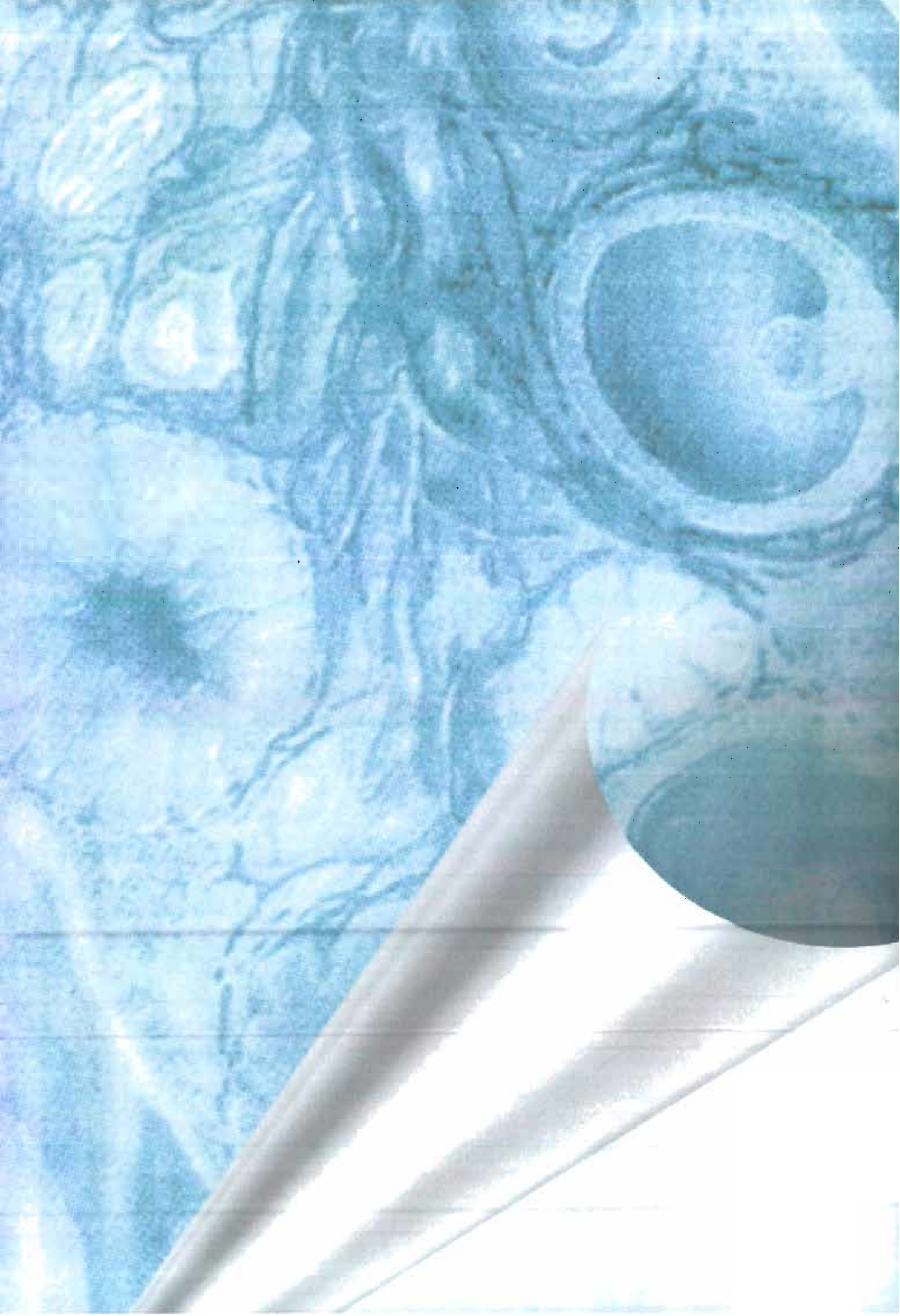


ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**ΕΞΟΣΩΜΑΤΙΚΗ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ**



ΕΠΙΘΕΤΙΚΟ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ



ΡΙΘΜΟΣ
ΣΑΓΩΓΗΣ

4183



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο



7 Πρόλογος

8 Εισαγωγή

9 **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΩΝ
ΜΕΘΟΔΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ
ΣΥΛΛΗΨΗΣ**

12 Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας

14 "Στειρότητα" σαλπιγγικής ή
πυελικής αιτιολογίας

16 Ενδομητρίωση

18 Ιδιοπαθής ή ανεξήγητη "στειρότητα"

20 Διαταραχές ή δυσλειτουργία της
τραχηλικής βλέννης.

22 **ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ
ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗΣ
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ**

24 Η ενδοσάλπιγγα

27 Ενδοσάλπιγγοσκόπηση

28 Ενδείξεις ενδοσάλπιγγοσκόπησης

30 **ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΣΥΛΛΗΨΗ**

34 Εκτίμηση της γονιμοποιητικής
ικανότητας του σπέρματος

36 Η λειτουργική συμπεριφορά του
σπέρματος

37 Φαρμακευτική και χειρουργική
θεραπεία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο



- 43 ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ
- 44 Πρόκληση ωοθηλακιορρηξίας και ωοθυλακική διέγερση
- 46 Βασικές αρχές της φυσιολογίας της ωοθυλακιορρηξίας
- 47 Παρακολούθηση του ωοθηκικού κύκλου
- 50 Ωοθηκική διέγερση με αντιοιστρογόνα
- 51 Ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροπίνες
- 53 Ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροπίνες σε συνδυασμό με GnRH-ανάλογα. Ο ρόλος της LH
- 57 Πρωτόκολλα εφαρμογής των GnRH ανάλογων
- 60 GnRH ανταγωνιστές
- 60 Νεώτερα σκευάσματα γοναδοτροπινών
- 61 Γοναδοτροπικά σκευάσματα με υπεροχή της FSH
- 64 Υψηλής καθαρότητας FSH
- 65 Ανασυνδυασμένη FSH (rec-FSH)
- 66 Πρωτόκολλα χορήγησης της FSH
- 67 Ανασυνδυασμένη LH (rec-LH)
- 68 Ανασυνδυασμένη hCG
- 68 Συμπεράσματα
- 69 Ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα και καρκίνος της ωοθήκης

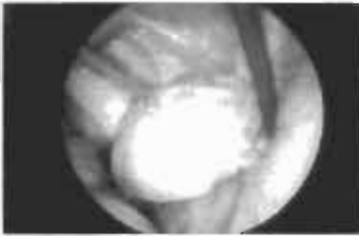
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο



- 73 ΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΩΟΘΥΛΑΚΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ
- 75 Ορμονική παρακολούθηση της ωοθηκικής διέγερσης
- 76 Οιστρογόνα
- 78 Προγεστερόνη
- 79 Υπερηχογραφία
- 81 Ωοθυλακιορρηξία. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο



- 82 Εφαρμογή των υπερήχων Doppler
- 84 Υπερδιέγερση των ωθηκών
(σύνδρομο ωθηκικής υπερδιέγερσης)
- 86 Αντιμετώπιση του συνδρόμου της
ωθηκικής υπερδιέγερσης

90 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΩΛΗΨΙΑΣ ΚΑΙ
ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑΣ

- 91 Λαπαροσκοπική και υπερηχογραφική
ωληψία. Τεχνική και επιπλοκές
- 95 Τεχνικές εμβρυομεταφοράς
- 97 Ενδοσαλπγγική εμβρυομεταφορά
(GIFT)

98 Η IN VITRO ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΚΑΙ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΩΑΡΙΟΥ
ΚΑΙ Η ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΕΜΒΡΥΙΚΗ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ

- 99 Η μορφολογία των ωοκυττάρων
- 103 Η διαπίστωση και η εκτίμηση της
γονιμοποίησης
- 103 Επαναγονιμοποίηση
- 104 Επιλογή προεμφυτευτικών εμβρύων
για κατάψυξη
- 104 Η in vitro ανάπτυξη στο στάδιο
της βλαστοκύστης
- 105 Αξιολόγηση των προεμφυτευτικών
εμβρύων
- 106 Επιλογή των εμβρύων για μεταφορά
- 107 Άλλες μέθοδοι ποιοτικής εκτίμησης
των προεμφυτευτικών εμβρύων
- 107 Παράγοντες που επηρεάζουν την
ποιότητα των εμβρύων και τα
ποσοστά εγκυμοσύνης

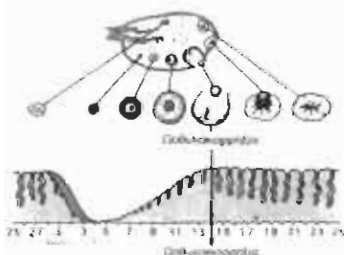
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8ο



- 110 ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ
- 111 Συμβατικές μέθοδοι υποβοηθούμενης σύλληψης
- 111 Ετερόλογη σπερματέγχυση - κλινική εφαρμογή
- 112 Ομόλογη σπερματέγχυση
- 113 Προετοιμασία του σπέρματος για ενδομήτρια ομόλογη σπερματέγχυση και η τεχνική της
- 114 Ενδοπεριτοναϊκή σπερματέγχυση
- 114 Διακολπική ενδοσαλπγγική σπερματέγχυση
- 115 Τεχνική διακολπικού καθετηριασμού των σαλπίγγων.
- 116 Ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών GIFT (Gamete intra - Fallopian Transfer) και ζυγών - ZIFT
- 116 Ενδείξεις και προϋποθέσεις για την εφαρμογή GIFT
- 117 Προετοιμασία και μεταφορά των γαμετών για GIFT
- 118 Λαπαροσκοπική ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγών (ZIFT)
- 118 Ενδοπεριτοναϊκή μεταφορά γαμετών (GIPT= Gamete intra - Peritoneal Transfer)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

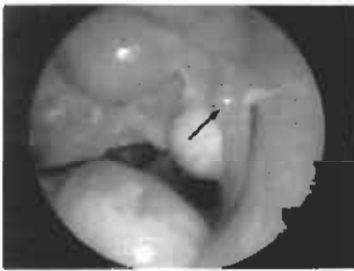
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9ο



- 120 Η ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΩΧΡΙΝΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ
- 120 Η διαδικασία της εμφύτευσης και οι διαταραχές λειτουργίας της ωχρινικής φάσης
- 122 Συγχρονισμός μεταξύ ενδομήτριου και εμβρύου στην περίοδο της εμφύτευσης

- 123 Οι επιπτώσεις απ' την ωθηκική διέγερση
- 124 Τοπικοί παράγοντες ρύθμισης της ωθηκικής λειτουργίας
- 124 Αυξητικοί παράγοντες
- 124 Η επίδραση του αιμοποιητικού και ανοσοποιητικού συστήματος στη λειτουργία του ωχρού σωματίου
- 124 Η συμπεριφορά της ινχιμπίνης στον εμμηνοπαυσιακό κύκλο και στην ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10ο



126 ΕΚΤΟΠΗ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

- 126 Επιδημιολογία
- 126 Πρώιμη διάγνωση της έκτοπης κύησης
- 127 Λαπαροσκόπηση και κολπική υπερηχογραφία
- 128 Ορμονικοί προσδιορισμοί
- 128 Αντιμετώπιση της έκτοπης κύησης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11ο



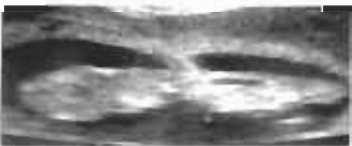
130 ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ Ή ΕΜΒΡΥΩΝ ΚΑΙ "ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΑΣ"

- 131 Δωρεά ωαρίων και "δανεισμός μήτρας"
- 131 Ενδείξεις δωρεάς ωαρίων και επιλογή δότη
- 132 Δωρεά ωαρίων σε γυναίκες με ωθηκική ανεπάρκεια
- 132 Οιστρογόνα
- 132 Προγεστερόνη
- 132 Δωρεά ωαρίων σε γυναίκες με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο
- 133 Δωρεά εμβρύων
- 133 "Δανεισμός μήτρας" με ή χωρίς δωρεά ωαρίων (φιλοξενούμενη κύηση)
- 134 Τεκνοποιία στην περι - και - μετά εμμηνοπαυσιακή ηλικία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12ο



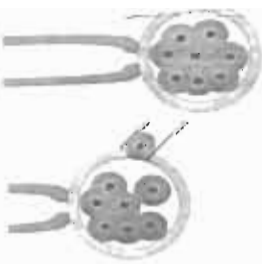
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13ο



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14ο



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15ο



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 134 Επιχειρήματα υπέρ και κατά της τεκνοποιίας μετά τα 50
- 135 Προγεννητικός έλεγχος, ύστερα από δωρεά ωαρίων, σε γυναίκες μετά τα 35

136 ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ

- 137 Κρυοσυντήρηση εμβρύων
Ενδείξεις
- 140 Η μετέπειτα διάθεση των κρυοσυντηρηθέντων εμβρύων
- 141 Κρυοσυντήρηση ωαρίων
- 142 Ενδείξεις κρυοσυντήρησης ωαρίων
- 142 Επιφυλάξεις και μειονεκτήματα της κρυοσυντήρησης ωαρίων

144 ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΜΕΙΩΣΗ

- 146 Μέθοδοι μείωσης του αριθμού των εμβρύων
- 148 Κίνδυνοι - επιπλοκές

151 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ

- 152 Επιλογή του φύλου
- 154 Προσδιορισμός του φύλου
- 155 Ηθικονομική θεώρηση

157 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

- 159 Γενετική καθόδηγηση
- 162 Ενδείξεις προεμφυτευτικής διάγνωσης
- 163 Η διαδικασία της προεμφυτευτικής διάγνωσης (ΠΕΔ)
 - 164 α) Προεμφυτευτική διάγνωση πριν τη γονιμοποίηση
 - 165 β) Προεμφυτευτική διάγνωση μετά την γονιμοποίηση
 - 165 β1) Βιοψία βλαστομεριδίου
 - 166 β2) Βιοψία βλαστοκύστης
- 166 Τεχνική - βασικές αρχές

171

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εφαρμογή στην πράξη των θεωρητικών γνώσεων της φυσιολογίας της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής αναβαθμίστηκε μετά τη 10ετία του 1960, με την ανάπτυξη μεθόδων διέγερσης της ωοθυλακιογένεσης, τη βελτίωση των τεχνικών της ωοληψίας και την *in Vitro* γονιμοποίηση των ωαρίων, για να οδηγήσει τελικά, σε συνδυασμό με την εμβρυομεταφορά, στην κλινική εφαρμογή της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Η τεχνογνωσία που αποκτήθηκε από την εφαρμογή της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είχε ως αποτέλεσμα να δρομολογηθούν νέες εξελίξεις και τεχνικές, όπως οι συναφείς μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (GIFT, ZIFT κ.λ.π.) η κρυοσυντήρηση των εμβρύων, οι διάφοροι χειρισμοί στους γαμέτες και τα έμβρυα (που αποσκοπούν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης) και η προεμφυτευτική διάγνωση των γενετικών παθήσεων. Είναι προφανές ότι εισερχόμαστε πλέον σε μία νέα περίοδο εξελίξεων της επιστήμης με την εφαρμογή στην κλινική πράξη των επιστημονικών επιτευγμάτων σε μοριακό επίπεδο.

Δεν υπάρχει βεβαίως αμφιβολία ότι ο τομέας της Ανθρώπινης Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής αποτελεί σήμερα, όπως εξελίσσεται, μια επιστήμη ιδιαίτερα πολυσχιδή, που δεν μπορεί να ενταχθεί στα όρια μιας συγκεκριμένης ιατρικής ειδικότητας. Η ανάπτυξη της επιστήμης αυτής είναι τόσο ταχεία, ώστε να είναι πρακτικά αδύνατη η παρακολούθηση των θεωρητικών εξελίξεων, αλλά και η εφαρμογή των συναφών μεθόδων και τεχνικών από ένα μόνο επιστήμονα. Είναι αναγκαία επομένως η εμπλοκή διάφορων ειδικών επιστημόνων, καθενός από τους οποίους καλείται να δραματίσει τον δικό του ρόλο, με πνεύμα πλήρους αλληλοκατανόησης και συνεργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεπιθύμητη ατεκνία αποτελεί ένα έντονο προσωπικό και με ευρύτερες κοινωνικές επιπτώσεις πρόβλημα.

Πρόκειται για διαταραχή της Αναπαραγωγικής Υγείας, η συναισθηματική και ψυχολογική επιβάρυνση της οποίας συχνά συγκρίνεται με εκείνη των καρδιοπαθών, των καρκινοπαθών ή των ατόμων που πάσχουν από χρόνια νοσήματα, καταστάσεις που σημαντικά επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.

Η γέννηση της Louise Braun το 1978 - το πρώτο παιδί μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση, στο Bourn Hall της Αγγλίας- αποτέλεσε αναμφίβολα ένα ορόσημο στη μακροχρόνια και επίπονη προσπάθεια, στον ευαίσθητο τομέα της υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, για αντιμετώπιση της ανεπιθύμητης ατεκνίας. Ένα ορόσημο που αποτέλεσε την επιβράβευση όλων αυτών που προηγήθηκαν, αλλά και τον καταλύτη για μια σειρά νέων μεθόδων και τεχνικών που, ραγδαία επακολούθησαν. Οι εξελίξεις αυτές σε μεγάλο βαθμό, υπήρξαν απόρροια της συσσώρευσης νέων γνώσεων απ' την *in vitro* μελέτη της διαδικασίας της γονιμοποίησης, γνώσεων που, όπως ήταν φυσικό, οδήγησαν στην εκ βάθρων αναδόμηση των διαφόρων προσεγγίσεων και στρατηγικών στην επιστήμη της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής.

Οφείλουμε σ' αυτό το σημείο, να ευχαριστήσουμε τους Μαιευτήρες - Χειρουργούς - Γυναικολόγους ειδικούς στην ανδρική και γυναικεία στειρότητα Κα Εύα Μαυρομάτη, Κο Άμπρετ Χ. Χασμάν και Κο Κωνσταντίνο Δ. Σκουρλά, για τη βοήθειά τους στη συγκέντρωση υλικού της πτυχιακής αυτής καθώς και την καθηγήτριά μας Κα Αποστολία Σαλάτα για την ανεκτίμητη συμβολή της στην τελική διαμόρφωση του κειμένου.

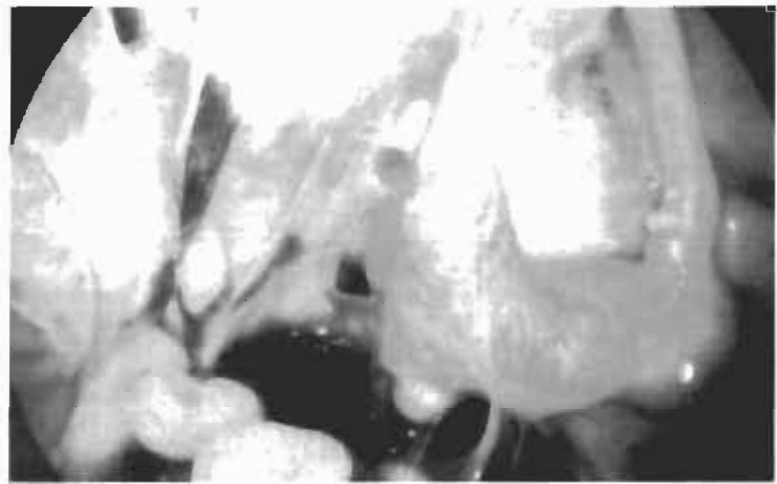
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

9 ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΡΙΩΝΩΝ
ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΩΝ ΣΥΜΜΕΤΡΙΩΝ
ΣΤΑΘΕΩΝ

- 10 Διαφορές ανάμεσα στους
- 11 "απόστολους" και στους 4
απόστολους
- 12 Εξισώσεις
- 13 Ημερήσια και ετήσια "απόστολοι"
- 20 Διαφορές και διαφορές ανά
ανάμεσα στους



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΩΝ
ΜΕΘΟΔΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ
ΣΥΛΛΗΨΗΣ**

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (ΕΣΓ, IVF) εφαρμόστηκε κατ'αρχήν σε ασθενείς με σοβαρές βλάβες των σαλπίγγων και με σκοπό την παράκαμψη των στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Οι ενδείξεις όμως με την πάροδο του χρόνου επεκτάθηκαν σε μια ποικιλία άλλων περιπτώσεων στειρότητας και υπογονιμότητας, περιλαμβάνοντας και ασθενείς με υγιείς και διαβατές σάλπιγγες. (Daubech J.F., 1994, σελ. 43-46)

Γενικότερα το σύνολο των τεχνικών που εφαρμόζονται με σκοπό την επίτευξη εγκυμοσύνης περιλαμβάνεται στον όρο "Υποβοηθούμενη Σύλληψη". Με τον όρο αυτό εννοούμε την κλασική Εξωσωματική Γονιμοποίηση (in vitro γονιμοποίηση των ωαρίων και μεταφορά των εμβρύων στη μητριαία κοιλότητα), τη λαπαροσκοπική ή διακολπική μεταφορά στη σάλπιγγα γαμετών (GIFT) ή εμβρύων (ZIFT), όπως επίσης και μία ποικιλία άλλων μεθόδων που απασκοπούν στην υποβοήθηση της σύλληψης. Μεταξύ αυτών αναφέρουμε χαρακτηριστικά την ενδομήτρια (ή και ενδοσαλπιγγική)

σπερματέγχυση και τη μεταφορά γαμετών στη μητριά ή στην περιτοναϊκή κοιλότητα (POST=Peritoneal Oocyte-Sperm Transfer ή GIPT=Gamete Intraperitoneal Transfer). Σε όλες αυτές τις μεθόδους απαιτείται προετοιμασία του σπέρματος και κατά κανόνα διέγερση των ωοθηκών, σε αντίθεση με την ενδοκοιλιακή ή ενδοτραχηλική σπερματέγχυση, όπου χρησιμοποιείται νωπό ή κατεψυγμένο ολικό σπέρμα. Γι'αυτό οι τελευταίες δε συμπεριλαμβάνονται στις μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης, επειδή σ'αυτές ουσιαστικά δεν αλλοιώνεται η φυσιολογική διαδικασία της. (Daubech J.F., 1994, σελ. 45-46)

Η ένδειξη για την εφαρμογή μιας απ' τις προαναφερθείσες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σπάνια είναι απόλυτη, όπως συμβαίνει λ.χ. με την κλασική Εξωσωματική Γονιμοποίηση σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης σαλπγγικής σύγκλεισης, μη επιδεχόμενης χειρουργικής αποκατάστασης. Η επιλογή της εκάστοτε μεθόδου είναι συνήθως απόρροια συνεκτίμησης πολλών παραγόντων, ιατρικών και μη και η απόφαση στην πλειονότητα των περιπτώσεων θα στηριχθεί στις ακόλουθες θεωρήσεις:

1. Στην πιθανότητα αυτόματης σύλληψης χωρίς θεραπεία.
2. Στην πιθανότητα σύλληψης με άλλες απλούστερες μεθόδους.
3. Στην περιπλοκότητα και το κόστος της επιλεγόμενης μεθόδου.
4. Στην ηλικία της γυναίκας.
5. Στη σημασία της εφαρμογής του IVF για διαγνωστικούς λόγους, τουλάχιστον μια φορά (κυρίως για την εκτίμηση της γονιμοποιητικής ικανότητας των γαμετών σε αμφίβολες καταστάσεις).
6. Στην ύπαρξη αντενδείξεων ή δυσχερειών για την εφαρμογή της μιας ή της άλλης μεθόδους (όπως λ.χ. η εφαρμογή λαπαροσκοπικών μεθόδων σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου λόγω υπερβολικής παχυσαρκίας ή πολλαπλών προηγούμενων κοιλιακών επεμβάσεων ή σε ασθενείς που εμφανίζουν προβλήματα με την αναισθησία).
7. Στην προσωπική επιλογή του ζευγαριού, που δεν θα πρέπει να αγνοείται στις, από μια άποψη, προαιρετικές αυτές θεραπείες. (Daubech J.F., 1994, σελ. 83-84)

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να λαμβάνονται πάντα υπόψη και να διευκρινίζονται οι σχετικά περιορισμένες πιθανότητες αυτόματης σύλληψης που υφίστανται ακόμα και στα φυσιολογικά ζευγάρια και γενικά η σχετική "ανεπάρκεια" που υπάρχει στο σύστημα της ανθρώπινης αναπαραγωγής. Δεν πρέπει να παραγνωρίζεται ότι η μέση συχνότητα σύλληψης σε ζευγάρια αποδεδειγμένης γονιμότητας κυμαίνεται περί το 20% κατά εμμηνορρυσιακό κύκλο, με μία σχετικά αυξημένη πιθανότητα τον πρώτο μήνα της προσπάθειας. Μόνο το 90% των γόνιμων ζευγαριών επιτυγχάνει κύηση στον πρώτο χρόνο και το 95% στη διετία. Καθίσταται επομένως ευνόητο ότι δεν μπορεί να υπάρξει εγγύηση για οποιαδήποτε μέθοδο υποβοηθούμενης σύλληψης ακόμα και υπό τις ευνοϊκότερες δυνατές συνθήκες. (Luciano, 1990, σελ. 102-103)

Η "στεριότητα" εξάλλου ενός ζευγαριού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν είναι απόλυτη. Σε μεγαλύτερο ή μικρότερο ποσοστό πρόκειται για μια δυνητική "υπογονιμότητα" το μέγεθος της οποίας δεν είναι πάντα εύκολο να εκτιμηθεί. Είναι όμως ιδιαίτερα σημαντικό και αποτελεί υποχρέωση, να επιχειρείται μια προγνωστική εκτίμηση του πιθανού αποτελέσματος της μεθόδου που θα εφαρμοσθεί. Παρέχεται έτσι η δυνατότητα στο ζευγάρι να πάρει τις δικές του αποφάσεις, επιλέγοντας πιθανώς άλλη εναλλακτική λύση σύμφωνα με τη δική του κρίση ή προτίμηση και να αναλάβει ίσως τις δικές του "ευθύνες" ενόψει πάντοτε ενός πιθανού αρνητικού αποτελέσματος. Η κλασική αρχή βέβαια είναι να επιλέγονται στην αρχή οι λιγότερο περίπλοκες και δαπανηρές μέθοδοι υποβοηθούμενης σύλληψης, αν και έχει διατυπωθεί η άποψη ότι θα ήταν σκόπιμο, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις τουλάχιστον, η Εξωσωματική Γονιμοποίηση να προηγείται για διαγνωστικούς κυρίως λόγους, με σκοπό την εκτίμηση της γονιμοποιητικής ικανότητας των γαμετών και της ανάγκης πιθανώς εφαρμογής άλλης επικουρικής θεραπείας, ανάλογα. (Dawood, 1996, σελ 17-19)

Στη σημερινή πλέον πραγματικότητα γενικά κριτήρια επιλογής ασθενών για IVF δε διαφέρουν ουσιαστικά απ'τα κριτήρια για τη θεραπεία "στεριότητας" οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η μόνη πιθανή εξαίρεση είναι η ηλικία, αφού προ πολλού έχει διαπιστωθεί ότι η γονιμότητα μιας γυναίκας αρχίζει να εμφανίζει ουσιαστική κάμψη μετά τα 35. Γι'αυτό και αποτελεί

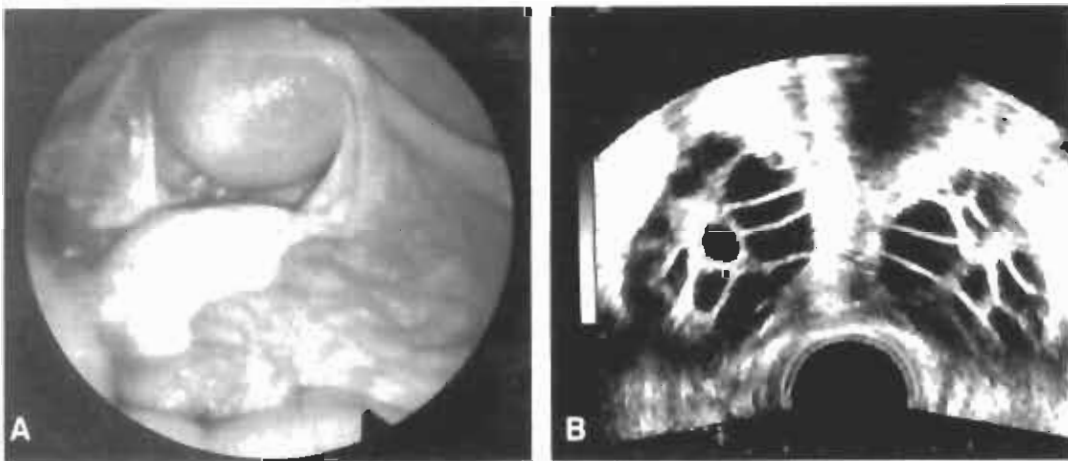
γενική πρακτική, μετά το όριο αυτό της ηλικίας, να αποφεύγονται χειρουργικές μέθοδοι θεραπείας, υπέρ τη Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, επειδή οι πιθανότητες αυτόματης σύλληψης μειώνονται αισθητά, όπως και τα εναπομείναντα περιθώρια αναπαραγωγικής ζωής. Μετά την ηλικία όμως των 40, το αναμενόμενο ποσοστό επιτυχίας και μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση μειώνεται επίσης, με παράλληλη αύξηση των αποβολών. Η διαπίστωση αυτή, αν και όχι συνολικά αποδεκτή, συνετέλεσε στο να διαμορφωθεί η αντίληψη ότι η ηλικία των 40 θα πρέπει να θεωρείται σαν το ανώτατο όριο αποδοχής ζευγαριών στο πρόγραμμα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης ένας κανόνας όμως που όχι σπάνια "παραβιάζεται" ανάλογα με τις βιολογικές ή κοινωνικές συνθήκες του ζευγαριού. (Dawood, 1996, σελ 20-22)

Παρά την υφιστάμενη διακύμανση στις ενδείξεις και στα κριτήρια αναφοράς ασθενών σε κέντρα αναπαραγωγής, αξιόλογες διαφορές όσον αφορά τα αίτια υπογονιμότητας σε διάφορα μέρη του κόσμου, δεν προέκυψαν, σύμφωνα με πολυεθνική μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Εξαιρεση αποτελεί η Αφρική, όπου τα ποσοστά "στειρότητας" σαλπινγικής αιτιολογίας κυμαίνονται σε πολύ υψηλά επίπεδα. (Collen, 1996, σελ. 27-29)

Διαταραχές της ωοθηλακιορρηξίας

Οι διαταραχές αυτές συναντώνται κυρίως σε γυναίκες που εκδηλώνουν ολιγο - ή αμηνόρροια. Κατά κανόνα γυναίκες με κανονικό εμμηνορρυσιακό κύκλο εμφανίζουν ωοθυλακιορρηξία, γι' αυτό άλλης αιτίας στειρότητας, μπορούν, όταν δεν υπάρχει άλλη αιτία στειρότητας κατά μία αδρά εκτίμηση, να ενταχθούν στην κατηγορία των γυναικών με ανεξήγητη στειρότητα. Στις περιπτώσεις ολιγό- και αμηνόρροιας πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα μπορεί να επιτευχθούν με τις συμβατικές μόνο μεθόδους πρόκλησης ωοθηλοκιορρηξίας, χωρίς την ανάγκη προσφυγής στις μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης. (Vander, 1999, σελ. 90-91)

Η πλειονότητα των γυναικών με πολυκυστικές ωθήκες (PCO) ανήκουν στην κατηγορία της ολιγομηνόρροιας, εμφανίζουν ιδιαίτερες δυσχέρειες ως προς την αντιμετώπισή της και κατά κανόνα απαιτούν θεραπεία με γοναδοτροπίνες. Λόγω των αυξημένων επιπέδων LH παράγουν ωάρια με μειωμένη γονιμοποιητική ικανότητα, ενώ τα ποσοστά αποβολών είναι υψηλά. Η απευαισθητοποίηση της υπόφυσης με τη χρήση LHRH ανάλογων, που προηγείται της χορήγησης των γοναδοτροπίνων, μπορεί να διευκολύνει την αυτόματη σύλληψη. Στην κατηγορία αυτή των ασθενών η Εξωσωματική Γονιμοποίηση και οι λοιπές μέθοδοι υποβοηθούμενης σύλληψης έχουν περιορισμένη ένδειξη ή τουλάχιστον δεν πρέπει να τυγχάνουν ιδιαίτερης προτεραιότητας. (Vander, 1999, σελ 91-92)



A. Λαπαροσκοπική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών (υπερμεγέθους, συμμετρικές και λευκοζούρες)
B. Χητορηχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών (απεικονισμένο από διέγερση με γοναδοτροπίνες)

Η πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει το 10% του συνόλου των αμηνορροϊκών ασθενών και το 1% όλων των άγονων ζευγαριών. Συναντάται στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας σε αναλογία 1:100 και φυσικά δεν ανταποκρίνεται στην ωοθηκική διέγερση. Εδώ η Εξωσωματική Γονιμοποίηση, μετά από δανεισμό ωαρίων, είναι η μόνη ελπίδα με σχετικά καλά αποτελέσματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, και με σκοπό την αποφυγή της όλης διαδικασίας της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, προτάθηκε σαν εναλλακτική λύση η γονιμοποίηση των ωαρίων της δότριας in vivo, μετά από σπερματέγχυση σ' αυτήν του σπέρματος του συζύγου της γυναίκας που εμφανίζει την ωοθηκική ανεπάρκεια. Όμως η μέθο-

δος αυτή που αποτελεί ένα είδος υποκατάστασης μητρότητας (surrogacy) συνεπάγεται τεράστια ηθικά και πρακτικά προβλήματα, που καθιστούν δυσχερέστατη την εφαρμογή της. (Pescetto, 2000, σελ. 53-55)

"Στείρωση" σαλπινγικής ή πυελικής αιτιολογίας

Η εφαρμογή της μικροχειρουργικής στην ανατομική αποκατάσταση των σαλπίγγων συχνά συνοδεύτηκε από εντυπωσιακά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη διαβατότητα και τη λύση ενδοπυελικών συμφύσεων. Η πρόγνωση όμως παρέμεινε μάλλον απογοητευτική, όσον αφορά το θετικό τελικό αποτέλεσμα τεκνοποίησης, λόγω της λειτουργικής ανεπάρκειας των σαλπίγγων απ' τη μη αναστρέψιμη βλάβη του βλεννογόνου και ιδιαίτερα των κροσσών, που συνήθως προηγείται. Αυτό συντέλεσε ώστε στην πλειοψηφία των ασθενών με σαλπινγική βλάβη φλεγμονώδους αιτιολογίας, να προτιμάται πλέον η Εξωσωματική Γονιμοποίηση(80%) έναντι της χειρουργικής σαλπινγοπλαστικής, με ιδιαίτερη έμφαση μετά τα 35, όπως αναφέραμε, οπότε δε διατίθεται το απαραίτητο χρονικό διάστημα - τουλάχιστον ένα έτος - για να εκτιμηθεί το όφελος απ' τη χειρουργική θεραπεία. (Pacey, 1995, σελ. 209-210)

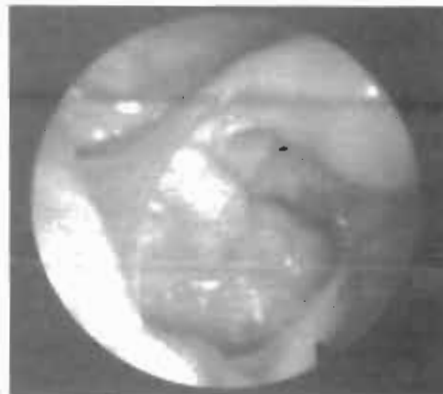


Ασπερμιαστική σκλήρυνση

Υπό συζήτηση τίθεται επίσης το θέμα της προκαταρκτικής διορθωτικής χειρουργικής πριν από την Εξωσωματική Γονιμοποίηση. Με την καθιέρωση της διακολπικής λήψης των ωαρίων υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, η χειρουργική απελευθέρωση των ωοθηκών για καλύτερη προσπέλα-

σή των με το λαπαροσκόπιο δεν έχει πλέον θέση. Η ακινητοποίησή των μάλιστα από συμφύσεις, συχνά διευκολύνει την παρακέντηση, ενώ η ίδια η παρουσία των συμφύσεων δεν φαίνεται να επηρεάζει την ωθητική λειτουργία. Η προληπτική επίσης σύγκλιση του μητριάιου πέρατος των σαλπίνγων που συνίσταται από μερικούς, με σκοπό την αποφυγή έκτοπης εγκυμοσύνης, παραμένει αμφιλεγόμενη, ιδιαίτερα όταν υφίσταται και μικρή έστω πιθανότητα αυτόματης σύλληψης. (Pacey, 1995, σελ 210-211)

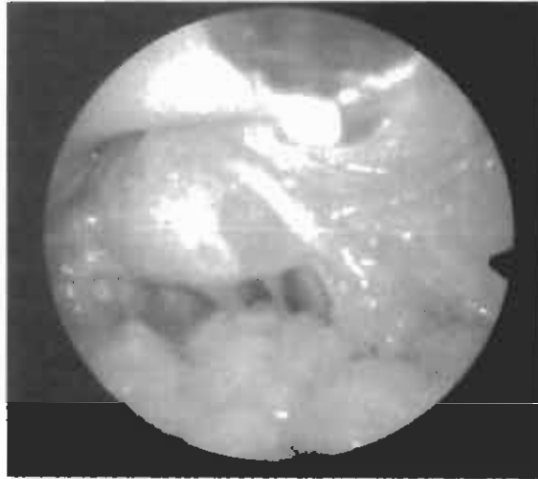
Όσον αφορά την παρουσία υδροσαλπίνγων, αυτές δε θεωρούνται ότι θα μπορούσαν να επηρεάσουν κατά οιονδήποτε τρόπο το τελικό αποτέλεσμα της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και οι περισσότεροι περιορίζονται στην αναρρόφησή των κατά τη διάρκεια της ωληψίας. Πρόσφατα όμως, σύμφωνα με αναδρομική μελέτη, προέκυψε ότι οι υδροσάλπιγγες σχετίζονται με σημαντικά μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης και κύησης. (Vandromme, 1995, σελ 87-88) Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μεταβίβαση μικροβίων απ' τη συχνά χρονίως φλεγμαίνουσα υδροσάλπιγγα προς τη μητριάια κοιλότητα, με την οποία συνήθως επικοινωνεί. Η συνηθισμένη εξάλλου παρακέντηση των υδροσαλπίνγων κατά τη διάρκεια της ωληψίας ενοχοποιήθηκε ως υπεύθυνη επιμόλυνσης των ωαρίων. Γι' αυτό συνιστούν προκαταρκτική σαλπιγγεκτομία σε τέτοιες περιπτώσεις ή για να αποφευχθεί η πιθανή επιβάρυνση της ωθητικής λειτουργίας απ' την επέμβαση αυτή, κεντρική απολίνωση ή διατομή της σάλπιγγας. (Vandromme, 1995, σελ. 89-90)



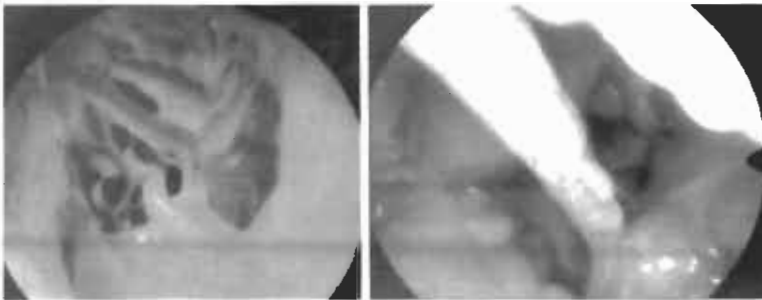
Προσώπια άποψη από λαπαροσκόπιο δείχνει υδροσάλπιγγα και πύλο (όλκωμα) του μητριάιου πέρατος. Η υδροσάλπιγγα είναι η μεγάλη κύστη που βρίσκεται στην κοιλότητα της κοιλότητας της μητριάιας κοιλότητας. Η πύλη είναι η μικρή κοιλότητα που βρίσκεται στην κοιλότητα της κοιλότητας της μητριάιας κοιλότητας.



