Θεωρείται ότι από οφείλεται σε διαφορές των γονικών χαρακτηριστικών (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπλικόμας) και στις πολυθυσικές κύησης. **Θρομβοεμβολικά επεισόδια:** Γυναικείες με γενικά αναπνευστικούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως τοπικό και οικογενειακό ιστορικό, σοβαρή παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος > 30 kg/m²) ή θρομβοφιλία, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φθαρτικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της ενέσιμης δόσης με MENOPUR. Σε αυτές τις γυναίκες, τα οφέλη της χορηγίας γοναδοτρόφης, πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων. Πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι και η κύηση, ασηρματική, συνδέεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το MENOPUR σε ανθρώπους. Παρότι δεν υπάρχει ελεγχόμενη κλινική εμπειρία, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση του MENOPUR με κτηρίκη κλομφορίνη, πιθανώς να ενδυναμώνει την ωοθυλακική ανταπόκριση. Όταν χρησιμοποιείται GnRH αγωνιστής για την απεικονιστική της υποπόριως, πιθανώς να απαιτείται υψηλότερη δόση MENOPUR μέχρις ότου επιτευχθεί ικανοποιητική ωοθυλακική ανταπόκριση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία. Γονιμότητα: Το MENOPUR ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1) **Εγκυμοσύνη:** Το MENOPUR αντενδείκνυται σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση μετροπρίνης σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για να αξιολογηθούν τις επιδράσεις του MENOPUR κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). **Θηλασμός:** Το MENOPUR αντενδείκνυται σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, δεν είναι πιθανό το MENOPUR να επηρεάσει την ικανότητα της ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα. **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Οι πιο σοβαρές και συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με MENOPUR στη διάρκεια κλινικών δοκιμών είναι ΣΥΩ, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, διάταση κοιλίας και άλγος της θέσης ένεσης, με συχνότητα εμφάνισης έως και 5%. Οι καλύτεροι πίνακες εμφανίζουν τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MENOPUR κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, καταμετρημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία αναφέρονται με συχνότητα μη γνωστή.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές				Οπτικές διαταραχές ^a
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος, διάταση κοιλίας, ναυτία, διόγκωση κοιλίας	Έμετος, Κοιλιακή δυσφορία, Διάρροια		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης ^b	Κόπωση		Πυρεξία, Αίσθημα κακουχίας
Διαταραχές του αναορρικού συστήματος				Αντιδράσεις υπερπείρεσης ^c
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξημένο σωματικό βάρος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυοσκελετικός πόνος ^d
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του μαστού	ΣΥΩ ^e , άλγος μαστού ^{στ}	Κύηση ωοθηκική, Ενοχλήσεις μαστού ^ζ		Συστροφή ωοθηκικής ^η
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Ακμή, Εξάνθημα
Αγγειακές διαταραχές		Εξάρση		Θρομβοεμβολή ^θ

^a Μερικώς μεμονωμένα περιστατικά παροδικής αμυρωπίας, διπλωπίας, μυδρίασης, σκοτωμάτων, φωταγίας, εξιδρωμάτων του υαλοειδούς σώματος, θάμβης όρασης και οπτικές διαταραχές έχουν αναφερθεί ως οπτικές διαταραχές κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. ^b Η πιο συχνά αναφερόμενη αντίδραση της θέσης ένεσης ήταν άλγος της θέσης ένεσης. ^c Περιστατικά τοπικών ή γενικευμένων αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, με σχετιζόμενη συμπτωματολογία έχουν αναφερθεί σπάνια. ^d Ο μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχενιαλγία και άλγος άκρων. ^e Γαστρεντερικά συμπτώματα σχετίζονται με ΣΥΩ, όπως: διάταση κοιλίας και δυσφορία, ναυτία, έμετος και διάρροια αναφερόμενα με τη χρήση του MENOPUR σε κλινικές δοκιμές. Σε περιπτώσεις ΣΥΩ σοβαρό βαθύ, ασκίτης και συλλογή πτυκτικού υγρού, υπεζωκοτική συλλογή, οίδημα, αλγούρα, θρομβοεμβολικά επεισόδια και συστροφή ωοθηκικής έχουν αναφερθεί ως σπάνιες επιπλοκές. ^{στ} Το ΣΥΩ πιθανότατα περιλαμβάνει άλγος ωοθηκικής και άλγος προστάτηματος μαστού. ^ζ Οι ενδοθηκικές μαστού περιλαμβάνουν μαστοδυναμία, ενδοθηκική μαστοδυναμία, άλγος θηλής μαστού και πρήξιμο μαστού. ^η Η συχνότητα των μαστοδυναμιών είναι αγνώστη, εντούτοις ενδέχεται να εμφανισθεί σύνδρομο υπερπείρεσης ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γοναδοτρόφες. Κωδικός ATC: G03G A02. Το MENOPUR παράγεται από τα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η Ανθρώπινη Χωρικά Γοναδοτρόφη (hCG), μία ορμόνη που φυσιολογικά ανευρίσκεται στα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, υπάρχει στο MENOPUR και είναι η κύρια συνεισφέρουσα στην χωροπρίνομη δράση. Η μετροπρίνη, η οποία εμφανίζεται και FSH και LH δράση, οδηγεί την αύξηση και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη γοναδική παραγωγή στεροειδών σε γυναίκες που δεν έχουν πρωτοπαθή ωοθηκική ανεπάρκεια. Η FSH είναι το πρωταγωνιστικό από τη στιγμή των ωοθυλακίων και της αυξητικής κατά την πρώιμη ωοθυλακιογένεση, ενώ η LH είναι σημαντική για την ωοθηκική στεροειδογένεση και εμπλέκεται στη φυσιολογική διαδικασία που οδηγεί στην ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού προ-ωορρηκτικού ωοθυλακίου. Το ερέθισμα για την ωοθυλακική αύξηση μπορεί να δοθεί από την FSH επί πλήρους αποτοξίνωσης της LH, αλλά τα ωοθυλακία που παράγονται αναπτύσσονται αναμιαλά και συνδέονται με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και άδυναμια να χωροπρίνομη μετά από ένα φυσιολογικό ωοθυλακιορρηκτικό ερέθισμα. Σε συμφωνία με τη δράση της LH η οποία ενδύεται στη στεροειδογένεση, τα επίπεδα ινσουλίνης που σχετίζονται με τη θεραπεία με MENOPUR είναι υψηλότερα από ότι να εκσυχάζονται αναουθυλακιομένη FSH σε μειορρυθμιζόμενος κύκλος IVF/ICSI. Αυτή η παράμετρος πρέπει να εξεταστεί όταν η παρακολούθηση της ασθενούς γίνεται βάσει των επιπέδων ινσουλίνης. Η διαφορά στα επίπεδα ινσουλίνης δεν ανακρίεται όταν χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα προκλήσεως ωοθυλακιορρηξίας χαμηλών δόσεων σε αναουθηλακτορρικές ασθενείς. **5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:** Το φαρμακοκινητικό προφίλ της FSH στο MENOPUR έχει τεκμηριωθεί. Μετά από 7 ημέρες επαναλαμβανόμενης χορηγίας 150 IU MENOPUR σε μειορρυθμιζόμενες υγιείς εθελούσιες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις FSH στο πλάσμα (βιοθωρακένες ως προς την αρχική τιμή) (μέση τιμή ± SD) ήταν 8,9 ± 3,5 IU/L και 8,5 ± 3,2 IU/L για την υποδόρια και την ενδομυκτωδική χορήγηση, αντιστοίχως. Μέγιστες συγκεντρώσεις FSH σημειώθηκαν εντός 7 ωρών και για τις δύο οδούς χορηγίας. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η αποβολή της FSH έλαβε χώρα με χρόνο ημιζωής ζωής (μέση τιμή ± SD) 30 ± 11 ώρες και 27 ± 9 ώρες για την υποδόρια και την ενδομυκτωδική χορήγηση, αντιστοίχως. Παρότι οι κλιμακωτές των ωοθυλακιορρηξιών της LH σε σχέση με το χρόνο, δείχνουν αύξηση της συγκεντρώσεως της LH μετά από χορήγηση MENOPUR, τα δεδομένα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για να αποτελέσουν στοιχεία φαρμακοκινητικής ανάλυσης. Η μετροπρίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Η φαρμακοκινητική του MENOPUR, σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δουλαιογυνία δεν έχει μελετηθεί. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφαλεία:** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, ο οποίος δεν είναι γνωστός από την εκτεταμένη κλινική εμπειρία. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν έχουν διεξαχθεί προκειμένου να αξιολογηθούν τις επιδράσεις του MENOPUR κατά τη διάρκεια της κύησης ή μετά τον τοκετό καθώς το MENOPUR δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων. Το MENOPUR αποτελείται από ορμονικές φυσικά αναορρικές και πρέπει να αναμενεται ότι είναι μη γονοτοξικό. Μελέτες καρκινωγόνειας δεν έχουν διεξαχθεί καθώς η ένδειξη είναι για βραχυχρόνια θεραπεία. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Κόνις: Λακτόζη πολυδισακχαρίτη, πολυσοβόριο 20, διαβασκό επταυδρο φασφορικό νάτριο (για ρύθμιση του pH), φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH). Διάλυτης: Μετακρεσόλη, ύδωρ για ενέσιμο. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. Διάλυτης: 3 χρόνια. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί το πολύ έως 28 ημέρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C. Μην καταψύξετε. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά την ψάληση του προϊόντος:** Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύξετε. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχόμενου:** MENOPUR 600 IU: Κόνις: φιαλίδιο των 2 ml, από άχρωμο υαλο (υαλο τύπου Ι), με ελαστικό πώμα εισαγωγής (από αλοβουλίνο) κλεισμένο με καπάκι. Διάλυτης: προεμμηνορρική σύριγγα του 1 ml, από υαλο (υαλο τύπου Ι) με ελαστικό καπάκι (από ελαστομερές) και ελαστικό πώμα εισαγωγής, 1 βελόνα ανασύστασης. Το προϊόν διατίθεται σε συσκευασία με 1 φιαλίδιο κόνιες, 1 προεμμηνορρική σύριγγα με διάλυτη ανασύστασης, 1 βελόνα ανασύστασης, 9 αλοκυκλική μαγνητακία και 9 σύριγγες χορηγίας μιας χρήσεως, βιοθωρακισμένες σε μονάδες FSH/LH με ενδομυκτωδικές βελόνες. MENOPUR 1200 IU: Κόνις: φιαλίδιο των 2 ml, από άχρωμο υαλο (υαλο τύπου Ι), με ελαστικό πώμα εισαγωγής (από αλοβουλίνο) κλεισμένο με καπάκι. Διάλυτης: προεμμηνορρική σύριγγα του 1 ml, από υαλο (υαλο τύπου Ι) με ελαστικό καπάκι (από ελαστομερές) και ελαστικό πώμα εισαγωγής βελόνας (από αλοβουλίνο). Το προϊόν διατίθεται σε συσκευασία με 1 φιαλίδιο κόνιες, 2 προεμμηνορρικές σύριγγες με διάλυτη ανασύστασης, 1 βελόνα ανασύστασης, 18 αλοκυκλική μαγνητακία και 18 σύριγγες χορηγίας μιας χρήσεως, βιοθωρακισμένες σε μονάδες FSH/LH με ενδομυκτωδικές βελόνες. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως σπλικής και άλλος γερμοί:** Η ανασύσταση της κόνιες πρέπει να γίνεται μόνο με το διάλυμα που παρέχεται στη συσκευασία. Εφαρμόστε τη βελόνα ανασύστασης στην προεμμηνορρική σύριγγα. Ενεάστε ολόκληρο τον περιεχόμενο διάλυτο στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι. Το MENOPUR 600 IU πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χρήση χρησιμοποιώντας μία προεμμηνορρική σύριγγα με διάλυτη. Το MENOPUR 1200 IU πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χρήση χρησιμοποιώντας δύο προεμμηνορρικές σύριγγες με διάλυτη. Η κόνις πρέπει να διαλύεται γρήγορα και να γίνεται διαυδές διάλυμα. Εάν όχι, κλιμακωτά από το φιαλίδιο ανάμεσα στα χέρια σε έως δύο το διάλυμα γίνει διαυδές. Η ανδύση πρέπει να αποφευχθεί. Οι σύριγγες χορηγίας μιας χρήσεως με ενδομυκτωδική βελόνα είναι βιοθωρακισμένες σε μονάδες FSH/LH από 37.5 - 600 IU. Αναορρική στο ανασυσταθέν διάλυμα από το φιαλίδιο μετά από σύριγγα χορηγίας για ένεση σύμφωνα με τη δόση που αναλογισορραφεί και χορηγηθεί αμέσως τη δόση. Κάθε ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 600 IU FSH και LH. Το ανασυσταθέν διάλυμα που προκύπτει από κάθε φιαλίδιο MENOPUR 600 IU ή 1200 IU πρέπει να χρησιμοποιείται για έναν μόνο ασθενή. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να χορηγηθεί εάν περιέχει ωαυμάτια ή δεν είναι διαυδές. Κάθε αχρωμωτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: FERRING ELMAΣ MPE, Γκλι 3, 151 25 Μαρούσι, Τηλ.: 210 68 43 449, Fax: 210 68 44 721.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: MENOPUR 600 IU: 39442/16-6-2010, MENOPUR 1200 IU: 39445/16-6-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 16-6-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 28-01-2014

ΚΑΛΥΠΤΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΙΣΗΣ. **MENOPUR 600 IU:** Ν.Τ.: 119,54 €, Α.Τ.: 169,76 € **MENOPUR 1200 IU:** Ν.Τ.: 239,09 €, Α.Τ.: 317,19 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Menopur™
menotropin

ΝΕΕΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ

1200 IU

600 IU

Το αποτελεσματικό
γίνεται **εύκολο**

multidose

FERRING

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ

Ferring Ελλάς Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Γκύζη 3, 151 25 Μαρούσι, τηλ.: 210 6843449, fax: 210 6844721
www.ferring.gr

ΣΤΗ FERRING ΠΡΟΗΓΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΑΝΘΡΩΠΟΙ

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και υπογονιμότητα. Ποιες είναι οι θεραπευτικές επιλογές;

Γεσθημανή Μηντζιώρη, Δημήτριος Γ. Γουλής, Βασίλειος Κ. Ταρλατζής
Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για υπογονιμότητα και αυξημένο χρόνο έως τη σύλληψη. Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τη μεταβολή του τρόπου ζωής και την κιτρική κλομιφαίνη. Η τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας κατά τα τελευταία 40 έτη. Οι θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν α) τη χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία, β) τη χορήγηση εξωγενών γοναδοτροπινών, γ) λαπαροσκοπικές επεμβάσεις στην ωοθήκη και δ) εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η παρέμβαση στις υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ είναι καλό να ξεκινά από την περίοδο πριν την έναρξη των προσπαθειών για σύλληψη, ώστε να εντοπιστούν και να ελεγχθούν όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση του υπογόνιμου ζευγαριού, με σεβασμό στις επιθυμίες και τις επιλογές του.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπογονιμότητα, κιτρική κλομιφαίνη, γοναδοτροπίνες

Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι 6 - 10% των γυναικών εμφανίζουν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) κατά την αναπαραγωγική τους ηλικία και περίπου 30% των υπογόνιμων γυναικών έχουν ΣΠΩ^{1,2}. Το

σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διαταραχές της έμμηνου ρύσης ή αμηνόρροια, πολυκυστική εμφάνιση των ωοθηκών, δασυτριχισμό, ακμή και υπερανδρογοναιμία³. Οι μακροχρόνιοι κίνδυνοι υγείας περιλαμβάνουν αύξηση του σωματικού βάρους και

Corresponding author

Βασίλειος Κ. Ταρλατζής, Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή Οδός 54603, Νέα Ευκαρπία, Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2313 323131, E - mail: basil.tarlatzis@gmail.com.

παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακή νόσο, υπογονιμότητα, επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τη διάρκεια εφαρμογής μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αποφρακτική άπνοια του ύπνου, αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου, ψυχιατρικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, και μειωμένη ποιότητα ζωής. Η προσέγγιση των γυναικών με ΣΠΩ εξαρτάται από τη φάση της ζωής, τον τύπο των διαταραχών της εμμηνορρυσίας, το ιατρικό ιστορικό αλλά, κυρίως, τις ανησυχίες και τις επιλογές της γυναίκας.

Γονιμότητα

Οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας και αυξημένο χρόνο ως τη σύλληψη (time - to - conception). Κατά το δεύτερο διεθνές συμπόσιο, που διεξήχθη στη Θεσσαλονίκη το 2007, και υιοθετήθηκε από την ESHRE και την ASRM, συζητήθηκαν όλες οι θεραπευτικές προκλήσεις, που εμφανίζουν οι γυναίκες με ΣΠΩ⁴.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μια μέτρια μείωση του βάρους του σώματος (5 - 10%) σε υπέρβαρες ασθενείς μπορεί, από μόνη της, να αποκαταστήσει τη γονιμότητα. Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τη μεταβολή του τρόπου ζωής και την κιτρική κλομιφαίνη, ενώ οι θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν α) τη χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ινσουλινοευσαιθισία, β) τη χορήγηση εξωγενών γοναδοτροπινών, γ) λαπαροσκοπικές επεμβάσεις στην ωοθήκη και δ) εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής⁵. Η επιλογή του τρόπου θεραπείας, εκτός από τη συγκεκριμένη παθολογία της κάθε γυναίκας, θα πρέπει να είναι το αποτέλεσμα της από κοινού διαχείρισης του υπογόνιμου ζευγαριού, με σεβασμό στις επιθυμίες και τις επιλογές του.

1. Αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα, άσκηση, μεταβολή της συμπεριφοράς) και φαρμακολογική θεραπεία ή βariatρική επέμβαση. Η παρέμβαση στις υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ είναι καλό να ξεκινά από την περίοδο πριν την έναρξη των προσπαθειών για σύλληψη, με συμβουλευτική, ώστε να εντοπισθούν και να ελεγχθούν όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα που συνδέεται με ανωοθυλακιορρηξία, αποβολές κατά το

πρώτο τρίμηνο, επιπλοκές κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και αποτυχημένη ή καθυστερημένη απάντηση σε άλλα είδη θεραπείας (κιτρική κλομιφαίνη, γοναδοτροπίνες). Η απώλεια βάρους συστήνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στις παχύσαρκες γυναίκες που επιθυμούν γονιμότητα⁴.

2. Κιτρική κλομιφαίνη. Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής του οιστρογονικού υποδοχέα (selective estrogen receptor modulator, SERM), που αυξάνει την παραγωγή των γοναδοτροπινών, εμποδίζοντας την αρνητική παλίνδρομη ανατροφοδότηση (negative feedback) στον υποθάλαμο. Η κιτρική κλομιφαίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας τα τελευταία 40 έτη. Η πρωταρχική ένδειξη της είναι η υπογονιμότητα, λόγω ολιγοωοθυλακιορρηξίας ή ανωοθυλακιορρηξίας σε ευθυρεοειδικές γυναίκες με φυσιολογικές γοναδοτροπίνες και φυσιολογική προλακτίνη (WHO ομάδα 2), όπως οι γυναίκες με ΣΠΩ. Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένα φάρμακο φθινό και ασφαλές, καθώς δεν απαιτεί τη στενή υπερηχογραφική παρακολούθηση των γυναικών, λαμβάνεται από του στόματος και έχει λίγες σχετικά ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι κύριοι παράγοντες που προβλέπουν την έκβαση της αγωγής με κιτρική κλομιφαίνη είναι η ύπαρξη παχυσαρκίας, η υπερανδρογοναιμία και η ηλικία⁶. Περίπου 75 - 80% των γυναικών με ΣΠΩ θα εμφανίσουν ωοθυλακιορρηξία μετά τη θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη. Ωστόσο, το ποσοστό της σύλληψης στις γυναίκες οι οποίες εμφανίζουν ωοθυλακιορρηξία ανέρχεται μόλις στο 22% ανά κύκλο⁴.

3. Μετορμίνη. Μία Cochrane μετα - ανάλυση 44 κλινικών μελετών, σε 3.992 γυναίκες με ΣΠΩ, εκτίμησε την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που αυξάνουν την ινσουλινοευσαιθισία και έδειξε ότι τα ποσοστά κλινικής κύησης ήταν βελτιωμένα μετά τη χορήγηση μετορμίνης έναντι του placebo και μετά τη χορήγηση μετορμίνης και κλομιφαίνης έναντι της μονοθεραπείας με κλομιφαίνη⁷. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις μελέτες που συνέκριναν τη μετορμίνη με την κλομιφαίνη, υπήρχαν ενδείξεις για αύξηση του ποσοστού γέννησης ζώντων νεογνών στις παχύσαρκες γυναίκες που λάμβαναν κλομιφαί-

νη. Η χορήγηση μεθορμίνης αποτελεί μια απλή, χαμηλού κόστους, ασφαλή επιλογή θεραπείας στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ⁸. Η μεθορμίνη λαμβάνεται από του στόματος και συσχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα γαστρεντερικών διαταραχών από ότι το εικονικό φάρμακο, χωρίς όμως άλλες, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στην περίπτωση της εφαρμογής μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής η χορήγηση μεθορμίνης (σε συγχορήγηση με εξωγενείς γοναδοτροπίνες) δε σχετίζεται με μεταβολές στην κλινική έκβαση, όσον αφορά τις κηύσεις ή τις γεννήσεις ζώντων νεογνών, αλλά μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών και βελτιώνει τα ποσοστά αποβολής και εμφύτευσης^{9,10}.

4. Γοναδοτροπίνες και GnRH - ανάλογα. Η βασική ένδειξη των γοναδοτροπινών είναι η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε ανοωθυλακιορρηκτικές γυναίκες με φυσιολογικές γοναδοτροπίνες (WHO ομάδα 2), που δεν πέτυχαν ωοθυλακιορρηξία ή σύλληψη μετά από θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη και/ή μεθορμίνη. Καθώς οι γυναίκες με ΣΠΩ που λαμβάνουν εξωγενείς γοναδοτροπίνες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, έχει προταθεί η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου διέγερσης των ωοθηκών χαμηλών δόσεων με σταδιακή αύξηση (low - dose, step - up)¹¹. Τα πρωτόκολλα που είναι σε χρήση σήμερα στις γυναίκες με ΣΠΩ περιλαμβάνουν: τα πρωτόκολλα σταδιακής αύξησης (step - up regimens, σταδιακή αύξηση της FSH), τα πρωτόκολλα σταδιακής μείωσης (step - down regimens, μεγάλη αρχική δόση FSH και, στη συνέχεια, σταδιακή μείωσή της) αλλά και συνδυαστικά πρωτόκολλα⁴. Η διάρκεια της θεραπείας με γοναδοτροπίνες δεν θα πρέπει να ξεπερνά τους έξι ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Σε κάθε περίπτωση, η χρήση των GnRH - αγωνιστών ως αγωγή ρουτίνας κατά την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε ασθενείς με ΣΠΩ δεν συνιστάται και δεν είναι δικαιολογημένη σύμφωνα με τη συμφωνία της Θεσσαλονίκης, κυρίως λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, του κινδύνου πολλαπλών κηύσεων καθώς και της δυσκολίας και του κόστους χορήγησής τους⁴.