Λαπαροσκοπική εικόνα κελυφικής εμφύτευσης της αβλαστήρας υπερά από διατεταγμένη ενδομήτριο διάμετρος υδρόκορμους.



Διασκοπικές ενδομητρίαιες συμφύσεις μετενδομητρίαιες υπερθλάκας υπερπλαστικής ανάπτυξης αβλαστήρας.



Λαπαροσκοπική εικόνα αδεν ενδομητρίαιες συμφύσεις αποκτηνόμενων στη μετά κόλλη των διατεταγμένων της επώκαστη των από γεννητικά όργανα.

Ενδομητρίωση

Εκτιμάται ότι η ενδομητρίωση ευθύνεται για το 6% περίπου του συνόλου των άτεκνων ζευγαριών, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει ασαφής. Αναλυτικές μελέτες έδειξαν ότι και μικρού βαθμού εν-

δομητρίωση σχετίζεται με ουσιαστική μείωση της γονιμότητας, ακόμα και μετά τη χρησιμοποίηση ετερόλογης σπερματέγχυσης, για αποκλεισμό του ανδρικού παράγοντα. Η επέκταση της ενδομητρίωσης στις ωοθήκες επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την πρόγνωση, πιθανότατα επειδή η ανάπτυξη συμφύσεων στην επιφάνεια παρεμποδίζει την απελευθέρωση και παραλαβή των ωαρίων εκ μέρους της σάλπιγγας. Η ύπαρξη επομένως ιστορικού ενδομητρίωσης σε συνδυασμό με ανεξήγητη κατά τα άλλα στειρότητα για διετία και πλέον, όταν μάλιστα συνυπάρχει εμπλοκή της ωοθήκης, αποτελεί σαφή ένδειξη για θεραπεία. (Καλογερόπουλος, 1996, σελ. 74-75). Η νταναζόλη (Danazol) και οι λοιπές κατασταλτικές θεραπείες, όπως τα προγεστερινοειδή, τα LHRH ανάλογα και η αντιπρογεστερονική μifeπριστόνη (RU486) είναι τα πλέον αποτελεσματικά για την καταστολή των έκτοπων αυτών εστιών ενδομητρίου, δε φαίνεται όμως να βελτιώνουν αισθητά τη γονιμότητα, ενώ είναι βέβαιο ότι ασκούν αντισυλληπτική επίδραση στη διάρκεια της θεραπείας (Παπανικολάου 1994, σελ. 257). Τα *in vitro* ποσοστά γονιμοποίησης σε γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση, φαίνεται να υπολείπονται συγκριτικά, κι αυτό αποκαθίσταται συνήθως μετά από προκαταρκτική τρίμηνη τουλάχιστον κατασταλτική θεραπεία έστω και με προγεστερινοειδή. (Luciano, 1990, σελ. 117)

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση και οι εναλλακτικές της μέθοδοι, όπως GIFT, ZIFT και η ενδομήτρια σπερματέγχυση μετά από ωοθηκική διέγερση, συχνά αποδεικνύονται οι μόνες αποτελεσματικές σε τέτοιες περιπτώσεις, μετά από σχετική προετοιμασία συνήθως με κάποια κατασταλτική θεραπεία όπως είναι τα LHRH ανάλογα κατά προτίμηση. (Internet)

Υπολογίζεται ότι στο 50% περίπου των ασθενών με ενδομητρίωση και ιστορικό στειρότητας πέραν της διετίας, μία απ' τις προαναφερθείσες μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης είναι αναπόφευκτη.

Η συντηρητική αντιμετώπιση των ενδομητριωτικών κύστεων με παρακέντηση, δεν προσφέρεται, δεδομένου ότι συχνά περιπλέκεται από πυελική φλεγμονή, επειδή το αιματηρό περιεχόμενό των αποτελεί πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη μικροβίων. Συχνά η αναρρόφηση του περιεχομένου, που μπορεί να διευκολυνθεί με την έγχυση φυσιολογικού ορού, είναι δυσχερής και όχι σπάνια υποτροπιάζουν. Το τελευταίο έχει υποστηρι-

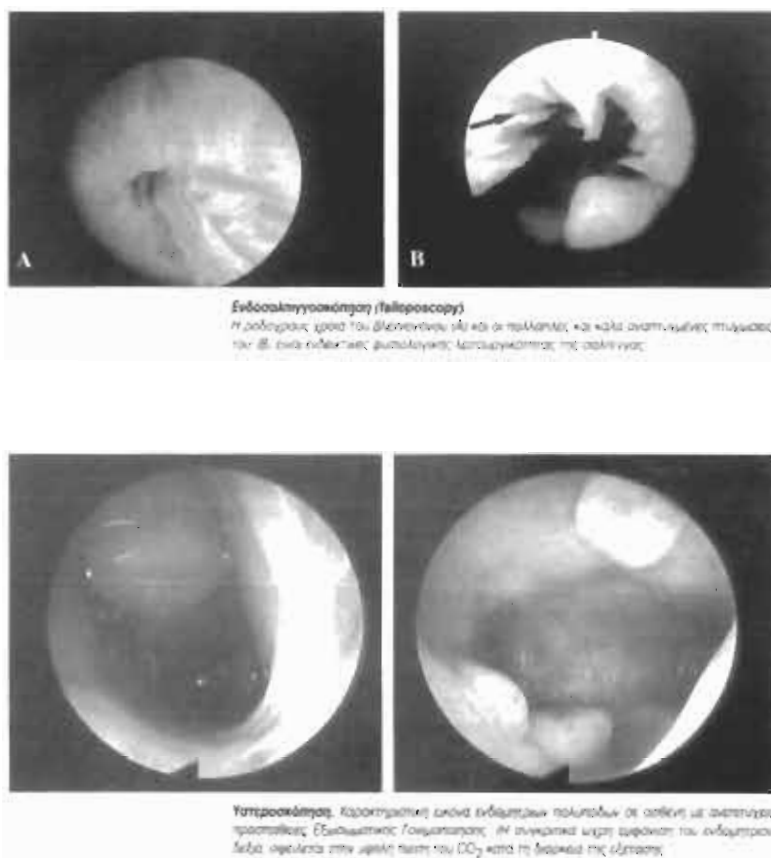
χθεί από μερικούς ότι μπορεί να αποτραπεί με σκληροθεραπεία ενίοντας μετά την παρακέντηση τετρακυκλίνη ή 40% αλκοόλη. (Luciano, 1990, σελ. 43-45).

Η εκτεταμένη ανάλυση των διαφόρων μηχανισμών με τους οποίους η ενδομητρίωση επηρεάζει τη γονιμότητα, είναι έξω από τα όρια αυτού του πονήματος. Απ' την πληθώρα των αιτιών που κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί, οι κυριότερες είναι: ανεπαρκής ανάπτυξη των ωοθυλακίων, υπερπρολακτιναιμία, ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης και ωχρινοποιημένο άρρηκτο ωοθυλάκιο, αυτόανοσοποιητικοί παράγοντες, μηχανικές αιτίες, αυξημένη ενδοπεριτοναϊκή παρουσία προσταγλανδινών και μακροφάγων κ.α. (Καλογερόπουλος, 1996, σελ. 100-101)

"Ιδιοπαθής" ή ανεξήγητη "στειρότητα"

Ο όρος ιδιοπαθής η ανεξήγητη "στειρότητα" συνηθίζεται να αποδίδεται σε ζευγάρια που δεν πέτυχαν εγκυμοσύνη μετά διεισδυτική προσπάθεια και στα οποία δεν έχει διαπιστωθεί διαταραχή ή ανωμαλία στο αναπαραγωγικό τους σύστημα. Αν και τα κριτήρια που εφαρμόζονται δεν συμπίπτουν πάντοτε, μέχρι και το 25% των ασθενών με ιστορικό υπογονιμότητας μπορεί να ανήκει στην κατηγορία αυτή βάσει των ευρημάτων της λαπαροσκόπησης, του ελέγχου της ωθηλακιορρηξίας και του σπερμαδιαγράμματος. Μετά την εφαρμογή όμως λειτουργικών δοκιμασιών για τον έλεγχο γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος, αυτή βρίσκεται σοβαρά επηρεασμένη σε μία από κάθε τρεις περιπτώσεις ανεξήγητης "στειρότητας". Αν και μερικοί υποστηρίζουν ότι ύστερα από "επαρκή" διερεύνηση των ζευγαριών δε θα έπρεπε να υπάρχει κατηγορία ιδιοπαθούς (ή ανεξήγητης) "στειρότητας", στην πραγματικότητα διαπιστώνεται ότι υπάρχουν παθολογικές καταστάσεις που αποδεδειγμένα δεν είναι δυνατόν να εντοπισθούν. Τέτοιες είναι ανεπαίσθητες διαταραχές της ωθηλακιορρηξίας, δυσχέρεια παραλαβής των ωαρίων και προβλήματα μεταφοράς των γαμετών, όπως επίσης σαλπινγικές παθολογικές καταστάσεις που άρχισαν να διαφαίνο-

νται μόλις πρόσφατα με την εξέλιξη της ενδοσαλπιγγοσκόπησης και την υστεροσκόπηση. (Pescetto, 2000, σελ.62-63).



Η αδόκιμη εφαρμογή εξ' άλλου των ίδιων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με τις συνοδές φαρμακευτικές παρεμβάσεις, είναι δυνατόν, κατά ένα ειρωνικό τρόπο, από μόνες τους να παρεμποδίζουν μια αυτόματη σύλληψη, όπως έχει ήδη περιγραφεί. (Daubech, 1994, σελ 24)

Στην κατηγορία των ζευγαριών με ανεξήγητη στείριότητα δεν φαίνεται να υπάρχει αποτελεσματική βελτίωση με τη χρήση κιτρικής κλομφαίνης και λιγότερο με γοναδοτροπίνες. Η εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης σύλληψης, που γίνεται σε συνδυασμό με ωθητική διέγερση, φαίνεται να αποτελεί τη μόνη αξιόλογη μέθοδο αντιμετώπισης του προβλήματος. Τα αποτελέσματα του IVF-ET στην κατηγορία αυτή δεν υστερούν εκείνων με στείριότητα σαλπιγγικής αιτιολογίας και ενδομητρίωσης, με ακόμα καλύτερα πιθανώς αποτελέσματα μετά από GIFT ή ZIFT . Με την Εξωσωματική Γονιμοποίηση παράλληλα, τεκμηριώνεται το εάν τελικά η γονιμοποίηση συντελείται, όπως επίσης παράγεται η δυνατότητα εντοπισμού

παθολογικών ωαρίων ή και της περίπτωσης του "συνδρόμου του κενού ωοθυλακίου" που έχει περιγραφεί, αν και οι περισσότεροι δεν παραδέχονται την ύπαρξη τέτοιας ξεχωριστής κλινικής οντότητας, αλλά ότι πρόκειται απλά περί ατρητικών ωοθυλακίων (Internet). Οι ασθενείς που εμπίπτουν στην κατηγορία αυτού του συνδρόμου, τείνουν να εμφανίζουν ένα διαφορετικό ορμονικό προφίλ. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα των οιστρογόνων στην παραγωγική φάση είναι χαμηλά, όπως και τα επίπεδα της προγεστερόνης στην εκκριτική φάση, η οποία είναι βραχεία. Στο ωοθυλακικό υγρό έχει παρατηρηθεί ότι η σχέση οιστρογόνων προγεστερόνης είναι υψηλή και τα επίπεδα της ανδροστενδιόνης αυξημένα. (Bennegard, 1991, σελ. 27)

Το stress, πιθανολογείται ότι επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα, αν και στον άνθρωπο αυτό διαπιστώθηκε μόνο σε ακραίες περιπτώσεις λ.χ. σε στρατόπεδα συγκεντρώσεως. Η επίδραση αυτή φαίνεται ότι ασκείται μέσω ανάλογων "ορμονών" οι οποίες μπορούν να χρησιμεύσουν και σαν σχετικοί βιοχημικοί δείκτες.

Ο υποσιτισμός και διάφορες διαταραχές στη διατροφή επίσης υπεισέρχονται, όπως και διάφοροι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, ακαθόριστοι ως επί το πλείστον. Αναφορικά με το κάπνισμα, αν και αμφισβητείται από ορισμένους, η πλειοψηφία συμφωνεί ότι ασκεί βλαπτική επίδραση στα ποσοστά γονιμοποίησης, πιθανώς λόγω της αντιοιστρογονικής του επίδρασης. (Harper, 1996, σελ. 62-63)

Η αυτοανοσοποίηση έχει ενοχοποιηθεί σαν ανασταλτικός παράγοντας της εμφύτευσης. Γι' αυτό σε περιπτώσεις βιοχημικών κυήσεων συνιστάται ο έλεγχος των πιθανών κυκλοφορούντων αυτοανοσοποιητικών παραγόντων, όπως λ.χ. της καρδιολιπίνης του ds-DNA, των αντιπυρηνικών αντισωμάτων, του ρευματοειδούς και του αντιπηκτικού παράγοντα του λύκου. (Internet)

Διαταραχές ή δυσλειτουργία της τραχηλικής βλέννης

Ο όρος "διαταραχές" της τραχηλικής βλέννης αναφέρεται σε εμφανή παθολογική εμφάνιση της ίδιας της βλέννης, που είναι αποτέλεσμα συνή-

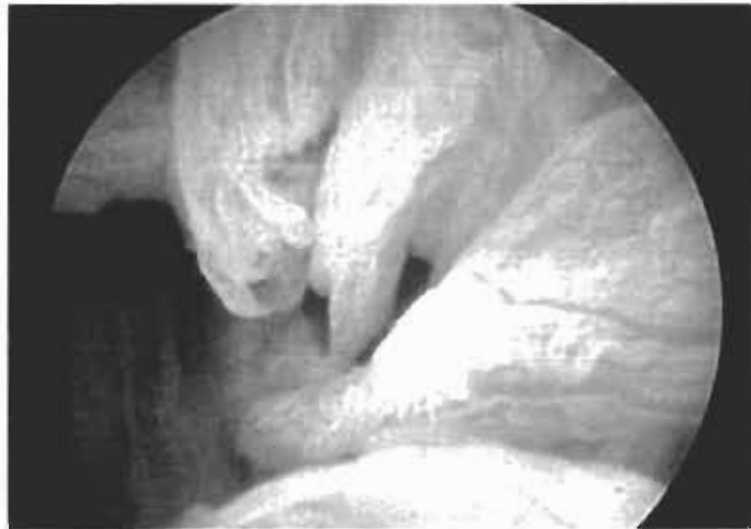
θως χειρουργικής επέμβασης, κρυο-ή θερμοπηξίας. "Δυσλειτουργία της τραχηλικής βλέννης" παρατηρείται όταν αυτή εμφανίζει φυσιολογική μεν σύσταση, δεν επιτρέπει όμως τη διέλευση φυσιολογικών σπερματοζωαρίων στη δοκιμασία διαπερατότητας *in vitro*. Τέτοιες καταστάσεις συναντώνται πολύ σπάνια, με την προϋπόθεση βέβαια ότι η δοκιμασία διενεργείται στο σωστό χρόνο σε σχέση με την ωοθυλακιορρηξία. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση, με ή χωρίς ωοθηκική διέγερση, θεωρείται επαρκής μέθοδος αντιμετώπισης (Robertson, 1994, σελ. 32)

Όσον αφορά τη σημασία της ύπαρξης αντισπερμικών αντισωμάτων στην τραχηλική βλέννη ή στον όρο της γυναίκας, αυτή παραμένει αμφιλεγόμενη απ' τις μέχρι τώρα σχετικές ανακοινώσεις. (Yonich, 1995, σελ.27) Το GIFT και η ενδομήτρια σπερματέγχυση εδώ φαίνεται ότι έχουν θέση, αν και η Εξωσωματική Γονιμοποίηση μπορεί να καταστεί απαραίτητη, με την προϋπόθεση ότι πρέπει να αποφευχθεί η χρησιμοποίηση ομόλογου ορού, λόγω πιθανής παρεμβολής των αντισωμάτων του στη διαδικασία της γονιμοποίησης. (Daubech, 1994, σελ 88)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 20

- 21. ΗΡΩΔΗΣ ΤΟΝ ΤΥΡΑΝΝΟΝ
- 22. Η ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΙΣ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ
- 23. Η ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΟΤΗΤΟΣ
- 24. Η ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΙΣ ΤΗΣ ΑΓΑΠΗΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο**ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ
ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Μεταξύ των οργάνων της αναπαραγωγής η σάλπιγγα χωρίς αμφιβολία αποτελεί το πλέον μυστηριώδες και λιγότερο εξερευνημένο. Η κατανόηση της λειτουργίας της έχει ευρεία κλινική σημασία για την καθιέρωση νέων θεραπευτικών μεθόδων, με σκοπό την αντιμετώπιση της "στειρότητας" σαλπιγγικής αιτιολογίας που αποτελεί ως γνωστό την κυριότερη αιτία ανεπιθύμητης ατεκνίας. Παρά τη συμπλήρωση όμως ενός αιώνα έρευνας, η κατανόηση της σαλπιγγικής λειτουργίας παραμένει φαινομενολογική μάλλον παρά εμπειρική και οπτωσδήποτε άκρως αμφιλεγόμενη... Καθημερινά εκατομμύρια ανθρώπινων εμβρύων διέρχονται τη γυναικεία σάλπιγγα, όμως ο μηχανισμός μεταφοράς των γαμετών και του ζυγωτού παραμένει ένα μυστήριο της φύσης που αποτελεί μία πρόκληση.

Η σάλπιγγα αποτελεί πράγματι ένα άκρως περίπλοκο όργανο. Καθοδηγεί τους γαμέτες με αντίστροφη κατεύθυνση στο σημείο της συνάντησης, παρέχει το κατάλληλο χημικό περιβάλλον για τη γονιμοποίηση και πιθανότατα θρεπτικά υλικά για τις πρώτες ώρες της ζωής του νεαρού εμ-

βρύου, το οποίο και παραδίδει στη μητριάια κοιλότητα στον κατάλληλο χρόνο για την τελική του εμφύτευση. (Internet)

Στις τελευταίες δεκαετίες In vitro μελέτες συνέβαλαν σημαντικά στην καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού επίδρασης των διαφόρων στεροειδών στη δραστηριότητα της σάλπιγγας. Τα οιστρογόνα ενισχύουν την κινητικότητά της, ενώ η προγεστερόνη την καταστέλλει προκαλώντας χάλαση. Η δράση αυτή των στεροειδών γίνεται έμμεσα μέσω υποδοχέων, συμπαθητικών νευρομεταβιβαστών και προσταγλανδινών που ποικίλλουν στα διάφορα τμήματα της σάλπιγγας και στις διάφορες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η μέγιστη συγκέντρωση των παρατηρείται περιωθυλακιορρηκτικά και τα οιστρογόνα ασκούν μια εκλυτική επίδραση, σε αντίθεση με την προγεστερόνη. Αντίστοιχη είναι και η επίδραση στο κροσωτό επιθήλιο, που κοντά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, μεταβάλλεται ως προς τον αριθμό και το ύψος των κροσσών μάλλον, χωρίς να μεταβάλλεται και ο αριθμός των κροσσωτών κυττάρων όπως συμβαίνει σε άλλα είδη. (Pescetto, 2000, σελ. 200)

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η εφαρμογή της λαπαροσκοπησης επέφερε μια πραγματική επανάσταση στη διαγνωστική και παρεμβατική γυναικολογία, με ιδιαίτερη έμφαση σε προβλήματα των σαλπίγγων, οι οποίες έτσι κατέστησαν περισσότερο προσιτές. Σ' όλες τις χειρουργικές ειδικότητες οι κλασικές χειρουργικές επεμβάσεις αντικαθίστανται όλο και περισσότερο από "ολιγοτραυματικές" τεχνικές (minimally invasive) κι αυτό είναι φανερό ότι οφείλεται πρωταρχικά στην ευρεία διάδοση της λαπαροσκοπησης. Στο σημείο αυτό θα ήταν δίκαιο να υπογραμμισθεί ότι ο γυναικολόγος υπήρξε πρωτοπόρος στην κατεύθυνση αυτή, αφού, για περισσότερο από 20 χρόνια, χρησιμοποίησε σε λαπαροσκόπιο για διάφορες ενδοπυελικές χειρουργικές επεμβάσεις απλές ή περίπλοκες (Robertson, 1994, σελ. 60-61)

Παρά την προσπάθεια όμως πολλών να διερευνήσουν το εσωτερικό της σάλπιγγας, προωθώντας το λαπαροσκόπιο απ' το κωδωνικό στόμιο, η μέθοδος αυτή δεν ικανοποίησε, κυρίως λόγω του στενού αυλού στο μητρικό της τμήμα και της οφιοειδούς της πορείας. Η σάλπιγγα επομένως είναι η μόνη περιοχή των έσω γεννητικών οργάνων που παραμένει απρόσιτη ακόμα και στην ενδοσκοπηση, όπως αυτή εφαρμόζεται μέχρι σήμερα.

Η δυσχέρεια αυτή κατέστησε επιτακτική τη διακολπική προσέγγιση, σαν εναλλακτική λύση, μια προσέγγιση που μέχρι πριν 6-7 χρόνια ήταν έξω από τη φαντασία της πλειοψηφίας των γυναικολόγων. Οι τεχνολογικές όμως εξελίξεις, ιδίως στον τομέα της μικροαγγειοχειρουργικής, συνέβαλαν στην κατασκευή διακολπικών ενδοσαλπυγγοσκοπιών με διάμετρο που επιτρέπει τη διέλευσή των απ' το λεπτό ενδοτοιχωματικό τμήμα της σάλπιγγας και την επισκόπηση του αυλού της σε όλο το μήκος. (Robertson, 1994, σελ. 72-73).

Η ενδοσάλπιγγα

Τα μέχρι σήμερα διατιθέμενα μέσα ελέγχου των σαλπίγγων, δηλαδή η υστεροσαλπυγγογραφία και η λαπαροσκόπηση, δεν παρέχουν παρά μία πολύ αδρά εικόνα της ανατομική και λειτουργικής ακεραιότητάς των. Ελέγχουν την ύπαρξη ή μη της διαβατότητας των σαλπίγγων και την παρουσία περισαλπυγγικών συμφύσεων ή άλλων αδρών παθολογικών καταστάσεων που είναι πιθανό να διαταράσσουν τη λειτουργικότητα της σάλπιγγας, όπως συμβαίνει με την ενδομητρίωση, τις ουλώδεις ή και άλλες μακροσκοπικά μόνο διαγνώσιμες καταστάσεις. Οι κλασσικές όμως αυτές τεχνικές μας παρέχουν ελάχιστες πληροφορίες για τυχόν ενδοαυλικές παθολογικές καταστάσεις και ιδιαίτερα αλλοιώσεις του βλεννογόνου ο οποίος είναι θεμελιώδους σημασίας στο σύνολο των περίπλοκων λειτουργιών της. Παρά την ύπαρξη βατότητας και "φυσιολογικής" εξωτερικής εμφάνισης της σάλπιγγας κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης, μικροανατομικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου της που διαφεύγουν, είναι δυνατόν επίσης να ευθύνονται για την αποτυχία της σύλληψης. Οι αιτίες αυτές στειρότητας μόλις στα τελευταία χρόνια άρχισαν να διαγιγνώσκονται κάτω απ' το φως της ενδοσαλπυγγοσκόπησης. Έτσι η διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των παθήσεων της σάλπιγγας αναμφίβολα εισέρχονται σε μια νέα φάση. Η προώθηση εύκαμπτων οδηγών, καθετήρων και οπτικών ινών, έχουν ελαχιστοποιήσει τις φοβίες τραυματισμού της

στενής και με οφνοειδή πορεία σάλπιγγας, παρέχοντας ελπίδες για νέες απαντήσεις σε παλαιά ερωτήματα. (Vander, 1999, σελ. 122-123)

Όπως είναι γνωστό ο βλεννογόνος εμφανίζει δύο ειδών κύτταρα: τα κροσσωτά και τα εκκριτικά, εκ των οποίων αμφότερα ανταποκρίνονται στις ορμονικές μεταβολές του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η κατανομή των κροσσών στα διάφορα τμήματα της σάλπιγγας και του γεννητικού σωλήνα γενικότερα, είναι ανάλογη με τον εκάστοτε ρόλο που διαδραματίζουν π.χ. στην παραλαβή των ωαρίων, στη μεταφορά ωαρίου ή εμβρύου, στην εξασφάλιση του ρεύματος των εκκρίσεων στη σάλπιγγα, τη μήτρα και τον τράχηλο και στην απομάκρυνση των παθολογικών και νεκρών σπερματοζωαρίων. Η παθολογική λειτουργία των κροσσών και μόνο, μπορεί να καταστήσει τη γυναίκα άγονη (Vandromme, 1995, σελ. 202-203). Η αλλοίωση και δυσλειτουργία των κροσσών λ.χ. στην περιοχή της μητροσαλπιγγικής αναστόμωσης (Uterotubal junction=UTJ). Θεωρείται τελευταία υπεύθυνη για τη δημιουργία βυσμάτων βλέννης και σύγκλεισης στο σημείο αυτό (Pescetto, 2000, σελ. 192). Η σημερινή τεχνολογική πρόοδος, με τη χρήση του ενδοσαλπιγγοσκοπίου και των Laser οπτικών ινών, εκτιμάται ότι σύντομα θα επιτρέψει την καταμέτρηση της συχνότητας των κινήσεων των κροσσών αυτών, με σκοπό την επιλογή ασθενών για σπερματέγχυση και GIFT ή σε περιπτώσεις λειτουργικής των ανεπάρκειας, κατευθείαν για IVF-ET.

Η λήκυθος και το κωδωνικό τμήμα, λόγω της έλλειψης του επιμήκους έσω μυϊκού χιτώνα, έχουν λεπτό τοίχωμα που εύκολα μπορεί να συμπιεσθεί από εξωαυλικές εξεργασίες, όπως συμφύσεις, με αποτέλεσμα τη στένωση ή τη σύγκλειση του αυλού. Στα τμήματα αυτά ο αριθμός των κροσσωτών κυττάρων είναι αυξημένος, ο δε βλεννογόνος εμφανίζει πολλαπλές αναδιπλώσεις (πτυχές) ο αριθμός και το ύψος των οποίων είναι άμεση συνάρτηση της επαρκούς ή μη οιστρογονικής επίδρασης και της λειτουργικότητας της σάλπιγγας. Πλημμελής αιμάτωση του βλεννογόνου, λόγω ανεπαρκούς οιστρογονικής επίδρασης ή εξαιτίας ουλοποιητικών εξεργασιών από φλεγμονές ή τραυματισμούς στο τοίχωμα, συνεπάγεται απόπλάτυση ή και εξαφάνιση των πτυχών και των κροσσών, όπως επίσης απώλεια της φυσιολογικής ροδοχρούου απόχρωσης του βλεννογόνου.

Στην περίπτωση αυτή ο βλεννογόνος αποκτά ωχρή όψη, ενδεικτική λειτουργικής ανεπάρκειας της σάλπιγγας, (Internet). Το πεπαχυμένο μυϊκό τοίχωμα του ισθμού (τρεις χιτώνες), με την πυκνή συμπαθητική νεύρωση, τον καθιστά ικανό να διαδραματίζει ένα ρόλο φυσιολογικού σφικτήρα που ρυθμίζει τη δίοδο των γαμετών. Ο ρόλος αυτός όμως δεν είναι βέβαιο ότι είναι επιτακτικός, αφού εξαίρεση του τμήματος αυτού δεν αποκλείει αυτόματη σύλληψη, (Mukherjee, 1991). Ο βλεννογόνος του ισθμού εμφανίζει 3 με 5 πρωτογενείς πτυχώσεις που καθίστανται περισσότερες και πλέον περίπλοκες προς τη λήκυθο, εμφανίζει δε περισσότερα εκκριτικά παρά κροσσωτά κύτταρα. Όσον αφορά το ενδοτοιχωματικό τμήμα της σάλπιγγας, αυτό εμφανίζει λοξή, ευθεία, κυρτή ή ελικοειδή πορεία.

Ο έξω επιμήκης χιτώνας προέρχεται απ' τη μήτρα ενώ οι δύο έσω απ' τον πόρο του Muller. Ο μέσος εμφανίζει σφικτηριακή δραστηριότητα. Η μητροσαλπιγγική γωνία (Uterotubal junction) είναι το σημείο στο οποίο το τριχοειδικό πλέγμα και οι αδενικοί πόροι του ενδομητρίου διακόπτονται αιφνίδια. Στη συνέχεια υπάρχει ο λείος βλεννογόνος της σάλπιγγας στον οποίο αγγεία δε διαφαίνονται. Η γωνία αυτή εμφανίζει σύσπαση κάθε 8-15'' διάρκειας 2'', (Mukhersee, 1991). Τέτοια σύσπαση μπορεί να προκληθεί από ερεθισμό των μυϊκών ινών που περιβάλλουν τη γωνία αυτή, όπως συμβαίνει κατά την έγχυση σκιαστικού διαλύματος ινδικοκαρμίνης και κυανού του μεθυλενίου, μετά από αύξηση της ροής του CO₂ στην υστεροσκόπηση ή και με άμεσο ερεθισμό στην προσπάθεια ανιόντος καθετηριασμού της σάλπιγγας.

Η ομάδα του Sulak, έδειξε ότι το κεντρικό τμήμα της σάλπιγγας μπορεί να συγκλεισθεί από "άμορφα βύσματα", προϊόντα οργάνωσης ή απασβέστωσης φλεγμονωδών εκκρίσεων. Έτσι ερμηνεύεται η διάγνωση κεντρικής σαλπιγγικής σύγκλησης, χωρίς πάντοτε να ανευρίσκονται ανάλογα ιστολογικά ευρήματα σε περιπτώσεις εξαίρεσης του οργάνου. Υπό το φως αυτής της διαπίστωσης δικαιολογείται η προσπάθεια διατραχηλικής διάνοιξης της σάλπιγγας με τη βοήθεια ειδικών καθετήρων. Έτσι, απουσία περιφερικής σαλπιγγικής βλάβης, εξηγείται το υψηλό ποσοστό επιτυχούς αποκατάστασης της βατότητας των σαλπίγγων με τη μέθοδο αυτή, (73% μέχρι 95%) και τα υψηλά ποσοστά εγκυμοσύνης που επακολούθησαν (38% με

47%), (Scott, 1995, σελ. 162-163). Σε περίπτωση κεντρικής σύγκλεισης των σαλπίνγων, κατά συνέπεια, υποστηρίζεται ότι η προσπάθεια διάνοιξης με διατραχηλικό καθετηριασμό αποτελεί τη μέθοδο επιλογής, πριν επιχειρηθεί IVF ή χειρουργική αποκατάσταση την οποία αρκετοί ούτως ή άλλως, δεν συνιστούν πλέον, (Internet).

Ενδοσαλπιγγοσκόπηση



Gabriele Fallopio.
(1523 - 1562)

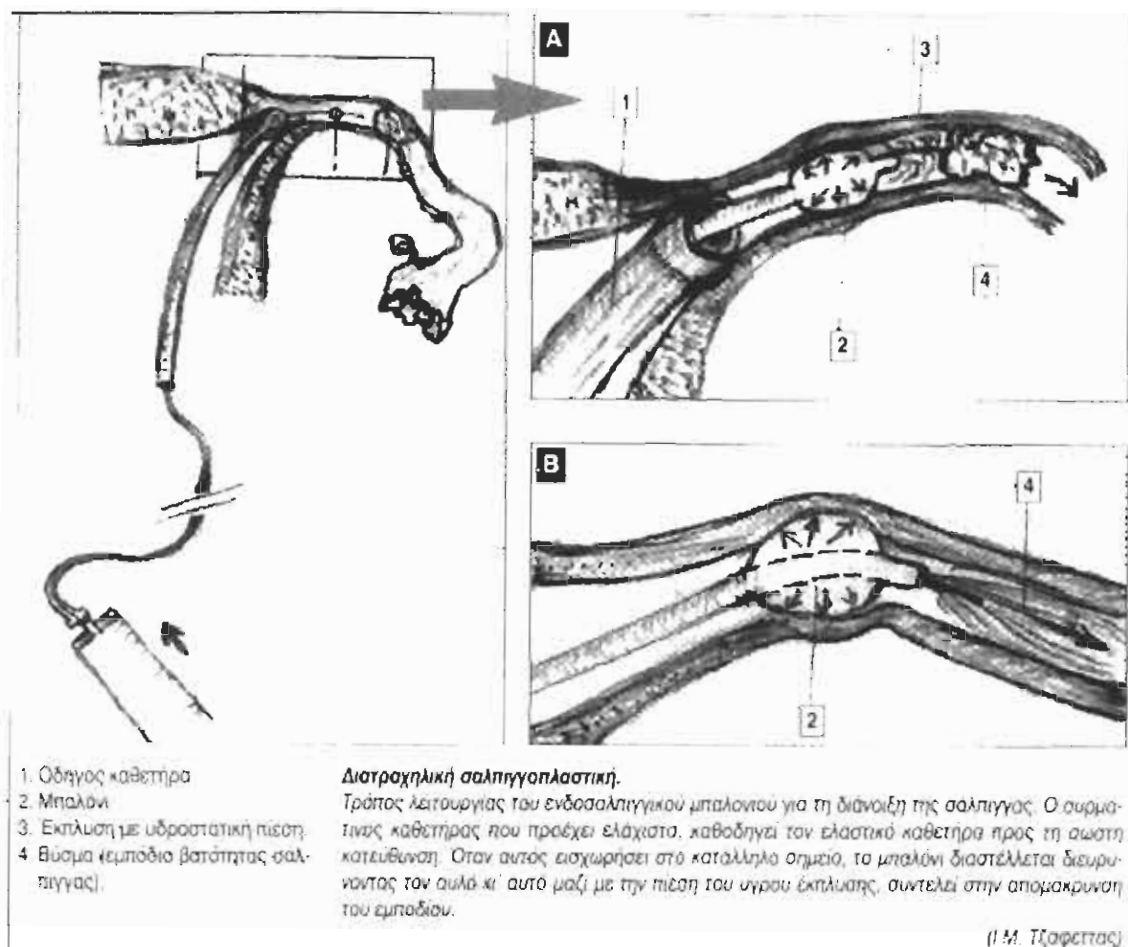
Στην περίοδο 1987-1990, στη διεθνή βιβλιογραφία, επικράτησε μια διαμάχη, όσον αφορά την προσπάθεια για διακολπικό καθετηριασμό της σάλπιγγας, με τελικό αποτέλεσμα αρχικοί πολέμιοι της μεθόδου να εξελιχθούν σε θερμούς υποστηρικτές της. Οι εξελίξεις που επακολούθησαν με τη δημιουργία αγγειοσκοπικών εργαλείων και τεχνικών ικανών για διεγχειρητική ή διαδερμική ενδοαγγειοσκόπηση συνέλαβαν στη δημιουργία ενδοσαλπιγγοσκοπίων τόσο μικρής διαμέτρου, ώστε να διέρχονται τα στενά τμήματα του σαλπινγικού αυλού. Η τεχνική αυτή εμφανίστηκε στη διεθνή βιβλιογραφία πρόσφατα, υπό τον όρο: fallorioscopy και το αντίστοιχο εργαλείο: fallorioscope, από τον fallorius, που παλαιότερα είχε περιγράψει τη σάλπιγγα (fallorian tube). Οφείλουμε όμως εδώ να υποστηρίξουμε ότι υπήρξε μάλλον ατυχές το ότι καθιερώθηκε ο όρος fallorian tube και τα παράγωγά του, αφού προϋπήρχε ο αρχαίος ελληνικός όρος "σάλπιγξ", ένας όρος που αποδίδει πολύ καλύτερα το σχήμα του οργάνου αυτού. Στην πραγματικότητα δεν πρόκειται για σωλήνα (tube), αλλά για ένα όργανο με στενό το κεντρικό άκρο του (ισθμός) και ευρύ το περιφερικό (κωδωνικό τμήμα), όπως ακριβώς συμβαίνει στο πανάρχαιο γνωστό μουσικό όργανο "σάλπιγγα", με το οποίο οι Αρχαίοι Έλληνες τόσο παραστατικά το είχαν παρομοιάσει. Ο όρος λοιπόν "κολπική η ανιούσα ενδοσαλπιγγοσκόπηση" θα ήταν κατά πολύ πλέον ευδόκιμος, αλλά και δίκαιο να κα-

θιερωθεί έναντι του όρου falloposcopy ή tubal endoscopy που συνηθίζεται διεθνώς (Marrs, 1995, σελ .72-73).