5. Αναστολείς της αρωματάσης. Οι αναστολείς της αρωματάσης, συμπεριλαμβανομένων της λετροζόλης και της αναστροζόλης, έχουν προταθεί ως εναλλακτική θεραπεία έναντι της κιτρικής κλομιφαίνης στις υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ¹². Σε μία πολυκεντρική μελέτη οι Legro και συνεργάτες έδειξαν ότι η λετροζόλη σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών και πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας σε υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ¹³. Μια πρόσφατη μετα - ανάλυση Cochrane έδειξε ότι η λετροζόλη είναι ανώτερη της κιτρικής κλομιφαίνης για τη θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΣΠΩ που δεν είχαν υποστεί στο παρελθόν πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή ήταν ανθεκτικές στην κιτρική κλομιφαίνη¹⁴.

6. Λαπαροσκοπική ωοθηκική διαθερμία (ovarian drilling). Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η λαπαροσκοπική ωοθηκική διαθερμία σε γυναίκες ανθεκτικές στην κιτρική κλομιφαίνη σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά κλινικών κηύσεων, ή γέννησης ζώντων νεογνών, σε σχέση με άλλες θεραπείες. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μείωση στην εμφάνιση πολλαπλών κηύσεων στις γυναίκες που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική ωοθηκική διαθερμία¹⁵. Οι βασικοί προβληματισμοί για τη χρήση της λαπαροσκοπικής ωοθηκικής διαθερμίας σχετίζονται με τις μακροχρόνιες επιπτώσεις στις ενδοκοιλιακές συμφύσεις και τη λειτουργία των ωοθηκών⁵.

7. Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Περίπου το 20% των γυναικών που υποβάλλονται σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν διαγνωσθεί με ΣΠΩ. Οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στην περίπτωση αποτυχίας των υπόλοιπων θεραπειών, εξαιτίας της δυσκολίας να υπερδιεγερθούν οι ωοθήκες των γυναικών με ΣΠΩ με ελεγχόμενο τρόπο. Δεν υπάρχει έως σήμερα συμφωνία ως προς το πρωτόκολλο διέγερσης⁵. Φαίνεται όμως ότι η χρήση GnRH - ανταγωνιστών θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών¹⁶. Εναλλακτικές επιλογές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις γυναίκες με ΣΠΩ θα μπορούσαν να αποτελέσουν η in vitro ωρίμανση (IVM) των ωαρίων, που συλλέγονται από μη ή ελάχιστα διεγερμένες ωοθήκες¹⁷. ☺

Take home messages

- Οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας και αυξημένο χρόνο έως την επίτευξη της κύησης
- Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τη μεταβολή του τρόπου ζωής και την κιτρική κλομιφαίνη
- Η λετροζόλη φαίνεται ότι είναι ανώτερη της κιτρικής κλομιφαίνης για τη θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΣΠΩ που δεν έχουν υποστεί στο παρελθόν πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή είναι ανθεκτικές στην κιτρική κλομιφαίνη
- Οι θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν τη χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία, τη χορήγηση εξωγενών γοναδοτροπινών, λαπαροσκοπικές επεμβάσεις στην ωοθήκη και εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Polycystic ovarian syndrome and subfertility. Which are the therapeutic options?

Synopsis

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is usually associated with subfertility and a prolongation of conception time. First line therapies include lifestyle modification and clomiphene citrate. The latter has been the most widely used treatment for fertility enhancement for the past 40 years. Second - line therapies include i) insulin sensitizers ii) gonadotropins, iii) laparoscopic ovarian surgery and iv) in vitro fertilization. The intervention on subfertile women with PCOS should start early, preferably prior to conception, so all the risk factors are detected and addressed. In any case, subfertile couples should be managed according to their medical history and very much consideration and emphasis should be given to the individual needs and wishes of the couple.

KEYWORDS: Polycystic ovarian syndrome, subfertility, clomiphene citrate, gonadotropins

References

1. Wild RA, Carmina E, Diamanti - Kandarakis E, Dokras A, Escobar - Morreale HF, Futterweit W et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE - PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2038 - 2049.
2. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219 - 231.
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long - term health risks related to polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2004; 81:19 - 25.
4. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2008; 89: 505 - 522.
5. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 586 - 599.
6. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of

- ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 91 - 7.
7. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin - sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D - chiro - inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD003053.
 8. Morin - Papunen L, Rantala AS, Unkila - Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, et al. Metformin improves pregnancy and live - birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double - blind, placebo - controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1492 - 500.
 9. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta - analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013; 120: 267 - 76.
 10. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015; 104: 542 - 4.
 11. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling - Smith C, et al. Induction of ovulation with low - dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821 - 4.
 12. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305 - 309.
 13. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. NICHD Reproductive Medicine Network Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 119 - 29.
 14. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015; 103: 353 - 5.
 15. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD001122.
 16. Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: a systematic review and meta analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 187 - 91.
 17. Siristatidis CS, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in sub fertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst* 2009; Rev CD006606.

Φτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Πώς αντιμετωπίζεται;

Χαράλαμπος Συριστατίδης, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας,
Υπεύθυνος Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Γ' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική,
Π.Γ.Ν. "Αττικόν", Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η φτωχή απάντηση στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση, απαντάται σε ποσοστό μεταξύ 5 και 35% και αποτελεί μία σημαντική επιστημονική πρόκληση στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πίσω από αυτήν, δεν έχουν διευκρινιστεί έως σήμερα, κάτι που θα οδηγούσε στην πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των γυναικών αυτών, που καλούνται «φτωχές απαντήτριες». Από τα κύρια προβλήματα διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης των γυναικών αυτών αποτελεί ο ορισμός τους. Παρά το γεγονός ότι τελευταία προτάθηκαν συγκεκριμένα κριτήρια, υπάρχουν ακόμα προβλήματα στον ακριβή καθορισμό τους. Αναφορικά με τον καταλληλότερο τρόπο αντιμετώπισής τους, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία υπεροχής κάποιου πρωτοκόλλου στα πλαίσια της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης, είτε αυτό αφορά την καταστολή της υπόφυσης, την ωοθηκική διέγερση ή όποια συμπληρωματική άλλη παρέμβαση έχει περιγραφεί ή προταθεί μέχρι στιγμής. Φαίνεται όμως ότι η αυξητική ορμόνη και τα ανδρογόνα να αυξάνουν τις πιθανότητες για τις γυναίκες αυτές να αποκτήσουν τελειόμηνη κύηση. Κάθε περιστατικό αποτελεί μία μοναδική πρόκληση. Η δημιουργία σαφών κατευθυντήριων γραμμών συναντά προβλήματα, καθώς οι ήδη υπάρχουσες μελέτες αφορούν μικρούς ανομοιογενείς πληθυσμούς, δυσχεραίνοντας τις μετα - αναλύσεις προς εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Φτωχή απάντηση των ωοθηκών, εξωσωματική γονιμοποίηση, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Corresponding author

Χαράλαμπος Συριστατίδης, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ρίμνι 1, Χαϊδάρι, τ.κ. 12642, Τηλ.: 6932294994, E - mail: harrysiri@yahoo.gr

Εισαγωγή

Η παθολογική οντότητα πίσω από τη φτωχή απάντηση των ωοθηκών στην ελεγχόμενη διέγερσή τους με γοναδοτροφίνες στα πλαίσια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, σχετίζεται πρωταρχικά με τον μειωμένο αριθμό των ευαίσθητων ωοθυλακίων στη δράση της Follicle Stimulating Hormone (FSH). Τα κριτήρια της European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) για να οριστεί μία γυναίκα ως «φτωχή απαντήτρια» περιλαμβάνουν: (1) ηλικία > 40 ετών ή οποιοδήποτε άλλο παράγοντα για φτωχή ανταπόκριση, (2) ιστορικό φτωχής ανταπόκρισης σε προηγούμενο κύκλο (< 3 ωοθυλάκια με ένα συμβατικό πρωτόκολο ωοθηκικής διέγερσης), (3) παθολογική δοκιμασία ωοθηκικού αποθέματος (AMH: 0,5 - 1,1ng/ml)¹. Τα κριτήρια αυτά, έχουν δεχθεί ποικίλες αρνητικές κριτικές τα τελευταία χρόνια, καθώς και οι ίδιοι οι συγγραφείς / συντάκτες τους, παραδέχθηκαν ότι χρειάζονται ανανέωση, για να περιλάβουν και άλλους δείκτες ωοθηκικής επάρκειας, για να είναι πιο ακριβή.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι, σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, από τις πλέον ευαίσθητες μετρήσεις ωοθηκικής επάρκειας αποτελούν η μέτρηση της Anti - Mullerian Hormone (AMH) και ο Antral Follicle Count (AFC), με αυτά τα δύο δεδομένα να είναι επαρκή για τη δημιουργία ενός προσωποποιημένου πρωτοκόλου ωοθηκικής διέγερσης². Πολλές διαφορετικές παρεμβάσεις έχουν διερευνηθεί με στόχο το βέλτιστο αναπαραγωγικό αποτέλεσμα σε αυτή την κατηγορία των υπογόνιμων γυναικών. Η ασπιρίνη, η ηπαρίνη, τα οιστρογόνα, η κορτιζόνη, η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), τα ανδρογόνα, η αυξητική ορμόνη, η λετροζόλη, η τεχνική της In Vitro Maturation (IVM), ο φυσικός κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης, η κατάψυξη γενετικού υλικού, αλλά και ο τραυματισμός της ωοθήκης είναι τεχνικές και μέσα που έχουν δοκιμασθεί για την αντιμετώπιση αυτής της παθολογικής οντότητας, ενώ παράλληλα αντικατοπτρίζουν το τεράστιο φάσμα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που κρύβεται πίσω από αυτή.

Παράγοντες υποβοήθησης της πρόκλησης ωοθυλακιόρρηξιας

Τόσο η ασπιρίνη όσο και η ηπαρίνη, από πρώιμα

στοιχεία, δε φαίνονται να βελτιώνουν τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης σε πτωχές ανταποκρίτριες, παρά το γεγονός ότι η χορήγηση 81 mg ασπιρίνης καθημερινά φάνηκε να βελτιώνει κάποια από τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της διέγερσης στις πτωχές ανταποκρίτριες³. Αξίζει να σημειωθεί τα ευρήματα σχετικά με την ασπιρίνη αφορούν και το σύνολο των γυναικών που υπόκεινται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η χορήγηση οιστραδιόλης κατά την ωχρινική φάση του κύκλου αποτελεί ένα πρωτόκολο απευθυνόμενο σε πτωχές ανταποκρίτριες που έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα, καθώς μπορεί να συμβάλει στο συγχρονισμό του συνόλου των ωοθυλακίων που είναι διαθέσιμα για διέγερση, αλλά και να εξασθενεί την πρόωπη ανοδο της FSH στην ωχρινική φάση. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συνοδευόμενη από τη σχετική μετα-ανάλυση, κατέδειξε μειωμένο κίνδυνο ακύρωσης του κύκλου της εξωσωματικής και αυξημένη πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης⁴. Σε σύγκριση του παραπάνω πρωτοκόλου με την προηγηθείσα χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών, τα αποτελέσματα ήταν εξίσου φτωχά, με μία μικρή τάση υπεροχής των από του στόματος αντισυλληπτικών στον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων και των ποσοστών εμφύτευσης. Η χορήγηση μικρής δόσης GnRH - αγωνιστή δεν έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα^{5,6}.

Ο ρόλος της κορτιζόνης στην πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιας, μέσω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης και ανοσοκατασταλτικής της ικανότητας έχει επίσης δοκιμαστεί στις περιπτώσεις αυτές. Πρώιμα στοιχεία μη τυχαίοποιημένης μελέτης σε συγχορήγηση κορτιζόνης με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, κατέδειξε θετικές διαφορές στην ποιότητα των εμβρύων, κλινικής εγκυμοσύνης, αλλά και τελειόμηνης κύησης συγκρινόμενα με τη χορήγηση ηπαρίνης μόνο ή μη χορήγησης κάποιας συμπληρωματικής θεραπείας⁷.

Η χορήγηση corifollitropin alfa, μιας μακράς δράσης (διάρκειας 7 ημερών) γοναδοτροφίνης στη θέση των ημερήσιων δόσεων γοναδοτροφινών διάφορης προέλευσης για ισοάριθμο χρονικό διάστημα, φάνηκε να δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα γενικά⁸.

Μία τυχαίοποιημένη μελέτη σε πτωχές απαντήτρι-

ες με κύριο στόχο τον ίδιο αριθμό ωοθυλακίων σε σχέση με τη χορήγηση συμβατικής FSH καθημερινά, κατέδειξε μία τάση υπεροχής της corifollitropin alfa. Το πρωτόκολλο αυτό εφαρμόστηκε προ της καθιέρωσης των κριτηρίων της Bologna για τον ορισμό των υπογόνιμων αυτών γυναικών, συμπεριλαμβανοντας γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 45 ετών, με φυσιολογική έμμηνη ρύση, BMI μεταξύ 18 και 32 και βασική τιμή FSH < 20 IU/L, ή < 4 ωοθυλάκια σε προηγούμενο κύκλο IVF. Η σύγκριση των δύο πρωτοκόλλων κατέδειξε ότι το τελικό αναπαραγωγικό αποτέλεσμα είναι το ίδιο⁹.

Ακόμη, η προθεραπεία με LH, βάσει μίας τυχαιοποιημένης μελέτης 43 γυναικών με πτωχή ανταπόκριση σε 2 προηγούμενους κύκλους, έδειξε ότι μειώνει τα ποσοστά ακύρωσης του κύκλου, βελτιώνει την απόδοση των ωαρίων in vitro και αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά της έκβασης του κύκλου όσον αφορά το χρόνο έναρξης της προθεραπείας^{10,11}.

Σχετικά με τη χορήγηση ανδρογόνων ή παραγόντων που ρυθμίζουν τα ανδρογόνα, τρεις μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν το αυξημένο ενδιαφέρον στο θέμα αυτό. Αρχικά η μετα-ανάλυση του 2011 δεν καταλήγει σε υπεροχή της χορήγησής τους σε πτωχές απαντήτριες μέσα από ένα σύνολο 2.481 κύκλων¹². Οι δύο μετα-αναλύσεις που ακολούθησαν το 2012, η πρώτη συνολικά για τα ανδρογόνα κατέδειξε υπεροχή της διαδερμικής χορήγησης τεστοστερόνης στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και τελειόμηνης κύησης, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ουσίες που συγκρίθηκαν (DHEA, αναστολείς αρωματάσης, LH, rHCG)¹³. Η πιο πρόσφατη Cochrane systematic review, έδειξε υπεροχή τόσο της DHEA όσο και της τεστοστερόνης στην κατηγορία των υπογόνιμων αυτών γυναικών. Η ποιότητα των 17 μελετών που αναλύθηκαν όμως ήταν μέτρια¹⁴.

Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης στα πλαίσια της ελεγχόμενης ωθηκικής διέγερσης αποτελεί ακόμα θέμα αμφισβήτησης, αλλά και έναυσμα νέων μελετών¹⁵⁻¹⁷.

Θεωρείται ότι μέσω της πιθανής αύξησης της ικανότητας των ωοκυττάρων να επιδιορθώνουν το DNA τους, η αυξητική ορμόνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστροφή των σχετιζόμενων με την ηλικία

μεταβολών, και, με την προσθήκη της στα σχήματα ωθηκικής διέγερσης να οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και τελειόμηνων κύησης. Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, οι διαθέσιμες ανασκοπήσεις δεν μπόρεσαν να διακρίνουν ποια ομάδα γυναικών φτωχής ανταπόκρισης θα μπορούσε να ωφεληθεί περισσότερο από τη χορήγηση της αυξητικής ορμόνης.

Οι αναστολείς της αρωματάσης αποτελούν μία εναλλακτική προσέγγιση για τις γυναίκες αυτές, με τα αποτελέσματα να δείχνουν παρόμοια εργαστηριακά και κλινικά τελικά αποτελέσματα, όταν συγκρίθηκαν με τα κλασσικά πρωτόκολλα χορήγησης γοναδοτροφινών, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σχέση με το χρόνο χορήγησης της ουσίας^{18,19}.

Μελλοντικές προοπτικές

Σαν πιθανά επόμενα βήματα και με στόχο την πρόκληση φλεγμονώδους και νεοαγγειογενετικής δραστηριότητας στην ωοθήκη έχει προταθεί η διακοπική πρόκληση τραυματισμού αυτής κατά τη διάρκεια του κύκλου πριν την ωοθηκική διέγερση. Στόχος είναι η παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού ωοθυλακίων με την ακόλουθη διέγερση. Πρόκειται για παρέμβαση που πραγματοποιείται και σε εξωτερική βάση με μικρό κίνδυνο πρόκλησης συμφύσεων στην περιοχή, ενώ στις πιθανές επιπλοκές αναφέρονται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών ή καρκινογενετικών συμβαμάτων και η πιθανότητα δημιουργίας αυτό-αντισωμάτων κατά της ωοθηκικής χωρίς όμως οι αναφορές αυτές να επιβεβαιώνονται²⁰.

Επίσης, στα πλαίσια της βελτίωσης της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου και του συγχρονισμού μεταξύ των αλλαγών του ενδομητρίου και της εμβρυικής ανάπτυξης, ιδιαίτερα κομβικός είναι και ο ρόλος της βιοψίας του ενδομητρίου. Αυτός, από τη μία πλευρά, μπορεί να αποδώσει το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου μέσα από την ανάλυση μοριακών παραγόντων με ακρίβεια, ενώ από την άλλη, μπορεί να βελτιώσει μέσω του μικρο-τραυματισμού του, την υποδοχή του γονιμοποιημένου ωαρίου²¹. Πράγματι, ένα νέο κεφάλαιο για την περαιτέρω προσωποποίηση και αποτελεσματικότητα των IVF τεχνικών αποτελούν τα microRNAs (miRNAs), τα οποία αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της γονιδιακής σταθερότητας. Τα miRNAs κατέχουν σημαντικό ρόλο στις

δυναμικές αλλαγές που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια του κύκλου, τόσο στο ενδομήτριο όσο και στην ωοθήκη, υπογραμμίζοντας τη σημασία τους και στη διαδικασία της εμφύτευσης και ανάπτυξης του εμβρύου, με περαιτέρω έρευνα να απαιτείται τόσο στο κομμάτι της ωοθηκικής διέγερσης όσο και σε αυτό της εμφύτευσης και ανάπτυξης του εμβρύου²². ☹

Ευχαριστίες (Acknowledgements)

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Νελίνα Καρρέρ, Ειδικό-κενόμενη Μαιευτικής Γυναικολογίας στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην 3η Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη βοήθειά της στην προετοιμασία του άρθρου.

Take home messages

- Η φτωχή ανταπόκριση στην ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στην αντιμετώπιση υπογόνιμων ζευγαριών στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
- Υποσχόμενες συμπληρωματικές τεχνικές υποβοήθησης φαίνεται να είναι η αυξητική ορμόνη και τα ανδρογόνα
- Τα ήπια πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, μέσω της χρήσης π.χ. των αναστολέων της αρωματάσης ή της κιτρικής κλομφαινης αποτελούν μία πιθανή εναλλακτική λύση
- Παρεμβατικές μέθοδοι όπως ο τραυματισμός του ενδομητρίου ή της ωοθήκης πιθανά να συμβάλουν θετικά στην βελτιστοποίηση του τελικού αναπαραγωγικού αποτελέσματος
- Τα miRNAs και η γενετική διερεύνηση/στοχοποίηση/ανεύρεση βιοδεικτών και σχετικών θεραπειών αποτελούν το μέλλον για την προσωποποιημένη αντιμετώπιση της παθολογικής αυτής οντότητας

Poor ovarian response in IVF. How is it managed?

Synopsis

Poor ovarian response to controlled ovarian stimulation for IVF occurs in about 5 - 35% of women undergoing IVF and constitutes a major scientific challenge in the field of assisted reproduction. The elucidation of the pathophysiological mechanisms behind this entity, not surprisingly elusive to date, would result in a more effective treatment of this group of women, who are called «poor responders». One of the main problems at diagnostic and therapeutic level is the definition of poor responders. Although certain criteria have been proposed recently, there are still problems in their accurate determination. Regarding the most appropriate method to deal with them, there is no clear superiority of the used protocols in controlled ovarian stimulation, whether it concerns pituitary suppression or ovarian stimulation per se or any other additional adjuncts, so far. It appears, however, that growth hormone and androgens have the potential to increase the chances of improved reproductive outcomes. Up - to - date, each «poor responder» represents a unique challenge and has to be approached individually. It must be emphasized that the existing studies, dealing with pharmacological interventions for the poor responders, have small heterogeneous populations and hence hinder the meta - analyses to draw firm conclusions on the subject.

KEYWORDS: Poor ovarian response, IVF, assisted reproduction

References

1. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition, ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011; 7 (26): p. 1616 - 24.
2. LaMarca A, Sunkara SK, Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*, 2014; 20 (1): p. 124 - v 40.
3. Gelbaya TA, KM, Li TC, Stern C, Nardo LG, Low - dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta - analysis. *Hum Reprod Update*, 2007; 13 (4): p. 357 - 64.
4. Reynolds K, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES, Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta - analysis *Hum Reprod*, 2013; 28 (11): p. 2981 - 2989.
5. Elassar A, Nulsen J, Engmann L, Benadiva C. Estradiol and Antagonist Pretreatment Prior to Microdose Leuprolide in in Vitro Fertilization. Does It Improve IVF Outcomes in Poor Responders as Compared to Oral Contraceptive Pill? *J Reprod Med*, 2015; 60 (5 - 6): p. 199 - 204.
6. Duvan CI, Berker B, Turhan NO, Satiroglu H, Oral contraceptive pretreatment does not improve outcome in microdose gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol among poor responder intracytoplasmic sperm injection patients. *J Assist Reprod Genet*, 2008; 25 (2 - 3): p. 89 - 93.
7. Siristatidis C, Chrelias C, Creatsa M, Varounis C, Vrachnis N, Iliodromiti Z, et al. Addition of prednisolone and heparin in patients with failed IVF/ICSI cycles: a preliminary report of a clinical trial. *Hum Fertil (Camb)*, 2013; 16 (3): p. 207 - 10.
8. Pouwer AW, F.C., Kremer JA, Long - acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013.
9. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bosdou JK, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Makedos A et al. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2014; 30 (2): p. 432 - 40.
10. Ferraretti AP, GL, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. *Biomed Res Int*, 2014; 2014: 926172.
11. Revelli A, Chiado A, Guidetti D, Bongioanni F, Rovei V, Gennarelli G, Outcome of in vitro fertilization in patients with proven poor ovarian responsiveness after early vs. mid-follicular LH exposure: a prospective, randomized, controlled study. *J Assist Reprod Genet.*, 2012; 29 (9): p. 869 - 75.
12. Sunkara SK1, PJ, Khalaf Y, Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta - analysis. *Reprod Biomed Online*, 2011; 22 (6): p. 545 - 55.
13. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, et al. The use of androgens or androgen - modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2012. 18 (2): p. 127 - 45.
14. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kron B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) in women undergoing assisted reproduction (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD009749. DOI: 10.1002/14651858. CD009749.
15. de Ziegler D, Streuli I, Meldrum D, Chapron C, The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): p. 1069 - 76.
16. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A, Growth hormone for in vit-

- ro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 20; (1): CD000099.
17. Kolibianakis EM, Venetis C, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in - vitro fertilization: a systematic review and meta - analysis. *Hum Reprod Update*, 2009; 15 (6): p. 613 - 22.
 18. Lee KH, Kim CH, Suk HJ, Lee YJ, Kwon SK, Kim SH, et al. The effect of aromatase inhibitor letrozole incorporated in gonadotrophin-releasing hormone antagonist multiple dose protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Sci*, 2014; 57 (3): p. 216 - 22.
 19. Fouda UM, Sayed A. Extended high dose letrozole regimen versus short low dose letrozole regimen as an adjuvant to gonadotropin releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing IVF-ET. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27 (12):1018 - 22.
 20. Siristatidis C, Vogiatzi P, Bettocchi S, Basios G, Mastorakos G, Vrachnis N. Transvaginal ovarian trauma, poor responders and improvement of success rates in IVF: anecdotal data and a hypothesis. *Med Hypotheses*, 2014; 83 (2): p. 227 - 31.
 21. Siristatidis C, Vrachnis N, Vogiatzi P, Chrelias C, Retamar AQ, Bettocchi S, et al. Potential Pathophysiological Mechanisms of the Beneficial Role of Endometrial Injury in In Vitro Fertilization Outcome. *Reprod Sci*, 2014; 21 (8): p. 955 - 965.
 22. Siristatidis C, Vogiatzi P, Brachnis N, Liasidou A, Iliodromiti Z, Bettocchi S, et al. MicroRNAs in Assisted Reproduction and their Potential Role in IVF Failure In Vivo, 2015; 29 (2): p. 169 - 75.