Συγκεκριμένα η εφαρμογή της τεχνικής αυτής, δηλαδή της ενδοσαλπιδιοσκοπίας, συνοψίζεται στις ακόλουθες ενδείξεις:

Ενδείξεις ενδοσαλπιδιοσκοπίας

- i. Αδυναμία διαπίστωσης βατότητας της σάλπιγγας με τα συνήθη μέσα, ιδιαίτερα στον ισθμό.
- ii. Διάγνωση εκτεταμένων περισαλπιδιοσκόπιων συμφύσεων που μπορεί να συνυπάρχουν με ενδοσαλπιδιοσκόπια πάθηση.
- iii. Ανεξήγητη υπογονιμότητα, όπου μπορεί να διαγνωσθούν υποκλινικές επιθηλιακές και τοιχωματικές βλάβες της σάλπιγγας, στενώσεις της, μη αποφρακτικές ενδοσαλπιδιοσκόπια συμφύσεις και "υπολείμματα" που επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα και προδιαθέτουν σε εξωμήτρια κύηση. Αρκετές από αυτές μπορεί να αντιμετωπισθούν ενδοσκοπικά με τη χρήση μπαλονιού διάτασης και ακτινών Laser. Η εμφάνιση ωχρού και αποπεπλατυσμένου βλεννογόνου είναι ενδεικτική μειωμένης οιστρογονικής επίδρασης, πλημμελούς αιμάτωσης, ατροφίας και συνεπώς λειτουργικής ανεπάρκειας της σάλπιγγας. Η μέθοδος αυτή μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μελέτη των κυκλικών μεταβολών του σαλπιδιοσκόπιου βλεννογόνου, όπως της έκκρισης, της μεταφοράς και της νευρομυϊκής λειτουργίας.
- iv. Μικροχειρισμοί γαμετών ή εμβρύων στη σάλπιγγα.
- v. Επιλογή ασθενών με υδροσάλπιγγα για σαλπιδιοστομία ή IVF, ανάλογα με τη λειτουργική επάρκεια της σάλπιγγας, π.χ. ανάλογα με την εμφάνιση του βλεννογόνου και το πάχος του τοιχώματος. (Marrs, 1995, σελ. 108).



Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ενδοσκοπική μελέτη της ενδοσάλπιγγας και η μη χειρουργική αποκατάσταση της διαβατότητάς της θα συμβάλουν ουσιαστικά στην καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας της και των αιτιών υπογονιμότητας σαλπιδγικής αιτιολογίας, βελτιώνοντας έτσι τα τελικά θεραπευτικά αποτελέσματα. Σαφώς ο ρόλος της λαπαροσκόπησης θα παραμείνει σημαντικός, ο ακτινοσκοπικός όμως έλεγχος των σαλπιδγων, σε συνδυασμό με την εκλεκτική σαλπιδγογραφία και την ενδοσαλπιδγοσκόπηση, προφανώς θα διαδραματίσουν κυρίαρχο ρόλο στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σαλπιδγικής αιτιολογίας. Η χρησιμοποίηση καρδιολογικών καθετήρων αγγειοπλαστικής, με ή χωρίς μπαλόνι, για τη διάνοιξη των σαλπιδγων, συνοδεύτηκε ήδη από ενθαρρυντικά αποτελέσματα, (Salat, 1995, σελ. 60-61).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 30

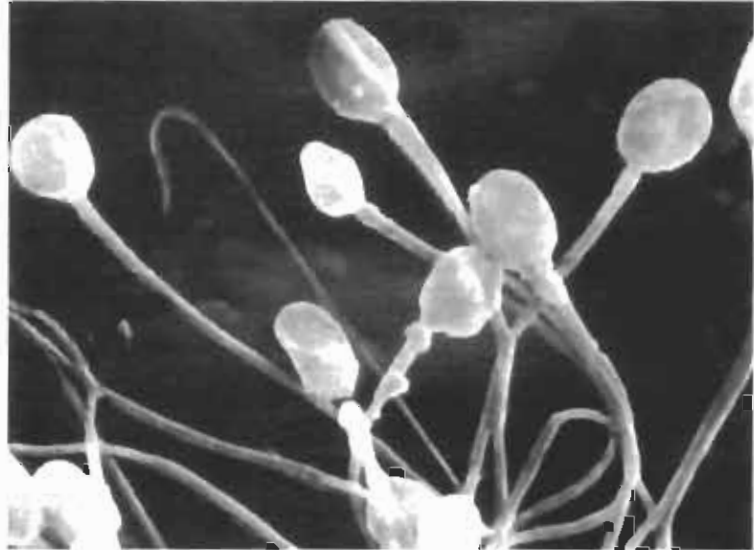
26. Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΑΣ

24. Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΑΣ

24. Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΑΣ

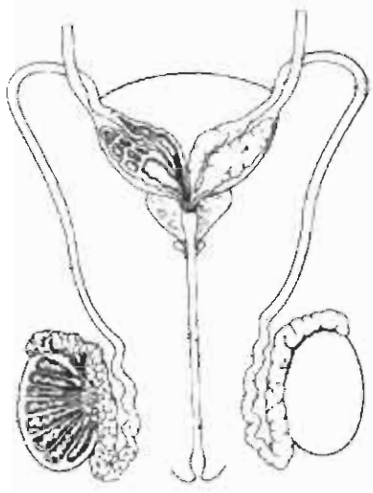
27. Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΑΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο**ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΣΥΛΛΗΨΗ**

Το παθολογικό σπέρμα αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη μεμονωμένη αιτία υπογονιμότητας, αν και η σχέση αυτή είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, κυρίως λόγω της απόκλισης που υφίσταται μεταξύ των διαφόρων μελετητών, τουλάχιστον όσον αφορά την ορολογία.

Η κλινική εξέταση του άνδρα θα συνεχίσει να απασχολεί τους αντίστοιχους ειδικούς, οι κλασικές όμως θεραπείες φαίνεται πολύ πιθανό ότι θα αντικατασταθούν από περισσότερο περίπλοκες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Το σπερμοδιάγραμμα θα συνεχίσει να αποτελεί τη βάση για τη διερεύνηση της ανδρικής "στειρότητας" και, μαζί με τις αμφιβόλου αποτελεσματικότητας γνωστές φαρμακευτικές και χειρουργικές θεραπείες θα συνεχίσουν να έχουν τη θέση τους στην κλινική αντιμετώπιση των υπογόνιμων ανδρών, (Collen, 1996, σελ. 60).



Το αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα.

Παρά το γεγονός ότι ο ανδρικός παράγων υπεισέρχεται περίπου στο 50% των ζευγαριών που επιζητούν λύση στο πρόβλημα της ατεκνίας των και παρότι ο βασικός τουλάχιστον έλεγχος του άνδρα είναι απλός, φθηνός και γρήγορος, σε αρκετά κέντρα γονιμότητας ο παράγων αυτός συνεχίζει να υποτιμάται, (Collen, 1996, σελ. 61).



Δεξιά κισσοκήλη.

Η ύπαρξη φυσιολογικού σπερμοδιαγράμματος σε συνδυασμό με φυσιολογικό Hunher test συνήθως αποτελούν επαρκή ένδειξη για τη γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος, αν και οι λειτουργικές επιμέρους ιδιότητες του φαίνεται ότι χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Σε γενικές γραμμές η λογική σειρά στην προσπάθεια διερεύνησης της αναπαραγωγικής ικανότητας του άνδρα είναι η λήψη ιστορικού, η φυσική

εξέταση οι παρακλινικές εξετάσεις και μια σειρά λειτουργικών δοκιμασιών που εφαρμόζονται τελευταία και οι οποίες φαίνεται να ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα στην πραγματική γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος, (Johnson, 1993, σελ. 90).

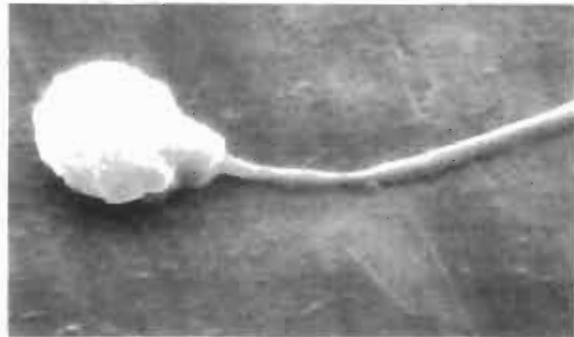
Η κισσοκήλη αποτελεί τη συνηθέστερη διαγνώσιμη αιτία παθολογικού σπέρματος, η θεραπευτική της όμως αντιμετώπιση είναι αποτελεσματική μόνον ύστερα από προσεκτική επιλογή των περιπτώσεων.

Η εφαρμογή της θεραπείας είναι συνήθως εξίσου αποτελεσματική τόσο στις ευμεγέθεις όσο και στις υποκλινικές μορφές κισσοκήλης. Η εντόπιση της κισσοκήλης γίνεται με τη χρήση Doppler ή θερμοσκόπησης εξ επαφής στο όσχεο, μια εξέταση η οποία θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους άνδρες με παθολογική ποιότητα σπέρματος άγνωστης αιτιολογίας.

Η εκτίμηση της μάζας των όρχεων είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις ολιγο-ή αζωοσπερμίας. Η διαπίστωση φυσιολογικού όγκου των όρχεων, σε ασθενείς με αζωοσπερμία ή σοβαρού βαθμού ολιγοασθενοσπερμία είναι ενδεικτικό αιτιολογίας αποφρακτικού τύπου. (Άρθρο, 1991, σελ. 11-13).

Η ανάγκη ανάλυσης του σπέρματος, συνεχίζει ωστόσο να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια διερεύνησης της αναπαραγωγικής ικανότητας του άνδρα, παρά τα μειονεκτήματα της στα οποία θα αναφερθούμε στη συνέχεια. Οι γνωστές συμβατικές τεχνικές έχουν βελτιωθεί βέβαια, πλην όμως μειονεκτούν όσον αφορά την εκτίμηση της λειτουργικής κυρίως ικανότητας του σπέρματος, πέραν του γεγονότος ότι τα αποτελέσματα συνεχίζουν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων. Νεώτερες μέθοδοι ανάλυσης του σπέρματος, με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών, προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά κυρίως τη μορφολογία. Δεν παύουν όμως να υστερούν όσον αφορά την εκτίμηση της κινητικότητας και τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων. Ημιαυτόματες μέθοδοι ανάλυσης του σπέρματος στηριζόμενες στη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών και στη δια χειρός εκτίμηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων (Auto - Sperm, AMSATEM), παρέχουν περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα τα οποία ό-

μως δεν παύουν να επηρεάζονται από το επίπεδο εκπαίδευσης του εξεταστή, (Johnson, 1993, σελ. 102-104).



Μικροσκοπική εικόνα φυσιολογικού σπερματοζωαρίου, όπου το ολόκληρο περιεχόμενο περιπαύεται μεθόθεν. Στην εικόνα αυτή, το σπέρμα με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται καθαρά η όψη ενός σφαιρικού σπερματοζωαρίου με το σκελετωμένο κεφάλι.

Μικροφωτογραφία ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, σάρωση ενός παθολογικού σπερματοζωαρίου με γόνιμα αποστρωγγυλωμένη κεφαλή. Η παρουσία περισσότερων από 20% τέτοιων σπερματοζωαρίων σχετίζεται με σοβαρό βαθύ ανδρική υπογονιμότητα (globozoospermia).

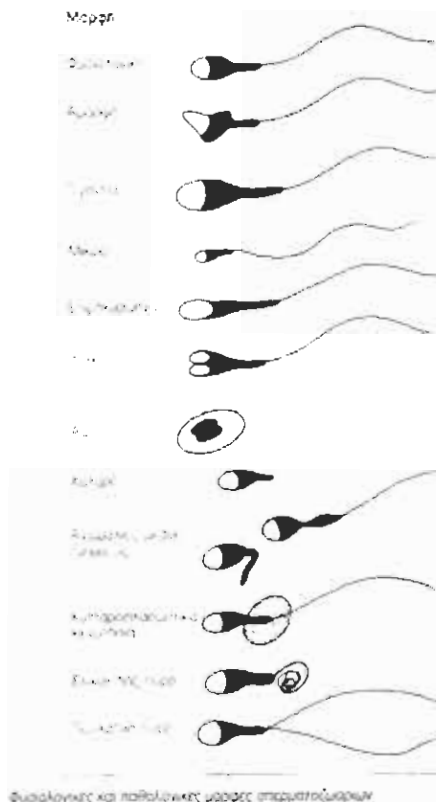
(Nieschlag & Behre, 1992).

Η διάγνωση της υπογονιμότητας ανοσοβιολογικού τύπου στηρίζεται στον προσδιορισμό αντισπερμικών αντισωμάτων IgG και IgA στα σπερματοζωάρια και έχει καταστεί προσιτή με την ανάπτυξη μεθόδων στο νωπό σπέρμα. Αντίστοιχες πληροφορίες για την ύπαρξη αυτών των αντισωμάτων παρέχονται έμμεσα με προσδιορισμούς που γίνονται στον ορό τόσο της συζύγου όσο και του συζύγου, στο πλάσμα του σπέρματος ή και στην τραχηλική βλέννη. Η βιοχημική ανάλυση του σπέρματος θα πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση της δράσης της γλουκοζιδάσης στο πλάσμα του σπέρματος, κι αυτό είναι ένας ευαίσθητος δείκτης επιδιδυμικής λειτουργίας. Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η διαφοροδιάγνωση μεταξύ αζωοσπερμίας, αποφρακτικού ή μη τύπου, σε άνδρες με φυσιολογικό μέγεθος όρχεων και φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων. Τέτοιου είδους τεχνολογικές εξελίξεις οπωσδήποτε έχουν καταστήσει τη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας περισσότερο αντικειμενική και προσιτή με ανάλογη βελτίωση των αντίστοιχων τελικών αποτελεσμάτων, (Scott, 1995, σελ. 200-201).

Εκτίμηση της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος

Είναι γεγονός ότι η διάγνωση της "ανδρικής υπογονιμότητας" στηρίζεται συνήθως στο σπερμοδιάγραμμα με κύρια αναφορά στον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Στην πραγματικότητα όμως η μέθοδος αυτή έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μία όχι πάντα αξιόπιστη διαγνωστική παράμετρο για την εκτίμηση της γονιμότητας, εκτός βέβαια απ' τις ακραίες περιπτώσεις ολιγοασθενοσπερμίας ή ασπερμίας. Όπως προέκυψε από πειράματα σε wάρια hamster και απ' την υπάρχουσα εμπειρία γονιμοποίησης ανθρώπινων ωαρίων *in vitro* σε κέντρα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, η γονιμοποιητική ικανότητα ενός σπέρματος δε συμβαδίζει υποχρεωτικά με τα εμφανή χαρακτηριστικά ενός σπερμοδιαγράμματος. (Internet). Υπάρχουν περιπτώσεις με "φυσιολογικό" αριθμό σπερματοζωαρίων που δεν επιτυγχάνουν γονιμοποίηση, ενώ αντίθετα άνδρες με μικρό αριθμό σπερματοζωαρίων δεν αποκλείεται να είναι γόνιμοι. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό η λειτουργία του σπέρματος να εκτιμηθεί στα

διατιθέμενα θρεπτικά υλικά και στην προ-ωοθυλακιορρηκτική τραχηλική βλέννη, μετά το διαχωρισμό των σπερματοζωαρίων απ' το σπερματικό υγρό. Η εκτίμηση της λειτουργίας επίσης του σπέρματος δεν μπορεί να στηριχθεί σε μια μεμονωμένη δοκιμασία αλλά σε πλειάδα απ' αυτές, έκαστη των οποίων αντιστοιχεί σε μία συγκεκριμένη λειτουργική ιδιότητα, (Vandromme, 1995, σελ. 300-301).



Για το σκοπό αυτό μία ποικιλία δοκιμασιών έχει αναπτυχθεί. Οι πλέον σημαντικές είναι οι δοκιμασίες προσδιορισμού της δεσμευτικής σχέσης σπερματοζωαρίων - διαφανούς ζώνης (sperm - ZP Binding ratio test) και η δοκιμασία εκτίμησης της αναλογίας των σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία, της προωθητικής των ικανότητας και της κατάστασης του ακροσωμίου των. Οι δοκιμασίες αυτές βέβαια αναφέρονται περισσότερο σε γονιμοποίηση in vitro.

Σχέση μεταξύ των διαφόρων δοκιμασιών εκτίμησης της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος και των ποσοστών Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ	ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΠΟΣΟΣΤΑ IVF
Σπερμοδιάγραμμα	
Μορφολογία	Υψηλή
Κινητικότητα	Χαμηλή
Αριθμός σπερματοζωαρίων/κε	Χαμηλή
Ακεραιότητα μεμβράνης	
Υπο-οσμωτική διόγκωση	Ανύπαρκτη
Οξείκη ανιλίνη	Ανύπαρκτη
Αποσυμπύκνωση πυρηνικής χρωματίνης	Ανύπαρκτη
Ακροσωμιακή κατάσταση	
Φυσιολογικό αέραιο ακροσώμιο	Μετρία
Δραστικότητα ακροσίνης	Ανύπαρκτη
Υπακειμενική εκτίμηση κινητικότητας	
Πρωθητική ικανότητα	Μετρία
ALH	Ανύπαρκτη
Αντίδραση σπερματοζωαρίου-ωαρίου	
Δεσμευτική σχέση σπερματοζωαρίου-ΔΖ	Πολύ υψηλή
Δεσμευτική σχέση σπερματοζωαρίου-ωολύμματος	Χαμηλή

Όμως μερικές απ' τις παραπάνω δοκιμασίες είναι αρκετά περίπλοκες και όχι πάντα διαθέσιμες. Στην καθημερινή εφαρμογή διατίθενται άλλες, οπωσδήποτε κατά πολύ απλούστερες, όπως είναι λ.χ. η διατήρηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων - μετά το διαχωρισμό των απ' το σπερματικό υγρό - για 24 ώρες σε θρεπτικό υλικό. Η γονιμοποιητική ικανότητα ενός τέτοιου σπέρματος θεωρείται επαρκής. Το ίδιο επίσης ισχύει, όταν τα σπερματοζωάρια διαθέτουν τη δυνατότητα διείσδυσης και επιβίωσης μέσα στην τραχηλική βλέννα κι αυτό έχει επιβεβαιωθεί με τη γονιμο-

ποίηση ανθρώπινων ωαρίων *in vitro*, ή ωαρίων hamster. Η ακριβής επιλογή του χρόνου λήψης της τραχηλικής βλέννας για το σκοπό αυτό είναι θεμελιώδους σημασίας. Αναμφίβολα η δοκιμασία μετά από συνουσία, το γνωστό *post coital test* (Hunher test), αποτέλεσε θεμελιώδη διαγνωστική μέθοδο γονιμότητας, αν και τελευταία αμφισβητούνται η διαγνωστική του ικανότητα και η ευαισθησία του (Johnson, 1993, σελ. 167-168).

Αναφορικά με την αξιοπιστία των δοκιμασιών εκτίμησης της γονιμοποιητικής ικανότητας ανδρικού σπέρματος με ωάρια hamster, αυτή εμφανίζεται αντικρουόμενη και δεν θεωρείται πλέον ότι αντανακλά οπωσδήποτε το τι συμβαίνει στον άνθρωπο. Τελευταία καταβάλλεται προσπάθεια εκτίμησης της λειτουργικής συμπεριφοράς αλλά και του καρυότοπου των σπερματοζωαρίων, ύστερα από πειραματική ενδοπλασματική ένεσή των σε ωάρια επίμυος.

Η λειτουργική συμπεριφορά του σπέρματος

Προκύπτει λοιπόν ότι οι κλασικές μέθοδοι ανάλυσης του σπέρματος ανήκουν ήδη στο παρελθόν και ότι η λειτουργική του συμπεριφορά θεωρείται σήμερα ότι είναι το κλειδί στην όλη προσπάθεια εκτίμησης της γονιμοποιητικής του ικανότητας. Η μικροσκοπική του ανάλυση, δηλαδή το σπερμοδιάγραμμα, αναγνωρίζεται πλέον ότι θα πρέπει να περιορίζεται σε ένα δεύτερο ρόλο, όπως είναι η αναζήτηση των πιθανών αιτιών της λειτουργικής του ανεπάρκειας, στις περιπτώσεις που αυτή έχει ήδη επισημανθεί με τις δοκιμασίες που αναφέραμε. (Internet).

Σε περιπτώσεις υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας, όταν η δοκιμασία διείσδυσης των σπερματοζωαρίων στη φυσιολογική τραχηλική βλέννα είναι αρνητική, η πρόγνωση είναι αποδεδειγμένα απογοητευτική. Συγκεκριμένα σε τέτοιες περιπτώσεις, οι πιθανότητες εγκυμοσύνης σε μια προσπάθεια διετούς διάρκειας, δεν υπερβαίνουν το 20% και παραμένει κάτω του 30% έστω και αν ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι φυσιολογικός (Alexander, 1995, σελ. 162). Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση φαίνεται ότι αποτελεί λογική εναλλακτική λύση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με ολιγο-

σπερμία, όπου πυκνότητες μέχρι και 2×10^6 / ml, με καλή όμως προωθητική ικανότητα (ύστερα από swim up), θεωρούνται αποδεκτές. Η ύπαρξη αντίθετα δυσλειτουργίας στο σπέρμα (ασθενοσπερμία) συνοδεύεται από απογοητευτικά αποτελέσματα κι αυτό υποδεικνύει ότι το πρόβλημα δεν μπορεί να υπερκεραστεί με τη χρησιμοποίηση έστω και των καλύτερων διατιθέμενων σπερματοζωαρίων. Απ' τη στιγμή όμως που η γονιμοποίηση συντελέστηκε τα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά IVF και στις περιπτώσεις αυτές δεν υπολείπονται. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ IVF και GIFT για την αντιμετώπιση στειρότητας ανδρικής αιτιολογίας δίνουν παρεμφερή αποτελέσματα, πλην όμως το GIFT - σε ανεπιτυχείς προσπάθειες - δεν μας πληροφορεί για τη γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος που συνεχίζει έτσι να τελεί υπό αμφισβήτηση. Επειδή όμως, όπως είναι λογικό, τα γονιμοποιημένα ωάρια, με τη μέθοδο αυτή, συνεχίζουν καλύτερα την ανάπτυξη των στο φυσικό περιβάλλον της σάλπιγγας η οποία κατά ένα φυσικότερο τρόπο ρυθμίζει την κάθοδό τους στη μήτρα, πιθανώς το ZIFT να αποτελεί την καλύτερη συμβιβαστική λύση. Έτσι παρέχεται η δυνατότητα ελέγχου της γονιμοποιητικής ικανότητας των γαμετών, αφού τα ωάρια, μόνο εάν γονιμοποιηθούν, μεταφέρονται στη σάλπιγγα. (Collen, 1996, σελ. 300-301).

Σε ολιγοασθενοσπερμικά ζευγάρια τα αποτελέσματα της ομόλογης ενδομήτριας σπερματέγχυσης, παρά την ύπαρξη ανακοινώσεων που υποστηρίζουν το αντίθετο, συνήθως είναι απογοητευτικά. Η ενδοσαλπιγγική μεταφορά σπερματοζωαρίων, ύστερα από ανεπιτυχή ενδομήτρια σπερματέγχυση, και πριν η ασθενής εισέλθει στο πρόγραμμα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, αποτελεί πιθανώς μια εναλλακτική μέθοδο (Internet).

Φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία

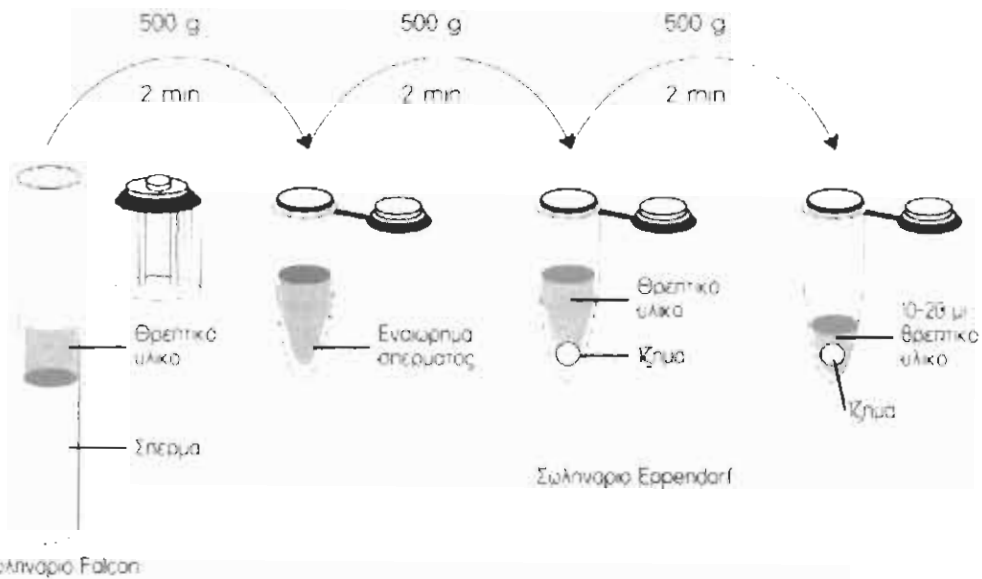
Είναι δυστυχώς γεγονός ότι η θεραπεία του σπέρματος με δυσλειτουργικές ανωμαλίες δεν είναι αποτελεσματική και δεν προβλέπεται να βελτιωθεί, έως ότου κατανοηθούν καλύτερα οι βασικοί μηχανισμοί που τις προκαλούν. Η έρευνα προς την κατεύθυνση αυτή βρίσκεται σε αρχικά στάδια. Επί του παρόντος σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ανδρικής υπογονιμότητας, η προσοχή επικεντρώνεται σε μηχανικές μεθόδους που

αποσκοπούν στη διευκόλυνση εισόδου των σπερματοζωαρίων στα ωάρια. Μέχρι τώρα η αδυναμία ζευγαριών με σοβαρή ανδρική υπογονιμότητα να τεκνοποιήσουν, συχνά τα οδηγούσε σε ετερόλογη σπερματέγχυση, ως τη μόνη ρεαλιστική μέθοδο απόκτησης παιδιού πλην της λύσης της υιοθεσίας, (Marrs, 1995, σελ. 70). Η ετερόλογη όμως σπερματέγχυση συναισθηματικά δεν είναι εύκολα αποδεκτή, ιδιαίτερα όταν διατίθεται ένας έστω και μικρός αριθμός σπερματοζωαρίων που συντηρούν πάντα κάποια έστω και ενδόμυχη ελπίδα. Η επιβεβαίωση όμως ότι το συγκεκριμένο σπέρμα δε διαθέτει γονιμοποιητική ικανότητα ακόμα και *in vitro* ή ότι υπάρχει παντελής ασπερμία ή αζωοσπερμία, μπορεί να συντελέσει, ώστε το ζευγάρι να αποδεχθεί τελικά την ετερόλογη σπερματέγχυση. Στην πρώτη περίπτωση αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή της "διαγνωστικής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης", χωρίς παράλληλα να αποκλείεται συγχρόνως η επίτευξη εγκυμοσύνης, έστω και αν οι πιθανότητες διαφαίνονται πενιχρές. Σε περίπτωση βέβαια μη γονιμοποίησης των ωαρίων με τη συμβατική μέθοδο της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης η μέθοδος ICSI , έχει σαφή ένδειξη. (Internet).

α) Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας.

Σε αντίθεση με την υπεργοναδοτροπική υπογονιμότητα η οποία είναι ανθεκτική σε κάθε είδος φαρμακευτικής θεραπείας, ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, που αποτελεί μια σχετικά σπάνια αιτία αζωοσπερμίας, μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς με τον συνδυασμό εμμηνοπαυσιακών ορμονών και χοριακής γοναδοτροπίνης (HMG/HCG) και σε συνδυασμό με τη χορήγηση LH-RH (Bennegard, 1991, σελ 300).

Η ιδιοπαθής ολιγοασθενοτεροσπερμία, ένας πολύ περιγραφικός και γενικευμένος όρος που αναφέρεται σε μία ποικιλία λειτουργικών διαταραχών του όρχεος ή και της επιδιδυμίδος, άγνωστης ως επί το πλείστον αιτιολογίας, δεν φαίνεται επίσης να ανταποκρίνεται σε οποιοδήποτε είδος φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Όσον αφορά τα αντιοιστρογόνα π.χ. ταμοξιφαίνη ή κιτρική κλομιφαίνη και τα ανδρογόνα, όπως μεστερολόνη και τεστοστερόνη, συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται ακόμα σε ευρεία κλίμακα, αν και τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα είναι πολύ αμφίβολα (Bennegard, 1991, σελ 301).



Η τεχνική Mini - Swim - up.

Ενδείκνυται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αλγο-και κρυπτοζωοσπερμίας, σε συνδυασμό με ICSI.

(Al-Hasani et al, 1995)

Η παρουσία αντισπερμικών αντισωμάτων στον άνδρα ή τη γυναίκα μπορεί να παρεμβληθεί στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Στη γυναίκα έχουν εντοπισθεί στον ορό, στο γεννητικό σύστημα και το ωθηλακικό υγρό και στον άνδρα στο πλάσμα και στο σπερματικό υγρό. Για τη μείωση των αντισωμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί ανοσοκατασταλτικά, ανδρικό προφυλακτικό η και περιοδική αποχή, με περιορισμένα σχετικά αποτελέσματα. Η επίδραση των αντισωμάτων εκδηλώνεται όταν τα σπερματοζωάρια έλθουν σε επαφή με την τραχηλική βλέννα. Στις περιπτώσεις όπου η κατάσταση των σπερματοζωαρίων που απομονώνονται στο θρεπτικό υλικό είναι καλή, οι προοπτικές επιτυχίας μετά από ενδομήτρια σπερματέγχυση ή IVF συγκριτικά δε μειώνονται. Σε περίπτωση αποτυχίας των άλλων μεθόδων σε τέτοιες περιπτώσεις, η εφαρμογή IVF-ET αποτελεί την ενδεικνυόμενη λύση, (Internet).

Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή έχει από πολλού επιχειρηθεί σε αυτοάνοσο ανδρική υπογονιμότητα (Vander, 1999, σελ 400). Αν και αρκετές μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα με τέτοιου είδους σκευάσματα, η ευρεία εφαρμογή τους έχει περιορισθεί εξαιτίας διαφόρων επιπλοκών, όπως είναι π.χ. νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού.

Η φλεγμονή του προστάτη και των επικουρικών αδένων δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ενοχοποιείται στην ανδρική υπογονιμότητα, η ευρεία όμως χρήση αντιβιοτικών σε τέτοιες περιπτώσεις ποτέ δεν έπεισε ότι μπορεί να είναι επαρκώς αποτελεσματική όσον αφορά τη βελτίωση των χαρακτηριστικών του σπέρματος αλλά κυρίως την επίτευξη εγκυμοσύνης (Pacey, 1995, σελ. 72).

β) Χειρουργική αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας

Η αντιμετώπιση της κισσοκήλης, είτε με σκληρυντικές μεθόδους ή ύστερα από απολίνωση των σπερματικών φλεβών, έχει τους υποστηρικτές της και τους αντίδικους. Αν και δεν υπάρχουν εκτεταμένες και καλά μεθοδευμένες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα αυτών των επεμβάσεων, η γενική άποψη που επικρατεί είναι ότι σε ένα ικανοποιητικό αριθμό ανδρών τα χαρακτηριστικά του σπέρματος εμφανίζουν σαφή βελτίωση και για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, με υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με άλλους που εμφανίζουν το ίδιο πρόβλημα αλλά δεν έχουν υποβληθεί στην αντίστοιχη χειρουργική επέμβαση. Η πεμπτουσία όμως στην υπόθεση είναι να εντοπισθούν τα συγκεκριμένα άτομα με κισσοκήλη τα οποία έχουν πράγματι πιθανότητες να ωφεληθούν από τέτοιου είδους χειρουργική επέμβαση. (Pescetto, 2000, σελ. 402). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν σοβαρού βαθμού τερατοσπερμία και άλλες μορφολογικές ανωμαλίες. Παρά την παρουσία ικανοποιητικού αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, εμφανίζουν περιορισμένες προοπτικές. Σε γενικές γραμμές η επιδιόρθωση της κισσοκήλης θα συνεχίσει να έχει τη θέση της στα πλαίσια της αντιμετώπισης της υπογονιμότητας των ζευγαριών, όσο και αν αυτή η θέση είναι αμφιλεγόμενη, με ιδιαίτερη πιθανώς έμφαση σε νέα άτομα που εμφανίζουν μεσαίου βαθμού διαταραχές του σπέρματος, όχι πολύ παρατεταμένης διάρκειας και τα οποία δεν εμφανίζουν άλλες αιτίες αναπαραγωγικής δυσχέρειας. (Internet).

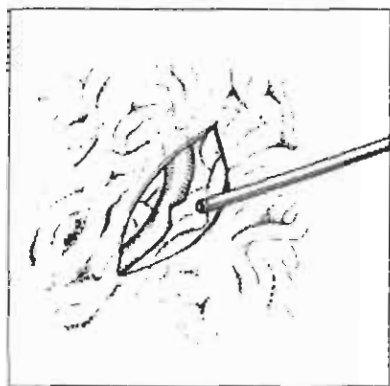
Η αποφρακτική αζωοσπερμία, όταν διαγιγνώσκεται σωστά, παραμένει μία από τις χαρακτηριστικές περιπτώσεις, στις οποίες οι μικροχειρουργικές τεχνικές έχουν πράγματι θέση. Στα χέρια πεπειραμένων χειρουργών η μικροχειρουργική αποκατάσταση του σπερματικού πόρου, ύστερα από

προηγηθείσα απολίνωσή του, μπορεί να οδηγήσει σε ποσοστά εγκυμοσύνης 50-70% . Στην τελευταία δεκαετία έχουν επιχειρηθεί άλλες ειδικές τεχνικές μικροαναστόμωσης του σπερματικού πόρου με την επιδιδυμίδα, χωρίς όμως ακόμα τα αποτελέσματα να έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Από ό,τι ήδη άρχισε να διαφαίνεται, οι πιο σημαντικές μελλοντικές εξελίξεις στην αναπαραγωγική μακροχειρουργική του άνδρα εντοπίζονται στο χώρο της υποβοηθούμενης σύλληψης και μικρογονιμοποίησης, (Dawood, 1996, σελ. 185-186).

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση, ως επιτυχής μέθοδος αντιμετώπισης ανδρικής υπογονιμότητας είχε προταθεί κατ' αρχήν από τον Cohen (1985), αν και τα αποτελέσματα τα οποία επακολούθησαν δεν δικαίωσαν τον αρχικό ενθουσιασμό. Οι ενδιαφερόμενοι θα πρέπει να πληροφορούνται ότι τα αναμενόμενα αποτελέσματα της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης σε τέτοια ζευγάρια είναι υποδεέστερα εκείνων με άλλες ενδείξεις. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη και λόγω του κόστους της, η Εξωσωματική Γονιμοποίηση θα πρέπει σε τέτοιες περιπτώσεις να χρησιμοποιείται σαν τελική εναλλακτική λύση. Επειδή όμως σε αρκετά ζευγάρια με υπογονιμότητα ανδρικής αιτιολογίας, η γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων δεν είναι εξασφαλισμένη, μερικοί πιστεύουν ότι η πρώιμη διαγνωστική προσπάθεια με Εξωσωματική Γονιμοποίηση έχει θέση. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η εντόπιση ζευγαριών με παντελή έλλειψη γονιμοποίησης, έστω και *in vitro*, αποφεύγοντας έτσι την περαιτέρω εφαρμογή διαφόρων συμβατικών μεθόδων, όπως είναι η σπερματέγχυση κ.α., που έτσι εκ των προτέρων, μπορούν να κριθούν ήδη ακατάλληλες και περιττές. (Tall, 1996, σελ. 177-178).

Τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε ζευγάρια με ανδρική υπογονιμότητα ύστερα από GIFT, υπερέχουν μάλλον εκείνων της κλασικής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, με την προϋπόθεση βέβαια ότι τουλάχιστον η μία, σάλπιγγα είναι ανατομικά και λειτουργικά ακέραια. Οι δύο αυτές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διαφορετικές περιπτώσεις ανάλογα με την αιτία που προκάλεσε το πρόβλημα της ανδρικής υπογονιμότητας. Το GIFT λ.χ. θεωρείται περισσότερο αποτελεσματικό σε περιπτώσεις με ικανοποιητικό αριθμό σπερματοζωαρίων, αλλά με επηρεασμένη την κινητικό-

τητα και τη μορφολογία των. Αντίθετα η κλασική Εξωσωματική Γονιμοποίηση μπορεί να σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε περιπτώσεις με ολιγοσπερμία μόνο και σε άνδρες με ανοσοβιολογικού τύπου υπογονιμότητα. (Bennegard, 1991, σελ. 300).



Μικροχειρουργική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων απ' την επιδιδυμίδα.

Μετά τη διατομή της υπερκείμενης περιτονίας διανοίγεται ο πόρος της επιδιδυμίδας και αναρροφάται το περιεχόμενο με τη βοήθεια καθετήρα που συνδέεται με σύριγγα 1 κ.ε. και περιέχει θρεπτικό υλικό. Επακολουθεί η προετοιμασία του σπέρματος με τη μέθοδο *mini Percoll*, με έκθεση στην πεντοξυφυλλίνη και 2-δυσυαδενοσίνη και στη συνέχεια η γονιμοποίηση των ωαρίων.

Η ενδομήτρια ομόλογη σπερματέγχυση (IVI) σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, παρά την ευρεία της εφαρμογή, έχει έντονα αμφισβητηθεί με ισχυρά επιχειρήματα τόσο από την πλευρά των οπαδών όσο και απ' την πλευρά των επικριτών της. Η παράλληλη μάλιστα διέγερση των ωθηκών με κλομιφαίνη ή γοναδοτροπίνες σε τέτοιες περιπτώσεις δεν φαίνεται να ωφελεί. Η μορφολογία και ο αριθμός των ευκίνητων σπερματοζωαρίων οπωσδήποτε διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο, (Vander, 1999, σελ. 190).

40. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ

- 40.1 Πρωτεύουσα επενδύσεις και επένδυση έργων
- 40.2 Βασικά εργαζόμενοι και προσωπικό της επένδυσης
- 40.3 Παραπομπές για επένδυση κούρα
- 40.4 Οδηγός έργων σε υποκαταστήματα
- 40.5 Οδηγός έργων σε υποκαταστήματα
- 40.6 Οδηγός έργων σε υποκαταστήματα σε κούρα σε ΟΑΕΔ/ΚΑΕΔ
- 40.7 Παραπομπές εργασιών σε ΟΑΕΔ/ΚΑΕΔ
- 40.8 Βασικά εργαζόμενοι υποκαταστήματος
- 40.9 ΟΑΕΔ/ΚΑΕΔ
- 40.10 Γενικές πληροφορίες σχετικά με εργαζόμενους
- 40.11 Υπόλοιπα εργαζόμενοι ΟΑΕΔ
- 40.12 Παραπομπές εργασιών ΟΑΕΔ
- 40.13 Παραπομπές εργασιών ΟΑΕΔ
- 40.14 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.15 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.16 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.17 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.18 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.19 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.20 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.21 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.22 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.23 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.24 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.25 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.26 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.27 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.28 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.29 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.30 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.31 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.32 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.33 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.34 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.35 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.36 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.37 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.38 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.39 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.40 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.41 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.42 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.43 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.44 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.45 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.46 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.47 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.48 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.49 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.50 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.51 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.52 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.53 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.54 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.55 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.56 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.57 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.58 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.59 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.60 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.61 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.62 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.63 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.64 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.65 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.66 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.67 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.68 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.69 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.70 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.71 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.72 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.73 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.74 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.75 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.76 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.77 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.78 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.79 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.80 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.81 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.82 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.83 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.84 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.85 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.86 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.87 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.88 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.89 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.90 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.91 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.92 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.93 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.94 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.95 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.96 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.97 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.98 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.99 Παραπομπές ΟΑΕΔ
- 40.100 Παραπομπές ΟΑΕΔ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ



Η βελτίωση της γονιμότητας των γυναικών, όπως προκύπτει απ' την ιστορία των διαφόρων κοινωνιών, ανέκαθεν απασχόλησε τον άνθρωπο που, ανάλογα με τον πολιτισμό του, κατέφυγε σε διάφορα μέσα για το σκοπό αυτό, όπως σε προσευχές, επισκέψεις σε ιερούς τόπους και θυσίες αλλά και σε μαγείες, πρακτικά κ.α. Πεπιοθήσεις που σε ποικίλο βαθμό επιβιώνουν ακόμα και σήμερα στους διάφορους λαούς, ανάλογα με το πολιτιστικό τους υπόβαθρο.

Στις τελευταίες 2-3 δεκαετίες όμως η εξάρτηση των άτεκνων ζευγαριών από τέτοιες πρακτικές έχει μειωθεί, αποτέλεσμα της καλύτερης κατανόησης της φυσιολογίας της ανθρώπινης αναπαραγωγής όπως και της διάθεσης κυρίως των διαφόρων ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων σε διάφορες συσκευασίες, με σκοπό τη βελτίωση της λειτουργίας των ωοθηκών και της αναπαραγωγικής ικανότητας των γυναικών.

Τα πρώτα εμπειρικά δεδομένα που υποστήριξαν το ρόλο της υπόφυσης στη ρύθμιση των γονάδων προήλθαν απ' τους Crow, Cushing και Homans, οι οποίοι απ' το 1909 έδειξαν ότι σε σκυλιά η υποφυσεκτομία οδήγησε σε ατροφία των γεννητικών οργάνων και σεξουαλική ανεπάρκεια. (Harper, 1996, σελ. 301-302).

Η διατύπωση όμως της αρχής των γοναδοτροπίνων έγινε αργότερα, το 1927, από δύο ανεξάρτητα εργαζόμενες ομάδες υπό τον Zondek και τους Zondek Alchem. Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν ότι η εμφύτευση του πρόσθιου λοβού, της υπόφυσης σε νεαρά ζώα προκάλεσε πρόωρη ενήβωση.

Η διαπίστωση αυτή γρήγορα οδήγησε στην ανακάλυψη τεσσάρων γοναδοτροπίνων: της FSH, LH, ICSH, hCG, και αμέσως μετά της PMSG. Η τελευταία εμφανίζει δράση παρεμφερή με το συνδυασμό FSH και LH και προερχόταν από έγκυες φοράδες.

Οι γοναδοτροπίνες αυτές χρησιμοποιήθηκαν για τα επόμενα 30 χρόνια, οπότε επακολούθησαν οι ανθρώπινες. Συγκρίνοντας τις γοναδοτροπίνες ζωϊκής και ανθρώπινης προέλευσης, διαπιστώθηκε ότι οι πρώτες, λόγω της συγκριτικά μικρότερης περιεκτικότητας σε LH (FSH:LH=70:1), σχετίστηκαν με καλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σχέση με τις ανθρώπινες (FSH:LH=11:1). Η διαπίστωση αυτή ήταν προφανώς η πρώτη που υπαινίχθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα LH ασκούν αρνητική επίδραση στην αναπαραγωγή, μία διαπίστωση που επιβεβαιώνεται όλο και περισσότερο τελευταία.

Έκτοτε οι περαιτέρω έρευνες ακολούθησαν μια πορεία που οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας της αναπαραγωγής και στην παραγωγή των ορμονών που διατίθενται σήμερα σε ευρεία κλίμακα στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, (Griffin, 1991, σελ. 407-409).

Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και ωοθυλακική διέγερση

Με τους όρους "πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας" και "ωοθυλακική διέγερση" περιγράφονται δύο διαφορετικές καταστάσεις που θα μπορούσαν να ενταχθούν στο γενικότερο όρο: "ωοθηκική διέγερση".

Συγκεκριμένα με τον όρο "πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας" εννοούμε την υποβοήθηση της ανάπτυξης, την ωρίμανση και τη ρήξη ενός ωοθυλακίου, σε ασθενείς που δεν το επιτυγχάνουν αυτόματα. Αντίθετα η "ωοθυλακική διέγερση" αφορά την παρέμβαση σε ασθενείς με φυσιολογική ωοθηκική

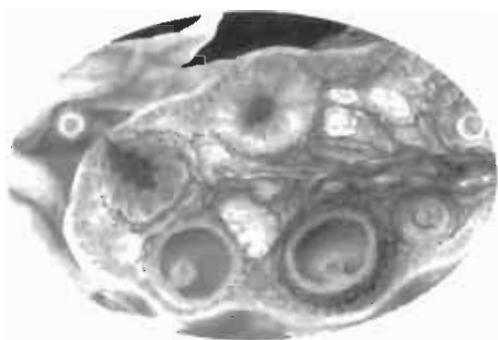
λειτουργία και αυτόματη ωοθυλακιορρηξία, με σκοπό όμως την εντατικοποίηση της και τη δημιουργία πολλαπλών ωοθυλακίων, (Internet).

Η πρώτη εγκυμοσύνη μετά από IVF προέκυψε απ' τη γονιμοποίηση ενός ωαρίου που είχε παραληφθεί από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου χωρίς ωθητική διέγερση. Είναι όμως σήμερα γενικά αποδεκτό ότι η ωθητική διέγερση, με σκοπό ακριβώς την πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ικανοποιητική λειτουργία ενός προγράμματος Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Η παραλαβή ικανού αριθμού ωαρίων παρέχει τη δυνατότητα αυξημένου αριθμού γονιμοποιημένων ωαρίων και επιλογής των καλύτερων απ' αυτά για μεταφορά, τα δε ποσοστά επιτυχίας οπωσδήποτε επηρεάζονται απ' τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων. Όσο μεγαλύτερος είναι εξάλλου ο αριθμός των πλεοναζόντων εμβρύων για κατάψυξη, αντίστοιχα αυξημένη είναι και η πιθανότητα αυτά να επιβιώνουν και να μεταφερθούν μελλοντικά σε έναν επόμενο κύκλο.

Η διέγερση βέβαια των ωοθηκών απαιτεί φαρμακολογική παρέμβαση με επιπτώσεις στην ωθητική λειτουργία, αλλά και στη λειτουργία της υπόφυσης και του ενδομήτριου, με αρνητικά ενίοτε συνεπακόλουθα τόσο για την εμφύτευση όσο και για τη μετέπειτα πορεία της εγκυμοσύνης. Τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται ποικίλλουν ευρύτατα μεταξύ των διαφόρων κέντρων και οι προσπάθειες για την ανεύρεση του πλέον αποτελεσματικού και εύχρηστου συνεχίζονται. Στόχος είναι, όπως είπαμε, η λήψη μεγάλου αριθμού ωαρίων με την εξασφάλιση συγχρόνως του ιδανικότερου ορμονικού περιβάλλοντος για εμφύτευση και για περαιτέρω διατήρηση της εγκυμοσύνης. Παράλληλα βέβαια λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή της πρόωρης ωοθυλακιορρηξίας και του συνδρόμου της υπερδιέγερσης. Το κόστος των θεραπειών αυτών, είναι ένας σημαντικός παράγοντας αν και θα ήταν προτιμότερο αυτό να αξιολογείται ανάλογα με το τελικό αποτέλεσμα. (Gleisher, 1995, σελ. 701-703).

Η βαθμιαία κατανόηση του νευροενδοκρινικού ελέγχου της ωοθυλακιορρηξίας, κάτω απ' τον έλεγχο των GnRH, αποτέλεσε τη βάση για την καθιέρωση διαφόρων διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών, που κατ' αρχήν εφαρμόστηκαν σε περιπτώσεις ανωοθυλακιορρηξίας.

Τα τελευταία χρόνια, η εμπειρία στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση Κυρίως και η συσσώρευση γνώσεων όσον αφορά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, την ωοθυλακιορρηξία και τη λειτουργία της ωχρινικής φάσης, οδήγησαν σε μία θεμελιώδη αναθεώρηση της "ορθότητας" των κλασσικών θεωριών του παρελθόντος. Η ευρεία χρήση εξωγενών γοναδοτροπινών, κιτρικής κλομφαίνης και χοριακής γοναδοτροπίνης σε συνδυασμό ή όχι με GnRH ανάλογα, προσφέρει σήμερα, με την ευκαιρία της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, μία πολύ καλή δυνατότητα εκτίμησης των αποτελεσμάτων της φαρμακολογικής διέγερσης των ωοθηκών , (Internet).



Η διαμήκης ωοθήκη πριν την ωοθυλακιορρηξία. υστέρη από διεγύση με κλιμακωτή διάτωση

Βασικές αρχές της φυσιολογίας της ωοθυλακιορρηξίας

Είναι πλέον γνωστό ότι ο εμμηνορρυσιακός κύκλος μιας φυσιολογικής γυναίκας ελέγχεται απ' τις γοναδοτροπίνες οι οποίες αντιδρούν με ειδικούς υποδοχείς των ωοθυλακίων, που έχουν προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί, προκαλώντας έτσι την ανάπτυξη και ωρίμανση των τελευταίων. Η έκλυση των γοναδοτροπινών γίνεται κατά ώσεις, με χαρακτηριστικό εύρος και συχνότητα που μεταβάλλονται στις διάφορες φάσεις του κύκλου και επηρεάζονται προφανώς απ' τις ωοθηκικές ορμόνες, οιστρογόνα και προγεστερόνη. Τα ανδρογόνα που κυκλοφορούν στο αίμα της γυναίκας δεν φαίνεται να υπόκεινται στο γοναδοτροπικό έλεγχο. Κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου επίσης εκλύεται προλακτίνη που ασκεί επιδράσεις τόσο στην ωοθήκη όσο και στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, απ' όπου εκκρίνονται οι γοναδοτροπίνες. Οι αναπαραγωγικές επίσης επιδράσεις της κατασταλτικής ουσίας της FSH, ινχιμπίνης, (κατασταλτίνης) έχουν

επιβεβαιωθεί, χρήζουν όμως περαιτέρω διευκρίνησης. (Itskovitz, 1996, σελ. 193-195).

Οι μηχανισμοί λειτουργίας των ωθηκών επηρεάζονται επιπλέον από εξωτερικά ερεθίσματα και ερεθίσματα από το ΚΝΣ, μέσω του υποθαλάμου και μιας σειράς νευρομεταβιβαζόμενων συμβάντων. Επιπρόσθετα ο άξονας υποθάλαμος - υπόφυσης επηρεάζεται απ' τις εκκρίσεις του θυρεοειδούς αδένος των επινεφριδίων.

Η ωθήκη αποτελεί το τελικό όργανο - στόχο των γοναδοτροπινών και συμβάλλει στην ολοκλήρωση του κύκλου, αποστέλλοντας ορμονικά μηνύματα στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, τροποποιώντας έτσι την έκλυση των FSH και LH. Οι νευροενδοκρινικές αλληλεπιδράσεις στο μέσο εγκέφαλο είναι προ πολλού γνωστό ότι απαιτούν την αντίδραση μεταξύ των νευρώνων. Η αντίδραση αυτή, εκτός απ' τις συνάψεις, φαίνεται ότι διεκπεραιώνεται επίσης μέσω αμινοξέων, των πεπτιδίων και των πρωτεϊνών (Vander, 1999, σελ. 169-170).

Παρακολούθηση του ωθητικού κύκλου

Σε φυσιολογικές γυναίκες λαμβάνει χώρα μια σταθερή εξέλιξη ωθυλακίων από αρχέγονα σε πρωτόγονα και γραφιανά, που τελικά υφίστανται ατρησία. Ένα όμως από αυτά, ανταποκρινόμενα στην περιεμμηνορρυσιακή αύξηση της FSH, επιβιώνει συνεχίζοντας την πορεία του στην ανάπτυξη και την ωρίμανση, τον ίδιο χρόνο που τα υπόλοιπα υφίστανται την ατρησία. Υποστηρίζεται ότι η επιλογή των ωθυλακίων για ανάπτυξη λαμβάνει χώρα στη διάρκεια ή περί το τέλος της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου. Η ατρησία αποδίδεται στη μείωση της παραγόμενης απ' την υπόφυση FSH, μια μείωση που οφείλεται στην παλίνδρομη αλληλορύθμιση απ' τα ανερχόμενα επίπεδα οιστρογόνων που προέρχονται απ' το εξελισσόμενο ωθυλάκιο. Τα υψηλά αυτά επίπεδα οιστρογόνων μέσα στο αναπτυσσόμενο κυρίαρχο ωθυλάκιο, ενδυναμώνουν την τοπική δράση της FSH και LH, επιτρέποντας έτσι την περαιτέρω ανάπτυξη του ωθυλακίου παρά τα χαμηλά πλέον επίπεδα FSH που διατίθενται. Ε-

νεργός διέγερση των ωοθυλακίων με ενδογενείς γοναδοτροπίνες ή με τη χορήγηση αντιοιστρογόνων (π.χ. κιτρικής κλομφαίνης), εξωγενών γοναδοτροπινών ή και με το συνδυασμό και των δύο, στην αρχική και μέση ωοθυλακική φάση, διασώζει ένα μέρος των ωοθυλακίων αυτών απ' την ατρησία, υποβοηθώντας έτσι την περαιτέρω ανάπτυξη και ωρίμανση των. Η με τον τρόπο αυτό όμως συνεχιζόμενη επίδραση της FSH, προκαλεί τη διέγερση νέων ομάδων άωρων ωοθυλακίων, με ευρεία διακύμανση στο μέγεθος και στην ωριμότητά των, μια εξέλιξη όχι ευνοϊκή που, όμως, δεν είναι πάντα εύκολο να αποφευχθεί. (Vander, 1999, σελ. 200-203).

Παρά το γεγονός ότι σχετικά μικρά ωοθυλάκια (διαμέτρου <math><16\text{mm}</math>) δεν αποκλείεται να αποδώσουν ωάρια ικανά προς γονιμοποίηση και κύηση, η εξασφάλιση καλής εμβρυϊκής ανάπτυξης θεωρείται περισσότερο πιθανή με ωοθυλάκια μεγαλύτερης διαμέτρου.

Κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης τα επίπεδα των οιστρογόνων αυξάνουν σταδιακά περίπου για μία εβδομάδα. Αυτό είναι αποτέλεσμα της λειτουργικής ανάπτυξης του ωοθυλακίου, που συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση του μεγέθους του, όπως διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής εξέτασης. Τα αυξανόμενα αυτά επίπεδα οιστρογόνων, είναι αποδεκτό από τους περισσότερους ότι σχετίζονται καλύτερα με τον συνολικό όγκο, παρά με τη διάμετρο των ωοθυλακίων.

Στην καθημερινή όμως πράξη η τελευταία χρησιμοποιείται συνήθως σαν μία αρκετά αξιόπιστη παράμετρος, (Internet).

Την παραπάνω αύξηση των οιστρογόνων ακολουθεί μία αιφνίδια πτώση τους η οποία συμπίπτει χρονικά με την προ - ωοθυλακιόρρηκτική αιχμιακή άνοδο της LH. Αυτό οφείλεται σε μία μεταστροφή της στεροειδογένεσης προς την παραγωγή προγεστερόνης και είναι αποτέλεσμα της ωχρινοποίησης.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με γοναδοτροπίνες, η άνοδος των οιστρογόνων είναι ελεγχόμενη και η οποιαδήποτε πτώση τους, παρά τη συνεχιζόμενη θεραπεία, αντανακλά την εξασθένηση της ωοθυλακικής λειτουργίας μάλλον παρά ωχρινοποίηση, αφού η κορύφωση της LH σε τέτοιες περιπτώσεις δεν συμβαίνει. Τέτοια πτώση των οιστρογόνων αποτελεί για πολλούς επαρκή αιτία για εγκατάλειψη του συγκεκριμένου κύκλου θεραπείας.

Αντίθετα η καλύτερη πρόγνωση παρέχεται, όταν τα οιστρογόνα συνεχίζουν να ανέρχονται μέχρι και την ημέρα μετά τη χορήγηση της χοριακής γοναδοτροπίνης. Η αύξηση αυτή των οιστρογόνων προκαλεί την αιφνίδια πρωθυλακιωρηκτική έκλυση της LH (κορύφωση), η οποία συντελείται εντός 2-3 ωρών και διαρκεί περίπου 14 ώρες. Η κορύφωση αυτή της LH συνοδεύεται από ωθυλακιωρηξία εντός 34-39 ωρών. Πρώωρη ενδογενής έκλυση της HCG ή πρώιμη εξωγενής χορήγησή της σύντομα αναστέλλει τη διαδικασία της ωθυλακικής ωρίμανσης, οδηγώντας έτσι σε ατρησία, αποτέλεσμα της υπερβολικής παραγωγής ανδρογόνων (Deech, 1996, σελ. 190-192).

Αυτό υποδηλοί τη σπουδαιότητα της ακριβούς χρονικής εντόπισης της αιχμιακής της LH ή του ακριβούς προγραμματισμού χορήγησης της hCG πριν από τη λήψη των ωαρίων, σε περιπτώσεις Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Αμέσως πριν απ' την άνοδο της LH, όπως ήδη αναφέραμε, συμβαίνει μια μεταστροφή στη στεροειδογένεση από την παραγωγή οιστρογόνων στην παραγωγή προγεστερόνης. Η τελευταία αρχίζει περίπου 12 ώρες πριν απ' την κορύφωση της LH και η διάρκειά της είναι συνήθως 12 ωρη. Μετά παρέλευση 24ώρου, ή 36 ωρών απ' την κορύφωση της LH, επακολουθεί αιφνίδια άνοδος των οιστρογόνων. Οι μεταβολές αυτές είναι χαρακτηριστικές για δυνητικά γόνιμους κύκλους.

Παρ' ότι σε αυτόματους κύκλους, λόγω των χαμηλών της επιπέδων, ο προσδιορισμός της προ - ωθυλακιωρηκτικής ανόδου της προγεστερόνης δεν είναι εύκολος, αυτό είναι εφικτό σε κύκλους μετά από διέγερση και αποτελεί ένδειξη για την παρακέντηση και λήψη των ωαρίων. Η διαπίστωση αναστολής της περαιτέρω ανόδου των οιστρογόνων (πλατώ) με σύγχρονη άνοδο της προγεστερόνης, αποτελεί για μερικούς έναν καλό δείκτη για την επιλογή του χρόνου χορήγησης της hCG. (Deech, 1996, σελ. 193 - 195).

Στην ωχρινική φάση παρατηρείται μια φτωχή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης, τα οιστρογόνα όμως αποτελούν καλύτερο προγνωστικό δείκτη για πιθανή εγκυμοσύνη. Αν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη για προγεστερονική υποστήριξη της ωχρινικής φά-

σης, κάτι πολύ αμφίβολο, αυτό οπωσδήποτε θα πρέπει να ισχύσει και για τα οιστρογόνα, αφού αυτά επηρεάζουν άμεσα το ενδομήτριο κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης, (Internet).

Ωοθηκική διέγερση με αντιοιστρογόνα

Παρά τη μακροχρόνια εμπειρία με κιτρική κλομιφαίνη (περισσότερο από 25 χρόνια) ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει σχετικά αμφιλεγόμενος. Η αντιοιστρογονική της ιδιότητα αποδίδεται στο ότι αντιδρά με οιστρογονικούς υποδοχείς στον υποθάλαμο, εξουδετερώνοντας έτσι τον αρνητικό μηχανισμό επανατροφοδότησης (feed - back) και επηρεάζοντας αντίστοιχα της έκλυση GnRH. Σε πειραματικό επίπεδο έχει επίσης διαπιστώσει ότι ασκεί άμεση δράση, τόσο στην υπόφυση όσο και στο επίπεδο των ωοθηκών.

Το ιδανικό σχήμα χορήγησής των τόσο ποσοτικά όσο και χρονικά παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Παρ' ότι η κλασική δοσολογία είναι 100-150 mg, ημερησίως για 5 ημέρες, απεδείχθη ότι αυτό μπορεί να ποικίλλει ευρύτατα, χωρίς η δράση της να βελτιώνεται υποχρεωτικά με υψηλότερες δοσολογίες, που είναι δυνατόν να επιφέρουν και αντίστροφο ακόμα αποτέλεσμα. Απ' τις βασικές μας γνώσεις πάνω στη φυσιολογία του ωοθηκικού κύκλου, η επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου συμβαίνει στις πρώτες 5-7 ημέρες του κύκλου και κατά συνέπεια η χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης νωρίς θα πρέπει να υποβοηθήσει την ενεργοποίηση πολλαπλών ωοθυλακίων.

Κλινικές μελέτες, χρησιμοποιώντας 150mg κιτρικής κλομιφαίνης για 5 διαφορετικές μέρες του κύκλου (αρχίζοντας απ' την 3^η, 4^η, 5^η, 6^η ή 7^η) έδειξαν ότι, μολονότι η πρόωρη χορήγηση του φαρμάκου συνοδεύτηκε από αντίστοιχη ενεργοποίηση των ωοθυλακίων, αυτό δε συνοδεύτηκε και από επιτυχή ανάπτυξη και ωρίμανσή των, κάτι που επιτεύχθηκε καλύτερα, όταν η έναρξη του φαρμάκου έγινε την 5^η ημέρα. Το τελευταίο συνοδεύτηκε από σημαντικά καλύτερα ποσοστά παραληφθέντων ωαρίων και εμβρύων που προέκυψαν. Η όψιμη έναρξη της θεραπείας (7^η ημέρα) σχετίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης ενός μόνο κυρίαρχου ωοθυλακίου. Αυ-

τό επιβεβαιώνει την άποψη ότι η επιλογή και η ενεργοποίηση των ωοθυλακίων συμβαίνει πράγματι νωρίς στον εμμηνορρυσιακό κύκλο (πριν την 7^η ημέρα) (Bennegard, 1991, σελ. 132-134).

Η υποστροφή των ωοθυλακίων συνέπεια πτώσης των επιπέδων της FSH, λόγω εφαρμογής της θεραπείας στις πρώτες μέρες του κύκλου (π.χ. 2^η-6^η ή 3^η-7^η), μπορεί να αποτραπεί με την συμπληρωματική χορήγηση γοναδοτροπινών αμέσως μετά τη διακοπή της κιτρικής κλομιφαίνης, πιθανώς με αλληλοκάλυψη 24 ωρών. Με την τακτική αυτή, που έχει καθιερωθεί προ πολλού, επιτυγχάνεται η συνέχιση της ωοθηκικής διέγερσης και η αποφυγή της ατρησίας των ωοθυλακίων, που είναι FSH εξαρτώμενα (Vander, 1999, σελ. 311-312).

Ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροπίνες

Η μακροχρόνια εμπειρία με τη χορήγηση της όχι δαπανηρής κιτρικής κλομιφαίνης απέδειξε ότι η χορήγησή της είναι δυνατόν να επηρεάσει τόσο την ωοθήκη όσο και το ενδομήτριο, με αρνητικές πιθανώς επιπτώσεις στο τελικό επιδιωκόμενο αποτέλεσμα. Η δράση της, όσον αφορά τα οιστρογόνα, μπορεί να είναι δράση συνέργειας ή και ανταγωνιστικής, ανάλογα με τις αρμονικές συνθήκες που επικρατούν στα όργανα στόχος.

Η χορήγηση της σχετίστηκε επίσης με ένα μεγάλο ποσοστό ανεπάρκειας ωχρού σωματίου στη συνέχεια. Η διαταραχή αυτή μπορεί να αποδοθεί σε μια κατασταλτική επίδραση στους οιστρογονικούς υποδοχείς του ενδομητρίου ή και σε διαταραχή της αιμάτωσης στη μήτρα, με άμεση επίδρασή της κατά της στεροειδογένεσης. Η μικρή έστω καθυστέρηση της ωρίμανσης του ενδομητρίου που μπορεί να προκληθεί, είναι δυνατόν να διαδραματίσει αποφασιστικό ρόλο στη διαδικασία εμφύτευσης του εμβρύου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις γονιμοποίησης *in vitro*, στις οποίες το ή τα έμβρυα μεταφέρονται στη μητριάια κοιλότητα νωρίτερα (2ή 3 ημέρες απ' τη γονιμοποίηση) απ' ότι, όταν η γονιμοποίηση συντελείται αυτόματα *in vivo* (5 μέχρι 11 ημέρες). Η μειονεκτική έναντι της HMG δράση της τεκμηριώ-

θηκε με βιοψίες του ενδομητρίου που έγιναν δύο ημέρες μετά την ωληψία.

Η χορήγηση της HMG προκαλεί αύξηση της FSH και εντονότερη διέγερση της ωθήκης σε σχέση με την κιτρική κλομιφαίνη, επιτυγχάνοντας έτσι μεγαλύτερη αύξηση των οιστρογόνων και καλύτερη ανάπτυξη των ωοθυλακίων, με μεγαλύτερο συνήθως αριθμό ωαρίων. Για τους ίδιους όμως λόγους η πιθανότητα υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι αυξημένη, (Pescetto, 2000, σελ. 302-303).

Επίσης παρατηρήθηκε ότι ο ασυγχρονισμός μεταξύ του συμπλέγματος ωοφόρου δίσκου - ακτινωτού στεφάνου στο ωάριο, μπορεί να είναι μεγαλύτερος λόγω της πλέον παρατεταμένης εδώ επίδρασης της FSH, κάτι όμως που μπορεί να προκληθεί κι από άλλα αίτια χωρίς υποχρεωτικά αυτό να αποτελεί χαρακτηριστικό της διέγερσης με HMG μόνο. Το πάχος του ενδομητρίου επίσης, υπολείπεται μετά από διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη σε σύγκριση με την HMG.

Στο παρελθόν ο συνδυασμός κιτρικής κλομιφαίνης και HMG χρησιμοποιήθηκε σε ευρεία κλίμακα σε προγράμματα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης με καλά αποτελέσματα.

Η διέγερση των ωοθηκών επίσης αποδείχθηκε αποτελεσματική με καθαρή FSH ακολουθώντας το ίδιο πρωτόκολλο, όπως και με την HMG, ή σε συνδυασμό με την τελευταία, συγχρόνως ή σε αλληλουχία.

Αναφέραμε ήδη ότι η LH διεγείρει τα κύτταρα της θήκης στην παραγωγή ανδρογόνων, η αύξηση των οποίων συσχετίστηκε με ωοθυλακική ατρησία. Υποστηρίχθηκε λοιπόν ότι η απουσία Εξωγενούς LH σε κύκλους που έχουν διεγερθεί μόνο με FSH, μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή ανδρογόνων, οδηγώντας στη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης. Το τελευταίο μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία ενός υγιέστατου ωοθυλακικού περιβάλλοντος που ευνοεί την καλύτερη ανάπτυξη των ωαρίων και του εμβρύου στη συνέχεια. Υποστηρίχθηκε μάλιστα ότι η εξωγενής LH δεν είναι απαραίτητη στη διαδικασία της ωοθυλακιογένεσης, ακόμα και σε γυναίκες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, (Internet).

Από συγκριτικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν FSH ή HMG προέκυψαν συγκεκριμένες διαφορές. Η συγκέντρωση τεστοστερόνης λ.χ.

στο ωοθυλακικό υγρό γυναικών που υποβλήθηκαν σε ωοθηκική διέγερση με HMG ήταν μεγαλύτερη, ενώ η σχέση E2 τεστοστερόνης υπερείχε στην ομάδα της καθαρής FSH. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να αξιολογηθούν ανάλογα, αν λάβουμε υπόψη την πιθανή θετική σχέση μεταξύ αυξημένων επιπέδων τεστοστερόνης και αντίστοιχης παραγωγής προγεστερόνης, κάτι που σχετίζεται με συγκριτικά μικρότερα ποσοστά σύλληψης.

Ωστόσο δεν προέκυψαν διαφορές μεταξύ HMG και FSH όσον αφορά τη λειτουργικότητα των κοκκοδών και ωχρινικών κυττάρων, όπως επίσης διαφορές στη δραστηριότητα της αρωματάσης, στην παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης και στον αριθμό των LH υποδοχέων. Ο αριθμός των ωοθυλακίων και των παραλαμβανόμενων ωαρίων, όπως επίσης και τα ποσοστά γονιμοποίησης και εμβρυομεταφοράς, δεν διαφέρουν, (Internet).

Τα σχετικά μεγαλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης που σχετίστηκαν κατ' αρχήν με την χορήγηση καθαρής FSH δεν επικυρώθηκαν από μεταγενέστερες και περισσότερο εκτεταμένες μελέτες. Αντίθετα η κινητική του μεταβολισμού της LH με τη σχετικά βραχεία ημιπερίοδο ζωής της, υποδεικνύει ότι το LH στοιχείο της HMG διαδραματίζει μικρό πράγματι ρόλο στην ωοθυλακική διέγερση σε κύκλους IVF και για το λόγο αυτό από μόνο του δεν προκαλεί ωχρινοποίηση. Προκύπτει λοιπόν ότι η σκοπιμότητα της αφαίρεσης του τμήματος LH από την HMG, με σκοπό την παραγωγή της πλέον δαπανηρής καθαρής FSH, (rFSH) χρήζει περαιτέρω αιτιολόγησης, παρά τις περί του αντίθετου επίμονες απόψεις, (Robertson, 1994, σελ. 217-219).

Ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροπίνες σε συνδυασμό με GnRH - ανάλογα. Ο ρόλος της LH.

Η αυξημένη εφαρμογή τελευταία των ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων, όπως της κιτρικής κλομφαίνης και των γοναδοτροπινών σε προγράμματα IVF ή άλλες παρεμφερείς θεραπείες, έδειξε ότι η ωοθυλακιόγνεση είναι ανεπαρκής στο 15-20% των περιπτώσεων, παρά το γεγονός ότι η ενδοκρινική γενικά λειτουργία των γυναικών αυτών είναι προφανώς "φυσιολο-

γική". Μια από τις βασικές αιτίες που ενοχοποιήθηκε γι' αυτό είναι η αυξημένη παραγωγή ωχρινότροπου ορμόνης (LH), η οποία διεγείροντας τα κύτταρα της θήκης αυξάνει την παραγωγή ανδρογόνων που ασκούν κατασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Μια άλλη αιτία μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών είναι η πρόωρη αιχμιακή άνοδος της LH (LH surge), η οποία αναστέλλει την περαιτέρω ανάπτυξη των ωοθυλακίων, πριν αυτά φθάσουν τη διάμετρο των 15 χιλ. Το αρνητικό αυτό γεγονός αναφέρεται σε μία συχνότητα περίπου 30% των κύκλων με HMG και 40% των κύκλων με κιτρική κλομιφαίνη. (Salat, 1995, σελ. 217-218).

Φαίνεται λοιπόν ότι τα επίπεδα της LH κατά τη διάρκεια των ημερών που προηγούνται της χορήγησης της hCG και της ωοληψίας επηρεάζουν άμεσα το αποτέλεσμα της θεραπείας. Ωάρια από κύκλους με αυξημένα επίπεδα LH εμφανίζουν χαμηλή γονιμοποιητική ικανότητα και τα έμβρυα που θα προκύψουν έχουν πολύ μικρότερες πιθανότητες να εμφυτευθούν. Στην ποικιλομορφία αυτή εξ άλλου της ωοθηκικής ανταπόκρισης στις γοναδοτροπίνες, είναι σαφές ότι συμμετέχει ουσιαστικά και η υποφυσιοθαλαμική λειτουργία. Αυξημένα βασικά επίπεδα LH, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με πολυκυστικές ωοθήκες ή που είναι αποτέλεσμα θετικού προ τα αυξημένα επίπεδα, E2, feed-back μηχανισμού - ιδιαίτερα όταν αυτό συμβαίνει σε ακατάλληλες φάσεις ανάπτυξης των ωοθυλακίων - συνεπάγονται καταλυτικές επιπτώσεις στην ποιότητα των ωαρίων, προκαλώντας πρόωρη ωχρινοποίηση. (Καραγιάννης, 1996, σελ. 262-263).