Εκτίμηση της ποιότητας του εμβρύου πριν την εμβρυομεταφορά. Πού βρισκόμαστε τώρα;

Giles Palmer, Αφροδίτη Σιαλακούμα, Μητροδώρα Μποτζάκη, Θωμαΐς Τσεβά, Ανδρέας Μακρής
Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Μαιευτηρίου ΜΗΤΕΡΑ - ΑΘΗΝΑ

Περίληψη

Η ποιότητα του εμβρύου είναι αναμφίβολα η σημαντικότερη παράμετρος που καθορίζει την επιτυχία μετά την *in vitro* γονιμοποίηση. Κεντρικής σημασίας στην επιτυχία είναι η επιλογή εμβρύου υψηλής ποιότητας με μεγάλη πιθανότητα εμφύτευσης. Η σημερινή πρακτική της επιλογής εμβρύων βάσει μορφολογίας και μόνον είναι μια ιδιαίτερα υποκειμενική μέθοδος. Μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις στην εμβρυολογία είναι η ορθή εκτίμηση της ποιότητας των εμβρύων και της εύρεσης σωστών κριτηρίων για την επιλογή τους.

Πολλές νέες τεχνικές για την επιλογή εμβρύων έχουν αναπτυχθεί, βασισμένες σε διαφορετικές προσεγγίσεις και μπορούν να διαχωριστούν σε επεμβατικές και μη - επεμβατικές. Οι επεμβατικές τεχνικές, μέσω της γενετικής (ανάλυσης κυττάρου κατόπιν βιοψίας εμβρύου) αποσκοπούν στην επιλογή του εμβρύου με ευπλοειδές γονιδίωμα, ενώ οι μη - επεμβατικές τεχνικές (όπως η τεχνολογία *time - lapse* ή η χρήση βιοδεικτών) επιχειρούν να δώσουν δεδομένα για την ποιότητα του εμβρύου με έμμεσες παρατηρήσεις. Αυτές οι μέθοδοι αποτελούν ισχυρά ερευνητικά και διαγνωστικά εργαλεία που μας βοηθάνε να κατανοήσουμε τις βιολογικές διαδικασίες που διέπουν την πρόιμη εμβρυική ανάπτυξη και να αξιολογήσουμε το εμφυτευτικό δυναμικό των εμβρύων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Επιλογή εμβρύων, εξωσωματική γονιμοποίηση, εμβρυομεταφορά, προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, μορφο - κινητική

Corresponding author

GilesPalmer, Laboratory Director IVF Unit, Μαιευτήριο ΜΗΤΕΡΑ Ερυθρού Σταυρού 6, 15123 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 686 9827 - 30, Κιτ.: 6972910822, E - mail: gpalmer@mitera.gr

Εισαγωγή

Ένας σημαντικός παράγοντας για την εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η περιορισμένη ικανότητά μας να προβλέψουμε ποια έμβρυα είναι πιο βιώσιμα. Παρά την παγκόσμια τάση για μονές εμβρυομεταφορές το φαινόμενο των πολλαπλών κηρήσεων παραμένει, κυρίως λόγω της δυσκολίας που παρουσιάζεται κατά την επιλογή και μεταφορά του πιο “ικανού” εμβρύου¹. Οι εμβρυολόγοι καλούνται να επιλέξουν τα καλύτερα έμβρυα από μια ομάδα υποψηφίων εμβρύων. Τα διάφορα συστήματα βαθμολόγησης βάσει κυτταρικής μορφολογίας, χρόνου ανάπτυξης μορφολογίας πολικών σωματίων και μορφολογίας προπυρήνων έχουν όλα συνεισφέρει στα σημερινά επίπεδα επιτυχιών αλλά η ακρίβεια και τελικώς η αξία τους στο τελικό αποτέλεσμα είναι περιορισμένη^{2,3}.

Οι περισσότερες εμβρυομεταφορές γίνονται την 2η ή 3η ημέρα μετά την γονιμοποίηση. Παρά τις πολυάριθμες ενθαρρυντικές έρευνες σχετικά με την μεταφορά στο στάδιο της βλαστοκύστης, τα αυξημένα ποσοστά εμφύτευσης έχουν παρατηρηθεί μόνο σε ασθενείς με καλούς προγνωστικούς παράγοντες ενώ υπάρχουν και ανησυχίες σχετικά με την επιρροή της παρατεταμένης *in vitro* καλλιέργειας εμβρύων στο επιγενετικό επίπεδο^{4,5}.

Για να πετύχουν το στόχο της καλύτερης επιλογής οι εμβρυολόγοι πρέπει να αναζητήσουν πληροφορίες για την “υγεία” του εμβρύου πέραν της απλής μορφολογικής εκτίμησης. Δεδομένα για τα έμβρυα μπορούμε να πάρουμε είτε επεμβατικά (με μηχανική αφαίρεση τμήματος για ανάλυση) είτε μη επεμβατικά (με την ανάλυση εκκρίσεων του εμβρύου ή την συνεχή και ενδεδειγμένη παρακολούθηση του αναπτυξιακού προφίλ του).

Βιοψία εμβρύου

Η βιοψία εμβρύου ακολουθούμενη από προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Preimplantation Genetic Diagnosis - PGD) έχει βοηθήσει αμέτρητα ζευγάρια με κίνδυνο μετάδοσης γενετικών ασθενειών από το 1990 μέχρι σήμερα και έχει οδηγήσει και στην ανάπτυξη της μεθόδου προεμφυτευτική γενετική διαλογή (Preimplantation Genetic Screening - PGS) με σκοπό την επιλογή ευπλοειδικών εμβρύων για μεταφορά και την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας⁶.

Η μέθοδος PGS χρησιμοποιείται παγκοσμίως για την αναγνώριση ανωμαλιών μέσω φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH)⁷, πρόσφατες τυχαποιημένες δοκιμές όμως δεν έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την εφαρμογή της μεθόδου στον ευρύτερο υπογόνιμο πληθυσμό⁸. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εμβρύου όπως μωσαϊκισμός καθώς και οι τεχνικοί περιορισμοί ίσως να συμβάλλουν στα χαμηλότερα από το αναμενόμενο ποσοστά εγκυμοσυνών⁹.

Η πρόοδος των μεθόδων γονιδιωματικής ανάλυσης των εμβρύων ήταν ανέκαθεν εξαρτημένη από εξελίξεις τόσο στο εμβρυολογικό όσο και στο κυτταρογενετικό εργαστήριο. Η χρήση laser κατά την βιοψία εμβρύου¹⁰, η ανάπτυξη της καλλιέργειας βλαστοκυστεών και η επιτυχία μεθόδων κατάψυξης-απόψυξης μέσω υαλοποίησης¹¹ έχουν κάνει το εργαστήριο πιο ευέλικτο σε κύκλους PGD/PGS.

Ταυτόχρονα, εξελίξεις στον κλάδο της γενετικής ανάλυσης έχουν κάνει την ανάλυση πιο ακριβή και χρήσιμη¹². Το μέλλον της PGD εξαρτάται από την εξέλιξη μεθόδων που δίνουν μια συνολική εικόνα του γονιδιώματος των εμβρύων. Η ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος μέσω της μεθόδου arrayCGH, η ανάλυση πολυμορφισμών νουκλεοτιδίων (SNP), η αλληλούχιση επόμενης γενιάς και η χαρτογράφηση καρυότυπου μπορούν να δώσουν μια μοριακή ανάλυση εξαιρετικά υψηλής ευκρίνειας¹³. Η νέα προσέγγιση με μεθόδους βιοψίας στο στάδιο της βλαστοκύστης¹⁴ έχει ονομαστεί PGSVersion 2¹⁵ και έχει ήδη παρουσιάσει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Πρωτεωμική και μεταβολομική ανάλυση

Η χρήση πρωτεωμικής ανάλυσης παραμένει στα αρχικά στάδια καθώς αντιθέτως με το DNA και το RNA, οι πρωτεΐνες δεν γίνεται να πολλαπλασιαστούν και η κλασική ανάλυση της τεράστιας πληθώρας μακρομορίων που περιέχονται στο κύτταρο είναι τεχνικά πολύ δύσκολη. Πρόσφατες εξελίξεις στον χώρο της φασματοσκοπίας μάζας μας έχουν επιτρέψει να συσχετίσουμε την έκφραση πρωτεϊνών με την μορφολογία εμβρύων αλλά απέχουμε πολύ από την εφαρμογή τέτοιων μεθόδων στο κλινικό εργαστήριο¹⁶.

Μια παρόμοια μη επεμβατική προσέγγιση είναι η μοριακή ανάλυση ωθηλακικού υγρού ή κοκκιωδών

κυττάρων μέσω μικροσυστοιχιών (transcriptomic analysis) που μπορεί να δώσει δεδομένα για την ποιότητα του ωαρίου και επομένως μια συσχέτιση με την ποιότητα του εμβρύου και τις πιθανότητες επίτευξης εγκυμοσύνης¹⁷.

Πιο κοντά στην εφαρμογή στο κλινικό περιβάλλον είναι η μέθοδος “Metabolomics”, η μελέτη δηλαδή του μεταβολικού προφίλ του εμβρύου κατά την καλλιέργεια. Η αλλαγή της συγκέντρωσης των μεταβολιτών και των θρεπτικών συστατικών αντικατοπτρίζει την υγεία του εμβρύου και μπορεί να δώσει πληροφορίες για την βιωσιμότητα του πριν την εμβρυομεταφορά. Οι μεταβολίτες είναι το τελικό προϊόν της έκφρασης των γονιδίων και μπορούν να μας δώσουν έμμεσες πληροφορίες για αυτήν.

Πολυάριθμες πρόσφατες μελέτες έχουν εστιάσει στις διαφορές μεταξύ βιώσιμων και μη βιώσιμων εμβρύων όσον αφορά το προφίλ ενεργειακών μορίων, πρωτεϊνών και αμινοξέων¹⁸. Οι Leese και Conaghan ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν τις ενεργειακές απαιτήσεις του εμβρύου *in vitro*¹⁹. Αν και η συγκεκριμένη μέθοδος (μέσω ανάλυσης του εναπομείναντος καλλιεργητικού υλικού μετά την καλλιέργεια) δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής στην κλινική πράξη, αποτέλεσε την βάση για μετέπειτα έρευνες.

Η χρήση φασματομετρίας (συγκεκριμένα τύπου Raman και NIR) μπορεί να μειώσει την ανάγκη για περίπλοκα όργανα και να προσφέρει μια ταχύτερη ανάλυση του καλλιεργητικού υγρού. Ήδη τέτοιες αναλύσεις έχουν συσχετίσει μεταβολικά προφίλ με μια βαθμολογική κλίμακα βιωσιμότητας εμβρύων²⁰. Αν και η πρώτη γενιά οργάνων μεταβολομικής ανάλυσης ήταν εμπορικά αποτυχημένη η μέθοδος παραμένει στο επίκεντρο των νέων εξελίξεων και θα φανεί στο μέλλον εάν θα βρει μια θέση στην καθημερινή λειτουργία του εμβρυολογικού εργαστηρίου²¹.

Παρακολούθηση μέσω time - lapse

Πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη των εμβρύων συχνά χάνονται όταν οι εμβρυολόγοι κάνουν τις βραχύχρονες και σχετικά σπάνιες (ώστε να μην διαταράσσονται τα έμβρυα) παρατηρήσεις τους.

Η παρακολούθηση μέσω time - lapse προσφέρει πληροφορίες για τη χρονική ανάπτυξη του εμβρύου και την μορφολογική εκτίμηση του σε βάθος χρόνου

(μορφοκινητική εκτίμηση), ενώ έχει αποδειχθεί ότι δεν μειώνει την βιωσιμότητα των εμβρύων²². Η ανενόχλητη παρακολούθηση μέσω της παρατήρησης βιντεοσκοπημένων εικόνων από τα έμβρυα εντός του επωαστή δίνει στον εμβρυολόγο την ευκαιρία να μελετήσει νέους δείκτες της ποιότητας των εμβρύων όπως ο συγχρονισμός της εμφάνισης των προοιρινών, ο συγχρονισμός των κυτταρικών διαιρέσεων καθώς και γεγονότα κατακερματισμού²³. Τα χαρακτηριστικά των πρώτων διαιρέσεων (πχ συμμετρία, ταχύτητα και συγχρονισμός) είναι γνωστοί δείκτες του εμφυτευτικού δυναμικού του εμβρύου αλλά δύσκολα επιτυγχάνονται με στατικές παρατηρήσεις οι οποίες είναι συχνά υποκειμενικές, ενώ μέσω time - lapse μπορούν να μελετηθούν με μεγάλη ακρίβεια²⁴.

Μια ποικιλία μορφοκινητικών δεικτών χρησιμοποιούνται σήμερα για την επιλογή (ή τον αποκλεισμό) εμβρύων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, προσφέροντας μια αντικειμενική εκτίμηση της μορφολογίας ενώ έχει δειχθεί ότι μεταξύ διαφορετικών εμβρυολόγων υπάρχει πολύ μικρή απόκλιση στην βαθμολόγηση²⁵. Μερικοί από αυτούς τους δείκτες είναι η εμφάνιση θραυσμάτων, η διαίρεση με παράληψη ενδιάμεσων σταδίων, ο συγχρονισμός μεταξύ των κυττάρων καθώς και ο χρόνος μεταξύ διαιρέσεων.

Όμως τα σημαντικότερα μορφοκινητικά γεγονότα που καθορίζουν την βιωσιμότητα του εμβρύου δεν έχουν ακόμη πλήρως διασαφηνιστεί²⁶. Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη ελέγχου επιβεβαίωσε την θετική επιρροή του time - lapse στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης²⁷. Επίσης, με την χρήση κάποιων από τους παραπάνω δείκτες ο Messeguer ανέπτυξε έναν αλγόριθμο για την εύκολη βαθμολογία εμβρύων βάσει μορφοκινητικών χαρακτηριστικών²⁸.

Μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώνει τα παραπάνω δεδομένα έχοντας παρατηρήσει αυξημένα ποσοστά εγκυμοσύνων και τοκετών σχετικά με κλασσικές μεθόδους μορφολογικής εκτίμησης σε κύκλους ICSI. Επίσης γυναίκες με έμβρυα που παρουσίαζαν κυτταρικά γεγονότα “εντός χρονικών ορίων” είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να κυφορήσουν²⁹.

Συμπεράσματα

Η ορθότερη επιλογή εμβρύου με εμφυτευτικό δυ-

ναμικό θεωρείται μια από τις εξελίξεις κλειδί για την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας των τελευταίων 30 ετών.

Από την μία η επεμβατική μέθοδος PGS και από την άλλη η μέθοδος time - lapse αποτελούν τις δύο κυριότερες μεθόδους επιλογής εμβρύου που αναπτύχθηκαν στο παρόν άρθρο. Παρότι οι επεμβατικές τεχνικές δίνουν αποτελέσματα μεγάλης διαγνωστικής βαρύτητας έχουν το μεγάλο μειονέκτημα της ανάγκης για εξειδικευμένο χειριστή κατά την βιοψία ενώ επίσης οι διαγνωστικές τεχνικές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σύνθετες και περίπλοκες για να εφαρμοστούν εντός της μονάδας IVF. Από την άλλη η μη επεμβατική μέθοδος time -

lapse είναι πιο εύκολο να ενταχθεί στην καθημερινή λειτουργία ενός εργαστηρίου. Επιπλέον η μέθοδος time - lapse αποτελεί μια πιο “φυσική” τεχνική που σε συνδυασμό με κλασσική μορφολογική εκτίμηση θα μπορούσε να αποτελέσει τη νέα καθιερωμένη μέθοδο εκτίμησης εμβρύων³⁰.

Και οι δύο προσεγγίσεις προσφέρουν ισχυρά ερευνητικά εργαλεία για την βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών που συμβαίνουν κατά την εμβρυική ανάπτυξη αλλά και διαγνωστικά εργαλεία για την εκτίμηση της εμβρυικής βιωσιμότητας πριν την εμβρυομεταφορά. Ένα από τα ερωτήματα που παραμένουν είναι το ποια μέθοδος θα επικρατήσει στα επόμενα χρόνια. ☺

Take home messages

- Η μεγαλύτερη πρόκληση σήμερα είναι η εκτίμηση της ποιότητας εμβρύων
- Νέες τεχνολογίες γενετικής ανάλυσης εμβρύων επαναφέρουν στο προσκήνιο την επιλογή εμβρύων μέσω βιοψίας (PGS)
- Το time - lapse είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την παρακολούθηση και επιλογή εμβρύων, με το πλεονέκτημα ότι είναι μη επεμβατική
- Η πρόοδος σε αυτούς τους τομείς μας δίνει την δυνατότητα να διατηρήσουμε τα υψηλά επίπεδα επιτυχίας ενώ παράλληλα μεταφέρουμε λιγότερα έμβρυα

Appraisal of embryo quality prior to embryo transfer: Where are we now?

Synopsis

Embryo quality is undoubtedly the most important variable that determines success after in vitro fertilization. The key factor for this success is the selection of a high quality embryo competent to implant. Current practice by choosing embryos based on morphology alone lacks both sensitivity and specificity. Great momentum is building in the research to find the most appropriate criteria for embryo selection. Many different approaches are being investigated. Progress in this pursuit whether using invasive techniques such as genetic analysis following embryo biopsy or non-invasive techniques such as Time - Lapse Monitoring or the use of biomarkers provide powerful investigative and diagnostic tools which are likely to help us not only to understand the biological processes underlying embryo development but also to choose the embryo(s) with the best implantation potential.

KEYWORDS: Embryo selection, in vitro fertilization, embryo transfer, preimplantation genetic screening, morphokinetics, omics

References

1. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2681 - 2687.
2. Cummins JM, Breen TM, Harrison KL, Shaw JM, Wilson LM, Hennessey JF. A formula for scoring human embryo growth rates in in vitro fertilization: its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1986; 3: 284 - 295.
3. Garello C, Baker H, Rai J, Montgomery S, Wilson P, Kennedy CR, et al. Pronuclear orientation, polar body placement, and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection and in - vitro fertilization: further evidence for polarity in human oocytes *Hum. Reprod.* 1999; 14 (10): 2588 - 2595.
4. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Mar 1; 99(3): 667 - 72.
5. Khosla S, Dean W, Reik W, Feil R. Epigenetic and experimental modifications in early mammalian development: Part II Culture of preimplantation embryos and its long - term effects on gene expression and phenotype. *Human Reproduction Update, Vol.7, No.4* pp. 419 ± 427, 2001.
6. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature.* 1990 Apr 19; 344 (6268): 768 - 70.
7. Gianaroli L, Magli MC, Munne S, Fiorentino A, Montanaro N, Ferraretti Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy. *Hum reprod.* 1997; 12: 1762 - 1767.
8. Geraedts J, Collins J, Gianaroli L, Goossens V, Handyside A, Harper J et al. What next for preimplantation genetic screening? A polar body approach. *Hum reprod.* 2010; 25 (3): 575 - 577.
9. Harper J, Coonen E, De Rycke M, Fiorentino F, Geraedts J, Goossens V et al. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A positive statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Hum Reprod* 2010; 25 (4): 821 - 823.
10. Joris H, De Vos A, Janssens R, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Comparison of the results of human embryo biopsy and outcome of PGD after zona drilling using acid Tyrode medium or a laser. *Hum Reprod* 2003; 18 (9): 1996 - 1902.
11. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis *Fert. Steril* 2008; 90(1):186 - 193.
12. Lissens W, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis: current status and new developments. *Hum Reprod* 1997; 12, 1756 - 1761.
13. Fiorentino F, Bono S, Biricik A, Nuccitelli A, Cotroneo E, Cottone G et al. Application of next - generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles. *Hum Reprod.* 2014; Dec; 29 (12): 2802 - 13.
14. Kokkali G, Traeger - Synodinos J, Vrettou C, Stavrou D, Jones GM, Cram DS et al. Blastocyst biopsy versus cleavage stage biopsy and blastocyst transfer for preimplantation genetic diagnosis of beta - thalassaemia: a pilot study. *Hum Reprod.* 2007 May; 22 (5): 1443 - 9. Epub 2007 Jan 29.
15. Dahdouh EM, Balayla J, García - Velasco JA Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *RB-MOnline* Jan 2015q 1. pg 281 - 289.
16. Katz - Jaffe MG, Gardner DK, Schoolcraft WB.