Οι δύο αυτές καταστάσεις, αν και διαφορετικές μεταξύ των, ασκούν την ίδια βιολογική δράση, δηλαδή πρόωρη ωχρινοποιητική επίδραση με άμεσες αρνητικές επιπτώσεις στη βιωσιμότητα των ωαρίων. Ο διαχωρισμός των συχνά είναι δυσχερής αφού όχι σπάνια, περιπτώσεις που έχουν χαρακτηριστεί ως ασθενείς με υψηλά βασικά επίπεδα LH, δεν είναι παρά ασθενείς με αμβλυνοθείσα την αιχμιακή της άνοδο που φυσιολογικά συμβαίνει πριν απ' την ωοθυλακιορρημία ύστερα από ωοθηκική διέγερση. (Καραγιάννης, 1996, σελ. 172).

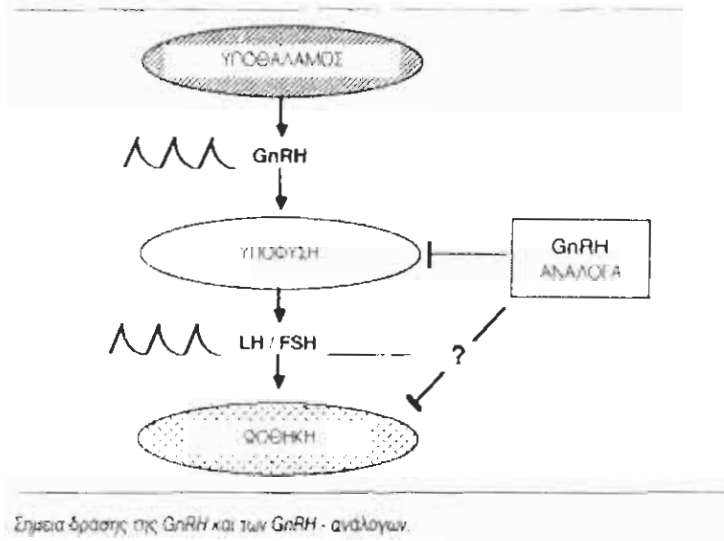
Όποια όμως και αν είναι η αιτία των υψηλών επιπέδων της LH, η ανάπτυξη και η ωρίμανση των ωοθυλακίων είναι ομαλότερη χωρίς την πα-

ρεμβολή της κι αυτό είναι το σκεπτικό που οδήγησε με ιδιαίτερο ενθουσιασμό στην εφαρμογή, των GnRH ανάλογων (GnRH-A) με θετικά αποτελέσματα (Internet).

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι σημαντικά καλύτερα και τα ποσοστά αποβολών μικρότερα σε ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, σε σύγκριση με υπεργοναδοτροπικές καταστάσεις, όπως στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (αυξημένη LH). Τέτοιου είδους διαπιστώσεις ώθησαν στην επινόηση μεθόδων φαρμακευτικής και αναστρέψιμης υπογοναδοτροπικής κατάστασης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπείες με IVF ή σε άλλες μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης. Η πρόκληση έτσι παροδική "φαρμακευτικής υποφυσεκτομής (ή φαρμακευτικής "εμμηνόπαυσης") μπορεί να συμβάλλει στον καλύτερο συγχρονισμό της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, να περιορίσει την ευρεία διακύμανση ανταπόκρισης στην ωοθηκική διέγερση μεταξύ των διαφόρων ασθενών και να αποτρέψει την εκδήλωση αρνητικών συμβάντων, όπως η πρόωρη ωχρινοποίηση και η πρόωμη ωοθυλακιορρηξία. Στην περίπτωση της πρόωμης ωχρινοποίησης η πρόωρη παραγωγή προγεστερόνης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ωρίμανση του ενδομητρίου, οδηγώντας σε ασυγχρονισμό σε σχέση με τον ωοθηκικό κύκλο. Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί εντατικά τα GnRH- ανάλογα στα τελευταία χρόνια. Η πρόκληση "φαρμακευτικής υποφυσεκτομής" την οποία προκαλούν, έχει ως σκοπό την αποφυγή της ανεξέλεγκτης παρεμβολής των ενδογενών γοναδοτροπινών και του ασυγχρονισμού του άξονα υπόφυσης - ωοθήκης, που συνεπάγεται αρνητική επίδραση στην ομαλή και σύγχρονη ανάπτυξη των ωοθυλακίων (Yonich, 1995, σελ. 392-393).

Μετά την ανακάλυψη της δομής της GnRH, περισσότερα από 2000 ανάλογά της έχουν παρασκευασθεί. Εκτός απ' την υπόφυση, όπου αυτά κυρίως δρουν τελευταία έχει διαπιστωθεί και Εξωυποφυσιακή δράση, η οποία ασκεί άμεση επίδραση κυρίως στην ωοθήκη, πιθανώς όμως και αλλού. Η φυσιολογική GnRH αντιδρά με τους αντίστοιχους υποδοχείς και ενεργοποιεί μια σειρά άλλων αντιδράσεων που οδηγούν στην κατά ώσεις απελευθέρωση των FSH και LH. Η παρατεταμένη χορήγηση GnRH ανάλογων προκαλεί κατ' αρχήν αναβάθμιση του αριθμού των GnRH υποδο-

χέων με παράλληλη αύξηση των γοναδοτροπινών. Λόγω της μεγαλύτερης συγγένειάς των προς τους GnRH υποδοχείς, η δράση των ανάλογων είναι 100-200 φορές ισχυρότερης εκείνης της φυσικής GnRH. Στη συνέχεια όμως η υποβάθμιση του αριθμού και της ευαισθησίας των ομόλογων υποδοχέων οδηγεί στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης (Mukherjee, 1991).



Τελικό αποτέλεσμα είναι η καταστολή των FSH και LH και ιδιαίτερα η καταστολή της βιολογικής των δράσης, η οποία οδηγεί σε μία κατάσταση υποοιστρογοναιμίας, λόγω καταστολής της ωοθυλακικής ωρίμανσης, (παροδικό φαρμακευτικό κλιμακτήριο).

Υπάρχουν δύο βασικά πρωτόκολλα χορήγησης των GnRH ανάλογων, καθένα απ' τα οποία στηρίζεται σε μία από τις δύο διαδοχικές δράσεις τους: Το αποκαλούμενο "βραχύ πρωτόκολλο" στηρίζεται στην αρχική διεγερτική επίδραση που εκδηλώνεται αμέσως μετά τη χορήγησή των, ενώ το "παρατεταμένο πρωτόκολλο" στηρίζεται στη δευτερογενή κατασταλτική επίδραση που επακολουθεί. Εκτός απ' τα δύο αυτά πρωτόκολλα υπάρχει και το "υπερβραχύ", στο οποίο τα ανάλογα χορηγούνται μόνο στις πρώτες τρεις ημέρες της διέγερσης. Στις περιπτώσεις που η καταστολή εφαρμόζεται για περισσότερο από 2-3 εβδομάδες, όπως λ.χ. σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης, θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί κατ' αντιστοιχία ο όρος "ultra - long", (Internet).

Πρωτόκολλα εφαρμογής των GnRH ανάλογων

Στο παρατεταμένο πρωτόκολλο η χορήγηση GnRH ανάλογου αρχίζει στην ωχρινική φάση του προηγούμενου κύκλου - συνήθως την 21^η ημέρα - πριν δηλαδή αρχίσει η διέγερση με γοναδοτροπίνες. Κύριος σκοπός είναι η καταστολή της LH πριν ή στην αρχή του κύκλου θεραπείας. Εναλλακτική μορφή του παρατεταμένου πρωτόκολλου είναι η έναρξη του GnRH ανάλογου την πρώτη ημέρα του κύκλου, έως ότου επιτευχθεί πλήρης απευαισθητοποίηση (καταστολή) της υπόφυσης (συνήθης διάρκεια θεραπείας 10-20 ημέρες).

Βασική προϋπόθεση για την έναρξη θεραπείας με γοναδοτροπίνες και στις δύο περιπτώσεις, είναι η επιβεβαίωση της καταστολής της υπόφυσης (καταστολή επιπέδων LH και E2) . Με σκοπό την πρόληψη της πρόωμης ανόδου της LH η χορήγηση του ανάλογου, έστω και σε μικρότερη δοσολογία, είναι σκόπιμο να συνεχίζεται μέχρι την ημέρα χορήγησης της hCG. Επειδή τα GnRH-ανάλογα επιβραδύνουν σχετικά την ανταπόκριση στη γοναδοτροπική διέγερση, η τελευταία παρατείνεται συνήθως κατά 2-3 ημέρες.

Στο βραχύ πρωτόκολλο η άμεση διεγερτική επίδραση του GnRH ανάλογου ενεργεί σαν εναρκτήριο ερέθισμα για την "στρατολόγηση" των ωοθυλακίων, η οποία θα συνεχιστεί περαιτέρω με την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπίνων. Η χορήγηση και των δύο αρχίζει την 1^η ή 2^η ημέρα του κύκλου και είναι διάρκειας περίπου 12 ημερών, έως ότου αποφασισθεί η χορήγηση της hCG. (Vander, 1999, σελ. 213-214).

Η αξιοποίηση της αρχικής διεγερτικής επίδρασης των GnRH ανάλογων στο βραχύ πρωτόκολλο, τείνει να μειώσει τις απαιτούμενες ποσότητες HMG και FSH. Στην περίπτωση του παρατεταμένου πρωτοκόλλου η πρόληψη της ανόδου της LH στην ωοθυλακική φάση καθιστά, μέχρι ενός σημείου, περιττούς τους προσδιορισμούς της, όσο και της προγεστερόνης, αποφεύγοντας έτσι το σχετικό κόστος.

Στους κύκλους με παρατεταμένο πρωτόκολλο πιθανολογείται ότι η ινβίνο ωρίμανση των ωαρίων μπορεί να παραταθεί κάπως περισσότερο απ' τις συνήθεις 32-36 ώρες που παρεμβάλλονται μεταξύ της χορήγησης της hCG και της ωοληψίας. Έτσι διευκολύνεται η διάσπαση των κυττάρων του ωοφόρου δίσκου και όπως έχει διαπιστωθεί, αυξάνουν τα ποσοστά γονιμοποίησης και διαίρεσης των ωαρίων, (Saner, 1995, σελ. 133-134).

Όσον αφορά την ωχρινική φάση, αυτή μπορεί να βραχυνθεί μετά τη χορήγηση GnRH ανάλογων, γι' αυτό και κάποιο είδος υποστήριξης με hCG ή προγεστερόνη θεωρείται απαραίτητη.

Τόσο στο βραχύ όσο και στο παρατεταμένο πρωτόκολλο η αντίδραση της ωθήκης ελέγχεται με επαναλαμβανόμενους προσδιορισμούς των επιπέδων E2 και υπερηχογραφικές εξετάσεις, για να καθοριστούν οι ποσότητες των γοναδοτροπινών που θα απαιτηθούν. Στην περίπτωση του παρατεταμένου πρωτοκόλλου αυτό κρίνεται λιγότερο απαραίτητο

Μετά το 1986 σειρά μελετών κατέδειξε την υπεροχή των αποτελεσμάτων μετά την προσθήκη GnRH ανάλογων σε σχέση με τα κλασικά πρωτόκολλα διέγερσης. Ο αριθμός των παραληφθέντων ωαρίων, τα ποσοστά γονιμοποίησης και διαίρεσής των, όπως και τα τελικά ποσοστά εγκυμοσύνης, υπήρξαν σημαντικά καλύτερα τόσο με το παρατεταμένο όσο και με το βραχύ πρωτόκολλο, με υπεροχή του πρώτου.

Η εφαρμογή των GnRH ανάλογων είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ιδιαίτερα στην κατηγορία των ασθενών με "φτωχή ανταπόκριση" στα κλασικά πρωτόκολλα διέγερσης και τα οποία σχετιζόταν με υψηλά ποσοστά ακύρωσης των κύκλων θεραπείας (Internet).

Κύριες αιτίες ακύρωσης των κύκλων θεραπείας για Εξωσωματική Γονιμοποίηση

- I. Ανεπαρκής ανταπόκριση (παντελής έλλειψη ωοθυλακίων ή εμφάνιση ενός ή το πολύ δύο, με βραδεία, υπολειπόμενη ή και μηδαμινή αύξηση των οιστρογόνων).
- II. Υπερβολική ανταπόκριση (πρώρη ανάπτυξη πολύ μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων και υψηλά επίπεδα E2 όπου η χορήγηση hCG μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση).
- III. Ωοθυλακική ατρησία (πτώση των οιστρογόνων σ' οποιοδήποτε στάδιο διέγερσης, είτε λόγω υπολειπόμενης ωοθηκικής ανταπόκρισης ή λόγω πρώρης απόδοσης της LH).
- IV. Πρώιμη έκλυση LH (με αναστολή της περαιτέρω ωρίμανσης των ωοθυλακίων

Η χορήγηση GnRH ανάλογων δυνητικά είναι ικανή να αποτρέψει όλες τις περιπτώσεις ακύρωσης των κύκλων, που οφείλονται στην άνοδο της LH, όχι όμως όταν αυτές οφείλονται σε ωθηκική ανεπάρκεια. Γι' αυτό ο προσδιορισμός των επιπέδων της FSH στην αρχή του κύκλου πριν από οποιαδήποτε διέγερση, είναι καλός διαφοροδιαγνωστικός δείκτης για το διαχωρισμό περιπτώσεων με "φτωχή ανταπόκριση" προκειμένου να διευκρινισθεί, εάν αυτό οφείλεται σε ωθηκική ανεπάρκεια ή σε ακατάλληλη φαρμακευτική διέγερση. Σημειωτέον ότι στα χρόνια που προηγούνται της εμμηνόπαυσης, τα επίπεδα FSH ανέρχονται σταθερά. Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της FSH τόσο μεγαλύτερες είναι οι απαιτήσεις σε hMG, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή διέγερση σε τέτοιες περιπτώσεις "οριακής εμμηνόπαυσης". Μια άλλη κατηγορία γυναικών με φτωχή ανταπόκριση στα κλασικά πρωτόκολλα (κιτρική κλομιφαίνη με ή χωρίς γοναδοτροπίνες) είναι οι γυναίκες προχωρημένης ηλικίας (>38 ετών). Αν και οι απαιτήσεις των γυναικών αυτών σε γοναδοτροπίνες είναι αυξημένες, ανταποκρίνονται θετικά στη συνδυασμένη θεραπεία με GnRH ανάλογα.

Ασθενείς επίσης με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCO) είναι γενικά αποδεκτό ότι ανταποκρίνονται καλύτερα στη συνδυασμένη θεραπεία με GnRH ανάλογα με παρατεταμένο πρωτόκολλο), επειδή, όπως είναι γνωστό, εμφανίζουν υψηλά βασικά επίπεδα LH και συχνά πρόωρη αιχμιακή άνοδό της. Η θέση όμως των ανάλογων στην κατηγορία αυτή των ασθενών έχει αμφισβητηθεί από άλλους, οι οποίοι παρατήρησαν ότι συμπαραομαρτούντα προβλήματα, όπως ο βαθμός πολύ - ωθυλακιογενεσίας, η δημιουργία κύστεων και η υπερδιέγερση των ωθηκών, δεν αποτρέπονται παρ' όλα αυτά. Στις πολυκυστικές ωθήκες, επειδή η διαταραχή είναι ενδο - ωθηκική, η υπερδιέγερση και τα λοιπά προβλήματα τείνουν να εκδηλώνονται εξίσου η περισσότερο συχνά, εκτός αν τα GnRH ανάλογα συνδυασθούν με χαμηλές δόσεις γοναδοτροπινών, (Vandromme, 1995, σελ. 139-141).

Η μακροχρόνια χρήση GnRH ανάλογων, π.χ. για τρεις μήνες, διαπιστώθηκε ότι μπορεί να βελτιώσει το ορμονικό προφίλ ασθενών με PCO, μειώνοντας τη σχέση LH/FSH και τα επίπεδα τεστοστερόνης, όπως επίσης και την τάση υπερβολικής ανόδου των οιστρογόνων, που συχνά εκ-

δηλώνεται στη συνέχεια με τη χορήγηση των γοναδοτροπινών που ακολουθεί. Με τη μακροχρόνια αυτή καταστολή της ωοθήκης παρέχεται η ευκαιρία "επούλωσης" της απ' την πολλαπλή ωοθυλακική ατρησία (ωοθηκική επούλωση). Το ίδιο δεν συμβαίνει βέβαια και σε περιπτώσεις ωοθηκών με ανεπαρκή λειτουργία και υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών, (περιεμμηνοπαυσιακές) και οι οποίες παραμένουν ανθεκτικές στην οποιαδήποτε ωοθηκική διέγερση. Η προσπάθεια καταστολής των ενδογενών γοναδοτροπινών σ' αυτές τις περιπτώσεις, όπως και σε περιπτώσεις με πλήρη και εγκατεστημένη ωοθηκική ανεπάρκεια, δεν είναι δυνατόν βέβαια να ρυθμίσει τη διαταραχή.

Ανάλογα ενεργητικά αποτελέσματα, ύστερα από παρατεταμένη καταστολή με GnRH ανάλογα (1-3 μήνες), έχουν επίσης ανακοινωθεί και σε περιπτώσεις ασθενών με ενδομητρίωση. (Alexander, 1995, σελ. 161-163).

Ένδειξη για GnRH - ανάλογα είναι εύκολα κατανοητό ότι δεν υφίσταται σε περιπτώσεις υποθαλαμικής ή υποφυσιακής ανεπάρκειας, αφού σ' αυτές τις περιπτώσεις άνοδος της LH δεν είναι δυνατόν να συμβεί, (Yonich, 1995, σελ. 127).

GnRH ανταγωνιστές

Ο μηχανισμός δράσης των GnRH - ανταγωνιστών (cetorelix SB-75) είναι εντελώς διαφορετικός από εκείνων των αγωνιστών των. Αντί της καταστολής που συμβαίνει στους δευτέρους, οι GnRH-ανταγωνιστές δρουν καταλαμβάνοντας τους GnRH-υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των γοναδοτροπικών κυττάρων. Δεν προκαλούν το φαινόμενο της "έξαρσης" και είναι σε θέση εντός βώρου να καταστείλουν την LH.

Η εφαρμογή των GnRH - ανταγωνιστών στα διάφορα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ανοίγει νέες προοπτικές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με προηγούμενο ιστορικό πρόωρης ανόδου της LH. Τα ποσοστά γονιμοποίησης και η μορφολογία των εμβρύων που έχουν επιτευχθεί, ήδη κρίνονται ικανοποιητικά.

Αν και η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης στις μέχρι τώρα αρχικές μελέτες εφαρμόζεται και εδώ, όπως και με τα GnRH - ανάλογα, η αναγκαιό-

τητά της δεν έχει αποδειχθεί. Η χορήγηση των GnRH - ανταγωνιστών αρχίζει συνήθως την 7^η έως 9^η ημέρα του κύκλου, μέχρι την ημέρα χορήγησης της hCG. (Internet).

Νεώτερα σκευάσματα γοναδοτροπινών

Γοναδοτροπικά σκευάσματα με υπεροχή της FSH

Για τη διέγερση των ωοθηκών γενικά και ιδιαίτερα στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκαν σκευάσματα που εμπεριέχουν κυρίως HMG (ανθρώπινες εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες). Η κλασική HMG περιλαμβάνει αμφότερες τις γοναδοτροπίνες FSH και LH σε μία αναλογία 1:1 και με αντίστοιχη βιολογική δράση in vivo.

Στην παραγωγική όμως φάση ενός φυσιολογικού εμμηνορυσιακού κύκλου, τα επίπεδα της FSH είναι συγκριτικά υψηλότερα της LH. Πράγματι, όπως προέκυψε απ' τα πειραματικά δεδομένα των τελευταίων ετών και επιβεβαιώνεται απ' την καθημερινή κλινική εφαρμογή, μικρές ή ελάχιστες ποσότητες LH είναι απαραίτητες, όπως ήδη αναφέραμε, για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, περιορίζοντας έτσι ή καθιστώντας περιττή την εξωγενή χορήγησή της. Η ενδογενώς παραγόμενη LH φαίνεται ότι είναι ικανή να διεγείρει τα κύτταρα της θήκης για επαρκή στεροειδογένεση. Ακόμα και σε κύκλους που προηγείται καταστολή της υπόφυσης με GnRH ανάλογα, η εξάλειψη της ενδογενούς LH δεν είναι παντελής, όπως συχνά διαπιστώνεται στην καθ' ημέρα πράξη κυρίως σε κύκλους IVF. Υψηλά μάλιστα επίπεδα LH, όπως επανειλημμένα έχει διευκρινισθεί, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τις πολυκυστικές ωοθήκες, ασκούν αρνητική επίδραση. Υπερδιεγείρουν τα κύτταρα της θήκης και οδηγούν στην υπερπαραγωγή ανδρογόνων τα οποία με τη σειρά των ασκούν τοξική επίδραση τόσο στα κοκκώδη κύτταρα του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου, όσο και στο ίδιο το ωάριο, προκαλώντας συχνά ατρησία.

Για το σκοπό αυτό, πέρα από τη χρησιμοποίηση των GnRH ανάλογων που αποσκοπούν στην καταστολή της ενδογενούς LH, κατεβλήθη προσπάθεια μείωσης του κλάσματος της που εμπεριέχεται στις εξωγενώς χο-

ρηγούμενες γοναδοτροπίνες ή και παντελούς εξάλειψής της. Λαμβάνοντας υπόψη το θεωρητικό αυτό πλεονέκτημα απ' τη μείωση των επιπέδων της LH, διατέθηκε και χρησιμοποιείται πρόσφατα ειδική συσκευασία με αναλογία FSH και LH = 3:1. Η νέα αυτή συσκευασία, σε συνδυασμό ή όχι με GnRH ανάλογα, απεδείχθη αποτελεσματική και χρήσιμη στην ωοθηκική διέγερση, τουλάχιστον σε γυναίκες με φυσιολογικό ορμονικό τύπο.

Η υπεροχή όμως της νέας αυτής συσκευασίας έναντι άλλων χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης. Ο αντίλογος στα πλεονεκτήματα απ' την καταστολή της LH είναι ότι η εξωγενής προσθήκη συγκεκριμένων ποσοτήτων της, πιθανώς σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων, υψηλότερα ποσοστά γονιμοποίησης και καλύτερη ποιότητα εμβρύων (Internet).

Αντίθετα η συχνότητα υπερδιέγερσης των ωοθηκών και τα ποσοστά αποβολών, υποστηρίχθηκε ότι είναι μικρότερα ύστερα από χρήση γοναδοτροπινών που εμπεριέχουν FSH σε μεγαλύτερη αναλογία απ' την LH (Yovich, 1995, σελ. 142).

Μετά το 1985 η καθαρή FSH (Metrodin) χρησιμοποιείται από μόνη της ή σε συνδυασμό με hMG, με σκοπό την πολυωοθυλακιογενεσία σε περιπτώσεις Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και άλλες μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης.

Σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες το Metrodin προορίζεται κυρίως για ασθενείς με υποθαλαμική δυσλειτουργία της υπόφυσης, όπως στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπογονιμότητας που ανήκουν στην κατηγορία II, σύμφωνα με τον ΠΟΥ και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται, όπως είναι γνωστό, από υψηλά επίπεδα LH και ανδρογόνων, υπερτρίχωση και παχυσαρκία. Θεωρητικά τουλάχιστον, το Metrodin μπορεί να ανατρέψει την παθολογική σχέση LH : FSH στις περιπτώσεις αυτές, επιτρέποντας έτσι τη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων.

Στη συνέχεια το Metrodin χρησιμοποιήθηκε ακόμα και σε συνδυασμό με GnRH ανάλογα, παρά την αρχική θεωρητική αντίληψη ότι ύστερα από καταστολή της υπόφυσης η παρουσία τόσο της FSH όσο και της LH είναι απαραίτητη. Η ανακοίνωση όμως της πρώτης εγκυμοσύνης ύστερα από

συνδυασμό GnRH ανάλογων και καθαρής FSH (Metrodin) και οι άλλες συγκριτικές μελέτες που επακολούθησαν, έδειξαν ότι η καθαρή FSH (χωρίς LH) είναι εξίσου αποτελεσματική, όπως και η hMG.

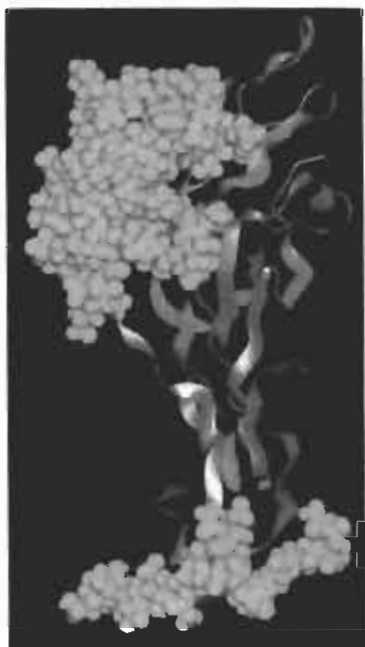
Προφανώς, ακόμα και σε κύκλους στους οποίους η υπόφυση έχει απευαισθητοποιηθεί προηγουμένως με GnRH ανάλογα, η ενδογενής έκλυση LH είναι επαρκής, ώστε να μην απαιτείται η συγχορήγησή της ταυτόχρονα με την FSH. Παράλληλα βέβαια επιβεβαιώθηκε έτσι ο κυρίαρχος ρόλος της FSH στην ωρίμανση των ωοθυλακίων. Πιθανώς οι μόνες εξαιρέσεις, όπου η εξωγενής χορήγηση LH κρίνεται απαραίτητη, σε ασθενείς με υποθαλαμικό υπογοναδισμό και συγκεκριμένα περιορίζεται σε ασθενείς με καταστροφικές βλάβες στον υποθάλαμο ή την υπόφυση ή σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποθαλαμική ανεπάρκεια, όπως π.χ. στο σύνδρομο kallman.(Tall , 1996, σελ. 182-183).

Σήμερα, σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, είναι πλέον σαφές ότι οι ελάχιστες ποσότητες LH που απαιτούνται για την πλήρη ενεργοποίηση της FSH, ενδυναμώνονται απ' την επίδραση παρακρινικών παραγόντων, ιδιαίτερα της ινχιμπίνης (κατασταλτίνη) και των αυξητικών παραγόντων της ινσουλίνης. Οι παρακρινικοί αυτοί παράγοντες προέρχονται απ' τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδος και εξαρτώνται από την επίδραση της FSH μόνο.

Υπάρχουν εξ' άλλου σαφείς θεωρητικές και κλινικές ενδείξεις για την ανάγκη ελαχιστοποίησης της έκθεσης των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων τόσο στην ενδογενή όσο και στην εξωγενή LH. Όπως αναφέρθηκε ήδη, παρατεταμένη έκθεση την LH σχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά γονιμοποίησης. Αυτό σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων απ' τα ωοθυλάκια ασθενών με πολυκυστικές ωοθήκες, ίσως αποτελεί την αιτία των αυξημένων αποβολών που παρατηρούνται σε ασθενείς της κατηγορίας αυτής, (Internet).

Υψηλής καθαρότητας FSH

Τα κλασικά σκευάσματα hMG και FSH εμπεριέχουν μεγάλες ποσότητες πρωτεϊνών των ούρων συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων, ειδικών ανοσοποιητικών σφαιρινών και ενζύμων.



Τρισδιάστατη απεικόνιση της FSH.

Οι υπο-ομάδες α και β εμφανίζονται πράσινες και μπλε αντίστοιχα, ενώ οι γλυκοζυλιωμένες ρίζες πορτοκαλί.

Παρ' ότι θεωρητικά είναι πιθανό ότι μερικές απ' αυτές τις πρωτεΐνες μπορεί να εμφανίζουν συνεργιστική με την FSH δράση, στην κλινική πράξη έχει ήδη αποδειχθεί η αποτελεσματική ωθητική διέγερση χρησιμοποιώντας υψηλής καθαρότητας FSH και ανασυνδυσασμένη FSH.

Η υψηλής καθαρότητας FSH, απαλλαγμένη απ' την πρόσμιξη των άλλων πρωτεϊνών μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, επιτυγχάνοντας έτσι μεγαλύτερη κλινική ευελιξία και αποδεκτικότητα εκ μέρους των ασθενών, με μικρότερο κίνδυνο τοπικής αντίδρασης. (Luciano, 1990, σελ. 242-243).

Η βιολογική δραστικότητα της απλής Metrodin είναι σαφώς υποδεέστερη της Metrodin HP. Η πρώτη παραλαμβάνεται ύστερα από απομάκρυνση της LH απ' το μίγμα της hMG, χρησιμοποιώντας πολυκλωνικά αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί έναντι της hCG. Αντίθετα η παραγωγή της υψηλής καθαρότητας FSH (Metrodin HP) απαιτεί την παραλαβή της FSH με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων και την απομάκρυνση των μη FSH - πρωτεϊνών, με μια διαδικασία υψηλής απόδοσης υγρής χρωματογραφίας (HPLC).

Στην περίπτωση της ανασυνδυσασμένης FSH η ακολουθία των αμινοξέων στις υποομάδες α και β είναι όπως ακριβώς και στη φυσική FSH. Η

βιολογική της δραστικότητα υπερβαίνει τις 10000 IUFSH/mg πρωτεΐνης και επιτρέπει την υποδόρια χορήγησή της (άρθρο , 1991, σελ 11-13) .

Ανασυνδυσασμένη FSH (rec-FSH)

Η in vitro παρασκευή της rFSH (rec FSH), ύστερα από γενετική Παρέμβαση σε κύτταρα θηλαστικών , διαθέτει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα έναντι της φυσικής FSH που απομονώνεται απ' τα ούρα των μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών όπως:

1. Μεγαλύτερη ομοιογένεια στις διαδοχικά παραγόμενες ποσότητες.
2. Υψηλή καθαρότητα, που επιτρέπει καλύτερο ποιοτικό έλεγχο και υποδόρια χορήγηση από την ίδια την ασθενή.
3. Παντελή έλλειψη LH.
4. Δυνατότητα παραγωγής νέων σκευασμάτων με διαφοροποιημένα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (Luciano, 1990, σελ. 211-212).

Η ανασυνδυσασμένη r FSH φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη φυσική FSH.

Η ανασυνδυσασμένη FSH, παρ' ότι στερείται παντελώς του κλάσματος της LH, αποδεικνύεται ικανή να επιτύχει φυσιολογική διέγερση των ωοθυλακίων και στεροειδογένεση, ακόμα και ύστερα από καταστολή της υπόφυσης με GnRH ανάλογα. Προφανώς οι εξαιρετικά ελάχιστες ποσότητες LH, που συνεχίζουν όλα αυτά να παράγονται , επαρκούν. Σε παντελή όμως έλλειψη υποφυσιακής δραστηριότητας, όπως προέκυψε από υποφυσεκτομηθέντα πειραματόζωα, η rec FSH είναι και πάλι ικανή να επιτύχει φυσιολογική διέγερση των ωοθυλακίων, όχι όμως και στεροειδογένεση. Η τελευταία έτσι αποδεικνύεται ότι είναι LH - εξαρτώμενη , έστω και σε πολύ ελάχιστο βαθμό. Είναι ωστόσο ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι τα περιφερικά λεμφοκύτταρα είναι σε θέση πιθανώς να συνθέτουν ποσότητες LH, (Vander, 1990, σελ. 312-313).

Πρωτόκολλα χορήγησης της FSH.

Όταν επιχειρείται η διέγερση πολλαπλών ωοθυλακίων, όπως λ.χ. στην εξωσωματική Γονιμοποίηση, τα κλασικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν τη χορήγηση μιας σταθερής ή αυξανόμενης δοσολογίας. Συνήθως χορηγείται μία συγκεκριμένη δόση FSH με ή χωρίς GnRH ανάλογα, (π.χ. 3 amps των 75 IU φυσικής ή ανασυνδυασμένης FSH) για 6-7 ημέρες, η οποία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική ανταπόκριση (step-up protocol). Με τη μέθοδο αυτή παραλαμβάνεται ικανοποιητικός αριθμός ωαρίων αλλά ποικίλης ωριμότητας. Αντίθετα αρχίζοντας με υψηλές δόσεις στην αρχή του κύκλου, (π.χ. 6 amps των 75 IU την 1^η ημέρα, 4 amps τη 2^η ημέρα και από δύο μέχρι και την 6^η (step-down protocol), επιτυγχάνεται καλύτερη στρατολόγηση των ωοθυλακίων στην αρχή του κύκλου, με ή χωρίς GnRH - ανάλογα και η πορεία των επιπέδων FSH μιμείται ακριβέστερα την αντίστοιχη πορεία σε ένα φυσιολογικό κύκλο. Το δεύτερο αυτό πρωτόκολλο μπορεί να αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικό, αν και στην κλινική πράξη κάτι τέτοιο δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το δοσολογικό σχήμα βέβαια διαφέρει στις περιπτώσεις αντιμετώπισης περιπτώσεων ανωοθυλακιορρηξίας. Το σύνηθες σχήμα συνίσταται στη χορήγηση μιας σταθερής δόσης FSH (75-150 IU ημερησίως) για 3-5 ημέρες προσαρμόζοντας την στη συνέχεια ανάλογα με την ωοθηκική και πάλι ανταπόκριση. Επί του παρόντος δύο διαφορετικά σχήματα τελούν υπό δοκιμασία. Στο ένα, επονομαζόμενο, " χρόνιο χαμηλής δοσολογίας πρωτόκολλο", χορηγείται μικρή δόση (37,5 -75 IU, FSH ημερησίως), η αναπροσαρμογή της οποίας δεν επιτρέπεται για 7-14 ημέρες και δεν θα πρέπει εκάστοτε να υπερβαίνει τις 37,5 IU.

Στο δεύτερο πρωτόκολλο καταβάλλεται προσπάθεια καλύτερης απομύμησης των μεταβολών της FSH ενός φυσιολογικού κύκλου, χορηγώντας κατιούσα δοσολογία (step - down protocol) (Internet).

Ανασυνδυασμένη LH (*rec LH*)

Πέραν της FSH, η τεχνολογία ανασυνδυασμού του DNA οδήγησε στη Παρασκευή άλλων αμιγών γοναδοτροπινών, όπως της LH, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για την ανάπτυξη νέων βελτιωμένων πιθανώς στρατηγικών, για την υποβοήθηση της ωθηκικής λειτουργίας σε υπογόνιμα ζευγάρια. Κατά πόσο η επιπρόσθετη χορήγηση καθαρής LH, σε περιπτώσεις διέγερσης των ωθηκών με καθαρή FSH αποτελεί πλεονέκτημα, παραμένει να αποδειχθεί κι αυτό, πιθανώς, να σχετίζεται με το βαθμό καταστολής της υπόφυσης με GnRH ανάλογα.

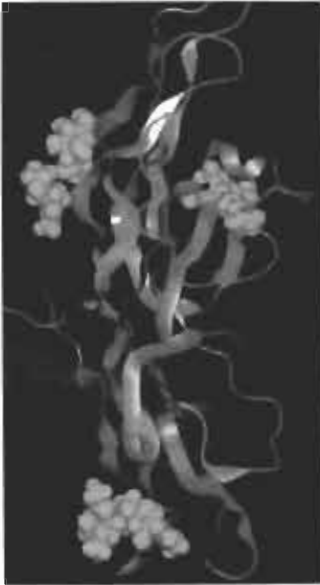
Η καθαρή LH θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμη, σε περιπτώσεις που επιχειρείται η ανάπτυξη ενός μόνο ωθυλακίου ή αυτόματη σύλληψη. Μετά τη δημιουργία ενός ώριμου ωθυλακίου (προ-ωθυλακιόρρηκτικού) ύστερα από χορήγηση καθαρής FSH, αυτή θα μπορούσε να διακοπεί συνεχίζοντας την ήπια διέγερση με LH.

Αυτό θα μπορούσε αφενός μεν να υποβοηθήσει την τελική ωρίμανση του προωθυλακιόρρηκτικού αυτού ωθυλακίου, αφ' ετέρου δε να αναστείλει την περαιτέρω ανάπτυξη των υπόλοιπων ανώριμων ωθυλακίων (ατρησία), μία ανάπτυξη που πιθανότατα θα επακολουθούσε, εάν συνεχίζονταν η χορήγηση της FSH.

Και πάλι βέβαια θα πρέπει να τονισθεί ότι, δοθείσης της ωθηκικής δυσλειτουργίας παρουσία υψηλών επιπέδων LH, είναι ουσιαστικό να αποφεύγονται οι υψηλές δόσεις οι οποίες καταστέλλουν μάλλον παρά προωθούν την ανάπτυξη των προωθυλακιόρρηκτικών ωθυλακίων.

Η παραγωγή και η διάθεση σκευάσματος ανασυνδυασμένης LH (*rec-LH*) είναι ήδη γεγονός (*LH adi- serono*) και πρόσφατα έχει ανακοινωθεί η πρώτη εγκυμοσύνη σε συνδυασμό με *rec-FSH* σε ασθενή με σύνδρομο *kallman*. Σε αντίστοιχη μελέτη, επί ασθενών με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, η ομάδα του *Loumaye* έδειξε τη χρησιμότητα και αποτελεσματικότητα της *rec-LH* σε διάφορες δοσολογίες. Η δοσολογία των 75 IU *rec-LH* (υποδορίως) φαίνεται επαρκής στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. (*Yovich*, 1995, σελ. 90-92).

Ανασυνδυασμένη hCG



Κρυσταλλική δομή της hCG. Απεικόνιση του πρωτεϊνικού σκελετού της κρυσταλλικής δομής της hCG. Οι υπο-ομάδες α και β εμφανίζονται πράσινες και μπλε αντίστοιχα. Με μωβ αποδίδονται οι επιπροσθίτες γλυκοζυλιωμένες ρίζες.

Τέλος, στα τελευταία χρόνια, μεγάλη πρόοδος έχει σημειωθεί στην καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ δομής και λειτουργίας της hCG, αν και απομένουν πολλά ακόμα να διευκρινισθούν όσον αφορά τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παραγωγή των διαφόρων μοριακών τύπων. Η ανασυνδυασμένη hCG κυκλοφόρησε μόλις πρόσφατα. Η φαρμακοκινητική της φαίνεται παρεμφερής με την hCG των ούρων και δεν προέκυψε σαφής διαφορά μεταξύ ενδομυϊκής, ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης. Οι αρχικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν την ευεργετική της επίδραση και στη στεροειδογένεση των ανδρών, αυξάνοντας την τεστοστερόνη και την ινχιμπίνη. (Internet).

Συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλία των μεθόδων ωοθηκικής διέγερσης μεταξύ των διαφόρων κέντρων, προκύπτει ότι δεν υπάρχει κοινά αποδεκτό και ιδανικό σχήμα διέγερσης των ωοθηκών για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή για τη διέγερση πολλαπλών ωοθυλακίων (πολυωοθυλακιογενεσία) σε προγράμματα IVF ή σε άλλες μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης. Η χρήση συνδυασμένης θεραπείας με GnRH - ανάλογα και γοναδοτροπίνες, αποτελεί μια πιο πρόσφατη εξέλιξη στη διέγερση των ωοθηκών, χωρίς την πιθανή παρεμβολή του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης. Ήδη έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα της θεραπείας αυτής για τη διέγερση των ωοθυλακίων, επιβεβαιώνοντας συγχρόνως τις επιπτώσεις που μπορεί να προκληθούν απ' τις παθολογικές διακυμάνσεις της LH. Αποτέλεσμα υπήρξε η σταθερά αυξανόμενη χρήση των ανάλογων στα τελευταία χρόνια, με λιγότερο ή περισσότερο ενθουσιασμό μεταξύ των διαφόρων κέ-

ντρων. Οπωσδήποτε το σχετικά υψηλό κόστος θεραπείας με GnRH - ανάλογα δεν μπορεί να παραβλεφθεί, αν και σαν αντίλογος θα μπορούσαν να προταθούν οι μειωμένες απαιτήσεις παρακολούθησης του κύκλου και η μείωση του αριθμού ακύρωσης των κύκλων θεραπείας.

Παρά το γεγονός ότι η με GnRH - ανάλογα συνδυασμένη θεραπεία σε αρκετά κέντρα γίνεται μόνον επιλεκτικά, όπως σε ασθενείς με φτωχή ανταπόκριση στην κιτρική κλομιφαίνη και τις γοναδοτροπίνες και σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η κυριαρχούσα τάση είναι ότι η χρήση τους θα επεκταθεί σταδιακά σε όλο και περισσότερες κατηγορίες ασθενών, αφού άλλες λιγότερο και άλλες περισσότερο, φαίνεται να ωφελούνται απ' το είδος αυτό της συνδυασμένης θεραπείας (Internet).

Ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα και καρκίνος της ωοθήκης

Το 1992 η ομάδα της Whittmore ανακοίνωσε ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών, στηριζόμενη σε μετά - ανάλυση 12 μελετών που είχαν ανακοινωθεί μεταξύ 1956-1986. Άτοκες γυναίκες συγκεκριμένα που έκαναν χρήση ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων, εμφανίζουν σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, 27 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών. Παρά τα αρκετά τρωτά σημεία της, η ανακοίνωση αυτή της Whittmore, η οποία αμφισβητήθηκε, προσέλαβε ευρεία δημοσιότητα και προβλημάτισε αρκετά, τόσο τον ιατρικό κόσμο όσο και το, για θέματα αναπαραγωγής, ενδιαφερόμενο κοινό.

Βέβαια πολύ πιο πριν ο Fathalla (1971) ήταν ο πρώτος που υπαινιχθηκε πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας και καρκίνου της ωοθήκης. Έκτοτε έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για την αιτιολογία του καρκίνου της ωοθήκης, όπως η υπόθεση της ωοθυλακιορρηξίας και η υπόθεση των γοναδοτροπινών. Στην πρώτη υποστηρίζεται ότι η διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας προκαλεί ένα είδος τραύματος στο ωοθηκικό επιθήλιο ή μιτωτική διέγερσή του, που αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου. Συγκεκριμένα τα επιθηλιακά κύτταρα στην επιφάνεια της ωοθήκης, πολλαπλασιάζονται ταχύτητα για να καλύψουν την εκτε-

θειμένη τραυματική επιφάνεια που δημιουργείται κάθε φορά μετά την ωοθυλακιορρηξία. Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι η διαρκής έκθεση του επιθηλίου σε υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών διεγείρει την διαφοροποίηση των κυττάρων της ωοθήκης, οδηγώντας σε καρκίνο. Αυτό πιθανώς ενισχύεται από το γεγονός ότι η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου συμβαίνει περί τα 60, δηλαδή 10-15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, οπότε και εγκαθίστανται τα υψηλά επίπεδα των γοναδοτροπινών.

Επίσης έχει προταθεί η θεωρία των επιθηλιακών εγκλειστων σύμφωνα με την οποία, κατά τη διάρκεια πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας, επιθηλιακά στοιχεία της ωοθήκης εγκλωβίζονται στο στρώμα υπό μορφή κύστεων και στη συνέχεια, κάτω από την επίδραση των υψηλής στάθμης οιστρογόνων, εξαλλάσσονται σε καρκίνο.

Η αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας αντίθετα, λόγω εγκυμοσύνης λ.χ. και γαλακτοτροφίας ή με τη λήψη αντισυλληπτικού χαπιού, είναι αποδεκτό ότι ασκεί προστατευτική επίδραση. Αυτό επιτυγχάνεται είτε λόγω διακοπής των προαναφερθέντων "τραυματισμών" από την ωοθυλακιορρηξία ή λόγω καταστολής των επιπέδων των γοναδοτροπινών. Επομένως, εάν τα επιθηλιακά κύτταρα της ωοθήκης πολλαπλασιάζονται κατά τη διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας και εάν αυτό, μέσω της μιτωτικής δραστηριότητας, αυξάνει την πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής, τότε τα ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα, αφού προκαλούν πολλαπλή ωοθυλακιορρηξία θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης του ωοθηκικού καρκίνου. Επειδή όμως μέχρι το πρόσφατο παρελθόν, η εμπειρία από τη χρήση ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων ήταν περιορισμένη, οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες που υποστήριξαν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ των φαρμάκων αυτών και του καρκίνου των ωοθηκών διαθέτουν περιορισμένο κύρος όσον αφορά την αξιολόγηση τους. Η χρησιμότητά τους για την εκτίμηση αυτής της συσχέτισης θεωρείται ελάχιστη, κυρίως εξαιτίας της έλλειψης συγκριτικών ομάδων.

Μια άλλη αδυναμία, όσον αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων από εκείνες τις μελέτες που υποδεικνύουν τέτοια θετική συσχέτιση, είναι η έλλειψη πληροφοριών για τον τύπο, τη δοσολογία και τη διάρκεια χορήγησης των ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων.

Η υπογονιμότητα εξάλλου των γυναικών και πιθανώς η αρχική παθολογική αιτία που την προκάλεσε , ορμονική ή ατομική, μπορεί να ευθύνεται η ίδια για τα αυξημένα αυτά ποσοστά και όχι τα φάρμακα που απαιτήθηκαν στη συνέχεια.

Ένας άλλος παράγων επίσης, που θα πρέπει να συνυπολογισθεί, είναι η μεγαλύτερη ευχέρεια διάγνωσης σιωπηρών μορφών της πάθησης σε γυναίκες που διερευνώνται για υπογονιμότητα, εξαιτίας της οποίας συχνά υποβάλλονται σε λαπαροσκόπηση, λαπαροτομία ή άλλες εξετάσεις και γενικά σε αυξημένη συγκριτικά ιατρική παρακολούθηση. (Pescetto, 2000, σελ. 127-129).

Η γνωστή επίσης ευεργετική επίδραση της κύησης, της γαλακτοφορίας και της ορμονικής αντισύλληψης , δεν φαίνεται να έχει ανσλογική συσχέτιση. Έχει διαπιστωθεί ότι η πρώτη κυοφορία μειώνει τα ποσοστά καρκίνου των ωοθηκών, αυτά όμως δεν επηρεάζονται αντίστοιχα απ' τις επόμενες κύσεις. Το ίδιο ισχύει και για την αρμονική αντισύλληψη, η διάρκεια της οποίας δε φαίνεται να επιφέρει αναλογική μείωση της νόσου , όπως θα περίμενε κανείς εάν αυτό εξαρτιόταν απ' τον αριθμό των ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων σ' αυτές τις καταστάσεις. Πιθανότατα άλλοι βιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην προστατευτική αυτή επίδραση της κυοφορίας και της αρμονικής αντισύλληψης και όχι ο αριθμός των ωοθυλακιορρηξιών, που αποφεύγονται.

Όσον αφορά τις άτοκες γυναίκες, έχει υποστηριχθεί ότι διαθέτουν ιδιόζουσα γοναδική προδιάθεση που είναι υπεύθυνη τόσο για την ανάπτυξη καρκίνου όσο και υπογονιμότητας.

Γυναίκες εξάλλου με σύνδρομο Stern Leventhal με μεγάλες περιόδους ανωοθυλακιορρηξίας, εμφανίζουν καλοήθης ή κακοήθεις ωοθηκικούς όγκους σε ένα ποσοστό 5-15%, κι αυτό συχνά πριν υποβληθούν σε θεραπεία με ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα.

Συμπερασματικά επομένως, στις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα, έστω και αν ακόμα εμφανίζουν καρκίνο των ωοθηκών συχνότερα , δε σημαίνει υποχρεωτικά ότι τα φάρμακα αυτά αποτελούν τη γενεσιουργό αιτία.

Μέχρι στιγμής η διαπίστωση της ομάδας Whittomore και άλλων παρεμφερών μελετών, δεν αποτελεί παρά μια κλινική και όχι επιστημονική παρατήρηση.

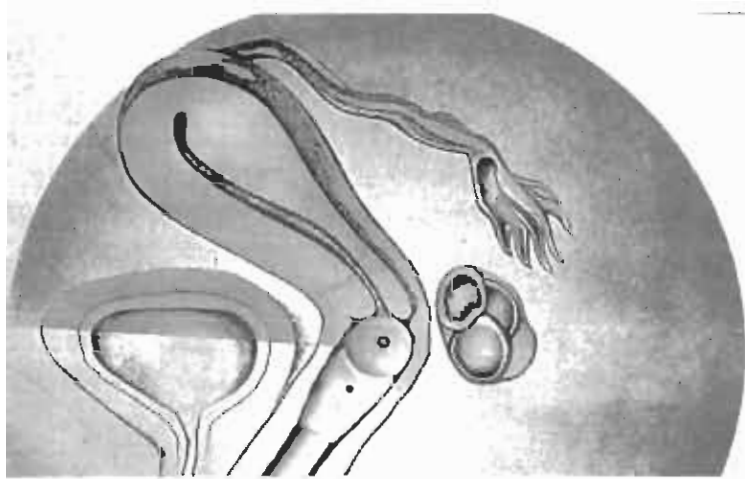
Η συχνότητα της πάθησης επίσης δεν φαίνεται να επηρεάσθηκε αντίστοιχα με τη δραματική αύξηση χορήγησης αυτών των φαρμάκων στα τελευταία 25 χρόνια. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί με βεβαιότητα ότι η διέγερση των ωοθηκών δεν μπορεί να ενεργοποιήσει τουλάχιστον μερικούς τύπους ωοθηκικού καρκίνου. Εν όψει του σχετικά υψηλού κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών σε υπογόνιμες γυναίκες (άτοκες και σχετικά μεγαλύτερης ηλικίας) και του μεγάλου αριθμού γυναικών που προσέρχονται γενικά για υποβοήθηση αναπαραγωγής, η ανάγκη για προσεκτικότερη παρακολούθηση είναι εμφανής. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με προσεκτική κλινική εκτίμηση και υπερηχογραφικό έλεγχο, χρησιμοποιώντας επίσης και τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους που διατίθενται, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μέχρι σήμερα οπωσδήποτε δεν έχει τεκμηριωθεί οποιασδήποτε σχέση μεταξύ ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων και καρκίνων των ωοθηκών.

Η περαιτέρω διερεύνηση αναμφίβολα είναι απόλυτα δικαιολογημένη, έχοντας ως στόχο την εντόπιση κάποιας πιθανολογούμενης τέτοιας σχέσης αφενός, αλλά και την τεκμηριωμένη απάλειψη τυχόν ψευδοθετικής συσχέτισης και βλαπτικής προκατάληψης. Η στενή επομένως παρακολούθηση των γυναικών που υποβάλλονται σε ωοθηκική διέγερση, κρίνεται σκόπιμη. Εκτός από τους βιοχημικούς δείκτες, η κολπική και περισσότερο η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία, συμβάλλουν σημαντικά. (Itskovitz, 1996, σελ. 155-157).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 50

- 50 ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΤΗΣ
ΜΑΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΟΡΓΑΝΩΣΗ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
- 51 Οργανική επιστήμη της
απόδοσης της
52 Οργανική
53 Οργανική
54 Οργανική
55 Οργανική
56 Οργανική
57 Οργανική
58 Οργανική
59 Οργανική
60 Οργανική
61 Οργανική
62 Οργανική
63 Οργανική
64 Οργανική
65 Οργανική



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο**ΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΩΘΟΥΛΑΚΙΩΝ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΩΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ**

Έχει ήδη αναφερθεί ότι μετά από IVF-ET ή GIFT η συχνότητα εμφύτευσης αυξάνει παράλληλα με τον αριθμό των εμβρύων ή ωαρίων που μεταφέρονται στη μήτρα ή στη σάλπιγγα αντίστοιχα. Τα θεραπευτικά όμως πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση πολλαπλών ωοθυλακίων (πολυωοθυλακιογενεσία) είναι δυνατόν να διαταράξουν την ενδοκρινολογία και τη σύγχρονη ανάπτυξη των. Αυτό υποδηλώνει τη σπουδαιότητα των συχνών ορμονικών προσδιορισμών κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης ή και μετά, σε συνδυασμό με συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο. Ακόμα και σε κύκλους με απευαισθητοποίηση της υπόφυσης, ύστερα από χορήγηση GnRH ανάλογων, ενός βαθμού αρμονική παρακολούθηση είναι απαραίτητη, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου για σύνδρομο ωοθηκικής υπερδιέγερσης τουλάχιστον.

Παρά το γεγονός ότι η πρώτη επιτυχής προσπάθεια Εξωσωματικής Γονιμοποίησης προήλθε από φυσιολογικό κύκλο χωρίς διέγερση, η συντριπτική πλειοψηφία των IVF προγραμμάτων στηρίζεται σε κύκλους μετά

από διέγερση των ωοθηκών , χρησιμοποιώντας ποικιλία θεραπευτικών σχημάτων που αποσκοπούν:

- i) στη διέγερση και σχετικά σύγχρονη ανάπτυξη μιας ομάδας ωοθυλακίων
- ii) στη συλλογή πολλαπλών ώριμων ωαρίων, ικανών να γονιμοποιηθούν να διαιρεθούν και να εξελιχθούν σε μία βιώσιμη εγκυμοσύνη.
- iii) στην επίτευξη ενός ενδομήτριου κατάλληλου για εμφύτευση και διατήρηση της εγκυμοσύνης.
- iv) στην ελαχιστοποίηση του ποσοστού ακυρούμενων κύκλων, λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης των ωοθηκών.
- v) στον καλύτερο δυνατό συνδυασμό κόστους και τελικού αποτελέσματος.

Σε ένα φυσιολογικό κύκλο η ανάπτυξη των ωοθυλακίων μέχρι την εμφάνιση του άντρου διαρκεί περίπου 85 ημέρες και δεν φαίνεται να εξαρτάται από τις γοναδοτροπίνες. Η επιλογή των ωοθυλακίων που προορίζονται για περαιτέρω ανάπτυξη πιστεύεται σήμερα ότι γίνεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ωχρινική φάση του προηγηθέντος εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η υποστροφή του ωχρού σωματίου του κύκλου αυτού οδηγεί στην πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κι αυτό μέσω του μηχανισμού αρνητικής επανατροφοδότησης , όπως είναι γνωστό στη διέγερση της παραγωγής της FSH. Όταν η τελευταία υπερβεί το όριο διέγερσης του ενζυμικού συστήματος της αρωματάσης στα κοκκώδη κύτταρα, επακολουθεί ανάπτυξη επιλεγμένων, μέγεθος άνω των 4 χιλ. ωοθυλακίων. (Vander, 1999, σελ. 139-140).

Η αυξημένη παραγωγή των οιστρογόνων , της ιχνημπίνης και άλλων παραγόντων από το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο, καταστέλλει, την έκλυση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση, κι αυτό κατά συνέπεια την ανάπτυξη των μικρών δευτερογενών ωοθυλακίων που , ελλείψει FSH διέγερσης υφίστανται ατρησία.

Το ίδιο όμως δεν συμβαίνει και με το κυρίαρχο ευμέγεθες ωοθυλάκιο, το οποίο παρά την καταστολή αυτή των γοναδοτροπινών συνεχίζει να α-

ναπτύσσεται, επειδή όμως αναφέρθηκε ήδη, η υψηλή συγκέντρωση των οιστρογόνων υποβοηθεί σημαντικά την τοπική δράση των FSH και LH, παρά την ανεπαρκή των πλέον παρουσία, σύμφωνα τουλάχιστον με τη θεμελιώδη θεωρία των " δύο κυτάρων - δύο γοναδοτροπινών" περί στεροειδογενέσεως.

Η χορήγηση ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων, ενεργοποιώντας την ανάπτυξη των κοκκοδών κυτάρων, επιτρέπει τη "στρατολόγηση" και την περαιτέρω επιβίωση και άλλων, σχετικά ευμεγέθων ωοθυλακίων, πέραν του ενός κυρίαρχου, όταν αυτά βρίσκονται ακόμα στα αρχικά στάδια της ατρησίας των.

Παρά την επίτευξη όμως της διέγερσης και ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων η διέγερση των ωοθηκών με κιτρική κλομιφαίνη και γοναδοτροπίνες είναι δυνατόν να επηρεάσει αρνητικά την ενδοκρινολογία τόσο του ίδιου του ωοθυλακίου όσο και τη σύγχρονη ωρίμανση και υποδεκτικότητα του ενδομητρίου, όπως ήδη αναφέραμε.

Η φυσιολογική ή μη ανταπόκριση των ωοθυλακίων στη διέγερση αυτή μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες μεθόδους. Η υπερηχογραφία κατά κανόνα χρησιμεύει για τον προσδιορισμό του αριθμού, του μεγέθους και της θέσης των ωοθυλακίων μέσα στην ωοθήκη, όπως επίσης και για την εκτίμηση των ανάλογων μεταβολών του ενδομητρίου. Η συγκέντρωση των οιστρογόνων εξάλλου τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα, αντανακλούν το ενδοκρινικό "μικροπεριβάλλον" στα διεγερθέντα ωοθυλάκια.

Επιπρόσθετα, η παρακολούθηση των μεταβολών του κολπικού επιθηλίου, της τραχηλικής βλέννας και των επιπέδων προγεστερόνης και LH στο αίμα, μπορεί να συμβάλλουν επίσης στην εκτίμηση της ομαλής ή μη ανταπόκρισης των ωοθυλακίων. (Itskovitz, 1996, σελ. 83-85).

Ορμονική - παρακολούθηση της ωοθηκικής διέγερσης

Η κατάλληλη επιλογή του χρόνου ωοληψίας στα προγράμματα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είναι περισσότερο κριτικής σημασίας, παρά η χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Παρά το γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά της ωοθυλακιογενεσίας έχουν μελετηθεί με λεπτομέρεια τόσο φυσικά όσο και

ενδοκρινολογικά, δεν είναι πάντα εύκολο να προκαθοριστεί με βεβαιότητα ότι το ωάριο που θα παραληφθεί από ένα φαινομενικά "ώριμο ωοθυλάκιο" θα είναι αντίστοιχα ώριμο.

Το ωοθυλάκιο μετά το σχηματισμό του άντρου (διάμετρος 1-2 χιλ), εμφανίζει μια προϊούσα ανταπόκριση στα αυξανόμενα επίπεδα των γοναδοτροπινών και ιδίως της FSH. Η παρακολούθηση όμως της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε IVF προγράμματα δε στηρίζεται στον προσδιορισμό των γοναδοτροπινών, αλλά μάλλον στο αποτέλεσμα της επίδρασής των σ' αυτά. Αυτό εκφράζεται κυρίως με τα οιστρογόνα και αργότερα με την προγεστερόνη η οποία επηρεάζεται απ' την έκκριση της LH. Τα επίπεδα της τελευταίας είναι επίσης καθοριστικής σημασίας.

Οιστρογόνα

Η ταχεία ανάπτυξη των ωοθυλακίων που επιτυγχάνεται εντός 4-5 ημερών, τόσο σε φυσιολογικού όσο και σε κύκλους μετά από διέγερση, συνεπάγεται έντονες μεταβολές στη στεροειδογένεση οι οποίες αντανακλώνται στα περιφεριακά επίπεδα των οιστρογόνων κατά συνέπεια η ημερήσια παρακολούθηση των, τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στα ούρα, έχει ιδιαίτερη σημασία στην εκτίμηση της ενδοκρινικής ανταπόκρισης των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων. Η παρακολούθηση αυτή έχει απλοποιηθεί με την εφαρμογή μεθόδων ταχείας καταμέτρησης. Τα επίπεδα των οιστρογόνων καθορίζουν επίσης σημαντικά την απαιτούμενη εκάστοτε δοσολογία των γοναδοτροπινών, στην προσπάθεια εξειδανίκευσης της ωοθηκικής διέγερσης.

Η διαπίστωση σχετικά υψηλής στάθμης οιστρογόνων (>100pg/ml) στην αρχή του κύκλου, υποδεικνύει την ύπαρξη ενδογενούς διέγερσης ήδη σε εξέλιξη και αποτελεί ένδειξη για ακύρωση του κύκλου. Σε αντίθετη περίπτωση, η περαιτέρω φαρμακευτική διέγερση είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε ασύγχρονη ανάπτυξη των ωοθυλακίων.

Η ανταπόκριση των διαφόρων γυναικών στο ίδιο θεραπευτικό σχήμα διέγερσης ποικίλλει ευρύτατα, τα ίδια όμως άτομα εμφανίζουν σχετική ομοιομορφία σε επαναληπτικούς κύκλους.

Ακραία επίπεδα οιστρογόνων, πολύ, χαμηλά ή πολύ υψηλά σχετίζονται συχνά με wάρια χαμηλής γονιμοποιητικής ικανότητας ή και με αποτυχία στην ανεύρεσή των.

Σε ασθενείς με χαμηλής ανταπόκριση, η αύξηση της HMG μετά την 8^η μέρα του κύκλου, συχνά οδηγεί στην ανάπτυξη μικρών ωοθυλακίων με μικρές πιθανότητες γονιμοποίησης. Συνέχιση της διέγερσης με χαμηλής δοσολογίας HMG ή FSH, μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχέστερη διέγερση σε τέτοιες περιπτώσεις. (Salat, 1995, σελ. 70-72).

Αν και η παραγωγή των οιστρογόνων θεωρείται ο καλύτερος έμμεσος δείκτης ωρίμανσης των ωοθυλακίων, η αξιολόγησή των είναι ορθή μόνο αν συσχετισθεί με τον αριθμό των αναπτυσσομένων ωοθυλακίων, μια συσχέτιση όμως που διαταράσσεται σε ποικίλο βαθμό, λόγω της συχνά ασύγχρονης ανάπτυξης των. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν κατά συνέπεια ότι, λόγω των αιφνίδιων διακυμάνσεων των οιστρογόνων, η απόλυτη στάθμη τους δεν είναι τόσο σημαντικός δείκτης επικείμενης ωοθυλακιορρηξίας ή ανάπτυξης των ωοθυλακίων, όσο το plateau που αυτά εμφανίζουν πριν από την αιχμιακή άνοδο της LH. Η σταθερή άνοδος των οιστρογόνων καθ' όλη τη διάρκεια της διέγερσης, μέχρι και την ημέρα μετά τη χορήγηση της hCG, θεωρείται ως η πλέον ευνοϊκή πορεία και σχετίζεται με τα μεγαλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης. Αντίθετα η πτώση των οιστρογόνων, πριν από τη χορήγηση της hCG, αποδίδεται στην αρχόμενη ωχρινοποίηση ή ατρησία μερικών τουλάχιστον απ' τα εξελισσόμενα ωοθυλακία, συνήθως των μεγαλύτερων, κάτω απ' την επίδραση της οριακής LH. Πολυσπερμία είναι συχνά το συνεπακόλουθο. Πτώση των οιστρογόνων την ημέρα χορήγησης της hCG ή την αμέσως επόμενη σχετίζεται επίσης με χαμηλά ποσοστά γονιμοποίησης και διαίρεσης των ωαρίων. Αυτό είναι χαρακτηριστικό σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας και ιδιαίτερα σε περιεμμηνόπαυσιακές και συνήθως συνδυάζεται με χαμηλή γενικά στάθμη οιστρογόνων και σχετικά αυξημένα βασικά επίπεδα FSH στην αρχή του κύκλου. (Άρθρο, 1991, σελ. 11-13).

Αντίθετα γυναίκες που απαντούν με την ανάπτυξη ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων (>15), εμφανίζουν χαρακτηριστικά μια αυξημένη σχέση στις βασικές τιμές LH:FSH. Στις γυναίκες αυτές είναι εύλογο ότι ι-

διαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην αξιολόγηση των οιστρογόνων, λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των υπαρχόντων ωοθυλακίων, με σκοπό βέβαια την ορθότερη εκτίμηση της ωριμότητας των ωαρίων.

Η απουσία αξιολόγησης ανόδου των οιστρογόνων, μετά τουλάχιστον 5 ήμερη διέγερση με HMG, αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας, κάτι που ισχύει επίσης σε περιπτώσεις μείωσής των στην τελική φάση διέγερσης, όπως ήδη αναφέραμε. Η διαπίστωση εξάλλου πολύ υψηλών επιπέδων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου ωοθηκικής υπερδιέγερσης.

Πρόσφατα ιδιαίτερη προσοχή έχει αποδοθεί στη συγκέντρωση των οιστρογόνων στην ωχρινική φάση και ιδιαίτερα μεταξύ ωοληψίας και εμφύτευσης. Η διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες ή και η πρόωρη χορήγηση της hCG, μπορεί να διαταράξει την ευνοϊκή σχέση προγεστερόνης οιστρογόνων σε βάρος της πρώτης, μειώνοντας έτσι την υποδεκτικότητα του ενδομήτριου για εμφύτευση. Το αντίθετο ισχύει στην όψιμη ωχρινική φάση, όπου η άνοδος των οιστρογόνων ευνοεί τη λειτουργία της νεαρής τροφοβλάστης που εκδηλώνεται με την εμφάνιση της HCG στο περιφερικό αίμα ή στα ούρα (Internet).

Προγεστερόνη

Μια άλλη παράμετρος χρήσιμη για την παρακολούθηση της παραγωγικής φάσης κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα. Η άνοδός των μπορεί να είναι ενδεικτική επικείμενης ωοθυλακιόρρηξιας. Γι' αυτό και σε ορισμένα κέντρα η άνοδος αυτή χρησιμεύει για το χρονικό προγραμματισμό της ωοληψίας. Η διαπίστωση εξ' άλλου σχετικά υψηλών επιπέδων προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης ενός κύκλου ύστερα από διέγερση, καταδεικνύουν μάλλον πρόωμη ωχρινοποίηση χωρίς ωοθυλακιόρρηξια ή και επίμονο ωχρό σωματίο (κύστη). Οι προοπτικές σε τέτοιες περιπτώσεις είναι πενιχρές και οι κύκλοι αυτοί μάλλον πρέπει να εγκαταλείπονται. Η ποιότητα των ωαρίων είναι ιδιαίτερα φτωχή και οι επιπτώσεις στην ανάπτυξη του ενδομητρίου αρνητικές. Μετά από διέγερση λόγω της ανάπτυξης πολ-

λαπλών ωοθυλακίων, τα επίπεδα προγεστερόνης στην εκκριτική φάση είναι κατά πολύ αυξημένα σε σχέση με τους φυσιολογικούς κύκλους και οπωσδήποτε σχετίζονται με τον αριθμό των ωοθυλακίων. (Harper, 1996, σελ. 88-89).

Η συγκέντρωση προγεστερόνης στο αίμα εξικνείται στη μέγιστη στάθμη περί 4η-6η ημέρα μετά την ωοθυλακιόρρηξία στους κύκλους αυτούς. Ο τρόπος διακύμανσής των δεν διαφέρει από τους φυσιολογικούς κύκλους. Παρά τα υψηλά επίπεδα προγεστερόνης, ύστερα από διέγερση, συχνά εμφανίζονται διαταραχές στην εκκριτική φάση. Διέγερση με HMG π.χ. οδηγεί συχνά σε βράχυνση της φάσης αυτής, η διάρκεια της οποίας δεν αλλοιώνεται συνήθως όταν η διέγερση αυτή συνδυάζεται με κλομιφαίνη.

Η υποστήριξη της εκκριτικής φάσης, μπορεί να επιχειρηθεί με την εξωγενή χορήγηση προγεστερόνης ή ενδομυϊκές ενέσεις hCG. Κατά μια άποψη η χορήγηση hCG την 3^η ημέρα μετά την ωοληψία παρέχει την καλύτερη προστασία έναντι τριθανής υποστροφής του ωχρού σωματίου. Ο θετικός ρόλος της hCG στα τελικά ποσοστά εγκυμοσύνης, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Στους κύκλους όμως, όπου προηγείται, καταστολή με GnRH ανάλογα, όπως αναφέρουμε στη συνέχεια δεν αμφισβητείται.

Υπερηχογραφία

Η υπερηχογραφική εξέταση της πυέλου έχει καταστεί μία αναπόσπαστη τεχνική για την παρακολούθηση της ωοθυλακιόρρηξίας, για το χρονικό προγραμματισμό της σπερματέγχυσης και στα προγράμματα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Με τη βοήθεια μαθηματικών αναλύσεων που στηρίζονται στα δεδομένα επαναληπτικών υπερηχογραφημάτων, στην αρχή του κύκλου φυσιολογικών γυναικών, είναι δυνατή η πρόβλεψη της ημέρα της ωοθυλακιόρρηξίας με μία σταθερή απόκλιση.

Η ενδομητρίωση επιβραδύνει την ταχύτητα ανάπτυξης των ωοθυλακίων, ενώ η κιτρική κλομιφαίνη καθυστερεί μεν την έναρξη της ανάπτυξής των, το τελικό όμως μέγεθος των ωοθυλακίων είναι συνήθως μεγαλύτερο από ότι σε φυσιολογικούς κύκλους.

Η υπερηχογραφική παρακολούθηση συνιστάται νωρίς στην παραγωγική φάση, κατ' αρχήν με σκοπό την ανατομική εκτίμηση των ωοθηκών, πριν από την έναρξη της θεραπείας διέγερσης. Η τυχόν διαπίστωση κυρίαρχου ωοθυλακίου ήδη σε εξέλιξη, αποτέλεσμα πρόωρης ενεργοποίησής του, αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση HMG ή CC, ιδιαίτερα εάν τα βασικά επίπεδα οιστρογόνων είναι σχετικά υψηλά. Αντένδειξη επίσης αποτελεί η διαπίστωση ευμεγέθους κύστης που είναι πιθανό να ενεργοποιηθεί περαιτέρω με τη φαρμακευτική διέγερση της ωοθήκης. Εναλλακτική λύση, προς αποφυγή ακύρωσης του κύκλου, αποτελεί η εκκένωσή της πριν την έναρξη της θεραπείας και η συνέχιση της τελευταίας.

Η διακολλητική υπερηχογραφία στα περισσότερα κέντρα έχει αντικαταστήσει τη διακοιλιακή. Πλεονεκτεί σαφώς στην απεικόνιση των ενδοπυελικών οργάνων και δεν απαιτεί την πλήρωση της ουροδόχου κύστης που είναι απαραίτητη στη διακοιλιακή, όπου υπό μορφή "ακουστικού παραθύρου" επιτρέπει την επισκόπηση των ενδοπυελικών οργάνων. Η πλήρωση όμως της ουροδόχου κύστης, προκαλεί δυσφορία στην ασθενή και μειώνει την ευκρίνεια (η ακρίβεια κυμαίνεται σε χιλιοστά ενώ στη διακολλητική σε δέκατα του χιλιοστού). (Itskovitz, 1996, σελ. 151-153).

Σε μια διεγερμένη ωοθήκη τα ωοθυλάκια συχνά συμπιέζονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να παραμορφώνονται. Γι' αυτό το πραγματικό μέγεθος του ωοθυλακίου θα πρέπει να υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη τρεις διαμέτρους: την κάθετη, την εγκάρσια και την προσθιοπίσθια. Στις τελευταίες 5 ημέρες της παραγωγικής φάσης, η μέση αύξηση των ωοθυλακίων κυμαίνεται στο 1,5 - 3,1 χιλ/24 ώρες με μέση προωοθυλακιορρηκτική διάμετρο 20 ± 4 χιλ. Οι διαστάσεις αυτές είναι παρεμφερείς με τις αντίστοιχες σε φυσιολογικούς κύκλους. Επιβράδυνση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων μπορεί να προκληθεί από ανεπαρκή διέγερση των κοκκωδών κυττάρων, ύστερα από χορήγηση γοναδοτροπινών σε δοσολογία μικρότερη της απαιτούμενης. Λόγω της παράλληλης όχι όμως και απόλυτα σύγχρονης ανάπτυξης πολλών ωοθυλακίων, μετά από ωοθηκική διέγερση, η εκτίμηση της ωριμότητάς των είναι σχετικά δυσχερής σε σύγκριση με μονωοθυλακικούς κύκλους. Σε τέτοιους κύκλους η συμβολή ενός εκάστου ωοθυλακίου στα περιφερικά επίπεδα οιστρογόνων ποικίλλει ευρύτατα και σχετίζε-

ται περισσότερο με το συνολικό του όγκου κι όχι με τη διάμετρό του, (Pacey, 1995, σελ. 195-196).

Είναι σημαντικό ότι εκτός απ' τις διαστάσεις του κυρίαρχου ωοθυλακίου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και τα μικρότερα ωοθυλάκια στην προσπάθεια εκτίμησης της ανταπόκρισης στην ωοθηκική διέγερση. Πολλαπλά μικρά ωοθυλάκια μαζί μπορεί να παράγουν ποσότητες οιστρογόνων ανάλογες με ένα ευμέγεθες ωοθυλάκιο, κι αυτό θα πρέπει να συνεκτιμάται στην προσπάθεια καθορισμού του χρόνου χορήγησης της hCG.

Ωοθυλακιορρηξία . Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά

Η έναρξη της ωχρινικής φάσης, τυπικά τουλάχιστον, σηματοδοτείται απ' την ωοθυλακιορρηξία, αποτέλεσμα της οποίας είναι η εκκένωση του ωοθυλακίου εντός ολίγων λεπτών συνήθως. Αιμορραγικό ωχρό σωματίο μπορεί να εμφανισθεί μέσα σε μία ώρα. Αυτό χαρακτηρίζεται υπερηχογραφικά από ένα ακανόνιστου σχήματος κυστικό μόρφωμα με πολλούς ήχους, οφειλόμενους στο εμπεριεχόμενο πήγμα αίματος. Η περισσότερο κυστική εμφάνιση του ωχρού σωματίου σχετίστηκε με φυσιολογικά επίπεδα προγεστερόνης και χαρακτηρίστηκε ως θετικό προγνωστικό εύρημα για τη " γονιμότητα του συγκεκριμένου κύκλου . Τα παραπάνω ευρήματα, σε συνδυασμό με τη διαπίστωση ελεύθερου υγρού στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο (ωοθυλακικό υγρό), είναι ενδεικτικά συντελεσθείσης ωοθυλακιορρηξίας.