- Proteomic analysis of individual human embryos to identify novel biomarkers of development and viability. *Fertil Steril* 2006; 85 :101 - 107.
17. Thomas N, Goodacre R, Timmins EM et al. Fourier transform infrared spectroscopy of follicular fluids from large and small antral follicle. *Hum Reprod* 2000; 15: 1667 - 1671.
 18. Seli E, Robert C, Sirard MA. OMICS in assisted reproduction: possibilities and pitfalls. *Molecular Hum. Reprod* 2010; 8 (16): 513 - 530.
 19. Leese HJ, Conaghan J, Martin KL, Hardy K. Early human embryo metabolism *BioEssays* 1993; 15, (4):, 259 - 264, April 1993.
 20. Botros L, Sakkas D, Seli E. Metabolomics and its application for non - invasive embryo assessment in IVF. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 679 - 690.
 21. Harper J, Magli MC, Lundin K, Barratt CL, Brison D. When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory? *Hum Reprod.* 2012 Feb; 27(2): 303.
 22. Cruz M, Gadea B, Garrido N, Pedersen KS, Martinez M, Perez - Cano I, et al. Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time - lapse imaging. *J Assist Reprod Genet* 2011 Mar (Epub).
 23. Lemmen JG, Agerholm I, Ziebe S. Kinetic markers of human embryo quality using time lapse recording of ivf/icsi fertilised oocytes. *Reprod. Biomed online* 2008; 17: 385 - 391.
 24. Meseguer M, Herrero J, Tejera A, de los Santos M.J, Escrich, Garido LN, et al. Embryos with too early first cleavage fail to implant; correlation between exact timing of first cleavage and successful implantation. *Hum. Reprod* 2010; 25(1): i58 - i61 O - 151.
 25. Sundvall L, Ingerslev HJ, Breth Knudsen U, Kirkegaard. Inter - and intra-observer variability of time-lapse annotations. *Hum Reprod.* 2013 Dec; 28(12): 3215 - 21.
 26. Chamayou S, Patrizio P, Storaci G, Tomaselli V, Alecci C, Ragolia C et al. The use of morphokinetic parameters to select all embryos with full capacity to implant. *J Assist Reprod Genet.* 2013; Jun; 30(5): 703 - 10.
 27. Rubio I, Galán A, Larreategui Z, Ayerdi F, Bellver J, Herrero J et al. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. 2014;102: 1287 - 1294.
 28. Meseguer M, Herrero J, Tejera, Hilligsøe KM, Ramsing NB, Remohí J. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Human reproduction* 26, 2011; 2658 - 2671.
 29. Siristatidis C, Komitopoulou MA, Makris A, Sialakouma A, Botzaki M, Palmer GA et al. Morphokinetic parameters of early embryo development via time lapse monitoring and their effect on embryo selection and ICSI outcomes: a prospective cohort study. *J Assist Reprod Genet.* 2015; Apr; 32(4): 563 - 70.
 30. Conaghan, J, Chen AA, Willman SP, Ivani, K, Chenette P, Boostanfar R et al. Improving embryo selection using a computer-automated time - lapse image analysis test plus day 3 morphology: results from a prospective multicenter trial. *Fertility and sterility*, 2013; 100(2), 412 - 419.

Είναι τα παιδιά που γεννιούνται μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση φυσιολογικά;

Ελένη Πετρίδου¹, Μάριος Γεωργάκης¹, Μαρία Καραλέξη¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η χρήση νέων τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology, ART), συμπεριλαμβανομένης της εξωσωματικής γονιμοποίησης (in vitro fertilization, IVF), για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας έφερε επανάσταση στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Η ευρεία διάδοση και εφαρμογή τους τις τελευταίες δεκαετίες, εγείρει όμως προβληματισμούς αναφορικά με ενδεχόμενες επιπτώσεις στην άμεση και απότερη υγεία όσων παιδιών γεννήθηκαν με IVF. Ειδικότερα, οι IVF κήσεις συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας και επιπλοκών, όπως προωρότητα, πολύδυμη κύηση, γέννηση παιδιού χαμηλού βάρους, αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για συγγενείς και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καθώς και για εγκεφαλική παράλυση, που αποδίδεται κυρίως στην προωρότητα. Η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Τα ευρήματα για τον κίνδυνο καρδιομεταβολικών επιπλοκών παραμένουν ακόμη αμφιλεγόμενα, παρότι οι IVF κήσεις εμπεριέχουν έκθεση σε υψηλό στρες. Πιο σταθερά είναι τα ευρήματα θετικής συσχέτισης με ορισμένους σπάνιους τύπους κακοηθειών. Η σύνθεση των ευρημάτων των δημοσιευμένων ερευνών δείχνει θετική συσχέτιση με συγκεκριμένους τύπους οξείας παιδικής λευχαιμίας και αρκετές μελέτες στοχοποιούν την IVF στη διαμόρφωση του επιγενετικού προφίλ των παιδιών. Δεν έχει γίνει ακόμη σαφής διάκριση των επιπλοκών, που οφείλονται στους διάφορους τύπους της ίδιας της τεχνικής με όσες είναι στην ουσία απότοκες της υποκείμενης υπογονιμότητας. Συμπερασματικά, η IVF συμμετέχει στην αύξηση της δεξαμενής των πρόωρων και προβληματικών νεογνών, αλλά η εκτιμώμενη μικρή μέχρι σήμερα συχνότητα δεν φαίνεται ότι προκαλεί προς το παρόν, μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Εξ άλλου, ορισμένες από τις ενδεχόμενες επιπλοκές της αντιμετώπιζονται ήδη με τεχνικές προεμφυτευτικής διάγνωσης. Για την εκτίμηση των απότερων επιπλοκών και την ενημέρωση των υπογόνιμων ζευγαριών απαιτούνται μεθοδολογικά αρτιότερες επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και βασική έρευνα προς αναζήτηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας προκειμένου να διαλευκανθούν ενδεχόμενοι κίνδυνοι, που σχετίζονται αποκλειστικά με την εξωσωματική γονιμοποίηση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Εξωσωματική γονιμοποίηση, περιγεννητικές επιπλοκές, συγγενείς ανωμαλίες, μεταβολικό σύνδρομο, κακοήθειες, νευροανάπτυξη, παιδί

Corresponding author

Ελένη Πετρίδου MD, PhD, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Μικράς Ασίας 75, 11527, Αθήνα, Τηλ.: 210 7462187, E - mail: epetrid@med.uoa.gr

Εισαγωγή

«Όσοι θεωρούν κορυφαία στιγμή της ανθρώπινης ιστορίας την κατάκτηση της σελήνης, λησμονούν την 25η Ιουλίου 1978, όταν ο άνθρωπος κατέκτησε τα μυστικά της ζωής, με τη γέννηση της Louise Brown με μια πρωτόγνωρη μέθοδο. Ήταν η αποθέωση των Steptoe και Edwards που επινόησαν την εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization, IVF) ανοίγοντας νέα ερευνητικά και τεχνολογικά πεδία»¹. Στη συνέχεια, εισήχθησαν νεότερες τεχνικές, όπως η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), η κρυοσυντήρηση ανθρώπινων εμβρύων^{1,2} και η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Παγκοσμίως πάνω από 5 εκατομμύρια παιδιά έχουν γεννηθεί με IVF και η συχνότητα φθάνει σε ορισμένες χώρες το 5% των γεννήσεων^{2,3}.

Καθώς αυξάνεται η χρήση της μεθόδου και μεγαλώνουν οι γενιές των παιδιών που γεννήθηκαν με IVF, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας επικεντρώνεται επίσης στις ενδεχόμενες επιπτώσεις της IVF στην υγεία μητέρας - παιδιού. Στη ανασκόπηση αυτή περιγράφονται τα ευρήματα ερευνών για τις άμεσες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της IVF αποκλειστικά στην υγεία των παιδιών.

Μεθοδολογία

Αναπύχθηκε αλγόριθμος αναζήτησης στη βάση MEDLINE συνδυάζοντας ανάλογους όρους-κλειδιά. Επιλέξιμες θεωρήθηκαν όσες δημοσιευμένες μελέτες αφορούσαν επιπλοκές στην υγεία των IVF παιδιών με καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης την 31/10/2015. Από τα 2.617 αποτελέσματα, 29 άρθρα συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Αποτελέσματα

1. Άμεσες επιπτώσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Περιγεννητικές επιπλοκές

Σε τρεις μετα - αναλύσεις⁴⁻⁶, η IVF σύλληψη συνδυάζεται με αυξημένη συχνότητα περιγεννητικών επιπλοκών, όπως προωρότητα (διπλάσιος κίνδυνος), χαμηλό βάρος γέννησης (αύξηση 70%), γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (αύξηση 40%), καισαρική τομή (αύξηση 55%) και εντατική νοσηλεία (αύξηση 30%) και 70% αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας ακόμη και σε μονήρεις

IVF κύησης. Ο συνολικός κίνδυνος νεογνικών επιπλοκών υπολογίστηκε διπλάσιος στις IVF κύησης, δεν βρέθηκε αυξημένος για την ICSI με κρυομεταφορά του εμβρύου και ήταν εξ ίσου συχνός με εκείνον στις φυσικά συλληφθείσες κύησης, όπου οι γονείς είχαν προηγουμένως αναζητήσει ιατρική βοήθεια λόγω υπογονιμότητας⁷. Αξιοσημείωτο είναι ότι δύο μελέτες αναφέρουν αυξημένο και ισομεγέθη κίνδυνο γέννησης πρόωρου ή χαμηλού βάρους νεογνού, μεταξύ υπογόνιμων γυναικών, που συλλαμβάνουν φυσικά και εκείνων που καταφεύγουν σε IVF^{8,9}.

Συγγενείς ανωμαλίες

Αν και τρεις μετα - αναλύσεις δείχνουν αυξημένο (30 - 40%) κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών, τόσο για την IVF όσο και για την ICSI¹⁰⁻¹², μετά - ανάλυση που έλαβε υπόψη την υπογονιμότητα ως συγχυτικό παράγοντα δεν επιβεβαιώνει τα ευρήματα¹³ ενώ σε άλλη μελέτη¹⁴ ο αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών στα IVF νεογνά περιορίστηκε σε μη σημαντικά επίπεδα όταν στην ανάλυση έγινε έλεγχος για γονεϊκή υπογονιμότητα.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Υπάρχουν προβληματισμοί ότι η χρήση σπέρματος από υπογόνιμο άνδρα και η μικρογονιμοποίηση αυξάνουν τον κίνδυνο συλλήψης εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες¹⁵, αλλά οι σχετικές μελέτες είναι ακόμη λίγες. Προβληματισμοί αναδύονται επίσης σχετικά με την επίδραση της IVF στα «γονίδια αποτύπωσης» (imprinted genes), που δημιουργούνται κατά το στάδιο της μείωσης συνήθως με μεταβολές στη μεθυλίωση ειδικού αλληλίου, το οποίο καθιστούν σιωπηλό¹. Ωστόσο, λόγω της σπανιότητας των αντίστοιχων συνδρόμων, ο απόλυτος κίνδυνος σε επίπεδο πληθυσμού αναμένεται να είναι αμελητέος και ερευνητικά μη ανιχνεύσιμος.

2. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Νευροαναπτυξιακή έκβαση

Η νευροαναπτυξιακή έκβαση των IVF παιδιών δεν φαίνεται να διαφέρει από αυτή των φυσικά συλληφθέντων. Μετά - ανάλυση ~20.000 παιδιών δείχνει συσχέτιση της IVF με αναπτυξιακή καθυστέρηση και σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικό-

τητας, αν και εκφράζονται επιφυλάξεις λόγω ετερογένειας των επιμέρους μελετών¹⁶. Εξ' άλλου, ο ενδεχόμενος αυξημένος κίνδυνος επιληψίας¹⁷, αυτισμού¹⁸ ή ψυχικών διαταραχών¹⁹ σε IVF παιδιά, μπορεί να αποδοθεί στη συνοδό προωρότητα και μικροσωμία. Πρόσφατη μετά - ανάλυση¹⁶ δείχνει ότι τα παιδιά που συλλαμβάνονται με IVF εμφανίζουν μεγαλύτερη νευρολογική νοσηρότητα και διπλάσιο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης. Πιθανολογείται ότι μερικώς ευθύνεται το σύνδρομο εξαφάνισης του ενός εμβρύου με επιβάρυνση της πρόγνωσης για το επιζών και επακόλουθη αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικής βλάβης. Στις θετικές εκβάσεις της IVF θα πρέπει να σημειωθεί η υπεροχή των σχέσεων γονέων - παιδιών συγκριτικά με τις φυσιολογικά συλληφθείσες κηλίδες²⁰.

Καρδιομεταβολικές επιπλοκές

Οι IVF κηλίδες θεωρούνται καταστάσεις υψηλής έκθεσης του κυήματος σε στρες. Τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν συσχέτιση της IVF με κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους και παχυσαρκία, ιδιαίτερα στα κορίτσια²¹. Επίσης έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ορού, υποκλινικός υποθυρεοειδισμός και αυξημένη αρτηριακή πίεση στα IVF παιδιά. Δεν τεκμηριώνεται όμως μέχρι τώρα αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας, κυκλοφορούντων αδιπνονεκτινών ή αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη^{22,23}.

Κακοήθειες

Αντιφατικά ήταν τα αποτελέσματα παλιότερων μελετών για τη συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδιατρικού καρκίνου, εκτός από σπάνιους όγκους, όπως ηπατοβλάστωμα²⁴ και ιστοκύττωση Langerhans²⁵. Πρόσφατη μετά - ανάλυση 25 μελετών²⁶ αναφέρει στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ρετινοβλάστωμα, όγκους κεντρικού νευρικού συστήματος και αιματολογικές κακοήθειες. Τα θετικά ευρήματα για την οξεία λευχαιμία φαίνεται να είναι περισσότερο σταθερά, ενώ τα αρνητικά αποτελέσματα μεγάλης Βρετανικής μελέτης²⁷, πιθανόν οφείλονται σε μεθοδολογικά σφάλματα²⁸. Ειδικότερα, η θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο λευχαιμίας φαίνεται ότι πληροί κριτήρια αιτιότητας, καθώς αφορά ορισμέ-

νο τύπο της νόσου (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΟΛΛ), είναι ισχυρότερη στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες και φαίνεται να επικεντρώνεται στην τεχνική της ωθητικής πρόκλησης (RR = 2,6)²⁹. Σε ελληνοσουηδική μελέτη βρέθηκαν παρόμοιοι σχετικοί κίνδυνοι και το μέγεθος του κινδύνου αυξήθηκε από ~2,5 σε παιδιά με πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ σε ηλικία ≤ 3.8 ετών σε 4,0 όταν η πρωτοδιάγνωση γινόταν σε ηλικία < 2 ετών, ενισχύοντας την υπόθεση της ενδομήτριας προέλευσης της νόσου².

Σχολιασμός

Το έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον για τις ενδεχόμενες επιπτώσεις των IVF αποτυπώνεται στις > 2.500 σχετικές δημοσιεύσεις. Η πλειοψηφία των αναφερόμενων άμεσων επιπλοκών, όπως η προωρότητα και η μικροσωμία, θεωρούνται καλά τεκμηριωμένες παρότι δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί αν οφείλονται στην υποκείμενη υπογονιμότητα, στις διαφορετικές τεχνολογίες ή σε άλλο διαμεσολαβητικό παράγοντα, όπως η ανοχή στο συνοδό στρες. Για ορισμένες περιγεννητικές επιπλοκές φαίνεται ότι ευθύνεται και η αυξημένη συχνότητα πολυδυμίας. Εξάλλου, συγκεκριμένες τεχνικές, όπως η ICSI, φαίνεται ότι συνδέονται με μικρότερα ποσοστά περιγεννητικών επιπλοκών.

Η σωματική, νοητική και ψυχοσυναισθηματική εξέλιξη των IVF παιδιών δεν φαίνεται να διαφέρει από αυτή των φυσικά συλληφθέντων. Ωστόσο αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής παράλυσης, απότοκος μάλλον της συνοδού προωρότητας. Καθώς τα IVF παιδιά μεγαλώνουν, το ενδιαφέρον εύλογα στρέφεται σε ενδεχόμενες ενδοκρινικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολικού συνδρόμου. Αρκετές μελέτες βρίσκονται διεθνώς σε εξέλιξη σχετικά με τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Παρά τους εγγενείς περιορισμούς, η σύνθεση των μέχρι στιγμής δημοσιευμένων ερευνών ενισχύει τη μάλλον θετική συσχέτιση της IVF με την ΟΛΛ. Η διερεύνηση όμως της συσχέτισης μιας σπάνιας και διαχρονικά εξελισσόμενης τεχνολογίας με μια σπάνια νόσο πολλαπλών υποτύπων, που είναι δυνατόν να απορρέει από την ίδια την αιτία έκθεσης (υπογονιμότητα γονέων) στον πιθανολογούμενο παράγοντα κινδύνου καθιστά τις μελέτες μεθοδολογικά απαιτητικές, καθώς τα ακριβή δεδομένα που απαιτού-

νται για την ποσοτικοποίηση της συσχέτισης δεν είναι εύκολα διαθέσιμα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι πειραματικά ευρήματα δείχνουν τα IVF έμβρυα, ανεξαρτήτως τεχνικής που χρησιμοποιήθηκε, είναι ευαίσθητα σε επιγενετικές τροποποιήσεις, που ενοχοποιούνται για τις αναφερόμενες άμεσες και απώτερες επιπλοκές³⁰.

Συμπερασματικά, αναμφισβήτητα παραμένουν τα οφέλη των επαναστατικών μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ εντυπωσιακή πρόοδος έχει σημειωθεί με νέες τεχνικές σε όλα τα στάδια της διαδικασίας. Η IVF, ωστόσο, χρειάζεται να επιτελείται με γνώμονα όχι μόνο την επίτευξη της πολυ-

πύθητης εγκυμοσύνης, αλλά και την ασφάλεια της υγείας των παιδιών. Η βελτίωση των μεθόδων κατάψυξης των γονιμοποιημένων ωαρίων και η τελειοποίηση τεχνικών επιλογής μοναδικού εμβρύου θεωρείται ότι θα μειώσουν την πολυδυμία και θα περιορίσουν τους άμεσους κινδύνους της IVF. Για την εκτίμηση των απώτερων επιπλοκών και την ενημέρωση των υπογόνιμων ζευγαριών απαιτούνται μεθοδολογικά αρτιότερες μελέτες σε συνδυασμό με βασική έρευνα προκειμένου να διαλευκανθούν ποιοι από τους ενδεχόμενους κινδύνους οφείλονται αποκλειστικά στην IVF και ποιοι στη γονεϊκή υπογονιμότητα. ☺

Take home messages

- Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ενδεχόμενες άμεσες και απώτερες επιπτώσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)
- Αυξημένος κίνδυνος έχει αναφερθεί για πολυδυμία, προωρότητα, μικροσωμία και άλλες περιγεννητικές επιπλοκές μετά από συγκεκριμένες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με ευνοϊκότερα συμπεράσματα υπέρ της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου (ICSI)
- Η μακροχρόνια νευροψυχολογική έκβαση των IVF παιδιών δεν επηρεάζεται, με εξαίρεση τον ενδεχόμενο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης, απότοκο κυρίως της προωρότητας
- Σχετικά με τον κίνδυνο καρκινογένεσης, τα μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πιο εμφατικά για τη θετική συσχέτιση της IVF με τον κίνδυνο παιδικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας

Are the children born following in vitro fertilization normal?

Synopsis

Assisted Reproductive Technology (ART), including in vitro fertilization (IVF), has revolutionized traditional fertility treatment. The increasing use of IVF during the last decades, however, raises concerns about the potential impact in the offspring's short - and long - term health.

Particularly, IVF pregnancies have been associated with increased perinatal mortality and morbidity complications, including prematurity, multiple births, low birth weight, increased risk for congenital and chromosomal disorders as well as cerebral palsy, mainly resulting from prematurity. Neurodevelopmental outcomes do not seem to be a concern. Although IVF has been associated with exposure to high stress levels, findings about cardiometabolic consequences remain controversial. More robust seem to be the results for some rare malignancies, whereas synthesis of published literature points to an association of IVF with specific childhood acute leukemia subtypes with several studies indicating that IVF affects the epigenetic profile of children. Neverthe-

less, it cannot be concluded whether the effect is attributed to the underlying subfertility or IVF itself. In conclusion, IVF has been associated with increased neonatal mortality and increased incidence of premature and high - risk newborn; presently, these associations do not comprise a major public health issue whereas pre - implantation diagnostic techniques provide new opportunities for safer outcomes. Future epidemiologic and basic research studies are anticipated to confirm the long-term health consequences, to differentiate the ones related to subfertility and to clarify the potential underlying pathophysiological mechanisms.

KEYWORDS: In vitro fertilization, perinatal complications, congenital abnormalities, metabolic syndrome, malignancies, neurodevelopment, child

References

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2(8085): 366.
2. Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Moschovi M, Polychronopoulou S, Baka M, et al. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatric blood & cancer*. 2012; 58 (6): 930 - 6.
3. ESHRE. ART fact sheet 2010.
4. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj*. 2004; 328 (7434): 261.
5. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta - analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2004; 103 (3): 551 - 63.
6. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2005; 27(5): 449 - 59.
7. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub - fertility in an Australian data linkage cohort. *PloS one*. 2014; 9(1): e80398.
8. Cooper AR, O'Neill KE, Allsworth JE, Jungheim ES, Odibo AO, Gray DL, et al. Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility. *Fertility and sterility*. 2011; 96(5): 1100 - 6.
9. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertility and sterility*. 2010; 94(6): 2102 - 6.
10. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review. *Human reproduction*. 2005; 20(2): 328 - 38.
11. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta - analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2004; 21(12): 437 - 43.
12. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2012; 97(6): 1331 - 7 e1-4.
13. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2011; 28(8): 699 - 705.
14. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P,

- Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(19): 1803 - 13.
15. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991 - 1999) and of 2995 infants born after IVF (1983 - 1999). *Human reproduction*. 2002; 17(3): 671 - 94.
 16. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta - analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009; 163(1): 72 - 83.
 17. Basatemur E, Sutcliffe A. Follow - up of children born after ART. *Placenta*. 2008; 29 Suppl B:135 - 40.
 18. Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, Schieve LA, Jamieson DJ, Rice C, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997 - 2007. *American journal of public health*. 2015; 105(5): 963 - 71.
 19. Hart R, Norman RJ. The longer - term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II - Mental health and development outcomes. *Human reproduction update*. 2013; 19(3): 244 - 50.
 20. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, Cohen - Kettenis PT, Delemarre - van de Waal HA, Huisman J. Information processing, attention and visual-motor function of adolescents born after in vitro fertilization compared with spontaneous conception. *Human reproduction*. 2009; 24(4): 913 - 21.
 21. Fauser BC, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre - van de Waal HA, et al. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reproductive biomedicine online*. 2014; 28(2): 162 - 82.
 22. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka - Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, et al. Absence of insulin resistance and low - grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010; 94(5): 1693 - 9.
 23. Sakka SD, Malamitsi - Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka - Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009; 94(4): 1338 - 41.
 24. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *American journal of epidemiology*. 2006; 163(9): 818 - 28.
 25. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010; 126(2): 270 - 6.
 26. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2013; 100(1): 150 - 61.
 27. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *The New England journal of medicine*. 2013; 369(19): 1819 - 27.
 28. Iliadou AN, Petridou E, Adami HO. Cancer risk among children born after assisted conception. *The New England journal of medicine*. 2014; 370(10): 974.
 29. Rudant J, Amigou A, Orsi L, Althaus T, Leverger G, Baruchel A, et al. Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Pediatric blood & cancer*. 2013; 60(2): 301 - 8.
 30. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet*. 2003; 361(9373): 1975 - 7.

Εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι κίνδυνοι για την γυναίκα

Ιωάννης Τζαφέτας, MD, FRCOG, PhD

Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας ΑΠΘ

Πρόεδρος της Hellenic Representative Committee του Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

Περίληψη

Η αναπαραγωγή αποτελεί αναφαίρετο ανθρώπινο δικαίωμα. Σύμφωνα με τον Καταστατικό χάρτη των Ηνωμένων Εθνών στο άρθρο περί ανθρωπίνων δικαιωμάτων: «...όλοι, άνδρες και γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς εθνική, φυλετική ή θρησκευτική διάκριση, διατηρούν το δικαίωμα της αναπαραγωγής και δημιουργίας οικογένειας...» Η διαρκώς αυξανόμενη εμπειρία στις διάφορες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) συνέβαλε στη βελτίωση των αποτελεσμάτων και τη διεύρυνση των ενδείξεων. Παράλληλα μελετήθηκαν εκτενώς οι άμεσες και μακροχρόνιες επιπτώσεις με καθησυχαστικά μέχρι τώρα αποτελέσματα. Πιθανές αιτίες επιπλοκών είναι υποκείμενη συχνά παθολογία που σχετίζεται με την ίδια την υπογονιμότητα, ο ανδρικός παράγων, διάφορα φάρμακα γονιμότητας, οι συνθήκες εργαστηρίου και οι διαφοροποιήσεις της μαιευτικής αντιμετώπισης συχνά χωρίς σαφή ιατρική ένδειξη.

Πολυδυμία, προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία, ή συνδυασμός παραγόντων, διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο. Επιλογή μεταφοράς ενός εμβρύου σε περιπτώσεις με ευνοϊκή πρόγνωση, μειώνει στο ελάχιστο τα ποσοστά πολυδυμίας. Αυξημένος κίνδυνος για κακοήθεις παθήσεις τόσο στη μητέρα όσο και στα παιδιά από τη χρήση ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων για την πρόκληση πολύ - ωοθυλακιογενεσίας, όπως και επιγενετικές παθήσεις κακοήθεις ή μη, δεν έχει τεκμηριωθεί, χωρίς να απουσιάζουν μάλιστα ενδείξεις για το αντίθετο! Ωστόσο, ειδικό counselling συνιστάται ιδιαίτερα σε βεβαρημένες περιπτώσεις, σε γυναίκες με επιπρόσθετο άγχος και ιδιαίτερα σε ζευγάρια που υποβάλλονται σε ICSI λόγω παθολογικού σπέρματος.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Εξωσωματική γονιμοποίηση, κίνδυνοι, γυναίκα

Corresponding author

Ιωάννης Τζαφέτας, MD, FRCOG, PhD

Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας ΑΠΘ, Τηλ.: 2310 400226, E - mail: itzafetas@gmail.com

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η ανεπιθύμητη ατεκνία καταγράφει αυξητική τάση, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ισοτιμη επαγγελματική καταξίωση που διεκδικούν πλέον οι γυναίκες, με αποτέλεσμα να αναβάλουν όλο και περισσότερο την ηλικία του γάμου και ακόμα περισσότερο τη δημιουργία οικογένειας. Οι νέες μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) κατά παράδοξο και ειρωνικό τρόπο, συμβάλλουν από μόνες τους προς την κατεύθυνση αυτή με το να δημιουργούν συχνά υπέρμετρες προσδοκίες, οι οποίες σε σημαντικό βαθμό είναι και αποτέλεσμα υπερβολικής διαφήμισής των που συχνά οδηγεί σε υπερβάλλοντα εφησυχασμό. Πέραν της σταδιακά μειούμενης γονιμότητας των γυναικών με προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία, αυξάνουν παράλληλα οι πιθανότητες επιπλοκών τόσο κατά την εφαρμογή των διαφόρων θεραπειών στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (ART) αλλά περισσότερο των επιπλοκών της κήησης που πιθανόν να επακολουθήσει¹⁻⁴. Τα αποτελέσματα, άμεσα και αργότερα, αποτέλεσαν αντικείμενο ενδελεχών ερευνών οι οποίες, ωστόσο, παραμένουν καθησυχαστικές^{5,6}. Η έρευνα στον τομέα αυτό περιπλέκεται από την υφιστάμενη δυσχέρεια διάκρισης των πιθανών επιπτώσεων μεταξύ αυτών που οφείλονται στις νέες αυτές μεθόδους και σε άλλους συνεργούς ή συμπαραομαρτούντες παράγοντες μεταξύ των οποίων οι συχνά ραγδαίες εξελίξεις στη μαιευτική και νεογνολογία γενικότερα αλλά και η διαφοροποίηση των κανόνων της μαιευτικής αντιμετώπισης, συχνά χωρίς σαφή ιατρική ένδειξη^{7,8}.

Εξωσωματική Γονιμοποίηση και πολυδυμία

Οι διάφορες μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές μετά από IVF σχετίζονται κυρίως με τα αυξημένα ποσοστά πολυδυμίας⁹. Αν και ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων διέπεται από την εκάστοτε κείμενη νομοθεσία, πριν αποφασιστεί από κοινού με τους υποψήφιους γονείς ο αριθμός των εμβρύων που θα μεταφερθούν, η υποψήφια μητέρα και ο σύντροφός της πρέπει να ενημερωθούν για τις πιθανότητες πολυδυμίας και τις δυνητικές επιπλοκές που αυτή συνεπάγεται. Η μέθοδος IVF από μόνη της φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό μονοζυγωτικών διδύμων 2 - 4 φορές σε σύγκριση με την αυτόματη σύλληψη, ωστόσο η συχνότητα αυτών των διδύμων έστω και

μετά IVF παραμένει χαμηλή. Επιπρόσθετα εμβρυϊκή απώλεια στα αρχικά στάδια της κήησης, ιδιαίτερα ύστερα από εμβρυϊκή μείωση, αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού για το/τα υπόλοιπα έμβρυα.

Προφανώς, σε γυναίκες με ευνοϊκές προϋποθέσεις, η επιλογή μεταφοράς ενός εμβρύου (elective single embryo transfer - eSET) περιορίζει δραστικά τα ποσοστά διδυμης κήησης και τις πιθανές αρνητικές της επιπτώσεις⁹.

Οι επιπτώσεις της προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας στο IVF και την κήηση

Δεν υπάρχει γενικά αποδεκτός ορισμός της «προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας» των γυναικών δεδομένου ότι οι επιπτώσεις της αυξανόμενης ηλικίας είναι διαρκείς χωρίς συγκεκριμένο όριο. Η γονιμότητα των γυναικών σαφώς βαίνει μειούμενη ιδιαίτερα μετά τα 35, οπότε όσες συλλαμβάνουν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών ανεξάρτητα του αν υποβλήθηκαν σε IVF ή όχι^{10,11}. Παρ' όλα αυτά, οι μέχρι τώρα έρευνες έδειξαν ότι οι περισσότερες γυναίκες που κροφορούν μετά από IVF μετά τα 45 ή 50 έχουν καλή έκβαση και είναι ικανές να διαχειριστούν επιτυχώς τις φυσικές και συναισθηματικές επιπτώσεις και την γονεϊκότητα. Με την IVF έχουν ήδη ανακοινωθεί τοκετοί σε γυναίκες ηλικίας 66 ετών και μια περίπτωση 70 ετών με αίσιο αποτέλεσμα. Η μεγαλύτερη γυναίκα που τεκνοποίησε μετά από αυτόματη σύλληψη ήταν 57 ετών¹²⁻¹⁴.

Επιπλοκές της φαρμακευτικής αγωγής στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή. Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών

Η υπερδιέγερση των ωοθηκών όμως (OHSS), αν και σπάνια, είναι η κορυφαία επιπλοκή. Αυτός είναι ο κύριος λόγος συχνής παρακολούθησης για έγκαιρη εντόπιση της επικίνδυνης αυτής επιπλοκής, της μοναδικής μάλλον σοβαρής στο IVF, ικανής να απειλήσει και την ίδια τη ζωή της γυναίκας, ιδιαίτερα αν συνοδευθεί από άλλες επιπρόσθετες, όπως αιμορραγία, θρόμβωση και νεφρική ανεπάρκεια και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα από ειδικούς με σχετική εμπειρία και γνώση της ιδιαίτερης παθοφυσιολογίας της. Έγκαιρη αναπροσαρμογή της θεραπείας, χορήγηση GnRH - αγωνιστή αντι χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG) για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και αποφυγή εμβρυομεταφοράς με κατάψυξη όλων των

εμβρύων, αποτελούν βασικά βήματα προς αποφυγή περαιτέρω επιδείνωσης με απροσδιόριστη εξέλιξη¹⁴.

Μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και κακοήθεις παθήσεις

Οι διάφορες μέθοδοι ART δεν υπήρξαν άμοιρες προβληματισμών και αντιρρήσεων. Στις αρχές της δεκαετίας του 2000 υπήρξε ένας «συναγερμός» μετά την ανακοίνωση της H. Wittmore, το 1999 ότι: «άτεκνες γυναίκες που κάνουν χρήση φαρμάκων υπογονιμότητας έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου των ωοθηκών»¹⁵. Οι μακροχρόνιες όμως μελέτες, που όπως ήταν φυσικό επακολούθησαν, δεν επιβεβαίωσαν αυτή την ανησυχία.

Υπάρχουν μάλιστα δημοσιεύσεις σύμφωνα με τις οποίες ο κίνδυνος κακοήθων παθήσεων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF μειώνεται. Σύμφωνα με το Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο του Maryland των Ηνωμένων Πολιτειών, το 2012, επί 67.000 γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία IVF, η θεραπεία αυτή δεν αύξησε τα ποσοστά καρκίνου μαστού, τραχήλου και ενδομητρίου της μήτρας. Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη άμεσης σχέσης μεταξύ PCO και καρκίνου του μαστού, αποτέλεσμα μάλλον συνέργειας με άλλους καρκινογόνους παράγοντες. Ειδικό screening π.χ. Μαστογραφία πριν τα 40, στις γυναίκες με PCO δεν συνιστάται¹⁶. Ενδιαφέρουσα είναι η ανακοίνωση των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών, τον Ιούλιο του 2012, σύμφωνα με την οποία η «θεραπεία γονιμότητας μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μέχρι τα 50». Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν από έρευνα στη Σουηδία σύμφωνα με την οποία, γυναίκες που τεκνοποίησαν μετά από IVF, είχαν στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας - πιθανώς λόγω χαμηλών ποσοστών HPV λοίμωξης - όπως και καρκίνου του μαστού (7%) αν και η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν υπήρξε αύξηση του καρκίνου των ωοθηκών Kristiansson et al.¹⁷ Σε μετα - ανάλυση μεγάλου αριθμού γυναικών (1.554,332) σε συνεργασία των Πανεπιστημίων Αθηνών και Uppsala προέκυψε ότι: «Διέγερση ωοθηκών (COH) για IVF δεν φαίνεται να έχει αρνητικές επιπτώσεις και ιδιαίτερα στον καρκίνο του μαστού». Ο Huberto Scoccia από το Πανεπιστήμιο του Illinois University στο Σικάγο, σε δημόσια ανα-

κοίνωση πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης (n= 12, 193, Follow up 1965 - 2010) που χρηματοδοτήθηκε από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ τόνισε ότι «καμία σχέση δεν διαπιστώθηκε μεταξύ φαρμάκων γονιμότητας και καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών και της μήτρας»¹⁸. Πρόσφατα, ανακοινώθηκε ότι μονόδυμα που γεννήθηκαν μετά IVF στη Νότια Αυστραλία, είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο προωρότητας και αιφνίδιου θανάτου εντός 28 ημερών, σε σύγκριση με αυτά που γεννήθηκαν μετά από αυτόματη σύλληψη! Όμως, και πάλι, όπως και σε προηγούμενες παρεμφερείς μελέτες, δεν διερευνήθηκε αν τα αίτια είχαν σχέση με τη θεραπεία IVF και όχι με άλλες μη σχετιζόμενες αιτίες όπως π.χ. ηλικία και λοιπά θέματα υγείας που ευθύνονταν εξ αρχής για την υπογονιμότητα εξ αιτίας της οποίας είχαν υποβληθεί σε IVF.

IVF και ψυχολογικές επιπτώσεις.

Η υπογονιμότητα είναι μια κατάσταση που επιφέρει αυξημένη ψυχολογική επιβάρυνση σε άτομα με ανεπιθύμητη ατεκνία και στο περιβάλλον τους. Η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι πολυπαραγοντική συμπεριλαμβανομένης της αβεβαιότητας για την αδυναμία τεκνοποίησης και την τελική έκβαση της με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις που σε μεγάλο βαθμό επιδεινώνονται από την καλοπροαίρετη κατά τα άλλα, άσκηση πίεσης του οικογενειακού και φιλικού περιβάλλοντος. Η ψυχολογική αυτή επιβάρυνση τείνει να επιδεινώνεται σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία IVF ή άλλη μέθοδο υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, εξελισσόμενη όχι σπάνια σε κάποια μορφή ψυχιατρικής διαταραχής με σνηθέστερη την γενικευμένη κατάσταση άγχους (23%) και μελαγχολίας (17.0%)^{19,20}. Παραμένει όμως αμφιλεγόμενο εάν η επιβάρυνση αυτή επηρεάζει την έκβαση της θεραπείας και κατά πόσο η θεραπευτική παρέμβαση με ψυχολογική/ψυχιατρική υποστήριξη ωφελούν προς την κατεύθυνση αυτή.

Εν κατακλείδι, με τον διαρκώς αυξανόμενο αριθμό γυναικών που καταφεύγουν στις νέες μεθόδους Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής ειδική συμβουλευτική υποστήριξη (counselling) θα πρέπει να προσφέρεται, ιδιαίτερα σε άτομα με αυξημένα επίπεδα άγχους. Η ανάγκη για περαιτέρω κλινική έρευνα και μακροχρόνιες μελέτες είναι προφανής. ☺

Take home messages

- Οι θεραπείες υπογονιμότητας δεν αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό
- Η ενδομητρίωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών που δεν σχετίζεται όμως με IVF
- Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνει σταδιακά τόσο σε γυναίκες IVF όσο και στο γενικό πληθυσμό (controls)
- Αύξηση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών μετά από IVF, χωρίς άλλο γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα, δεν τεκμηριώθηκε
- Η υπογονιμότητα από μόνη της, τα αίτια που την προκάλεσαν και η υποβόσκουσα παθολογία της, πιθανότατα ευθύνονται για την αύξηση του κινδύνου επιπλοκών
- Ωστόσο ειδικό counselling ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ζευγάρια που υποβάλλονται σε ICSI με παθολογικό σπέρμα

In vitro fertilization. The dangers for the woman

Synopsis

Reproduction is an undeniable human right. According to the UN chapter on human rights: «...Men and women of reproductive age, without national, racial or religious discrimination, preserve the right to reproduction and creation of a family». The continually increasing experience on the various methods of Assisted reproduction (ART) led to the gradual improvements of results and the widening of the indications. At the same time, immediate and long term results have been under meticulous investigation and so far they remain re-assuring. Possible causes of complications are underlying pathology related to the subfertility itself, male factor, various fertility drugs used, laboratory conditions and alterations in obstetric management, often with no clear indication. Multiple pregnancies, advanced reproductive age or combination of factors, have a predominant role. Selection of a single embryo transfer in women with favourable prognosis minimizes the chances for twins or triplets. The increased risk for malignant diseases in both mother and offspring as a result of pharmaceutical stimulation for multi - folliculogenesis in IVF and increased risk for epigenetic diseases, malignant or not, has not been documented although, indications for the opposite do exist. However, special counselling should be offered, especially to couples with abnormal sperm undergoing ICSI.

KEYWORDS: In vitro fertilization, dangers, woman

References

1. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson H, Jeng G, Wilcox L. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 1: 880.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
4. Ory SJ. The national epidemic of multiple pregnancy and the contribution of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2013; 100: 929.
5. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K, Amor DJ, Halliday JL. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod* 2011; 26: 1209.
6. Allen VM, Wilson RD. Cheung A Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 220.
7. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger S, Jamieson D, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2015; 64: 1.
8. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2014; 29: 2099.
9. Human Fertilization & Embryology Authority (HFEA). IVF - related multiple birth rate down by a third since 2008. 16 July 2015.
10. Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1006.
11. Luke B, Brown MB. Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertil Steril* 2007; 88: 283.
12. Steiner AZ, Paulson RJ. Motherhood after age 50: an evaluation of parenting stress and physical functioning. *Fertil Steril* 2007; 87: 1327.
13. Carolan MC, Davey MA, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 80.
14. Kolympianakis E. Making OHSS a complication of the past: State - of - the - art use of GnRH agonist triggering ESHRE Symposium, Thessaloniki 31 October - 1 November 2014.
15. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case - control studies. II. *Am J Epidemiol.* 1992; 15: 1184 - 203.
16. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, as promoters of endometrial and breast cancer. *Best practice & Research in Obstetrics and Gynaecology.* 2010; 24:19 - 27.
17. Kristiansson P, Bjor O, Wramsby H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. *Hum Reprod* 2007; 22: 421 - 6.
18. Scoccia H. "No link between fertility drugs and breast, ovarian and uterine cancers" Illinois University - Chicago. Ανακοίνωση ESHRE Meeting. 30 Ιουνίου 2014; Μόναχο.
19. Ogawa M, Takamatsu K, Horiguchi F. Evaluation of factors associated with the anxiety and depression of female infertility patients. *Biopsychosoc Med.* 2011; 5: 15.
20. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod.* 2004; 10: 2313 - 8.

Θεραπεία με δανεικά ωάρια

Σπύρος Μαντζαβίνος¹, Νίκος Κανακάς², Θέμης Μαντζαβίνος³

¹Μαιευτήρας - Γυναικολόγος Υπ. Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

²Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Χαϊδελβέργης

³Αν. Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Η δυνατότητα επίτευξης κύησης με δανεικά ωάρια απετέλεσε μια επανάσταση στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και έδωσε λύση σε πολλά ζευγάρια που θα ήταν αδύνατον να αποκτήσουν παιδί. Το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών αυτών είχαν και έχουν προβλήματα που σχετίζονται με την ποιότητα των ωαρίων και η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες με κυριότερη την ηλικία της μητέρας. Στην Ελλάδα, το υψηλό επιστημονικό επίπεδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε συνδυασμό με την αυστηρή και άρτια νομική οριοθέτηση της διαδικασίας, έχουν αναδείξει τη χώρα μας σε κορυφαίο παγκοσμίως προορισμό ζευγαριών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με χρήση δανεικών ωαρίων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Δανεικά ωάρια, λήπτρια ωαρίων, IVF, πρωτόκολλα διέγερσης, προετοιμασία ενδομητρίου

Εισαγωγή

Δωρεά ωαρίων είναι η διαδικασία στην οποία μια γυναίκα (δότη) υποβάλλεται σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και ωοληψία και ακολούθως δωρίζει τα ωάρια της σε άλλη γυναίκα (λήπτρια) η οποία για διάφορους ιατρικούς λόγους δε δύναται να επιτύχει κύηση με δικά της ωάρια. Η γονιμοποίηση των ωαρίων γίνεται με το σπέρμα του συζύγου/ συντρόφου της λήπτριας ή με χρήση δανεικού σπέρματος και η εμβρυομεταφορά γίνεται στη μήτρα της λή-

πτριας μετά από κατάλληλη προετοιμασία του ενδομητρίου με χρήση ορμονικών σκευασμάτων (οιστρογόνων - προγεστερόνης).

Υπάρχει επίσης δυνατότητα κατάψυξης των δανεικών ωαρίων και χρησιμοποίησή τους μετά από απόψυξη. Τα τελευταία χρόνια η τεχνική της υαλοποίησης (vitrification) επιτρέπει υψηλά ποσοστά επιβίωσης και γονιμοποίησης των κατεψυγμένων ωαρίων.

Η πρώτη γέννηση παιδιού με χρήση δανεικών ωαρίων έχει αναφερθεί στην Αυστραλία το 1984^{1,2}.

Corresponding author

Σπύρος Δ. Μαντζαβίνος, Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Κέντρο Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Embryoland, Λ. Κηφισίας 41 & Αργολίδος 2, Αμπελόκηποι, Αθήνα, Κιν. 6945414487, E - mail: mantzavinos@yahoo.com

Είχε προηγηθεί η διαδικασία στα θηλαστικά. Ήδη από το 1890 έχει αναφερθεί επιτυχής μεταφορά εμβρύων σε κουνέλια, από τη μήτρα της δότριας στη μήτρα της λήπτριας με γέννηση υγιούς νεογνού³. Στην Ελλάδα η πρώτη γέννηση παιδιού με δανεικά ωάρια έγινε από την ομάδα του Καθηγητού Θ. Μαντζαβίνου το 1987⁴.

Η δυνατότητα επίτευξης κύησης με δανεικά ωάρια απετέλεσε επανάσταση στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, δίνοντας λύση σε πολλά ζευγάρια που θα ήταν αδύνατον να αποκτήσουν παιδί, παρά μόνο με υιοθεσία. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών αυτών υπάρχει πρόβλημα με την ποιότητα των ωαρίων, η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες με κυριότερο την ηλικία της μητέρας. Η αλλαγή των προτύπων και συνθηκών της κοινωνίας (σπουδές - επαγγελματική καριέρα γυναικών) και οι διαρκώς επιδεινούμενες οικονομικές συνθήκες, οδηγούν στην αναβολή δημιουργίας οικογένειας και τεκνοποίησης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο αριθμός των γυναικών που επιχειρούν ανεπιτυχώς να αποκτήσουν παιδί μετά την ηλικία των 40 ετών.

Έτσι, το ποσοστό των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παγκοσμίως με χρήση δανεικών ωαρίων διαρκώς αυξάνεται. Το CDC (Centre for Disease Control) διαπιστώνει τετραπλασιασμό στον αριθμό των κύκλων που περιλαμβάνουν φρέσκα ή κατεψυγμένα έμβρυα από δανεικά ωάρια στις ΗΠΑ, μεταξύ 1996 και 2008 (το 2008 έγιναν στις ΗΠΑ 16,579 κύκλοι δανεικών ωαρίων)⁵.

Ενδείξεις θεραπείας με δανεικά ωάρια

Οι κυριότερες ενδείξεις για τη χρησιμοποίηση δανεικών ωαρίων φαίνονται στον Πίνακα 1⁶.

Πιν. 1 Ενδείξεις θεραπείας με δανεικά ωάρια

- | |
|---|
| 1. Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια |
| 2. Πτωχές απαντήτριες |
| 3. Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός |
| 4. Επανελημμένες αποτυχίες εξωσωματικής γονιμοποίησης |
| 5. Γοναδική δυσγενεσία |
| 6. Χρωμοσωμικά νοσήματα/διαταραχές |

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων μη ιατρογενούς **πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας** είναι ιδιοπαθείς⁷. Πολλές γυναίκες οδηγούνται σε ιατρογενή ωοθηκική ανεπάρκεια μετά από χειρουργική επέμβαση (κακοήθεια ή μη κακοκήτης κατάσταση πχ. απόστημα, συστροφή, ενδομητρίωμα) ή άλλη θεραπεία (ακτινοθεραπεία - χημειοθεραπεία) με απώλεια ανατομικώς ή λειτουργικώς του μεγαλύτερου μέρους του ωοθηκικού ιστού.