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι σε περισσότερο του 50% των περιπτώσεων δεν είναι δυνατή η εντόπισή του υπερηχογραφικά, όπως δεν είναι πάντοτε εφικτή και η αναγνώριση του ωχρού σωματίου, λόγω της συμπαγούς του συχνά υφής, (Itskovitz, 1996, σελ. 83-85).

Η εφαρμογή των υπερήχων Doppler

Στα τελευταία χρόνια καταβλήθηκε προσπάθεια ποσοτικής εκτίμησης της αιμάτωσης της μήτρας και των ωοθηκών, δεδομένου ότι η μείωση της ροής του αίματος στη μητριαία αρτηρία θεωρήθηκε σαν πιθανή αιτία στειρότητας.

Η εμφύτευση της βλαστοκύστης μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά απ΄



Η σχέση της κοιλιακής κεφαλής παλμικού Doppler και των πυελικών αγγείων.

την μειωμένη αιμάτωση, μπορεί όμως να προκληθεί επίσης απ΄ την υπολειτουργία των οιστρογονικών υποδοχέων, η οποία οδηγεί σε ανεπαρκή προετοιμασία του ενδομητρίου. Έχει υποστηριχθεί ήδη ότι η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων μπορεί να ασκήσει ευεργετική επίδραση σε τέτοιες περιπτώσεις, μειώνοντας την παθολογικά αυξημένη αντίσταση στη μητριαία αρτηρία και αυξάνοντας τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Σε IVF κύκλους η αντίσταση αυτή την ημέρα της ωοληψίας έχει διαπιστωθεί ότι ήταν μικρότερη στις περιπτώσεις που επακολούθησε εγκυμοσύνη.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η τοποθέτηση περισσότερων του ενός εμβρύων στη μήτρα αυξάνει τις πιθανότητες εγκυμοσύνης, παράλληλα όμως αυξάνει και τα ποσοστά της πολυδυμίας αντίστοιχα. Γι΄ αυτό, στόχο θα έπρεπε να αποτελεί η μεταφορά ενός μόνο εμβρύου, εξαιρετικής κατά το δυνατόν ποιότητας και μάλιστα στην πλέον ιδανική φάση υποδεκτικότητας του ενδομητρίου. Το τελευταίο βέβαια θα μπορούσε να επιχειρηθεί με τη βοήθεια ιστοχημικών μεθόδων, πλην όμως τα μειονεκτήματα απ΄ την απαραίτητη για το σκοπό αυτό βιοψία του ενδομητρίου (αιμορραγία) τις καθιστούν ακατάλληλες. Προσπάθεια παρακολούθησης της λειτουργίας του ενδομητρίου για τον ίδιο σκοπό, έχει καταβληθεί επίσης με τον προσδιο-

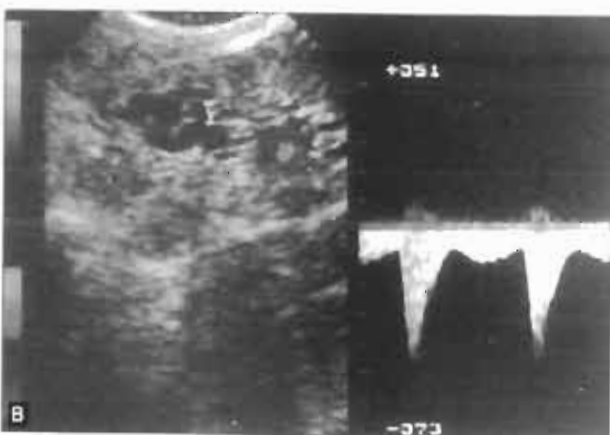
ρισμό των πρωτεϊνών του στο περιφερικό αίμα, χωρίς όμως σαφή συμπεράσματα ακόμα.

Γι' αυτό λοιπόν, επειδή οι λειτουργικές μεταβολές στα περισσότερα όργανα είναι συνάρτηση των μεταβολών, αιμάτωσης, οι υπέρηχοι Doppler και ιδιαίτερα οι έγχρωμοι, μπορεί να έχουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον σε προβλήματα αναπαραγωγής, παρέχοντας άμεσες πληροφορίες χωρίς συγχρόνως να αποτελούν μέθοδο τραυματική. Η παρακολούθηση της ωοθηκικής λειτουργίας με τον τρόπο αυτό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Έχει παρατηρηθεί ότι η αιμάτωση είναι συγκριτικά αυξημένη στην ωοθήκη με το κυρίαρχο ωοθυλάκιο (μειωμένη αντίσταση), ενώ η ροή αίματος στην ωοθηκική αρτηρία αυξάνει όταν επίκειται η ωοθυλακιορρηξία.

Σε κύκλους που διεγείρονται με γοναδοτροπίνες η αντίσταση μειώνεται παράλληλα με τον αριθμό των ωοθυλακίων και με τα αυξανόμενα επίπεδα των οιστρογόνων. Η δημιουργία νεόπλαστων αγγείων, στο φυσιολογικό ωχρο σωματίο με ευένδοτο λεπτό τοίχωμα, συντελεί στην περαιτέρω

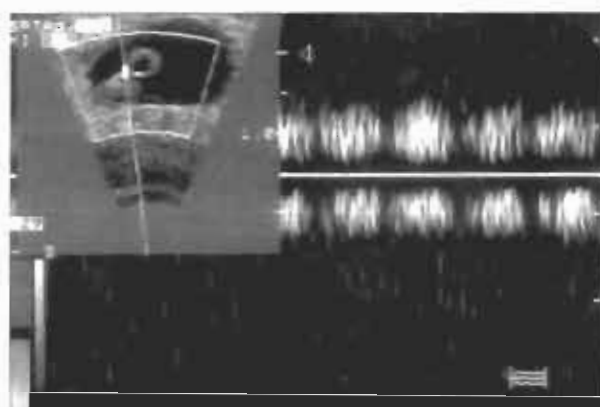
μείωση της ενδοωθηκικής αυτής αντίστασης. Αυτό ενισχύεται ακόμα περισσότερο, εάν επακολουθήσει επιτυχής εμφύτευση, δεδομένου ότι η HCG που αρχίζει να εκκρίνεται απ' τη νεαρή τροφοβλάστη σε τέτοιες περιπτώσεις διεγείρει την περαιτέρω ανάπτυξη αυτών των αγγείων.

Σε αντίθετη περίπτωση η αντίσταση στα νεόπλαστα αγγεία του ωχρού σωματίου αρχίζει να αυξάνει πάλι προς το τέλος της ωχρινικής φάσης και αυτό αποτελεί ενδεικτικό σημείο αρχόμενης κύησης. (Itskovitz, 1999, σελ. 83-85).



A: Έγχρο σωματίο περιβαλλόμενο από εκσεκτισμένη αιμάτωση
B: Έγχρο αγγειακά κύματα προκαλούμενα από τον άνωτα κλάδο της ωοθηκικής αρτηρίας

Συμπερασματικά λοιπόν, η υπερηχογραφική παρακολούθηση των μεταβολών του ενδομητρίου σ' όλη τη διάρκεια του κύκλου μπορεί πιθανώς να υποβοηθήσει στην πρόβλεψη μιας επικείμενης εγκυμοσύνης. Η παράλληλη μελέτη της αιμάτωσης της μήτρας και της ωθήκης με τη μέθοδο Doppler μπορεί να συμβάλλει τελικά στον προσδιορισμό της ορμονικής διέγερσης, με σκοπό τη δημιουργία καλής ποιότητας ωαρίων και την προετοιμασία ενός ενδομητρίου με την ιδανικότερη δυνατή υποδεκτικότητα για εμφύτευση της βλαστοκύστης. (Internet).



Παίχμα εγχρωμό Doppler Αρτέριων ασκού σε έμβρυο μήκους 7cm. (15 - εμβρυοδύω)

Υπερδιέγερση των ωθηκών (Σύνδρομο ωθηκικής υπερδιέγερσης)

Η ωθηκική υπερδιέγερση είναι μια ιατρογενής, φαρμακευτική επιπλοκή, που μπορεί να απειλήσει και την ίδια ακόμα τη ζωή της γυναίκας. Προκαλείται συνήθως από την χορήγηση γοναδοτροπινών και σπάνια κιτρικής κλομφαίνης (Internet).

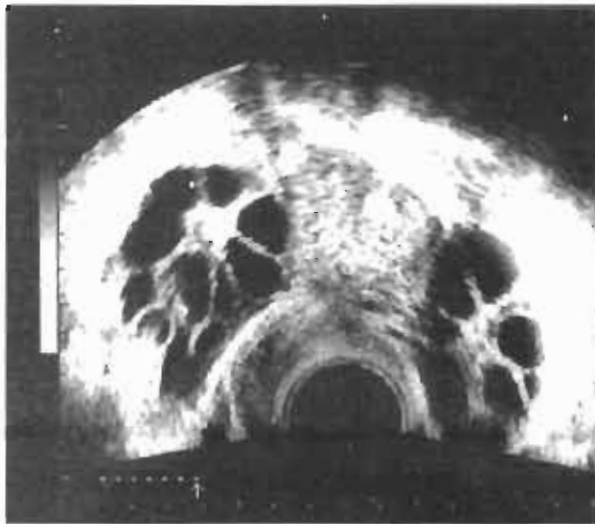
Η ιδιαιτερότητα και το δυνητικά επικίνδυνο της επιπλοκής αυτής δικαιολογούν μια σχετικά εκτενέστερη αναφορά.

Χαρακτηριστικά, το μέγεθος των ωθηκών αυξάνει υπερβολικά λόγω του μεγάλου αριθμού των ωθυλακίων, το μέγεθος των οποίων στις περισσότερες περιπτώσεις αυξάνει επίσης αντίστοιχα, παρέχοντας την εικόνα πολλαπλών αλληλοσυμπιεζόμενων κύστεων με διαυγές περιεχόμενο και λεπτό τοίχωμα.

Πρωθυλακιορρηκτικά όμως το μέγεθος των ωοθυλακίων δεν είναι υποχρεωτικά αυξημένο (στο 95% των περιπτώσεων <16mm) σε αντίθεση με τα επίπεδα των οιστρογόνων, αν και το αντίθετο δεν αποκλείει την εμφάνιση του συνδρόμου.

Η διαπερατότητα των τριχοειδών αυξάνει υπερβολικά, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση μεγάλης ποσότητας υγρών προς τον εξωαγγειακό χώρο. Τελικό συνεπακόλουθο είναι η εμφάνιση ασκίτικού υγρού, υδροθώρακα, κοιλιακής επώδυνης διάτασης, υποογαμίας, ολιγουρίας, διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της ηπατικής λειτουργίας και σπανιότερα θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδιαίτερα στις σοβαρές μορφές του συνδρόμου. Η ασθενής μπορεί να εμφανίζει αιφνίδια αύξηση του σωματικού της βάρους (μέχρι και 4-6kgs).

Η αιτιοπαθολογία του "συνδρόμου της υπερδιέγερσης των ωοθηκών" δεν είναι γνωστή γι' αυτό και η αντιμετώπισή του είναι πρωταρχικά εμπειρική, με κύριο στόχο την υποστήριξη της ασθενούς μέχρις αποδρομής των συμπτωμάτων. (Luciano, 1990, σελ. 116-117).



Τυπική υπερδιέγερση εικόνα πολυκύστικων ωοθηκών μετά από διέγερση με γοναδοτροπίνες. Τα εκτετατά ωοθυλάκια στη αναστροφή έχουν τυπική εικόνα όσον "ροζέτας". Το γυμναστήριο είναι υπαρκτό, αλλά είναι πολύ μικρό.

Η παρακέντηση των ωοθυλακίων στους κύκλους IVF περιορίζει τις πιθανότητες εκδήλωσης του συνδρόμου αυτού λόγω της αναρρόφησης ποσότητας των οιστρογονοπαραγωγών κοκκοδών κυττάρων. Για το λόγο αυ-

τό η αναρρόφηση των ευμέγεθων ωοθυλακίων κι ακόμα περισσότερο η πολλαπλή έκπλυσή των, καθίστανται ενίοτε επιτακτικές μετά την εκδήλωση του συνδρόμου. Έτσι επιτυγχάνεται παράλληλα η ανακούφιση της ασθενούς απ' την επώδυνη συχνά διάταση των κοιλιακών τοιχωμάτων. Αν και η εμφάνιση του συνδρόμου είναι δυνατή μετά από χορήγηση γοναδοτροπινών ή και κλομιφαίνης μόνο, η χορήγηση της hCG είναι ουσιαστικός εκλυτικός παράγων. Γι' αυτό σε περιπτώσεις αιφνίδιας ανάπτυξης πολλών ωοθυλακίων, με πολύ υψηλά οιστρογόνα προ-ωοθυλακιορρηκτικά, σε συγκεκριμένες μάλιστα περιπτώσεις ύποπτες για την ανάπτυξη του συνδρόμου, η χορήγηση της hCG θα πρέπει προληπτικά να ανακαλείται, (Vander, 1999, σελ. 127-128).



Υπερδιέγερση ωοθίων (του βοθιά), σε ασθενή με πολυκυστικές ωοθήκες. Η αύξηση των επιπέδων της hCG την 16η ημέρα μετά την εμφύτευση, συνοδεύτηκε από χαρακτηριστική επίδραση της υπερδιέγερσης.

Η ανάπτυξη των ωοθυλακικών και ωχρινικών κύστεων συντελεί στη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων και στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, ενώ η ισταμίνη και οι προσταγλανδίνες έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Η όλη εικόνα συνήθως επιδεινώνεται, όταν επισυμβεί κύηση λόγω της ενδογενούς HCG που επιπροστίθεται. (Pescetto, 1000, σελ. 79-81).

Αντιμετώπιση του συνδρόμου της ωοθηκικής υπερδιέγερσης

Η αντιμετώπιση της δυνητικά επικίνδυνης αυτής επιπλοκής συνίσταται στην ανακούφιση της ασθενούς και στην προσεκτική παρακολούθησή της,

ιδιαίτερα στις πιο σοβαρές μορφές της. Συνίσταται έλεγχος των ηλεκτρολυτών, του πηκτικού μηχανισμού και των λοιπών βασικών παραμέτρων. Υποκατάστατα πλάσματος ενδείκνυνται για την αύξηση της κολλοειδοοσμωτικής πίεσης και τη βελτίωση της υποογκαιμίας. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί αναπνευστική υποστήριξη ή περιτοναϊκή διάλυση ή ακόμα και ωθηκεκτομία, σε περίπτωση συστροφής της υπερμεγέθους ωθήκης. Η χειρουργική αντιμετώπιση των κύστεων με λαπαροτομία σαφώς αντενδείκνυνται.

Ο πόνος μπορεί να δημιουργήσει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Μπορεί να αντιμετωπισθεί με ήπια αναλγητικά ή και τη χορήγηση οπιούχων, ενώ τα αντιφλεγμονώδη αμφισβητούνται. Η συνοδός ναυτία μπορεί να υποχωρήσει με μετοχλωροπροπαμίδη.

Οι αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν προσδιορισμό αιματοκρίτη, αριθμό και τύπο λευκών, αιμοσφαιρίνη, ουσία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ηπατικές δοκιμασίες και πηκτικό μηχανισμό. Το μέγεθος των "ωθηθικών κύστεων" και η ποσότητα του ασκτικού υγρού μπορούν να εκτιμηθούν υπερηχογραφικά, ενώ η κατάσταση στο θώρακα ακτινολογικά. Ο προσδιορισμός αερίων του αίματος ενδείκνυται σε περίπτωση ταχύπνοιας ή δύσπνοιας. Η ωριαία καταμέτρηση των ούρων είναι επίσης χρήσιμη, ιδιαίτερα όταν διαπιστωθεί μειωμένη απέκκριση.

Μια σοβαρού βαθμού υπερδιέγερση χαρακτηρίζεται από υψηλό αιματοκρίτη (>45%), αυξημένα λευκά (>15.000/κ.χ.), εκσεσημασμένο ασκίτη, ολιγουρία και μετρίου βαθμού ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Περαιτέρω επιδείνωση θέτει ένδειξη μεταφοράς σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης (Internet).

Η αποφυγή και η διόρθωση της υποογκαιμίας είναι άμεσης προτεραιότητας. Ο αιματοκρίτης και οι ηλεκτρολύτες θα καθορίσουν κατ' αρχήν τις ανάγκες σε υγρά που πρέπει να χορηγηθούν. Η χορήγηση κρυσταλλοειδών αυξάνει μεν τα υγρά στον ενδοαγγειακό χώρο συνήθως όμως επιδεινώνει τον ασκίτη. Γι' αυτό τα κολλοειδή θεωρούνται περισσότερο αποτελεσματικά. Π.χ. εάν ο αιματοκρίτης είναι αυξημένος (>44%) παρουσία ικανής ποσότητας ασκτικού υγρού, η χορήγηση αλμπουμίνης αποτελεί την πρώτη επιλογή για αντιμετώπιση της υποογκαιμίας με μονιμότερο αποτέ-

λεσμα (500κ.ε. σε 2 ώρες ή περισσότερο ανάλογα με το βαθμό της υποογκαιμίας).

Η εμφάνιση ολιγουρίας, ταχυκαρδίας και οποιουδήποτε βαθμού υπότασης, μπορεί να υποδηλοί σοβαρού βαθμού υποογκαιμία. Ο προσδιορισμός της κεντρικής φλεβικής πίεσης σε τέτοιες περιπτώσεις είναι χρήσιμος για τον έλεγχο των χορηγούμενων υγρών και την αποφυγή υπερφόρτωσης. Η χορήγηση διουρητικών φυσικά αντενδείκνυνται εκτός εάν η ολιγουρία συνεχίζεται μετά την αποκατάσταση της υποογκαιμίας (αιματοσυσκέντρωσης). Η ολιγουρία είναι δυνατόν να οφείλεται σε ασκίτη υπό τάση λόγω της περιφερικής στάσης, της νεφρικής συμφόρησης και της μείωσης της φλεβικής επαναφοράς. Παροχέτευση του ασκίτικου υγρού ως εκ τουτου μπορεί να επιφέρει δραματική, βελτίωση στη νεφρική λειτουργία. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί διακολπικά ή διακοιλιακά. Στη δεύτερη περίπτωση ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει στην ίδια θέση για πολλαπλή χρήση , αρκετές ημέρες. Η υπεζωκοτική συλλογή απαιτεί παρακέντηση μόνο εάν δημιουργεί συμπτώματα, ενώ η περικαρδιακή καλύτερα να αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής, που σχετίζεται με την ωοθηκική υπερδιέγερση , αποδίδεται περισσότερο στην αιμοσυμπύκνωση και όχι σε διαταραχές πήκτικότητας που στην πλειοψηφία των ασθενών δεν υπάρχουν.

Προληπτικά θα πρέπει να ενθαρρύνεται η κινητοποίηση των κάτω άκρων. η χρήση ελαστικών καλτσών και πιθανώς η χορήγηση χαμηλής δοσολογίας υποδόριας ηπαρίνης ή ηπαρινοειδών.

Αυστηρός έλεγχος της ισορροπίας των υγρών είναι αυτονόητο με ημερήσια τουλάχιστον καταμέτρηση του αιματοκρίτη , των ηλεκτρολυτών , του βάρους και της κοιλιακής περιμέτρου. Η ημερήσια πρόσληψη υγρών πρέπει να διατηρείται στα 2-3 λίτρα, προσθέτοντας ποσότητα φυσιολογικού υγρού ανάλογα με τον όγκο των έμμεσων , εάν υπάρχουν.

Απουσία έντονου ασκίτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν κρυσταλλοειδή για διόρθωση της υποογκαιμίας , όταν αυτό όμως δεν επιτυγχάνεται μπορεί και εδώ να χορηγηθεί αλμπουμίνη και πάλι.

Η χορήγηση διαφόρων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του συνδρόμου επιχειρήθηκε , χωρίς όμως σαφή και εντυπωσιακά αποτελέσματα. Α-

ντιπροσταγλανδινικοί παράγοντες, όπως ιντομεθακίνη, προτάθηκαν από μερικούς . Η τοπική παραγωγή προσταγλανδινών όμως θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αυξάνει την νεφρική αιμάτωση ανταγωνιζόμενη έτσι την αγγειοσυσπαστική επίδραση των υψηλών επιπέδων ρενίνης , όπως συμβαίνει στο σύνδρομο της ωθηκικής υπερδιέγερσης. Κατά συνέπεια η ιντομεθακίνη θα μπορούσε να αποδειχθεί επιβλαβής. Η χορήγηση αντιισταμινικών επίσης δεν φαίνεται να ωφελεί. Οι ενζυμικοί αναστολείς της αγγειοτενσίνης πιθανώς να έχουν θέση, δεν έχει αποκλεισθεί όμως η ασφάλεια των όσον αφορά την τερατογένεση.

Σε περιπτώσεις υπερδιέγερσης σοβαρού βαθμού , ιδιαίτερα ευεργετική επίδραση είχε η διακοπτική παρακέντηση των κύστεων σε συνδυασμό μερικές φορές με επαναληπτική έκπλυση των ωοθυλακίων και αναρρόφηση του ασκίτικου υγρού και με παράλληλη χορήγηση υψηλών σχετικά δόσεων προγεστερόνης ή και διαλύματος αλμπουμίνης σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Κατά κανόνα η τελική εξέλιξη υπήρξε ευνοϊκή (Καλογερόπουλος, 1996, σελ. 135-137).

Η όλη κατάσταση εκτονώνεται συνήθως με την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Η ύπαρξη όμως εγκυμοσύνης μπορεί να παρατείνει αρκετά την όλη κατάσταση , ενώ μόνο σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να τεθεί θέμα διακοπής της.

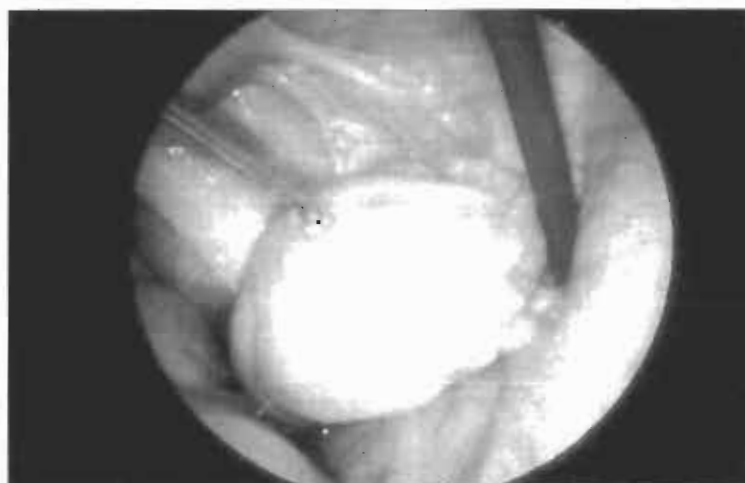
Γενικά η επιπλοκή αυτή μπορεί μέχρι ενός βαθμού να προληφθεί με την εντόπιση εκείνων των ασθενών που έχουν αυξημένη ευαισθησία , η με τη μείωση ή διακοπή της διέγερσης μετά από εξεσημασμένη άνοδο των οιστρογόνων, όπως και με την αποφυγή της χορήγησης HCG προωθηλακιορρηκτικά και για υποστήριξη της ωχρινικής φάσης.

Δυστυχώς όμως το πρόβλημα δεν δείχνει ότι μπορεί να εξαλειφθεί , επί του παρόντος τουλάχιστον. Αντίθετα ο αυξανόμενος αριθμός γυναικών που υποβάλλονται σε ωθηκική διέγερση για ποικιλία προβλημάτων αναπαραγωγής, είναι πιθανό ότι θα αυξήσει τη συχνότητά του. (Internet).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 60

- 84 ΤΕΧΝΗΤΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ Σ.Α.
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ Σ.Α.
- 85 Απορρύθμιση και αναρρύθμιση
αυτοψύχου. Έγγραφο επί καταστάσεως
- 86 Έγγραφο απορρύθμισης
- 87 Απορρύθμιση επί καταστάσεως
(ΑΠΤ)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο**ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΩΟΛΗΨΙΑΣ ΚΑΙ
ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑΣ**

Με σκοπό την Εξωσωματική Γονιμοποίηση, η λήψη των ωαρίων έχει επιτευχθεί με διάφορες μεθόδους. Η λαπαροσκοπική μέθοδος, που πρώτος ο Steptoe χρησιμοποίησε, κυριάρχησε για αρκετά χρόνια και έδωσε μια πραγματική ώθηση στην εφαρμογή της. Η χειρουργική της διαδικασία με την απαραίτητη γενική νάρκωση και το κόστος της, ενόψει της επανάληψης της προσπάθειας, συχνά για περισσότερους από ένα κύκλους, αποτέλεσαν ουσιαστικά μειονεκτήματα. Η μέθοδος αυτή σταδιακά αντικαταστάθηκε από τεχνικές ωοληψίας υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, κοιλιακά ή διακολπικά, (Itskovitz, 1996, σελ. 74).

Το 1981 πρώτοι οι Lenz και Lauritzen στην Κοπεγχάγη εφάρμοσαν τη διακοιλιακή - διακυστική ωοληψία με πλήρη ουροδόχο κύστη, χρησιμοποιώντας κοιλιακή κεφαλή υπερήχων. Η εμφάνιση των κολπικών κεφαλών είχε ως αποτέλεσμα την καθιέρωση της διακολπικής ωοληψίας, χρησιμοποιώντας κολπική κεφαλή υπερήχων, με κενή πλέον την ουροδόχο κύστη. Η παρακέντηση των ωοθηλακίων υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, εκτός από τη μείωση της νοσηρότητας και του κόστους, που εμφανίζεται περισσότερο με την λαπαροσκοπική διαδικασία, είχε ως αποτέλεσμα την

αποφυγή των αρνητικών επιπτώσεων του CO₂ πνευμοπεριτοναίου και των αναισθητικών παραγόντων στα ποσοστά γονιμοποίησης και διαίρεσης των ωαρίων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ZIFT και GIFT (Internet).

Η ύπαρξη συμφύσεων σε οποιαδήποτε έκταση , δεν δυσχεραίνει την υπερηχογραφική ωληψία . Αντίθετα η λαπαροσκοπική μέθοδος είναι ανεφάρμοστη στο 5-10% των ασθενών συνέπεια συμφύσεων ή μη προσπελάσιμων ωθηκών και συχνά απαιτεί τη χειρουργική μετατόπιση των ύστερα από λαπαροτομία ! Η λαπαροσκοπική προσπέλαση περιορίζεται πλέον σε περιπτώσεις στις οποίες επιχειρείται συγχρόνως η ενδοσκοπική αντιμετώπιση και άλλων καταστάσεων , όπως της ενδομητρίωσης, κύστεων ωθήκης, πυελικών συμφύσεων κ.α. ή όταν ακολουθείται η λαπαροσκοπική μεταφορά γαμετών ή εμβρύων στη σάλπιγγα. Σε ορισμένα κέντρα, τα τελευταία χρόνια, η μεταφορά αυτή επιτυγχάνεται ύστερα από διακολπικό καθετηριασμό των σαλπίγγων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, (Καλογερόπουλος, 1996, σελ. 91).

Τεχνικές ωληψίας

- Λαπαροτομία
- Λαπαροσκόπηση
- Διαδερμική, διακυστική υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση
- Διουρηθρική
- Διακολπική

Λαπαροσκοπική και υπερηχογραφική ωληψία.

Τεχνική και Επιπλοκές

Μετά τη διομφαλική είσοδο του λαπαροσκοπίου, η ωθήκη με ειδική λαβίδα που προωθείται υπερηβικά στη μέση γραμμή, συλλαμβάνεται από το σύνδεσμο της και κάπου μεταξύ των δύο, του λαπαροσκοπίου και της λαβίδας , προωθείται η βελόνη αναρρόφησης. Είναι σημαντικό ότι η ωθήκη θα πρέπει να ελέγχεται, έτσι ώστε το σημείο εισόδου της βελόνης στο κάθε ωθηλάκιο να γίνεται επιλεκτικά. Αγγειοβριθή σημεία θα πρέπει

να αποφεύγονται, ενώ η προώθηση της βελόνης, κατά προτίμηση, θα πρέπει να είναι κάθετη προς το τοίχωμα του ωοθυλακίου και όχι στις πιο λεπτές περιοχές του, προς αποφυγή ρήξης του. Η βελόνα αναρρόφησης μπορεί να είναι μονήρους ή διπλού αυλού. Στη δεύτερη περίπτωση απ' τον κεντρικό αυλό εξέρχεται το αναρροφώμενο ωοθυλακικό υγρό, ενώ απ' τον εξωτερικό προωθείται το θρεπτικό υγρό έκπλυσης των ωοθυλακίων, δημιουργώντας έτσι ένα σταθερό κύκλωμα ροής απ' το ωοθυλάκιο προς το σωληνάριο συλλογής, (Itskovitz, 1996, σελ. 52-53).

Χρησιμοποιώντας βελόνες με ένα αυλό, τόσο για την αναρρόφηση όσο και για την έκπλυση των ωοθυλακίων, είναι δυνατόν να συμβαίνει παλινδρόμηση του ωαρίου. Εμπρός - πίσω στον κενό χώρο της βελόνης, χωρίς αυτό να εξέρχεται στο φιαλίδιο συλλογής. Εάν το ωάριο δεν ανεβρεθεί στο αναρροφηθέν ωοθυλακικό υγρό, επακολουθεί έκπλυση του ωοθυλακίου, απλή ή πολλαπλή, με σκοπό την ανεύρεση του. Η αναρρόφηση επιτυγχάνεται με ποδοκίνητη αντλία ελεγχόμενης αρνητικής πίεσης 100mmHg, με αντλία αυτόματου ελέγχου των πιέσεων προς αποφυγή τραυματισμού των ωαρίων ή και με απλή σύριγγα. Παρά το θεωρητικό πλεονέκτημα της βελόνης με διπλό αυλό, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε και πολλοί διευκολύνονται περισσότερο με την απλή βελόνη με μονήρη αυλό. Συχνά, ποσότητα ωοθυλακικού υγρού ή διαλύματος έκπλυσης, συλλέγεται στον οπίσθιο Δαυγλάσειο χώρο το οποίο και θα πρέπει επίσης να αναρροφάται προς αναζήτηση πιθανόν ωαρίων που έχουν διαφύγει.

Αναφορικά με την διάμετρο της βελόνης δεν υπάρχει κοινή αποδοχή. Εσωτερική διάμετρος 1,4-1,6 mm φαίνεται ότι εξυπηρετεί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Ανεξάρτητα απ' την ποιότητα των βελόνων, που σήμερα διατίθενται σε μεγάλη ποικιλία, το ποσοστό επιτυχούς ωοληψίας ανέρχεται στο 90-100% κατά ασθενή. (Pescetto 2000, σελ. 75-76).

Οι επιπλοκές της λαπαροσκοπικής τεχνικής είναι ίδιες με αυτές της λαπαροσκόπησης γενικά, ενώ ελάχιστες συνοδεύουν την διακολλητική ωοληψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Η παρακέντηση ενδοπυελικών αγγείων συμπεριλαμβανομένων και των λαγονίων, από τη μέχρι τώρα 10ετή εμπειρία απεδείχθη ουσιαστικά ακίνδυνα. Είναι βέβαια σημαντικό να αποφεύγει κανείς περιπλοκούς χειρισμούς ή και πολλαπλές μετακινή-

σεις της βελόνης, ιδιαίτερα όταν δεν είναι βέβαιος ότι βρίσκεται σε ωοθυλάκιο και όχι σε λαγόνιο αγγείο, προς αποφυγή τρώσης του τελευταίου. Η εντυελική φλεγμονή, αν και πιθανή στην διακολπική προσπέλαση, δεν φαίνεται συχνότερη απ' ό τι στη λαπαροσκοπική και το ίδιο απεδείχθη όσον αφορά την ανάπτυξη φλεγμονής στα υπό καλλιέργεια ωοκύτταρα (6%).

Μεμονωμένες περιπτώσεις ωοθυλακικού ή ενδοπυελικού αποστήματος έχουν ανακοινωθεί κατά καιρούς και κατά κανόνα αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Στο σύνολο των ασθενών μας, που σχεδόν όλες υποβλήθηκαν σε διακολπική λήψη των ωαρίων υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στα τελευταία 10 χρόνια, το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής ενδοπυελικής φλεγμονής με δημιουργία αποστήματος ανήλθε στο 0,1 %. Πλην μιας εκ των ασθενών αυτών, που υποβλήθηκε αλλού σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, οι λοιπές αντιμετωπίστηκαν με διακολπική αναρρόφηση των αποστημάτων και αντιβίωση μετά από καλλιέργεια, χωρίς να καταστεί αναγκαία η χειρουργική επέμβαση, (Internet).

Μερικοί συνιστούν προληπτική αντιβίωση μετά την ωοληψία, ενώ οι περισσότεροι δεν την θεωρούν απαραίτητη. Η σύγχρονη όμως παρακέντηση αυξάνει τον κίνδυνο φλεγμονής και αυτό αποτελεί πράγματι ένδειξη προληπτικής αντιβίωσης. Η προκαταρκτική απολύμανση του κόλπου με τοξικά, ιωδιούχα, ή μη διαλύματα, πιθανολογείται ότι επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση των ωαρίων, γι' αυτό συχνά προτιμάται έκπλυση με φυσιολογικό ορό ή θρεπτικό διάλυμα. Η ωοληψία κάτω από υπερηχογραφική καθοδήγηση δεν απαιτεί γενική αναισθησία και συνθήκες χειρουργείου. Ήπια καταστολή σε συνδυασμό με παρατραχηλική τοπική αναισθησία συνήθως επαρκεί, έτσι ώστε η ασθενής να είναι σε θέση να παρακολουθεί τη διαδικασία της αναρρόφησης. Η όλη διαδικασία είναι απλούστερη και ταχύτερη της λαπαροσκοπικής προσπέλασης, απασχολεί λιγότερο προσωπικό και δεν απαιτεί εισαγωγή της ασθενούς. Πέραν αυτού μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με εκτεταμένες συμφύσεις και με δυσπρόσιτες στο λαπαροσκόπιο ωοθήκες, όπως επίσης ενδείκνυται και οι παχύσαρκες και υψηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς. Αναμφίβολα η διακολπική ωοληψία υπό κολπική υπερηχογραφική καθοδήγηση αποτελεί την πλέον εν-

δεδειγμένη μέθοδο. Οι υπόλοιπες που αναφέρθηκαν έχουν ακόμα θέση σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μόνο , (Itskovitz, 1996, σελ. 63-64).

Σε σύγκριση με τη διακοιλιακή ωοληψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, το κύριο πλεονέκτημα της διακολπικής είναι η μικρή απόσταση της κεφαλής από την ωοθήκη, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη ευκρίνεια εικόνας. Επιπρόσθετα η διακολπική δεν απαιτεί πλήρωση και τρώση της ουροδόχου κύστεως. Στις σπάνιες περιπτώσεις, όπου οι ωοθήκες είναι προσκολλημένες στην οπίσθια επιφάνεια της μήτρας, η προσπέλαση των ωοθυλακίων μπορεί να συντελεσθεί διαμητρικά αποφεύγοντας το ενδομήτριο, ή και διακοιλιακά - διακυστικά. Προσπάθεια πρέπει να καταβάλλεται , ώστε όλα τα ωοθυλάκια μεγέθους άνω των 10 χιλ. να αναρροφώνται. Αντίθετα η παραμονή τους, με την συνεχιζόμενη παραγωγή οιστρογόνων, μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία της εμφύτευσης (Internet).



Λαπαροσκοπική παρακέντηση ωοθυλακίων.

A. Κινητοποίηση της ωοθήκης και επιλογή του σημείου παρακέντησης

B. Παρακέντηση του ωοθυλακίου

Γ. Απορροφήση του ωοθυλακίου

Η διουρηθρική προσπέλαση δικαιολογείται πλέον μόνο σε περιπτώσεις όπου οι ωοθήκες είναι απομακρυσμένες , παρουσία κολπικής φλεγμονής, η απουσία κολπικής κεφαλής υπερήχων. Η βελόνη προωθείται μέσα στην ουροδόχο κύστη με την βοήθεια διουρηθρικού καθετήρα Foley και στη συνέχεια δια του οπίσθιου τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως προωθείται στα ωοθυλάκια. Η χρησιμοποίηση εδώ της κοιλιακής κεφαλής καθιστά ορατή τη βελόνη σ' όλο το μήκος της, επειδή αυτή πορεύεται κάθετα προς τη δέσμη των υπερήχων (Itskovitz, 1996, σελ. 92-93).