Η ετερογενής ομάδα των γυναικών με **πτωχή ανταπόκριση** στην ωοθηκική διέγερση οριοθετήθηκε με τη θέσπιση συγκεκριμένων κριτηρίων από την ESHRE στη σύνοδο της Bologna, το 2011⁸.

Η κατηγορία γυναικών με **επανελημμένες αποτυχίες IVF** περιλαμβάνει κυρίως γυναίκες στις οποίες λαμβάνονται ωάρια κακής ποιότητας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών.

Σε ορισμένες χώρες υπάρχει όριο ηλικίας πάνω από το οποίο δεν επιτρέπεται να υποβληθεί μια γυναίκα σε εξωσωματική γονιμοποίηση, παρά μόνο με χρήση δανεικών ωαρίων.

Υπάρχουν επίσης γυναίκες με **χρωμοσωμικό νόσημα ή διαταραχή** (translocation) που δεν επιτρέπει την επίτευξη εγκυμοσύνης ή με γενετικό νόσημα που ενδέχεται να μεταφέρουν στο παιδί τους.

Οι παθήσεις αυτές αποκαλύπτονται μετά από χρωμοσωμικό έλεγχο της λήπτριας ή μετά από προεμφυτευτική διάγνωση των εμβρύων της.

Έλεγχος/ αξιολόγηση δότριας ωαρίων

Η ASRM και η ESHRE έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση της δότριας, της λήπτριας και του συζύγου.

Πρωταρχικό βήμα στον έλεγχο μιας υποψήφιας δότριας είναι η λήψη ενός πλήρους ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Το ατομικό αναμνηστικό συμπεριλαμβάνει το αναπαραγωγικό αλλά και το ψυχιατρικό ιστορικό. Ακολουθεί ενδελεχής κλινική και γυναικολογική εξέταση. Η αποδεδειγμένη γονιμότητα της δότριας είναι επιθυμητή αλλά όχι απαραίτητη⁶ (Πίνακας 2).

Η δότρια θα πρέπει να ενημερώνεται αναλυτικά για τη διαδικασία ωοθηκικής διέγερσης και ωο-

Πιν. 2 Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος δότριας ωαρίων
Γενική αίματος
Ομάδα αίματος - Rhesus
Έλεγχος νεφρών - ήπατος
Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
HBsAg, Anti - HCV, HIV I, II, VRDL/TPHA
Κυστική ίνωση
Καρυότυπος
Καλλιέργεια κολλικού - τραχηλικού υγρού (χλαμύδια, γονόκοκκος)
Κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου
Διακολπικό υπερηχογράφημα

ληψίας και για τις πιθανές επιπλοκές και να υπογράφει σχετική συγκατάθεση. Οι επιπλοκές δε διαφέρουν από εκείνες που μπορεί να εμφανίσει οποιαδήποτε γυναίκα υποβάλλεται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Η μικρή ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS). Εντούτοις, επειδή δεν ακολουθεί εμβρυομεταφορά και δεν προκύπτει κύηση, ο τελικός κίνδυνος OHSS είναι μικρότερος⁹. Το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών με ανταγωνιστή και τελικής ωρίμανσης (triggering) με αγωνιστή αντί βhCG, φαίνεται ότι μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο OHSS¹⁰.

Έλεγχος λήπτριας ωαρίων

Οι υποψήφιες λήπτριες ωαρίων, κυρίως οι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων, όπως διαβήτη, υπέρταση και καρδιολογικές παθήσεις και συνεπώς θα πρέπει να υποβάλλονται σε λήψη λεπτομερούς ιστορικού (ατομικού - οικογενειακού) και σε φυσική εξέταση που να περιλαμβάνει τις παθήσεις αυτές (Πίνακας 3).

Η **εκτίμηση της ενδομητρικής κοιλότητας** κρίνεται απαραίτητη για τον αποκλεισμό καταστάσεων που δυσχεραίνουν την εμφύτευση του εμβρύου,

Πιν. 3 Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος λήπτριας ωαρίων
Γενική αίματος
Ομάδα αίματος - Rhesus
Ηλεκτρολύτες, ηπατική και νεφρική λειτουργία
Καμπύλη γλυκόζης
Έλεγχος θυρεοειδούς (TSH, T4, αντισώματα) - Προλακτίνη
Χοληστερίνη - Λιπιδαιμικό προφίλ
Γενική - καλλιέργεια ούρων
HBsAg, Anti - HCV, HIV I, II, VRDL / TPHA
Τίτλοι αντισωμάτων ερυθράς
Καλλιέργεια κολλικού - τραχηλικού υγρού (χλαμύδια, μυκόπλασμα - ουρεόπλασμα, γονόκοκκος)
Κυτταρολογικός έλεγχος κατά Παπανικολάου
Μαστογραφία
ΗΚΓ
Διακολπικό υπερηχογράφημα
Εκτίμηση ενδομητρικής κοιλότητας (υστεροσαλπιγγογραφία, σονοϋστερογραφία, διαγνωστική υστεροσκόπηση)

όπως ενδομητρικές συμφύσεις ή άλλη ενδομητρική παθολογία (πολύποδας - διάφραγμα). Πολλοί συνιστούν τη διενέργεια διαγνωστικής υστεροσκόπησης σε όλες τις υποψήφιες λήπτριες ωαρίων.

Σε παρουσία **υδροσάλπιγγας** κρίνεται απαραίτητη η χειρουργική (λαπαροσκοπική) σαλπινγεκτομή πριν ξεκινήσει η διαδικασία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, λόγω της αναφερόμενης βλαπτικής επίδρασης στην εμφύτευση¹¹.

Τέλος, καταγράφονται τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του ζεύγους ώστε να ταιριάζουν κατά το δυνατόν με τα χαρακτηριστικά της δότριας ωαρίων.

Έλεγχος συζύγου/συντρόφου λήπτριας ωαρίων

Στον **Πίνακα 4** αναγράφονται οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις στις οποίες συνιστάται να υποβληθεί ο σύζυγος/ σύντροφος του ζεύγους.

Πίν. 4 Συνιστώμενος εργαστηριακός έλεγχος συζύγου/συντρόφου

Γενική αίματος
Ομάδα αίματος - Rhesus
Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
HBsAg, Anti - HCV, HIV I, II, VRDL/TPHA
Κυστική ίνωση
Σπερμοδιάγραμμα
Καλλιέργεια σπέρματος

Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητη η **ψυχολογική συμβουλευτική** του ζεύγους από ψυχολόγο/ψυχίατρο εξειδικευμένο σε θέματα υπογονιμότητας - υποβοηθούμενης αναπαραγωγής⁶.

Ωθητική διέγερση δότριας

Το **πρωτόκολλο πρόκλησης ωοθυλακιωρρηξίας** που χρησιμοποιείται στις δότριες είναι συνήθως το μακρύ πρωτόκολλο με εκκίνηση του αγωνιστή την 21η ημέρα του προηγούμενου κύκλου και προσθήκη γοναδοτροπίνης την 1η - 2η ημέρα του επόμενου κύκλου. Τελευταία χρησιμοποιείται σε ολοένα περισσότερα Κέντρα το βραχύ πρωτόκολλο με προσθήκη ανταγωνιστή την 6η - 7η ημέρα του κύκλου, με πλεονέκτημα τη μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Προετοιμασία ενδομητρίου - συγχρονισμός δότριας - λήπτριας ωαρίων

Η **προετοιμασία του ενδομητρίου** της λήπτριας γίνεται με τη χρήση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Τα οιστρογόνα συνήθως ξεκινούν την 1η ημέρα του κύκλου από του στόματος σε δόση 4 - 8mg/ημ ή διαδερμικώς 0.2 - 0.4mg/ημ, με ενδεχόμενη προσαρμογή της δόσης με βάση τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Η διάρκεια χορήγησης οιστρογόνων ποικίλλει. Στα περισσότερα Κέντρα χορηγούνται τουλάχιστον για 12 - 14 ημέρες πριν την προσθήκη προγεστερόνης, αλλά η επιμήκυνση του διαστήματος αυτού όπως πχ όταν καθυστερεί η ωοληψία της δότριας, δε φαίνεται να έχει αρνητικές συνέπειες^{12,13}.

Όταν το πάχος (≥ 8 mm) και η μορφολογία του ενδομητρίου κριθούν ικανοποιητικά, ξεκινά η χορήγηση προγεστερόνης από του στόματος ή κολπικώς 100 - 600mg/ημ, ή ενδομυϊκώς 100mg/ημ. Είναι επίσης διαθέσιμο σκεύασμα για ημερήσια υποδόρια χορήγηση.

Η χορήγηση των ορμονών συνεχίζεται μέχρι το τεστ κύησης και, επί θετικού τεστ, μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου κύησης.

Η έμμηνος ρύση της λήπτριας θα πρέπει να ξεκινήσει λίγες ημέρες πριν από εκείνη της δότριας. Ο συγχρονισμός των δύο κύκλων μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους:

- Χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων στη δότρια ή τη λήπτρια ή και στις δύο από προηγούμενο κύκλο με προγραμματισμένη διακοπή τους
- Χορήγηση GnRH αναλόγου ή ανταγωνιστή στη λήπτρια
- Χωρίς προετοιμασία, με αντιστοίχιση δότριας στην οποία ο κύκλος αναμένεται να ξεκινήσει λίγες ημέρες μετά την έναρξη του κύκλου της λήπτριας
- Με κατάψυξη των ωαρίων της δότριας και απόψυξη και γονιμοποίησή τους μεταγενέστερα, αναλόγως με τον κύκλο της λήπτριας, με πολύ καλά αποτελέσματα.

Κλινικά αποτελέσματα

Το ποσοστό επίτευξης κύησης με δανεικά ωάρια είναι υψηλό και αντιστοιχεί στην πιθανότητα επιτυχίας που θα είχε η νεαρής ηλικίας δότρια εάν υποβαλλόταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως ποιότητα σπέρματος, ηλικία δότριας και πιθανά προβλήματα υγείας της δότριας ή της λήπτριας.

Περισσότερο από 50% των εμβρυομεταφορών με χρήση δανεικών ωαρίων καταλήγει στη γέννηση ζώντος νεογνού¹⁴. Εντούτοις, μεγαλύτερης ηλικίας λήπτριας (>45ετών) φάνηκε να έχουν μικρότερα ποσοστά κύησης και υψηλότερα ποσοστά αποβολών^{14,15}.

Διαπιστώνεται επίσης αυξημένη συχνότητα υπέρτασης σχετιζόμενης με την κύηση, ακόμη και σε νεότερης ηλικίας λήπτριας και αυξημένη συχνότητα καισαρικής τομής¹⁶.

Οι κήσεις με δανεικά ωάρια θα πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου, αν και με στενή και σωστή παρακολούθηση, οι επιπλοκές είναι αντιμετωπίσιμες και τα ζευγάρια μπορούν να αναμένουν τη γέννηση υγιών τέκνων.

Νομικό πλαίσιο στην Ελλάδα για τη χρήση δανεικών ωαρίων

Η ελληνική νομοθεσία προβλέπει με αυστηρότητα και ακρίβεια τους όρους και τις προϋποθέσεις που διέπουν τη χρησιμοποίηση δανεικών ωαρίων σε ένα πρόγραμμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής¹⁷. Μεταξύ άλλων, επιβάλλει ανωνυμία τόσο της δότριας όσο και του ζεύγους που θα κάνει χρήση των δανεικών ωαρίων. Συνεπώς, αποκλείονται από δότριες γυναίκες προερχόμενες από το φιλικό ή οικογενειακό περιβάλλον του ενδιαφερόμενου ζεύγους. Η δότρια θα πρέπει να είναι μικρότερη των 35 ετών και να έχει υποβληθεί σε βασικό ανοσολογικό έλεγχο (ηπατίτιδα Β - C, σύφιλη, HIV). Τα ωάρια προσφέρο-

νται από τη δότρια αφιλοκερδώς. Η ηλικία της λήπτριας θα πρέπει να είναι μικρότερη των 50 ετών. Ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων επιτρέπεται να είναι μέχρι δύο (για τον υπολογισμό των ορίων ηλικίας λαμβάνεται υπ' όψιν η ηλικία της δότριας). Ο νόμος θέτει ως όριο την απόκτηση έως δέκα τέκνων από την ίδια δότρια, εκτός της περίπτωσης όπου επιθυμείται γέννηση νέου τέκνου από ζεύγος που έχει ήδη αποκτήσει παιδί από γαμέτες της συγκεκριμένης δότριας.

Η παράβαση των άρθρων του νόμου επισύρει ποινικές κυρώσεις με τιμωρία φυλάκισης των εμπλεκόμενων από 1 έως 3 έτη, αλλά ακόμη και οριστική ανάκληση της άδειας ασκήσεως του επαγγέλματος. ☹

Take home messages

- Οι poor responders, λόγω πτωχής πρόγνωσης, αποτελούν την κύρια ομάδα γυναικών που χρησιμοποιούν δανεικά ωάρια
- Το ποσοστό επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης με τη χρήση δανεικών ωαρίων είναι υψηλό και αντιστοιχεί στο ποσοστό επιτυχίας που θα είχε η ίδια η δότρια
- Η κατάψυξη ωαρίων με τα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης και γονιμοποίησης που προέκυψαν από την εφαρμογή της υαλοποίησης (vitrification) βρήκε σημαντικό πεδίο εφαρμογής στη θεραπεία με δανεικά ωάρια
- Το υψηλό επιστημονικό επίπεδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η άρτια νομική κατοχύρωση και το χαμηλό κόστος της διαδικασίας σε σχέση με άλλες χώρες, έχουν αναδείξει την Ελλάδα σε κορυφαίο παγκοσμίως προορισμό θεραπείας με δανεικά ωάρια

Oocyte donation treatment

Synopsis

The use of donor eggs in assisted reproduction has given hope and solution to many couples that would be impossible to have children otherwise. Over the last years we have witnessed a continuous increase in the demand of oocyte donation. This increase is mainly due to the rising percentage of women who delay their marriage or efforts for a pregnancy due to financial constrains

or give priority to education and career. However, fertility declines rapidly after the age of 40, due to problems concerning oocyte quality. In Greece, the high scientific level together with the strict and detailed law concerning the donation procedure, have made our country to be one of the top destinations for egg donation treatment in Europe.

KEYWORDS: Oocyte donation, oocyte recipient, IVF, stimulation protocols, endometrial preparation

References

1. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 835 - 8.
2. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307: 174 - 5.
3. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova in a foster mother. *Proc R Soc London* 1890; 48: 50.
4. Καθημερινή «Θα γεννήσει με «δανεικό» ωάριο» 20/10/1987, Ελευθεροτυπία «Το πρώτο παιδί με ξένο δότη» 20/10/1987.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2008 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. National Summary and Clinic Reports Department of Health and Human Services, December 2010.
6. The Practice Committee of the ASRM and The Practice Committee of the SART. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* Vol 99, No.1, Jan 2013: p.47 - 62.
7. Coulam CB. Premature gonadal failure, *Fertil Steril* 1982; 38: 645 - 655.
8. AP Ferraretti, A La Marca, BCJM Fauser, B Tarlatzis, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, *Hum Reprod* Vol 26, No 7: p. 1616 - 1624.
9. Maxwell K, Cholst IN, Rosenwaks Z. The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 2008; 90: 2165 - 2171.
10. Humaidan P, Kol S and Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011; 17: 510 - 524.
11. Cohen MA, Lindheim SR and Sauer MV, Hydrosalpinges adversely affect implantation in donor oocyte cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 1087-1089.
12. Younis JS, Mordel N, Ligovetzky G. The effect of a prolonged artificial follicular phase on endometrial development in an oocyte donation program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991; 8: 84 - 88.
13. Navot D, Anderson TL , Droesch K. Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 801 - 807.
14. Centers for Disease Control and Prevention. 2013 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report.
15. Soares S, Troncoso C, Bosch E. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4399 - 4404.
16. Keegan DA, Krey LC, Chang HC. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril* 2007; 87: 776 - 781.
17. ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡΙΘ. 3305 (ΦΕΚ Α'17 27.1.2005), Εφαρμογή της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

Stress και γυναικεία αναπαραγωγή

Σοφία Καλανταρίδου¹, Εμμανουήλ Ζουμάκης², Πέτρος Δρακάκης³, Αντώνης Μακρυγιαννάκης⁴

¹Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αρεταίειον».

²Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία».

³Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα».

⁴Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Περίληψη

Το σύστημα του stress έχει ανασταλτική δράση στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, προκαλώντας καταστολή της υποθαλαμο - υποφυσιακής - ωθητικής λειτουργίας. Η υπογονιμότητα απασχολεί το 9 - 15% των ζευγαριών και περίπου τα μισά από αυτά τα ζευγάρια θα καταφύγουν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Η υπογονιμότητα αποτελεί αιτία για σημαντικό ψυχικό stress, ενώ από την άλλη πλευρά και η θεραπεία της υπογονιμότητας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για άγχος, κατάθλιψη και ψυχικό stress, που ισοδυναμούν με ψυχολογική επιβάρυνση που υπάρχει σε σοβαρά τραυματικά γεγονότα. Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα σχετικά με την επίδραση του stress στα υπογόνιμα ζευγάρια έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα, αν και φαίνεται ότι το stress σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα για επίτευξη κύησης. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές στην κύηση και μακροπρόθεσμες διαταραχές του παιδιού κατά την ενήλικη ζωή του.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Stress, αναπαραγωγή, υπογονιμότητα, κατάθλιψη, βραχυπρόθεσμες επιπλοκές, μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Εισαγωγή

Ομοιόσταση είναι η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σταθερές τις συνθήκες του εσωτερικού του

περιβάλλοντος, παρά τις δυσμενείς επιδράσεις του εξωτερικού περιβάλλοντος. Stress είναι η κατάσταση της διαταραγμένης ομοιόστασης¹. Το σύστημα

Corresponding author

Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής - Γυναικολογίας - Στείρωσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αρεταίειον». Τηλ. 210 - 7286353, E - mail: sophiakalantaridou@gmail.com

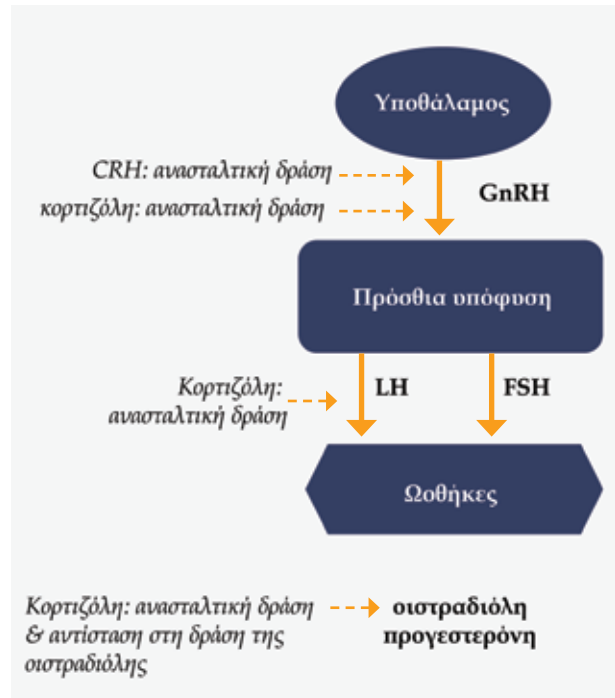
του stress αποτελείται από τον άξονα «υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια» και το αυτόνομο νευρικό σύστημα¹. Οι κύριοι ρυθμιστές του άξονα «υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια» είναι η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing hormone, CRH) και η αργινίνη-βαζοπρεσσίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες εκκρίνονται από τον υποθάλαμο και διεγείρουν την έκκριση της κορτικοτροπίνης (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) από την υπόφυση και στη συνέχεια την έκκριση κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων¹.

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα ρυθμίζεται από τον άξονα «υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες». Ο κύριος ρυθμιστής του άξονα αυτού είναι η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (gonadotropin releasing hormone, GnRH), η οποία εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και διεγείρει την παραγωγή της ωοθυλακιοτρόπου (follicle stimulating hormone, FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH). Η FSH και η LH, ακολούθως, διεγείρουν την ωοθηκική λειτουργία: αφενός με την επιλογή και ωρίμανση του επικρατούντος ωοθυλακίου, την ωοθυλακιόρρηξη και τον σχηματισμό του ωχρού σωματίου και αφετέρου με την έκκριση οιστραδιόλης και προγεστερόνης.

Το stress, είτε ψυχικό είτε σωματικό, έχει ανασταλτική δράση στο γυναικείο και το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα²⁻⁴. Η CRH αναστέλλει την έκκριση της GnRH¹⁻⁴. Η κορτιζόλη αναστέλλει την έκκριση της GnRH και της LH και τη βιοσύνθεση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης²⁻³. Η κορτιζόλη προκαλεί, επίσης, αντίσταση στη δράση της οιστραδιόλης στους ιστούς - στόχους, όπως πχ το ενδομήτριο⁵.

Stress και αναπαραγωγική λειτουργία

Το stress οδηγεί σε ενεργοποίηση του άξονα «υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια» και σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης. Το stress, όπως προαναφέρθηκε, έχει ανασταλτική δράση στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (**Σχήμα 1**). Κλασικά παραδείγματα της ανασταλτικής αυτής επίδρασης είναι ο υπογοναδισμός στο σύνδρομο Cushing, η αμηνόρροια που παρατηρείται σε κατάθλιψη, η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια (functional hypothalamic amenorrhea) και η αθλητική τριάδα (female athlete triad), η οποία χαρακτηρίζεται από αμηνόρροια, δι-



Σχήμα 1: Η επίδραση του stress στη γυναικεία αναπαραγωγή

ατροφικές διαταραχές και διαταραχές του οστικού μεταβολισμού (οστεοπενία/οστεοπόρωση). Στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, το stress έχει αρνητική επίδραση στη σπερματογένεση και στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης^{4,6}.

Stress και υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα απασχολεί το 9 - 15% των ζευγαριών και περίπου τα μισά από αυτά τα ζευγάρια θα καταφύγουν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή⁷. Η υπογονιμότητα αποτελεί αιτία για σημαντικό ψυχικό stress, ενώ από την άλλη πλευρά και η θεραπεία της υπογονιμότητας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για άγχος, κατάθλιψη και ψυχικό stress, που ισοδυναμούν με ψυχολογική επιβάρυνση που υπάρχει σε σοβαρά τραυματικά γεγονότα^{8,9}. Το 30% των ζευγαριών εγκαταλείπουν τις προσπάθειες για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή λόγω της ψυχολογικής επιβάρυνσης, την οποία δεν μπορούν να αντέξουν¹⁰.

Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα σχετικά με την επίδραση του stress στα υπογόνιμα ζευγάρια έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Μία μελέτη έδειξε ότι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και αναφέρουν χρόνιο stress στη

διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών έχουν μικρότερη πιθανότητα να επιτύχουν κύηση σε σύγκριση με γυναίκες που δεν αναφέρουν χρόνιο stress¹¹. Δύο μετα - αναλύσεις που δημοσιεύτηκαν το 2011 έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα. Η πρώτη μετα - ανάλυση 14 προοπτικών μελετών έδειξε ότι το ψυχολογικό stress που έχουν οι γυναίκες πριν υποβληθούν σε ένα κύκλο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν επηρεάζει την πιθανότητα επίτευξης κύησης¹². Η δεύτερη μετα - ανάλυση 31 προοπτικών μελετών έδειξε ότι το ψυχολογικό stress μειώνει την πιθανότητα επίτευξης κύησης με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή¹³. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία πρόσφατη μετα - ανάλυση 39 μελετών, η οποία έδειξε ότι η ψυχοθεραπεία των γυναικών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή μειώνει το stress και φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητας επίτευξης κύησης¹⁴. Η ετερογένεια των μελετών, η διαφορετική μεθοδολογία και ο διαφορετικός τύπος παρέμβασης σε κάθε μελέτη δεν επιτρέπουν όμως την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων¹⁴.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται και στην αντιμετώπιση των υπογόνιμων γυναικών που δεν καταφέρνουν να αποκτήσουν παιδί με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Μία αναδρομική μελέτη έδειξε ότι γυναίκες οι οποίες δεν αποκτούν παιδί μετά από θεραπεία έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσηλευτούν για ψυχιατρικά προβλήματα, αλκοολισμό και χρήση και απαγορευμένων ουσιών σε σύγκριση με υπογόνιμες γυναίκες που κατάφεραν να αποκτήσουν παιδί μετά από θεραπεία¹⁵. Επίσης, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη, η οποία έδειξε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν προβλήματα γονιμότητας έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ψυχολογικά και ψυχιατρικά προβλήματα σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που δεν είχαν προβλήματα γονιμότητας¹⁶. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) για την συστηματική ψυχο-κοινωνική αντιμετώπιση των υπογόνιμων ζευγαριών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή¹⁷. Στις κατευθυντήριες οδηγίες¹⁷, οι συγγραφείς τονίζουν ότι μόνο το 36% των οδηγιών βασίζονται σε καλής ποιότητας έρευνα

και τονίζουν την ανάγκη να υπάρξουν καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για την αντιμετώπιση του stress στα υπογόνιμα ζευγάρια.

Αναπαραγωγική CRH

Η CRH παράγεται τοπικά στα περισσότερα όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, όπως είναι οι ωθήκες, το φθαρτοποιημένο ενδομήτριο και ο πλακούντας^{2,3}. Η «αναπαραγωγική» CRH που παράγεται τοπικά στο αναπαραγωγικό σύστημα είναι ανάλογη με την «ανοσολογική» CRH που βρίσκεται σε σημεία φλεγμονής¹⁸. Η «αναπαραγωγική» CRH διαδραματίζει σημαντικό φυσιολογικό ρόλο στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία, όπως είναι η ωθητική λειτουργία, η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου, η εμφύτευση και η ανοσολογική ανοχή του εμβρύου από τη μητέρα και η έναρξη του τοκετού¹⁹⁻²⁶. Παθολογική έκφραση της «αναπαραγωγικής» CRH φαίνεται να σχετίζεται με προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, αποβολές, ενδομητρίωση και επανειλημμένες αποτυχίες εμφύτευσης (repeated implantation failure, RIF)^{2,3,27-30}. Η «αναπαραγωγική» CRH φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία, καθώς βρίσκεται στα κύτταρα Leydig του όρχι, όπου έχει ανασταλτική δράση στην βιοσύνθεση της τεστοστερόνης⁴.

Επίδραση του stress της μητέρας στο κυοφορούμενο έμβryo

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι στρεσογόνες καταστάσεις της μητέρας μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές στη διάρκεια της κύησης, όπως είναι η προεκλαμψία, η υπέρταση της κύησης, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και ο πρόωρος τοκετός^{2,3}. Επίσης, αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης της μητέρας στη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσουν επιγενετικές αλλαγές στο αναπτυσσόμενο έμβryo, με αποτέλεσμα να αναπτύξει αργότερα, στην ενήλικη ζωή του, αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και ψυχολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές^{2,3}.

Συμπεράσματα

Το stress έχει ανασταλτική δράση στο γυναικείο ανα-

παραγωγικό σύστημα. Παραδείγματα της ανασταλτικής αυτής επίδρασης είναι ο υπογοναδισμός στο σύνδρομο Cushing, η αμηνόρροια που παρατηρείται σε κατάθλιψη, η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια και η αθλητική τριάδα.

Η υπογονιμότητα αποτελεί αιτία για σημαντικό ψυχικό stress, ενώ από την άλλη πλευρά και η θεραπεία της υπογονιμότητας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για άγχος, κατάθλιψη και ψυχικό stress, που ισοδυναμούν με ψυχολογική επιβάρυνση που υπάρχει σε σοβαρά τραυματικά γεγονότα. Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα σχετικά με την επίδραση

του stress στα υπογόνιμα ζευγάρια έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι stress της μητέρας στη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει επιγενετικές αλλαγές στο αναπτυσσόμενο έμβryo, με αποτέλεσμα να αναπτύξει αργότερα, στην ενήλικη ζωή του, αντίσταση στην ινσουλινη και μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και ψυχολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESHRE τονίζουν την ανάγκη να υπάρξουν καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για την αντιμετώπιση του stress στα υπογόνιμα ζευγάρια. ☺

Take home messages

- Το stress έχει ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα
- Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, σχετικά με την επίδραση του stress στα υπογόνιμα ζευγάρια, έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα
- Το stress της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει επιγενετικές αλλαγές στο αναπτυσσόμενο έμβryo, με αποτέλεσμα να αναπτύξει αργότερα, στην ενήλικη ζωή του, αντίσταση στην ινσουλινη και μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και ψυχολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές

Stress and female reproduction

Synopsis

The stress system has suppressive effects on female reproduction, involving suppression of the hypothalamic - pituitary - ovarian axis at the hypothalamic, ovarian and uterine levels. Infertility affects 9 - 15% of the child-bearing population and approximately one - half of those affected will seek assisted reproduction. The studies investigating the effects of stress on infertility and infertility-related therapy have provided mixed results; however, most studies have shown that depression, anxiety and distress are linked to reduced chances of pregnancy. Experimental and human data suggest that elevated glucocorticoid levels during pregnancy, due to maternal stress, can lead to the development of short-term complications, such as preeclampsia, intrauterine growth restriction and premature labor and long - term consequences, such as insulin resistance, metabolic syndrome, cardiovascular disease and psychiatric disorders.

KEYWORDS: Stress, reproduction, infertility, depression, short - and long - term health disorders

References

1. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992; 267(9): 1244 -52.
2. Kalantaridou SN, Zoumakis E, Makrigiannakis A, Lavasidis LG, Vrekoussis T, Chrousos GP. Corticotropin - releasing hormone, stress and human reproduction: an update. *J Reprod Immunol* 2010; 85:33 - 39.
3. Vrekoussis T, Kalantaridou SN, Mastorakos G, Zoumakis E, Makrigiannakis A, Syrrou M, et al. The role of stress in female reproduction and pregnancy: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 69 - 75.
4. Nargund VH. Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(7): 373 - 82.
5. Rabin DS, Johnson EO, Brandon DD, Liapi C, Chrousos GP. Glucocorticoids inhibit estradiol-mediated uterine growth: possible role of the uterine estradiol receptor. *Biol Reprod*. 1990; 42(1):74 - 80.
6. Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, Bentley GE, Kaufman D. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(27): 11324 - 9.
7. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22(6): 1506 - 12.
8. Alesi R. Infertility and its treatment-an emotional roller coaster. *Aust Fam Physician*. 2005;34(3): 135 - 8.
9. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW, Kremer JA, Kraaijmaat FW, Braat DD. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update*. 2007; 13(1): 27 - 36.
10. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril*. 2004; 81(2): 258 - 6.
11. Ebbesen SM, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Højgaard A, Ottosen L et al. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2009; 24(9): 2173 - 82.
12. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ*. 2011; 342: d223.
13. Matthiesen SM1, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011; 26(10): 2763 - 76.
14. Frederiksen Y, Farver - Vestergaard I, Skovgård NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5(1): e006592.
15. Baldur - Felskov B, Kjaer SK, Albieri V, Steding - Jessen M, Kjaer T, Johansen C, et. al. Psychiatric disorders in women with fertility problems: results from a large Danish register-based cohort study. *Hum Reprod*. 2013; 28(3): 683 - 90.
16. Svahn MF, Hargreave M, Nielsen TS, Plessen KJ, Jensen SM, Kjaer SK, et al. Mental disorders in childhood and young adulthood among children born to women with fertility problems. *Hum Reprod*. 2015; 30(9): 2129 - 37.
17. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, Thorn P, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod*. 2015; 30(11): 2476 - 85.
18. Karalis K, Sano H, Redwine J, Listwak S, Wilder RL, Chrousos GP. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin - releasing hormone in vivo. *Science*. 1991; 254(5030): 421 - 3.
19. Mastorakos G, Webster EL, Friedman TC, Chrousos GP. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone and its binding sites in the rat ovary. *J Clin Invest*. 1993; 92(2):961 - 8.

20. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris AN, Theodoropoulos P, Stournaras C, Gravanis A. The corticotropin - releasing hormone (CRH) in normal and tumoral epithelial cells of human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(1): 185 - 9.
21. Makrigiannakis A, Margioris AN, Le Goascogne C, Zoumakis E, Nikas G, Stournaras C, et al. Corticotropin - releasing hormone (CRH) is expressed at the implantation sites of early pregnant rat uterus. *Life Sci.* 1995; 57(20): 1869 - 75.
22. Mastorakos G, Scopa CD, Kao LC, Vryonidou A, Friedman TC, Kattis D, et al. Presence of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3): 1046 - 50.
23. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, Coutifaris C, Margioris AN, Coukos G, et al. Corticotropin - releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nat Immunol.* 2001;2(11): 1018 - 24.
24. Bamberger AM, Minas V, Kalantaridou SN, Radde J, Sadeghian H, Löning T, et al. Corticotropin - releasing hormone modulates human trophoblast invasion through carcinoembryonic antigen - related cell adhesion molecule - 1 regulation. *Am J Pathol.* 2006; 168(1): 141 - 50.
25. Dinopoulou V, Partsinevelos GA, Mavrogianni D, Anagnostou E, Drakakis P, Makrigiannakis A, et al. The effect of CRH and its inhibitor, antalarmin, on in vitro growth of preantral mouse follicles, early embryo development, and steroidogenesis. *Endocrinology.* 2013;154(1): 222 - 31.
26. Grammatopoulos DK. Insights into mechanisms of corticotropin-releasing hormone receptor signal transduction. *Br J Pharmacol.* 2012; 166(1): 85 - 97
27. Makrigiannakis A, Semmler M, Briese V, Eckertle H, Minas V, Mylonas I, et al. Maternal serum corticotropin-releasing hormone and ACTH levels as predictive markers of premature labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 200; 97(2): 115 - 9.
28. Petsas G, Jeschke U, Richter DU, Minas V, Hammer A, Kalantaridou S, et al. Aberrant expression of corticotropin-releasing hormone in pre-eclampsia induces expression of FasL in maternal macrophages and extravillous trophoblast apoptosis. *Mol Hum Reprod.* 2012;18(11): 535 - 45.
29. Minas V, Jeschke U, Kalantaridou SN, Richter DU, Reimer T, Mylonas I, et al. Abortion is associated with increased expression of FasL in decidual leukocytes and apoptosis of extravillous trophoblasts: a role for CRH and urocortin. *Mol Hum Reprod.* 2007; 13(9): 663 - 73.
30. Vergetaki A, Jeschke U, Vrekoussis T, Taliouri E, Sabatini L, Papakonstanti EA, et al. Galectin - 1 overexpression in endometriosis and its regulation by neuropeptides (CRH, UCN) indicating its important role in reproduction and inflammation. *PLoS One.* 2014; 9(12): e114229.

Εν τω βάθει ενδομητρίωση. Προεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος

Κωνσταντίνος Σύριος^{1,2}, Πέτρος Σύριος², Pierre - Arnaud Godin², Michelle Nisolle²

¹Νοσοκομείο «Μητέρα», Τμήμα Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Αθήνα,

²CHR "Citadelle", Department of Obstetrics and Gynecology, University of Liège, Belgium

Περίληψη

Ο ακτινολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης και ιδιαίτερα σημαντικός εν όψει χειρουργικής επέμβασης. Αποτελεί επίσης βασικό βήμα στη ψυχολογική προετοιμασία της ασθενούς και την κατανόηση της παθολογίας από την ίδια. Το διακολπικό και το διορθικό υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία, ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης και η αξονική κολονοσκόπηση είναι οι συνηθέστερες απεικονιστικές εξετάσεις με τις οποίες εκτιμά προεγχειρητικά ο κλινικός ιατρός την επέκταση της νόσου. Η επιλογή των εξετάσεων καθορίζεται από τη συμπτωματολογία της ασθενούς και τις συνήθειες της χειρουργικής ομάδας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ενδομητρίωση, προεγχειρητικός έλεγχος, απεικονιστικός έλεγχος

Εισαγωγή

Η ενδομητρίωση είναι μια καλοήθης πάθηση της γυναίκας σε αναπαραγωγική ηλικία της οποίας ο επιπολασμός δύσκολα εκτιμάται. Περίπου 10 - 15% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πάσχουν από ενδομητρίωση¹. Από αυτές το 30% αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας ενώ το 60% υποφέρουν από πυελικούς πόνους.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός, ότι ο μέσος χρόνος ανάμεσα στην εμφάνιση των συμπτωμάτων και την πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο είναι 4 χρόνια με επιπλέον 4 χρόνια μέχρι την τελική διάγνωση².

Το 80% της ενδομητρίωσης εντοπίζεται στις ωοθήκες ενώ η ενδομητρίωση του εντέρου περιπλέκει 3.8 - 37% των ασθενών με ενδομητρίωση. Από αυτές το 74% εντοπίζεται στο ορθό και το παχύ

Corresponding author

Κωνσταντίνος Σύριος, Ενδοσκοπικός Χειρουργός, Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Κιν: 6973829027,

E - mail: ksyrios@yahoo.fr

έντερο, το 12% στο ορθοκολπικό διάφραγμα, το 3% στη σκωληκωειδή απόφυση και το 2% στο τυφλό³.

Μπορούμε να διακρίνουμε 3 τύπους πυελικής ενδομητρίωσης, το ωθηκικό ενδομητρίωμα, την περιτοναϊκή επιπολής και εν τω βάθει (Deep Infiltrating Endometriosis (DIE), η οποία ορίζεται ως ενδομητρικός διεισδυτικός ιστός κάτω από το περιτόναιο > 5mm) και τον όζο του ορθοκολπικού διαφράγματος.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να είναι συντηρητική (φαρμακευτική) ή χειρουργική και εξαρτάται κυρίως από την συμπτωματολογία αλλά και την επιθυμία της ασθενούς. Σε προχωρημένα στάδια όμως η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η μόνη που προσφέρει ποιότητα ζωής σε βάθος χρόνου.

Το πρώτο βήμα για τη βέλτιστη αντιμετώπιση είναι βέβαια η διάγνωση. Επι υποψίας ενδομητρίωσης με το ιστορικό και την κλινική εξέταση, ο απεικονιστικός έλεγχος είναι απαραίτητος για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση αλλά κυρίως για να καθορίσει τη χειρουργική στρατηγική εφ' όσον αποφασιστεί. Είναι βασικός για την προετοιμασία της χειρουργικής ομάδας αλλά και για την ψυχολογική προετοιμασία της ασθενούς.

Παρακάτω θα αναπτύξουμε τις διάφορες προεγχειρητικές εξετάσεις, κυρίως απεικονιστικές, που θα πρέπει να έχουμε υπ' όψιν, πριν ένα χειρουργείο.

Δακτυλική εξέταση (ΔΕ)

Είναι η βασική εξέταση του γυναικολόγου. Δεν είναι πάντα εύκολη και απαιτεί μια σχετική πείρα για να διακρίνει κανείς ενδομητριωσικές βλάβες. Είναι αλγογόνος όταν γίνεται κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης ρουτίνας στο ιατρείο, ενώ πάντα πρέπει να πραγματοποιείται πριν την έναρξη του χειρουργείου υπό γενική αναισθησία.

Θα πρέπει να αναζητούμε μια σκλήρυνση των ιερομητρικών συνδέσμων και των κολπικών τοιχωμάτων, έναν όζο του ορθο - κολπικού διαφράγματος ή του κυστεο - κολπικού διαφράγματος.

Μειονεκτεί σαν εξέταση στο γεγονός ότι περιορίζομαστε στην περιοχή της κάτω πύελου, ενώ ακόμα και με έμπειρους γυναικολόγους η ευαισθησία παραμένει χαμηλή γενικά. Για παράδειγμα, σύμφω-



Εικόνα 1: Διακολπικό υπερηχογράφημα με ταυτόχρονη διορθική έγχυση φυσιολογικού ορού (RWC - TVUS)

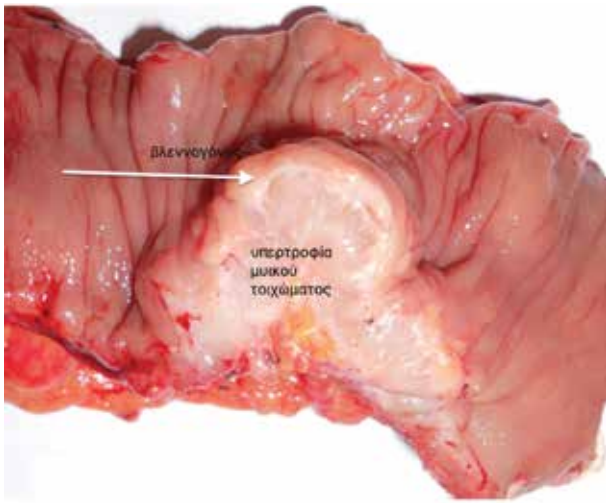
να με τον Bazot, η ευαισθησία στην αναζήτηση του ορθο - κολπικού όζου κυμαίνεται στο 18,2%².

Διακολπικό υπερηχογράφημα (TVUS: Transvaginal Ultrasound) και/ή διακολπικό υπερηχογράφημα με υδροσοноγραφία ορθού (RWC-TVUS: Rectal Water Contrast -TVUS)

Πρόκειται για πρώτης γραμμής εξέταση για τον προεγχειρητικό έλεγχο⁴. Είναι καλά ανεκτή, γρήγορη, ελαφρώς επεμβατική, φθηνή και πραγματοποιούμενη από τον ίδιο τον χειρουργό συνήθως. Δεν απαιτείται αναισθησία και είναι ακριβής στα χέρια ειδικών με καλή εκτίμηση της διήθησης στο εντερικό τοίχωμα. Η μέγιστη εντερική εκτίμηση φτάνει μέχρι +/- 8 cm από τον πρωκτό και όχι πέρα από την ορθοσιγμοειδική συμβολή.

Τα υπερηχογραφικά σημεία σε γενικές γραμμές, είναι υποηχογενείς εικόνες με ασαφή και ακανόνιστα όρια, μια πάχυνση της lamina propria (μυικό τοίχωμα του εντέρου) > 3mm⁵ και λύση της συνέχειας του υπερηχογενούς βλεννογόνου.

Διάφορες παραλλαγές του κλασσικού υπερηχογραφήματος υπάρχουν με την πιο αποτελεσματική, την «υδροσοноγραφία» ορθού (RWC - TVUS). Πρόκειται για διακολπικό υπερηχογράφημα σε συνδυασμό με διορθική έγχυση φυσιολογικού ορού με καθετήρα δια μέσου του ορθού⁶. Ιδανικά η ασθενής, για καλύτερη απεικόνιση, συμβουλεύεται να πάρει ένα καθαρτικό per os την προηγούμενη της εξέτασης ακολουθούμενο από μικρό υποκλυσμό μία ώρα προ του υπερηχογραφήματος.



Εικόνα 2: Μακροσκοπικό δείγμα μετά από τμηματική εντερεκτομή

Άλλες παραλλαγές είναι η «Sonovaginography»: TVUS με έγχυση στον κόλπο 200 - 400cc LP με καθετήρα⁷ και η «Tenderness guided»: διακολπικό υπερηχογράφημα καθοδηγούμενο από τις αλγογόνες περιοχές που αναφέρει η ασθενής κατά τη διάρκεια της εξέτασης⁸.

Διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS: Trans Rectal Ultrasound)

Μέχρι πρότινος ήταν η εξέταση επιλογής για την αξιολόγηση της διήθησης του εντερικού τοιχώματος.

Μετά από υποκλυσμό η κεφαλή εισέρχεται μέχρι το σιγμοειδές και κατόπιν εξέρχεται σταδιακά, εντοπίζοντας τις βλάβες που αφορούν το έντερο.

Είναι εξέταση όχι καλά ανεκτή από την ασθενή, χωρίς να είναι πιο ακριβής από το διακολπικό υπερηχογράφημα στην αναζήτηση των ενδομητριοσικών βλαβών. Παραμένει όμως εξέταση επιλογής για την εκτίμηση της απόστασης ανάμεσα στη βλάβη και τον πρωκτό. Μπορεί να βοηθήσει σε περίπτωση ασυμφωνίας ανάμεσα στην κλινική εξέταση, TVUS και MRI.

Ουρολογική εκτίμηση

Σε περίπτωση ουρολογικών συμπτωμάτων (αιματοουρία κυρίως) επιβάλλεται ουρολογικός έλεγχος. Η κυστεοσκόπηση και το υπερηχογράφημα νεφρών - ουρητήρων προς αναζήτηση υδρονέφρωσης είναι

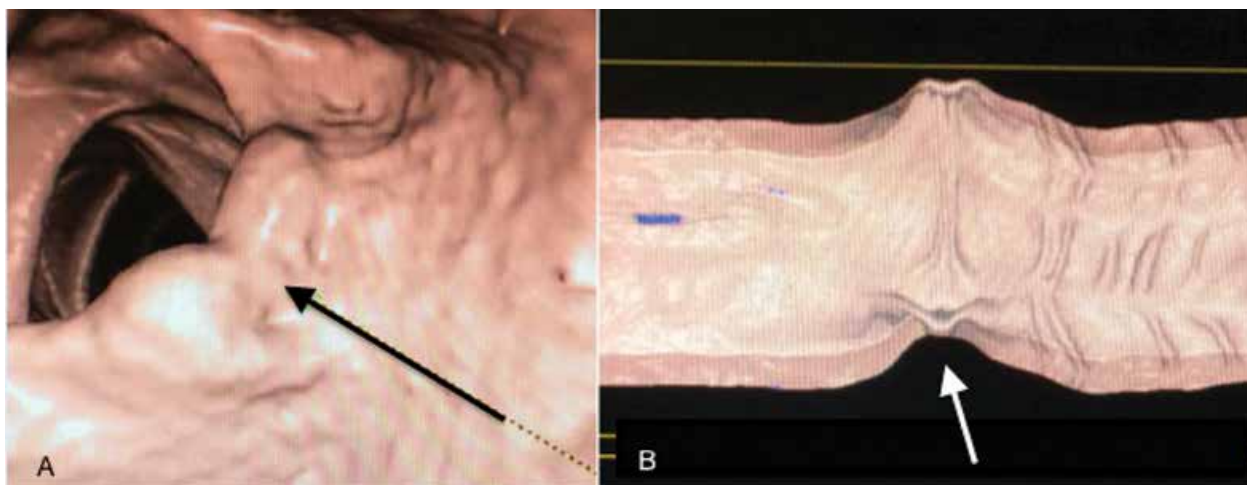
εξετάσεις που θα πρέπει να έχει στο μυαλό του ο κλινικός ιατρός. Οι ενδομητριοσικές βλάβες εκτός από διήθηση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως, μπορούν να προκαλέσουν πιεστικά φαινόμενα στους ουρητήρες και κατά συνέπεια υδρονέφρωση, νεφρική ανεπάρκεια. Περιγράφονται ακόμα και νεφρεκτομές.

Μαγνητική τομογραφία (MRI: Magnetic Resonance Imaging)

Πρόκειται για μια εξέταση που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τη διάγνωση της εν τω βάθει ενδομητρίωσης. Είναι ιδανική για τη χαρτογράφηση των εστιών της πύελου, ενώ πλεονεκτεί στη ταυτόχρονη διάγνωση άλλων βλαβών εκτός ενδομητρίωσης όπως, μεταστατικές καρκινικές εμφυτεύσεις, ακτινομυκητίαση, κ.α. Παρ'όλ'αυτά δεν είναι ευαίσθητη για τις επιφανειακές περιτοναϊκές εστίες, είναι πιο ακριβής από το υπερηχογράφημα, δεν είναι πάντα διαθέσιμη σε όλα τα νοσηλευτικά κέντρα, ενώ απαιτείται εξειδικευμένος ακτινολόγος που να γνωρίζει την παθολογία της ενδομητρίωσης.

Η διάγνωση βασίζεται στη παρουσία αιμορραγικού περιεχομένου στην εστία. Διακρίνουμε *ανωμαλίες έντασης σήματος*, δηλαδή βλάβες με υψηλής έντασης σήμα σε T1 και / ή fat sat T1, κοιλότητες με υψηλής έντασης σήμα σε T2, βλάβες ίσης έντασης σήματος με το μυικό ιστό σε T1 και T2 που αντιστοιχεί σε ίωση⁹⁻¹¹ και *μορφολογικές ανωμαλίες*: βλάβες με ασαφή όρια ή ακτινωτά αναλόγως την ανατομική θέση. Πιο συγκεκριμένα αναζητούμε:

1. Στο torus uterinum πάχυνση του οπίσθιου τοιχώματος του τραχήλου¹¹
2. Πάχυνση > 9mm¹² των ιερομητρικών συνδέσμων, ή ασυμετρία και/ή ασάφεια των ορίων αυτών¹¹
3. Εξαφάνιση του λιπώδους πλάνου ανάμεσα στο οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας και του εντέρου (ορθό/σιγμοειδές)¹¹
4. Όζο του ορθο - κολπικού διαφράγματος δηλαδή μόρφωμα ευρισκόμενο κάτω από το οπίσθιο χείλος του τραχήλου και κάτω από το περιτόναιο¹¹
5. Εξάλειψη μερική ή πλήρης του Δουγλασειού¹¹
6. Όζο στην περιοχή της κύστεως - μητρικής πτυχής σε αμβλεία γωνία με το τοίχωμα της κύστεως ή που διηθεί το τοίχωμα¹¹.



Εικόνα 3: Χαρακτηριστική εικόνα εντερικής στένωσης σε αξονική κολονοσκόπηση. Α) Εγκάρσια διατομή Β) Επιμήκης διατομή

Όπως βέβαια σε κάθε εξέταση υπάρχουν περιορισμοί οι οποίοι έγκεινται στη δυσκολία αξιολόγησης της διήθησης των τοιχωμάτων του εντέρου, στον αποκλεισμό της τοιχωματικής διήθησης της κύστης και στη σχέση της με τα στόμια των ουρητήρων. Ακόμη, παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία, για τις επιπολής και εκτεταμένες περιτοναϊκές εστίες.

Βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης (DCBE: Double Contrast Barium Enema)

Εύκολα πραγματοποιήσιμη εξέταση, φθηνή και λίγο επεμβατική. Μετά από καλή εντερική προετοιμασία, μελετάμε το γαστρεντερικό σωλήνα μέχρι και το τυφλό¹³, έχοντας μια εκτίμηση της στένωσης του εντερικού αυλού. Η τεχνική είναι απλή^{14,15}. Η ασθενής ακολουθεί μια διαίτα χωρίς υπόλειμμα για 3 ημέρες, την προηγούμενη παίρνει per os ένα καθαρτικό τύπου bisacodil και 15 gr σε σκόνη magnesium sulfate με 2lt νερό. Ακολουθεί ο βαριούχος υποκλυσμός σε αριστερά πλάγια θέση, εμφυσιείται αέρας και γίνεται η λήψη των ακτινογραφιών.

Τα χαρακτηριστικά ακτινολογικά σημεία που παρατηρούνται είναι σημεία πίεσης ενδοπελλικής μάζας, μια πλάτυνση του εντερικού τοιχώματος, μια «οδοντωτή» όψη του βλεννογόνου ή και ο συνδυασμός των ανωτέρω.

Κατά τον Faccioli¹⁴, η συγκεκριμένη εξέταση, παρουσιάζει ευαισθησία 88,4%, ειδικότητα 93%, θετική προγνωστική αξία 97.5% και αρνητική προγνωστική αξία 71%.

Πρέπει όμως να έχουμε κατά νου ότι πρόκειται για συμπληρωματική εξέταση που περιορίζεται στη μελέτη του γαστρεντερικού σωλήνα, δεν εκτιμάται το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος, ενώ συχνά τίθενται προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με εκκολπωματίτιδες, νεοπλασίες ή και άλλες παθολογίες του εντέρου.

Αξονική κολονοσκόπηση (Virtual colonoscopy)

Σχετικά καινούρια μέθοδος που κερδίζει έδαφος στη διερεύνηση της ενδομητρίωσης παγκοσμίως. Είναι ένα CT - scan low dose με επεξεργασία τρισδιάστατων εικόνων του εντερικού αυλού μετά από εμφύσηση διοξειδίου του άνθρακα. Ενδιαφέρουσα τεχνική σε ότι αφορά την εκτίμηση της στένωσης του εντερικού αυλού αλλά όχι ιδιαίτερα ειδική εξέταση για την ενδομητρίωση. Είναι σχετικά ακριβή και απαιτεί εξειδικευμένο στη συγκεκριμένη τεχνική ακτινολόγο.

Multislice CT - enteroclysis (MSCTe)

Πειραματική περισσότερο μέθοδος που συνδυάζει μια αξονική τομογραφία με ταυτόχρονη διάταση του εντέρου με νερό. Ιταλική μελέτη¹⁶ με 98 ασθενείς με συμπτώματα εντερικής ενδομητρίωσης έδειξε ευαισθησία 98,7%, ειδικότητα 100%, θετική προγνωστική αξία 100%, αρνητική προγνωστική αξία 95,7% στη διάγνωση εντερικών όζων καθώς και στην ανίχνευση της διήθησης του τοιχώματος.

Συμπεράσματα

Οι προεγχειρητικές εξετάσεις της ενδομητρίω-

σης είναι συμπληρωματικές και πρέπει να διενεργούνται ανάλογα με την συμπτωματολογία της ασθενούς.

Ο κλινικός ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το διακολλικό υπερηχογράφημα είναι εξέταση πρώτης επιλογής, με πολύ καλή εκτίμηση της διήθησης του εντερικού τοιχώματος. Δεύτερη επιλογή, η μαγνητική τομογραφία, είναι ιδανική για την εξερεύνηση

της άνω και κάτω κοιλίας. Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης, η τρίτη επιλογή, για την εξερεύνηση του συνόλου του γαστρεντερικού σωλήνα μέχρι και το τυφλό. Πολλά υποσχόμενη τεχνική επίσης αποτελεί και η αξονική κολονοσκόπηση. Τέλος, το διορθικό υπερηχογράφημα σε περίπτωση ασυμφωνίας μεταξύ των παραπάνω εξετάσεων, μπορεί να είναι καθοριστικό. ☺

Take home messages

- Οι προεγχειρητικές εξετάσεις της ενδομητρίωσης είναι συμπληρωματικές και πρέπει να εκτελούνται ανάλογα με την συμπτωματολογία.
- Το διακολλικό υπερηχογράφημα είναι εξέταση πρώτης επιλογής, με πολύ καλή εκτίμηση της διήθησης του εντερικού τοιχώματος.
- Δεύτερη επιλογή, η μαγνητική τομογραφία, ιδανική για την εξερεύνηση της άνω και κάτω κοιλίας.
- Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης, για την εξερεύνηση του συνόλου του γαστρεντερικού σωλήνα μέχρι και το τυφλό.
- Τέλος, το διορθικό υπερηχογράφημα σε περίπτωση ασυμφωνίας μεταξύ των παραπάνω εξετάσεων, μπορεί να είναι καθοριστικό.

Deeply infiltrating endometriosis. Preoperative imaging investigation

Synopsis

Imaging is necessary for the diagnosis of endometriosis and crucial in case of planned surgery. It is also an important step for the understanding of the disease by the patient as well as for her psychological preparation in case of surgery. Transvaginal and transrectal ultrasound, MRI, double contrast barium enema and virtual colonoscopy are the most common imaging techniques for the staging of deeply infiltrating endometriosis. The choice is dictated by the symptoms of the patient and the habits of the surgical team.

KEYWORDS: Endometriosis, preoperative, investigation, imaging investigation

References

1. Hensen JH, Puylaert JB. Endometriosis of the Posterior Cul - De - Sac: Clinical Presentation and Findings at Transvaginal Ultrasound AJR June 2009; 192.
2. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin - Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis Fertility and Sterility, December 2009; Vol. 92, No. 6.
3. Moawad NS, Guido R, Ramanathan R, Mansuria S, Lee T. Comparison of laparoscopic anterior discoid resection and laparoscopic low anterior resection of deep infiltrating rectosigmoid endometriosis. JSLS. 2011 Jul - Sep; 15(3): 331 - 8.
4. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. Human Reproduction, 2010; Vol.25, No.3 pp. 665 - 671.
5. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer - Belaische AE, Roseau G, Leconte M et al. Preoperative work - up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first - line imaging examination. Human Reproduction, 2009; Vol.24, No.3 pp. 602 - 607.
6. Valenzano Menada M, Remorgida V, Abbamonte LH, Nicoletti A, Ragni N, Ferrero S. Does transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in the rectum aid in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel? Human Reproduction, 2008; Vol.23, No.5 pp. 1069 - 1075.
7. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. Fertil Steril, April 2003; 79, N0. 4.
8. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D' Aquila M, Piras B, Melis GB. "Tenderness - guided" transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. Fertility and Sterility, November 2007; Vol. 88, No. 5.
9. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004; 190, 1264e71.
10. Bazot M, Bornier C, Dubernard G, Roseau G, Cortez E, Darai E. Accuracy of magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography for the prediction of location of deep pelvic endometriosis. Human Reproduction 2007; Vol. 22, No.5 pp. 1457 -1463.
11. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S et al. Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease. Radiology 2004; 232: 379 - 389.
12. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. Human Reproduction, 1999; vol.14 no.4 pp.1080 - 1086.
13. Landi S, Barbieri F, Fiaccavento A et al. Preoperative double - contrast barium enema in patients with suspected intestinal endometriosis. J AmAssoc Gynecol Laparosc 2004; 11: 223 - 228.
14. Faccioli N, Manfredi R, Mainardi P, Dalla Chiara E, Spoto E, Minelli L et al. Barium Enema Evaluation of Colonic Involvement in Endometriosis. AJR 2008; 190: 1050 - 1054.
15. 15. Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rodrigues FC, Donadio N, Auge AP, Aoki T. Double - contrast barium enema in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(8): 400 - 5.
16. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA. Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis Eur Radiol, 2007 Jan; 17(1): 211 - 9. Epub 2006 Aug 26.



3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΝΩΣΗΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΩΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

6-8 ΜΑΪΟΥ 2016

ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ
ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ

Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Θα είναι μεγάλη χαρά και τιμή για όλα τα μέλη του Δ.Σ. της Ένωσης Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος, να παρευρεθείτε στο **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο** που θα διοργανώσουμε στις **6-8 Μαΐου του 2016** στο **Μέγαρο Μουσικής Αθηνών**.

Σκοπός είναι η ενημέρωση όλων των συναδέλφων σε θέματα Μαιευτικής & Γυναικολογίας, ιδιαίτερα σημαντικά και ενδιαφέροντα, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για την άσκηση της ειδικότητος μας.

Ταυτόχρονα θα είναι και μια ευκαιρία για να ξανασυναντηθούν παλιοί και νέοι συνάδελφοι, από όλη την Ελλάδα σ' ένα τόσο φιλόξενο χώρο όπως είναι το Μέγαρο Μουσικής Αθηνών.

Η θερμή ανταπόκριση που υπήρξε στα προηγούμενα συνέδρια μας, μας κάνει να ελπίζουμε ότι και το **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο**, θα είναι εξίσου επιτυχημένο. Η Οργανωτική Επιτροπή εγγυάται ένα πλήρες επιστημονικό πρόγραμμα, με συμμετοχή διακεκριμένων συναδέλφων από την Ελλάδα και το Εξωτερικό.

Θα θέλαμε εκ των προτέρων να σας ευχαριστήσουμε για την εμπιστοσύνη σας και περιμένουμε να σας δούμε στο συνέδριο μας τον Μάιο.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Ο Πρόεδρος της Ένωσης Μαιευτήρων
Γυναικολόγων Ελλάδος

Δρ. Λινάρδος Νικόλαος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Ο Πρόεδρος
του Συνεδρίου

Dr. Λουκάς Κλέντζερης
CCST (UK), MD (Sheffield), FRCOG (London)
Av. Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Warwick - UK
Διευθυντής Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Cardiff - UK

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

MD congress

Αλ. Παναγούλη 118, Αγ. Παρασκευή 153 43,
Τηλ.: 210.60.74.200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.mdcongress.gr

www.enmge2016.mdcongress.gr

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΥΟ FORUM 2016

Το μεγαλύτερο Εκθεσιακό και Επιστημονικό Forum για την διατροφή, υγεία και ομορφιά

16 - 17 Απριλίου 2016

Ο όμιλος ZITA (Zita Congress & Zita Medical Management) και το περιοδικό «ΔΥΟ» (Διατροφή - Υγεία - Ομορφιά), οργανώνουν **Επιστημονικό και Εκθεσιακό Forum** στις **16 & 17 Απριλίου 2016**. Πολύτιμοι αρωγοί στην προσπάθεια αυτή είναι συγκεκριμένες επιστημονικές εταιρείες, οι οποίες θα διοργανώσουν **δώδεκα (12) Επιστημονικές Ημερίδες** με ευρεία γκάμα θεματολογίας και καταξιωμένους ομιλητές.

ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΩΝ



Επιστημονικές Εταιρείες, Ιατροί, Φαρμακοποιοί, Επιστήμονες του χώρου της Υγείας, Διατροφής, Ομορφιάς και η αντίστοιχη Βιομηχανία συναντώνται σε μια απόλυτα διαδραστική εκδήλωση

Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΙΑΤΡΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΩΝ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΕΙΝΑΙ ΔΩΡΕΑΝ

METROPOLITAN
EXPO EXHIBITION CENTRE

ORGANIZATION:
ZITA MEDICAL MANAGEMENT



1st km Peanias-Markopoulou Ave. www.zita-group.com
Εμπορική Διεύθυνση: Κουλουμπής Γεράσιμος
tel.: +30 211 1001780 fax: +30 210 6642116

INSTRUCTIONS TO AUTHORS (CHAPTERS/REVIEWS)

Chapter/review structure

Το κεφάλαιο πρέπει να έχει την ακόλουθη δομή:

- A. Περίληψη 150 - 200 λέξεων, άνευ υποδιαϊρέσεων (block abstract) και άνευ βιβλιογραφικών αναφορών.**
- B. Λέξεις κλειδιά (Keywords) maximum 6 να εμφανίζονται κάτω από την περίληψη.**
- Γ. Κυρίως κείμενο, με υποδιαϊρέσεις, συνολικός αριθμός λέξεων από 1.200 - 1.400 και μέχρι 4 εικόνες (πίνακες, διαγράμματα, φωτογραφίες).**
- Δ. 'Take home messages', 5 - 8 γραμμές.**
- E. Περίληψη 150 - 200 λέξεων στην Αγγλική γλώσσα. Μετάφραση της αρχικής περίληψης είναι αποδεκτή.**

Βιβλιογραφία (References)

Ο μέγιστος αριθμός των βιβλιογραφικών αναφορών (references) είναι 30. Η εμφάνιση των βιβλιογραφικών αναφορών στο κείμενο και στην βιβλιογραφική λίστα πρέπει να βασίζεται στο σύστημα Vancouver. Αυτό είναι το 'αριθμημένο σύστημα' όπου οι βιβλιογραφικές αναφορές αριθμούνται διαδοχικά, όπως εμφανίζονται στο κείμενο και ταξινομούνται με αριθμητική αλληλουχία στην βιβλιογραφική λίστα. Αν ο αριθμός των συγγραφέων σε ένα άρθρο είναι πάνω από 6 τότε θα εμφανίζονται μόνο οι 6 πρώτοι συγγραφείς και οι λέξεις et al. για τους υπόλοιπους. Περισσότερες πληροφορίες για το σύστημα υπάρχουν στο 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>

Web references

Η πλήρης URL πρέπει να αναγράφεται με τα ονόματα των συγγραφέων και τις ημερομηνίες.

Πληροφορίες στην σελίδα τίτλου (Title page information)

Η αρχική σελίδα του άρθρου πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- A. Τίτλο του άρθρου, άνευ συντμήσεων.**

- B. Ονόματα των συγγραφέων (Επίθετο - όνομα).**

Γ. Διευθύνσεις των συγγραφέων (κλινικές, νοσοκομεία, ερευνητικά κέντρα). Αμέσως μετά το όνομα του συγγραφέα πρέπει να υπάρχει ένας δείκτης (με μικρά γράμματα) και ο ίδιος δείκτης να εμφανίζεται πριν από την κατάλληλη διεύθυνση.

Δ. Ταχυδρομική διεύθυνση κάθε κέντρου, τηλέφωνο επικοινωνίας και e-mail address για κάθε συγγραφέα.

E. Συγγραφέας επικοινωνίας (Corresponding author).

Ένα άτομο από την συγγραφική ομάδα για επικοινωνία κατά την διάρκεια της προετοιμασίας και μετά την δημοσίευση του άρθρου. Πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνα επικοινωνίας και e-mail address είναι απαραίτητα.

Συντμήσεις (Abbreviations)

Συντμήσεις επιτρέπονται μόνο στο κυρίως κείμενο και πρέπει να εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλο το κείμενο.

Πίνακες και διαγράμματα

Πρέπει να περιλαμβάνονται στο κυρίως κείμενο του άρθρου, να εμφανίζονται με αριθμητική αλληλουχία και να γίνεται παραπομπή από το κείμενο στον αντίστοιχο πίνακα ή διάγραμμα.

Φωτογραφίες

Πρέπει να υποβάλλονται χωριστά και να είναι σε μορφή jpeg με ανάλυση τουλάχιστον 300 dpi. Κάθε φωτογραφία να έχει μια λεζάντα με σύντομο τίτλο και σύντομη περιγραφή της εικόνας. Η λεζάντα να μην είναι προσκολλημένη στην φωτογραφία.

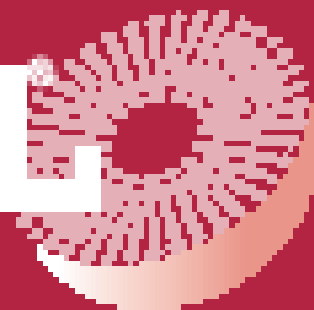
Υποβολή των άρθρων

Τα άρθρα υποβάλλονται με e-mail, σε αρχείο MS Word, στην ηλεκτρονική διεύθυνση **a.platania@zita-management.com**. Τηλέφωνο επικοινωνίας 211 1001773, Fax 210 664 5176.

NEO!

ΕΠΙ ΑΝΑΤΟΛΙΚΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

SiderAL



METAFΟΡΕΙ ... ΕΥΓΗΝΑ

Η SiderAL είναι η σημαντικότερη πηγή σιδήρου, μεταλλοπρωτεΐνης και βιταμινών για το παιδί που υποφέρει από αναιμία. Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας.

Αναιμία και SiderAL

- ▶ Η αναιμία είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από έλλειψη σιδήρου, μεταλλοπρωτεΐνης και βιταμινών, η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη αναιμίας.
- ▶ Η αναιμία μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση, αδυναμία, απώλεια βάρους και άλλα συμπτώματα.
- ▶ Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας.
- ▶ Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας.

Αναιμία και SiderAL



SiderAL Fortis



SiderAL Fortis

Αναιμία και SiderAL

Αναιμία και SiderAL

Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας.



Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Η SiderAL είναι η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας.

www.sideral.gr



Δίνουμε πνοή στο θαύμα.

**Οργάνωση
και λειτουργία**
με πιστοποιημένες
διαδικασίες

**Εφαρμογή
πρωτοποριακών
μεθόδων με υψηλά
ποσοστά επιτυχίας**

**Σύγχρονοι και
εργονομικά
σχεδιασμένοι
χώροι**

**Άρτια
καταρτισμένο
επιστημονικό
προσωπικό**

**Εξατομικευμένη
φροντίδα με
συνέπεια και
διακριτικότητα**

Ευρύ φάσμα Υπηρεσιών

- Έλεγχος ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας
- Σπερμοδιάγραμμα και διερεύνηση παραμέτρων γονιμότητας
- Παρακολούθηση και έλεγχος ωοθυλακιορρηξίας
- Σπερματέγχυση ομόλογος ή ετερόλογος (IUI)
- Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)
- Μικρογονιμοποίηση (ICSI)
- Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση μορφολογικά επιλεγμένων σπερματοζωαρίων (IMSI)
- Λήψη σπερματοζωαρίων από επιδιδυμίδα ή όρχεις (PESA, TESE)
- Κρυοσυντήρηση εμβρύων, ωαρίων, σπέρματος, ορχικού ιστού
- Υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted Hatching)
- Ανάπτυξη και μεταφορά Βλαστοκύστης
- Προεμφυτευτική Διάγνωση (P.G.D.)
- Διατήρηση γονιμότητας - Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού
- Δωρεά Ωαρίων

Η Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής IVF ΜΗΤΕΡΑ οργανώνει κάθε μήνα βραδιές ενημέρωσης για όλα τα ενδιαφερόμενα ζευγάρια, όπου ο υπεύθυνος βιολόγος - εμβρυολόγος του τμήματος αναπτύσσει σφαιρικά το θέμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

 **IVF ΜΗΤΕΡΑ**

Η Μονάδα IVF ΜΗΤΕΡΑ καλύπτει όλες τις ημέρες της εβδομάδας περιστατικά.
Πληροφορίες/Ραντεβού:
Τ: 210 6869827 - 30 | ivf@mitera.gr | www.ivf-mitera.gr

 **IVF ΜΗΤΕΡΑ**
ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