Τεχνικές εμβρυομεταφοράς

Ενδομήτρια εμβρυομεταφορά. Η τεχνική της μεταφοράς των εμβρύων στην κοιλότητα της μήτρας, στην πλειονότητα των περιπτώσεων αποτελεί μια σχετικά εύκολη διαδικασία. Τα έμβρυα αναρροφώνται σε ειδικό καθετήρα, σε μικρή ποσότητα θρεπτικού υλικού, στο εργαστήριο. Το ήμισυ της ποσότητας αυτής του θρεπτικού υλικού προηγείται και το υπόλοιπο έπεται της αναρρόφησης των εμβρύων. Με σκοπό την εντόπιση της θέσης των εμβρύων στον καθετήρα, μερικοί προτιμούν την αναρρόφηση μικρής ποσότητας αέρα υπό μορφή φυσαλίδας, ακριβώς πριν και μετά τα έμβρυα, με την εξής σειρά: θρεπτικό υλικό (5ml) - αέρας (5ml) - έμβρυα - αέρας (5ml) θρεπτικό υλικό (5ml) - Αμέσως μετά ο καθετήρας με τα έμβρυα μεταφέρεται στην αίθουσα εμβρυομεταφοράς, όπου η ασθενής έχει εντωμεταξύ προετοιμαστεί αντίστοιχα και ο οδηγός του καθετήρα έχει προωθηθεί δια του τραχήλου στο κατάλληλο βάθος της μητριαίας κοιλότητας (Dawood, 1996, σελ. 20-23).

Για το σκοπό αυτό είναι χρήσιμο να προηγείται υπερηχογραφική καταμέτρηση της απόστασης μεταξύ έξω τραχηλικού στομίου και πυθμένα, την ημέρα της ωοληψίας. Προς αποφυγή δυσχερειών κατά την εμβρυομεταφορά και προτιμότερο στην αρχή του κύκλου - πολλοί συνιστούν προκαταρκτικό καθετηριασμό του τραχήλου και επακριβή προσδιορισμό της κλίσης της μήτρας. Έτσι είναι σε θέση κανείς να εντοπίσει έγκαιρα περιπτώσεις με δύσβατο τραχηλικό αυλό, προβαίνοντας πιθανώς σε διαστολή εκ των προτέρων. Κατά τη διάρκεια της εμβρυομεταφοράς η ασθενής βρίσκεται σε θέση λιθοτομίας (γυναικολογική). Μετά την τοποθέτηση αποστειρωμένου μητροσκοπίου γίνεται επιμελής καθαρισμός του κόλπου και του τραχήλου με φυσιολογικό ορό ή θρεπτικό διάλυμα. Ο καθετήρας μεταφοράς των εμβρύων προωθείται δια του οδηγού του και πιέζοντας το έμβολο μικρής σύριγγας ινσουλίνης, που συνδέεται με το οπίσθιο άκρο του, τα έμβρυα με το θρεπτικό υλικό εναποτίθενται προσεκτικά κοντά στον πυθμένα της μήτρας. Στη συνέχεια ο καθετήρας μαζί με τον οδηγό απομακρύνονται με ήπιες κινήσεις και ελέγχεται στο εργαστήριο, ώστε να αποκλει-

σθεί η τυχόν παρουσία εμβρύου ή εμβρύων σ' αυτόν. Η ασθενής παραμένει κλινήρης επί δίωρο. Ο συνήθης αριθμός μεταφερομένων εμβρύων είναι τρία.

Μεγαλύτερος αριθμός εμβρύων αυξάνει τις πιθανότητες κλινικής κύησης, συνοδεύεται όμως από αντίστοιχα αυξημένα ποσοστά πολύδυμης κύησης υψηλής συχνότητας, με τα γνωστά προβλήματα αποβολών ή το δίλημμα της εκλεκτικής μείωσης εμβρύων. (Mukherjee, 1991, σελ. 46-47).

Παρά το γεγονός ότι η εμβρυομεταφορά αποτελεί μια εύκολη σχετική φάση στην όλη διαδικασία της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, δεν παύει να αποτελεί μια τυφλή και ατελή και ανακριβή πράξη. Αυτό σε συνδυασμό και με άλλους παράγοντας, όπως η ασύγχρονη ή ακατάλληλη για εμφύτευση προετοιμασία του ενδομητρίου και όχι ιδανική ενδοκρινική και παρακρινική ισορροπία της εκκριτικής φάσης, συντελεί στο χαμηλό σχετικά ποσοστό κλινικών κυήσεων. Πράγματι, παρ' ότι μέχρι τη φάση αυτή η προσπάθεια κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα επιτυχίας (ποσοστό επιτυχούς ωοληψίας >90% και γονιμοποίησης >75%-80%), η εμβρυομεταφορά συνοδεύεται από ένα ποσοστό κλινικής κύησης που κυμαίνεται στο 10-35%.

Αναλυτικότερα η εμβρυομεταφορά σχετίζεται με συγκεκριμένα μειονεκτήματα, όπως η τοποθέτηση μικροοργανισμών στη μητριάια κοιλότητα και η έκλυση προσταγλανδινών απ' τον ερεθισμό του τραχήλου. Αυτό συνεπάγεται μικροσυσπάσεις και πιθανώς αποβολή των εμβρύων προς τον κόλπο ή τις σάλπιγγες. Κατά την διάρκεια της εκκένωσης του καθετήρα ή την απόσυρση του απ' την μητριάια κοιλότητα, τα έμβρυα είναι δυνατόν να προωθηθούν προς τις σάλπιγγες ή να παρασυρθούν προς τον τράχηλο. Για τους παραπάνω λόγους χορηγείται ένας αντιπροσταγλανδικός παράγων. Προς αποφυγή "εκροής" των εμβρύων προς τον κόλπο, σκόπιμη είναι η τοποθέτηση της γυναίκας σε κατάρροπο θέση ή σε πρηνή.

Με σκοπό την αποφυγή ορισμένων εξ' αυτών των μειονεκτημάτων, επιχειρήθηκε η χειρουργική εμβρυομεταφορά μετά από διάτρηση του τοιχώματος της μήτρας υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση. Αν και στα ζώα η μέθοδος αυτή συνοδεύτηκε από υψηλά ποσοστά επιτυχίας 70%, στον άνθρωπο υπήρξε μάλλον απογοητευτική. (Vander, 1999, σελ. 102-103).

Ενδοσαλπγγική εμβρυομεταφορά (ZIFT).

Η σάλπιγγα είναι το σημείο στο οποίο συμβαίνει φυσιολογικά η γονιμοποίηση και όπου το έμβryo αναπτύσσεται μέχρι το στάδιο του μοριδίου (16-32 κύτταρα). Στη βάση αυτή στηρίχθηκε ο Denroey , όταν επιχείρησε τη λαπαροσκοπική ενδοσαλπγγική μεταφορά εμβρύων , κατ' επέκταση της αντίστοιχης μεταφοράς γαμετών που είχε ήδη εισαχθεί από τον Asch. Ο καθετηριασμός των σαλπγγων που απαιτείται για τις μεθόδους αυτές, που είναι γνωστές σαν ZIFT και GIFT αντίστοιχα, εκτός από την λαπαροσκοπική προσπέλαση, είναι πλέον εφικτός και διακολπικά (Internet).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 70

- 66 Η ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ Ο ΔΙΑΚΟΝΟΣ ΤΟΥ ΣΑΛΟΝΙ
- 67 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 68 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 69 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 70 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 71 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 72 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 73 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 74 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 75 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 76 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 77 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 78 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 79 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ
- 80 Η ΕΠΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΒΡΑΙΩΝ ΕΝ ΤΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο**Η IN VITRO ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΚΑΙ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ Η
ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΕΜΒΡΥΙΚΗ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ**

Κατά την διάρκεια της εξέλιξης του ωαρίου σε έμβρυο, πριν και μετά τη γονιμοποίηση, συμβαίνουν διάφορες κυτταρολογικές και μεταβολικές εξελίξεις σε μια ακριβή ακολουθία.

Η πρώτη μειωτική διαίρεση λαμβάνει χώρα με την έναρξη της προ-ωοθυλακιορρηκτικής κορύφωσης της LH, παράλληλα με την διαδικασία ωρίμανσης του κυτταροπλάσματος και της κυτταρικής μεμβράνης. Τα σπερματοζωάρια είναι ικανά να αναγνωρίσουν και να γονιμοποιήσουν μόνο τον ώριμο ωάριο έτσι ώστε να εξασφαλιστεί ταχεία και σύγχρονη ανάπτυξη στο στάδιο του ζυγωτού και στα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης.

In vitro, η μειωτική αυτή διαίρεση συμβαίνει εύκολα, αμέσως μετά την απομάκρυνση του ωαρίου απ' το ανασταλτικό περιβάλλον του ωοθυλακίου. Η ωρίμανση όμως τόσο του κυτταροπλάσματος όσο και της μεμβράνης του, μπορεί να επηρεασθούν, παρεμποδίζοντας έτσι τη γονιμοποίηση

ή δημιουργώντας ανωμαλίες, όπως λ.χ. τριπλοειδισμό, επηρεάζοντας κατά συνέπεια και τη βιωσιμότητα του ίδιου του εμβρύου. Η γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro* είναι πλέον εφικτή, με υψηλά ποσοστά επιτυχίας, η *in vitro* όμως ανάπτυξη των εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστης υστερεί και χρήζει περαιτέρω βελτιώσεων. (Scott, 1995, σελ. 67-68).

Η μορφολογία των ωοκυττάρων

Μετά την αναρρόφηση ή και έκπλυση των ωοθυλακίων, το παραληφθέν υγρό μεταφέρεται σε τρυβλίο καλλιέργειας, ώστε να είναι δυνατή η ευκρινής επισκόπηση του κάτω απ' το μικροσκόπιο ή στην συνδεδεμένη οθόνη. Τόσο το αναρροφώμενο υλικό όσο και τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία πρέπει να διατηρούνται συνεχώς σε θερμοκρασία 37°C.

Η παρουσία αίματος στο υγρό μπορεί να απαιτήσει την κατανομή του σε τρία ή τέσσερα τρυβλία, ώστε να υποβοηθηθεί η ανεύρεση του ωαρίου. Σε περίπτωση παρουσίας πηγμάτων αίματος αυτά θα πρέπει να διανοίγονται προσεκτικά με λεπτή βελόνη, προς αναζήτηση πιθανού ωαρίου. Το ωάριο μπορεί να εμφανιστεί εντός ωοφόρου δίσκου ποικίλου μεγέθους και σε περίπτωση προχωρημένης ωριμότητας η αναγνώρισή του μπορεί να είναι δυσχερής, λόγω της εξασθενημένης χροιάς του. Τα κοκκώδη κύτταρα τείνουν να είναι περισσότερο εμφανή και "χαλαρά" εμφανιζόμενα σε ακανόνιστες συρροές.

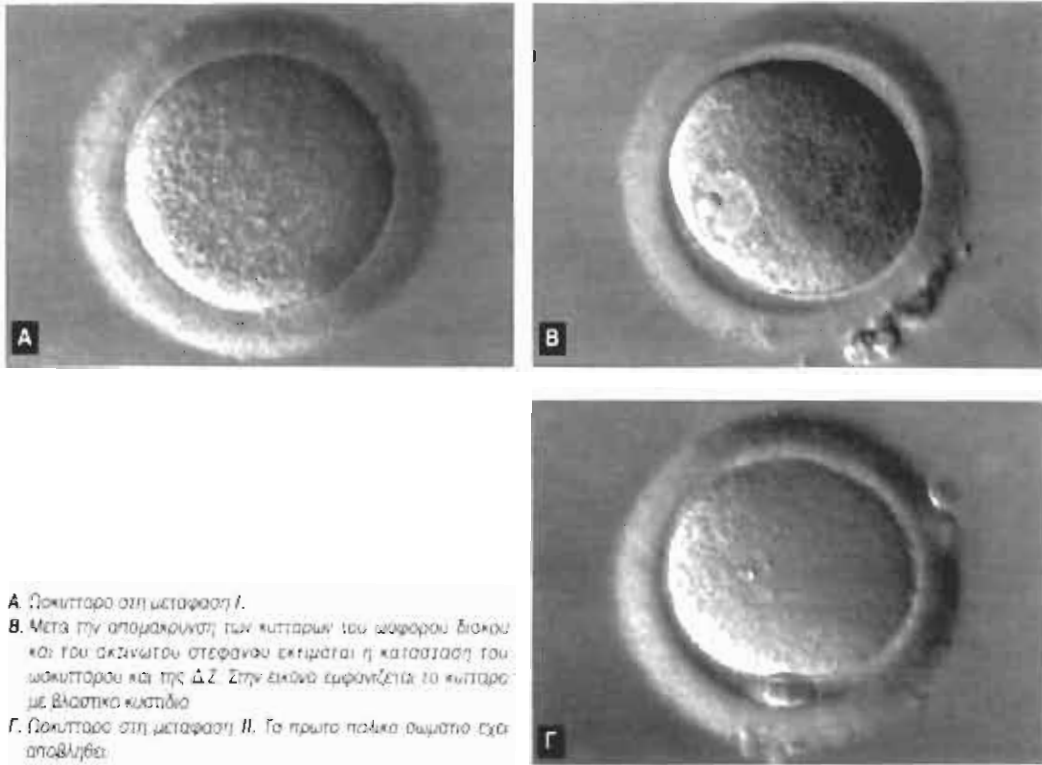
Μετά την ανεύρεση του συμπλέγματος ωαρίου-ωοφόρου δίσκου (Ω-ΩΔ), μπορεί να επιχειρηθεί η σταδιοποίηση της ωριμότητας του ωαρίου παρατηρώντας τον όγκο, την πυκνότητα και την κατάσταση των κυττάρων που το περιβάλλουν, δηλαδή του ακτινωτού στεφάνου και του ωοφόρου δίσκου. Η διαπίστωση της ύπαρξης ενός πολιπού σωματίου πιστοποιεί ότι πρόκειται περί ενός ώριμου προ - ωοθυλακιορρηκτικού ωαρίου.

Το σύμπλεγμα Ω-ΩΔ μπορεί να ταξινομηθεί στα εξής πέντε στάδια:

- I. **Βλαστικό κυστίδιο.** Αυτό αποτελεί το πλέον ανώριμο στάδιο. Το ωάριο περιβάλλεται από κύτταρα που βρίσκονται σε συμπα-

γή διάταξη με ευμεγέθη πυρήνα (βλαστικό κυστίδιο) που ενίοτε είναι εμφανής. Ωάρια αυτού του σταδίου σπάνια ωριμάζουν *in vitro* και απαιτούν καλλιέργεια μέχρι και 24 ώρες πρωτού επιχειρηθεί η γονιμοποίησή τους.

- II. **Ανώριμα ωάρια.** Περιβάλλονται από ένα συμπαγές στρώμα κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου και αντίστοιχο στρώμα κυττάρων του ωοφόρου δίσκου, με μέγιστη διάμετρο πενταπλάσια εκείνης του ίδιου του ωοκυττάρου. Το βλαστικό κυστίδιο δεν υφίσταται πλέον. Ωάρια του σταδίου αυτού διατηρούνται στον κλίβανο περί τις 12-24 ώρες πριν την προσθήκη του σπέρματος για γονιμοποίηση.
- III. **Προ - ωοθυλακιορρηκτικά ωάρια (ώριμα).** Αυτά βρίσκονται στο ευνοϊκότερο στάδιο ωρίμανσης για μία επιτυχή γονιμοποίηση. Κύτταρα του ακτινωτού στεφάνου βρίσκονται ακόμα σε απόσταση απ' το ωάριο και το ένα πολικό σωματίο έχει αποβληθεί. Ο ωοφόρος δίσκος έχει διαταθεί υπό μορφή χαλαρής μάζας που συχνά μπορεί να έχει ήδη αποσπασθεί ή και απολεσθεί στη διαδικασία της αναρρόφησης.
- IV. **Υπερώριμα ωάρια.** Αυτά συχνά εμφανίζονται σαν αχνοί κύκλοι με μικρή ποσότητα ακτινωτού αποσυνδεδεμένου όμως από το ωάριο. Ο ωοφόρος δίσκος είναι ιδιαίτερα εκτεταμένος, αλλά ακόμα κοκκώδης. Σε μια επόμενη φάση μπορεί να συμπυκνωθεί σε μικρά σκούρα στίγματα, παρέχοντας την εντύπωση επανεμφάνισης συμπαγούς στεφάνου γύρω από το ωάριο.
- V. **Ατρητικά ωάρια.** Τα κοκκώδη κύτταρα είναι κατακερματισμένα με δαντελωτή εμφάνιση. Το ωάριο είναι ιδιαίτερα σκούρο και η διάκρισή του μπορεί να αποβεί δύσκολη.

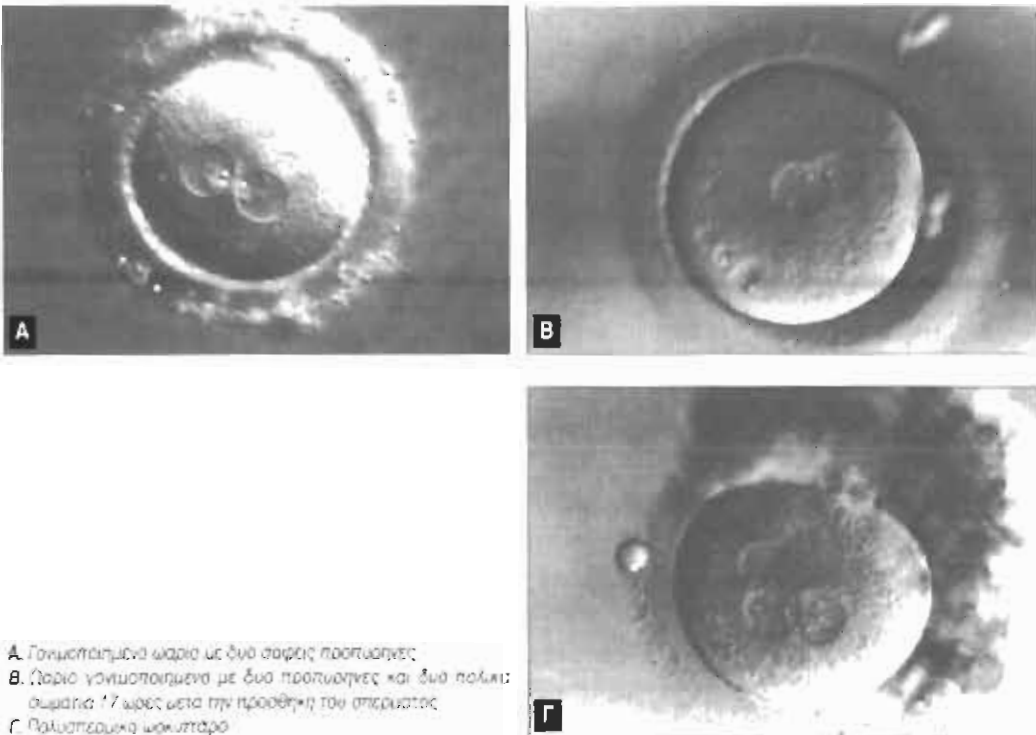


Η αδρά μορφολογική εκτίμηση της ωριμότητας των ωαρίων είναι πολύ υποκειμενική και κατά συνέπεια συχνά ανακριβής. Ακατάλληλος προγραμματισμός της γονιμοποίησης των ωαρίων, λόγω ανακριβούς εκτίμησης της ωριμότητάς τους, μπορεί να οδηγήσει σε παθολογική γονιμοποίηση και πλημμελή εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Η έκπτυξη του ωοφόρου δίσκου μπορεί να είναι παραπλανητικά επηρεασμένη από εξωγενείς ορμόνες και στην πραγματικότητα να μη σχετίζεται με την πυρηνική ωρίμανση. Το μέγιστο ποσοστό γονιμοποίησης αναμένεται να επιτευχθεί, όταν η προσθήκη του σπέρματος λάβει χώρα στη μετά-φάση II, όπως αυτή φανερώνεται από την αποβολή του 1^{ου} πολικού σωματίου, η οποία και θα πρέπει να προηγείται. Τα ωάρια μπορεί να εκδηλώσουν σημεία γονιμοποίησης ακόμα και εάν το σπέρμα προστεθεί πριν από την αποβολή του 1^{ου} πολικού σωματίου η περαιτέρω ανάπτυξη τους όμως, έχει συνήθως αρνητική εξέλιξη. (Luciano, 1990, σελ. 180-186).

Καθώς η *in vitro* ωρίμανση των ανθρωπίνων ωαρίων φαίνεται αρκετά επισφαλής, αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να καθιερώσουν αξιόπιστα κριτήρια για τον χαρακτηρισμό της πλήρους ωρίμανσης των ωοκυττάρων

και, επειδή οι μορφολογικές παράμετροι φαίνονται ανεπαρκείς, ήταν λογικό να στραφούν σε βιοχημικού δείκτες στο ωοθυλακικό υγρό. Η ανάλυση των στεροειδών έδωσε συγκρουόμενα αποτελέσματα σε κύκλους μετά από διέγερση. Υψηλότερα ποσοστά γονιμοποίησης και εγκυμοσύνων επιτεύχθηκαν με ωοκύτταρα από ωοθυλάκια που είχαν υψηλά επίπεδα γοναδοτροπίνων (FSH και LH). Άνοδος της α_1 - αντιθρυψίνης στο ωοθυλακικό υγρό σχετίσθηκε με ωοκύτταρα που οδηγούν συχνότερα σε εγκυμοσύνες, ενώ η παρουσία μεγάλης ποσότητας γλυκοαμινογλυκάνων ήταν ενδεικτική ατρητικών ωοκυττάρων. Δυστυχώς, κανένας δείκτης δεν μπορεί με ακρίβεια να προβλέψει σήμερα την ποιότητα ενός ωοκυττάρου και να βοηθήσει αποτελεσματικά το βιολόγο να επιλέξει τον καλύτερο θήλυ γαμέτη για Εξωσωματική Γονιμοποίηση. Οι χρωματοσωμικές ανωμαλίες εξάλλου στα ανθρώπινα ωοκύτταρα αντιπροσωπεύουν μια από τις σημαντικότερες αιτίες αποτυχίας αναπαραγωγής και συχνά αποτελούν αιτία ανεπιτυχούς γονιμοποίησης, ανεξάρτητα από την αιτία στειρότητας, το σχήμα της διέγερσης, τη δοσολογία των γοναδοτροπινών ή το χρόνο καλλιέργειας των ωαρίων πριν την προσθήκη του σπέρματος. Διαπιστώθηκε επίσης, ότι το ποσοστό ανευπλοειδίας είναι σχετικά αυξημένο σε γυναίκες άνω των 35 ετών, τονίζοντας έτσι το σημαντικό ρόλο της ηλικίας της γυναίκας στην εμ-



φάνιση χρωματοσωμικών ανωμαλιών στα ωάρια της. (Αραβαντινός, 1996, σελ. 121-122).

Η διαπίστωση και εκτίμηση της γονιμοποίησης

Περίπου 17 με 19 ώρες μετά την προσθήκη του σπέρματος τα υπολείμματα του ακτινωτού στεφάνου και του ωοφόρου δίσκου που παραμένουν προσκολλημένα στο ωοκύτταρο, απομακρύνονται συνήθως με τη βοήθεια βελόνων. Τα κυτταρικά υπολείμματα ακινητοποιούνται με βελόνη και με τη βοήθεια δεύτερης, που κινείται κατά μήκος της διαφανούς ζώνης, το υπόλειμμα αυτό αποσπάται. Για τον ίδιο σκοπό υπάρχουν και άλλες τεχνικές επίσης, που χρησιμοποιούνται από διάφορους εμβρυολόγους. Μερικοί π.χ. επιχειρούν το "καθάρισμα" αυτού του ωαρίου με πολλαπλή αναρρόφηση του σε πιπέττα ή με τη βοήθεια χαραγών που δημιουργούνται με την ίδια βελόνη στον πυθμένα του πλαστικού τρυβλίου. Ανεξάρτητα από ποια μέθοδος χρησιμοποιείται μεγάλη προσπάθεια θα πρέπει να καταβάλλεται ώστε να αποφευχθεί ο τραυματισμός της διαφανούς ζώνης ή του ωαρίου, είτε από νυγμό ή από υπερβολική έλξη. Δεν είναι όμως απίθανο να παρατηρηθούν ρωγμές ή ρήξεις της διαφανούς ζώνης, με προβολή μερικές φορές του ωοπλάσματος ως αποτέλεσμα αυτών των χειρισμών. Η φυσιολογική γονιμοποίηση επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση δυο ευκρινών προπυρήνων. Η παρουσία τριών ή περισσότερων είναι ενδεικτικό πολυσπερμίας και τέτοια έμβρυα δεν είναι κατάλληλα για εμφύτευση. Το ίδιο ισχύει και για τα έμβρυα με ένα προπυρήνα, τα οποία είναι και ακατάλληλα για μεταφορά.

Επαναγονιμοποίηση

Η μη εμφάνιση των προπυρήνων υποδηλώνει ή ότι το ωάριο δεν έχει γονιμοποιηθεί ή ότι η γονιμοποίηση έλαβε χώρα καθυστερημένα, εκτός του συνήθους χρόνου. Τα ωάρια αυτά εφόσον βέβαια εμφανίζουν στοιχεία ζωτικότητας, επαναγονιμοποιούνται χρησιμοποιώντας και πάλι 100.000/κ.ε. κινητά σπερματοζωάρια, όπως έγινε και στην αποτυχεύσα αρχική

προσπάθεια γονιμοποίησης, κατά προτίμηση με νέο δείγμα σπέρματος του συζύγου ή με απόψυξη νέου δείγματος σε περίπτωση δότου. Όταν η επαναγονιμοποίηση καταστεί αναγκαία, θα πρέπει να γίνεται χωρίς καθυστέρηση, (Internet).

Επιλογή προεμφυτευτικών εβρύων για κατάψυξη

Όταν ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων είναι μεγάλος, διυπέντε από αυτά επιλέγονται για περαιτέρω καλλιέργεια και μεταφορά, 24 ή 48 ώρες αργότερα. Τα υπόλοιπα προετοιμάζονται συνήθως για κρυοσυντήρηση. Για να θεωρηθούν κατάλληλοι για το σκοπό αυτό, οι ζυγωτοί πρέπει να εμφανίζουν ομαλό περίγραμμα, ευδιάκριτη διαφανή ζώνη και εμφανείς προπυρήνες. Ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων, που θα χρησιμοποιηθούν για κατάψυξη, μπορεί να επηρεαστεί βέβαια από τυχόν προϋπάρχουσα εμπειρία, όσον αφορά τις δυνατότητες σχετικά με τα ποσοστά διχασμού και ποιότητας των εμβρύων που μπορεί να αναπτύξει η συγκεκριμένη ασθενής. (Marrs, 1995, σελ. 25-26).

Η in vitro ανάπτυξη στο στάδιο της βλαστοκύστης

Ανάμεσα στα διάφορα υλικά που χρησιμοποιούνται για την καλλιέργεια εμβρύων, όπως είναι το B2 (menez) , το MEM (minimum Essential Medium) με συμπλήρωμα 15% μητρικού ορού, ή το αμνιακό υγρό, το MEM βρέθηκε να είναι το πιο κατάλληλο για την ανάπτυξη των εμβρύων σε βλαστοκύστες. Σε έμβρυα που κρίθηκαν ακατάλληλα για εμφύτευση ή κατάψυξη, η εξέλιξη τους στο στάδιο της βλαστοκύστης in vitro επιτεύχθηκε 40%. Η κυτταρολογική μελέτη εμβρύων 7 ημέρες μετά την προσθήκη σπέρματος έδειξε διάφορες ανωμαλίες όπως : κενοτόπια και απόρηνα πρωτοπλασματεμάχια σε μερικές περιπτώσεις αντί για διαίρεση απλό τεμαχισμό ή σχηματισμό "ψευδούς" βλαστοκύστης ως αποτέλεσμα συγχώνευσης 2-3 ενδοβλαστομεριδιακών κενοτοπίων. Η "φτωχή" ιστολογία αυτών των βλαστοκύστεων θα μπορούσε ίσως να εξηγήσει το χαμηλό πο-

σοστό εγκυμοσύνων, μετά από εμφύτευση βλαστοκύστεων ανεπτυγμένων in vitro . (Dawood, 1996, σελ. 64-65).

Αξιολόγηση των προεμφυτευτικών εμβρύων

Περίπου 45-50 ώρες μετά την ωοληψία τα γονιμοποιημένα ωάρια θα πρέπει να έχουν διαιρεθεί στα 2 μέχρι 8 κύτταρα. Τα "προέμβρυα" αυτά ταξινομούνται πλέον ανάλογα με τον αριθμό των κυττάρων και την μορφολογική τους εμφάνιση.

Βαθμός 1 (Α). Τα προέμβρυα αυτά εμφανίζουν ομαλά σφαιρικά βλαστομερίδια (κύτταρα) με ενδιάμεσου βαθμού διαθλαστικότητα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μερικά απ' τα βλαστομερίδια αυτά μπορεί να διαιρεθούν ασύγχρονα σε σχέση με τα υπόλοιπα, γι'αυτό τέτοια εκτίμηση θεωρείται υποκειμενική.

Βαθμός 2 (Β). Τα βλαστομερίδια εμφανίζονται ανισομεγέθη με ακανόνιστο σχήμα και με κάποια απόκλιση στη διαθλαστικότητα.

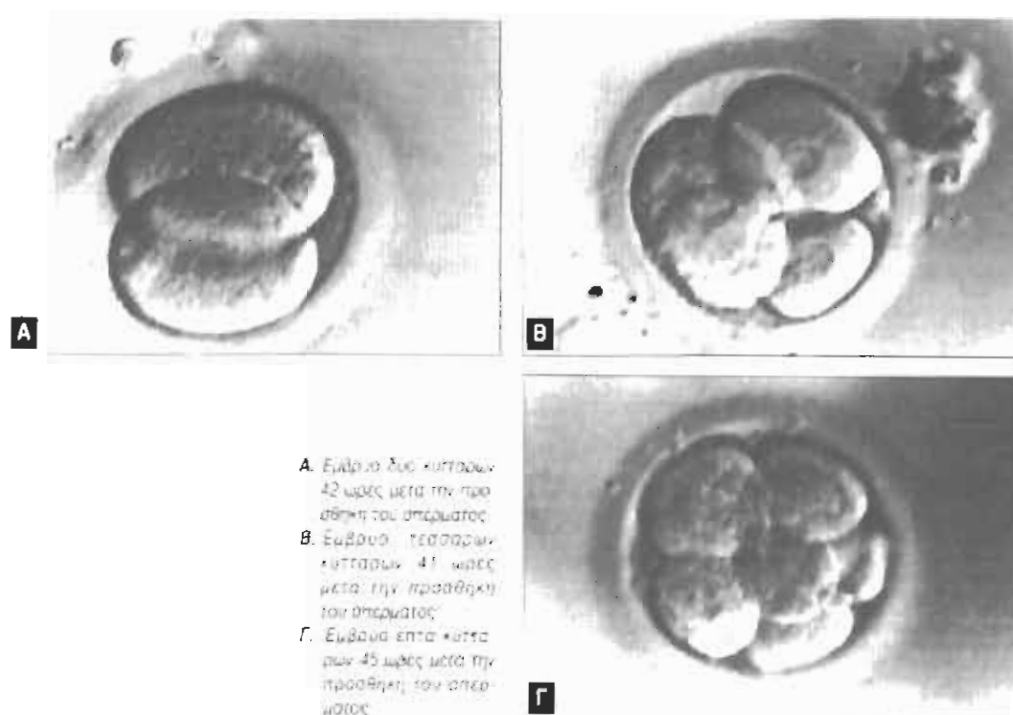
Βαθμός 3 (Γ). Στην κατηγορία αυτή το 50% των βλαστομεριδίων εμφανίζουν κυτταροπλασματικά - απύρηντα στοιχεία. Τα υπόλοιπα εμφανίζονται σε ικανοποιητική κατάσταση και με μια διαθλαστικότητα ανάλογη με το βαθμό βιωσιμότητάς τους.

Βαθμός 4 (Δ). Περισσότερο από 50% των βλαστομεριδίων εμφανίζουν απύρηντα κυτταροπλασματικά στοιχεία και η διαθλαστικότητα ποικίλλει. Τα υπόλοιπα βλαστομερίδια εμφανίζονται φυσιολογικά και βιώσιμα.

Βαθμός 5 (Ε). Πρόκειται περί ζυγωτών με δύο προπυρήνες που είναι αποτέλεσμα επαναγονιμοποίησης την επόμενη της ωοληψίας.

Βαθμός 6 (ΣΤ). Πρόκειται περί μη βιώσιμων "προεμβρύων".

(Vander, 1999, σελ. 54-55).

Επιλογή των εμβρύων για μεταφορά

Η επιλογή των εμβρύων για μεταφορά γίνεται εξατομικευμένα. Γενικά, προτιμώνται εκείνα που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια. Τα έμβρυα 2^{ου} βαθμού καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος μορφολογίας και από αυτά, κατά προτίμηση επιλέγονται όσα βρίσκονται σε σχετικά προχωρημένο στάδιο αυτού του βαθμού, με την προϋπόθεση ότι τα βλαστομερίδια τους δεν εμφανίζουν ανωμαλίες. Τα προέμβρυα 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού μεταφέρονται για να συμπληρωθεί ο επιθυμητός αριθμός. Εάν τα γονιμοποιημένα ωάρια 48 ώρες μετά την ωοληψία (ημέρα 2) παραμένουν στη φάση του προπυρήνα, είναι προτιμότερο να καλλιεργηθούν για ένα ακόμα 24ωρο και να μεταφερθούν, όταν διαιρεθούν.

Γονιμοποιημένα ωάρια που δεν εμφανίζουν διαίρεση την 3^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση θεωρούνται ακατάλληλα. Αν μετά την εμφύτευση αυτά εξελιχθούν στον βαθμό 1 και 2, μπορούν να καταψυχθούν. Εάν και πάλι μερικά κριθούν ότι δεν διαθέτουν τις προϋποθέσεις για κατάψυξη, διατηρούνται σε καθαρή σταγόνα θρεπτικού υλικού και ελέγχονται μέχρι την 6^η

ημέρα (από την μέρα της ωοληψίας). Όσα από αυτά φθάσουν στο στάδιο της βλαστοκύστης μπορούν να καταψυχθούν, ενώ τα υπόλοιπα, των οποίων η εξέλιξη έχει ανακοπεί, αχρηστεύονται, (Internet).

Άλλες μέθοδοι ποιοτικής εκτίμησης των προεμφυτευτικών εμβρύων.

Κατά την καλλιέργεια των εμβρύων έχουν προταθεί διάφορες βιοαναλυτικές μέθοδοι για το σκοπό αυτό, χωρίς βλαπτικές επιδράσεις. Η παρουσία π.χ. ενός παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων εμβρυογενούς προέλευσης (EPDAF) σχετίστηκε άμεσα με τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Η ικανότητα του "αντιγονικού" εμβρύου να αποφεύγει την ανοσολογική αντίδραση της μητέρας και να επιτυγχάνει την εμφύτευση του, οφείλεται σε συγκεκριμένη βιοχημική του δραστηριότητα, η οποία έχει προσδιοριστεί στο υλικό που περιβάλλει τα έμβρυα κατά την καλλιέργεια τους.

Προς το παρόν, απ' τις μη επεμβατικές μεθόδους, εκείνη που παρέχει τις περισσότερες υποσχέσεις, είναι ο ταυτόχρονος και επαναληπτικός προσδιορισμός της πρόσληψης γλυκόζης και πυρουβικού οξέος. Διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη μη πυρουβικού οξέος από γονιμοποιημένα ωάρια είναι σημαντικά μειωμένα. Μέχρις ότου αναπτυχθούν τέτοιες μέθοδοι, ώστε να μπορούν να παρέχουν μια ακριβή και έγκαιρη εντός 2-3 ημερών από την ωοληψία απάντηση, είμαστε υποχρεωμένοι να στηριχθούμε στο συνδυασμό τέτοιων μεταβολικών δεικτών. Η μελέτη των θρεπτικών υλικών στα οποία καλλιεργούνται τα έμβρυα προσφέρεται για την συλλογή πληροφοριών όσον αφορά τις *in vitro* απαιτήσεις του εμβρύου.

Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα των εμβρύων και τα ποσοστά εγκυμοσύνης

Στα πρώτα χρόνια εφαρμογής της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης προς 10ετία περίπου, τα ποσοστά κύησης κυμάνθηκαν στο 12-25%. Η πιθανότητα απόκτησης βιώσιμου παιδιού, κατά μέσο όρο παραμένει κάτω του 20% ανά κύκλο θεραπείας.

Η ποιότητα των μεταφερόμενων εμβρύων και η ικανότητά τους να εμφυτευτούν είναι αποφασιστικής σημασίας. Αυτό μαζί με την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου αποτελούν τους δύο βασικούς παράγοντες της εμφύτευσης (σύλληψης), πέραν βέβαια από τυχόν τεχνικές δυσκολίες που μπορεί να παρεμβληθούν κατά την διάρκεια της εμβρυομεταφοράς.

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία προέκυψε ότι οι δύο αυτοί παράγοντες είναι μοναδικοί. Είναι ανεξάρτητοι και δεν μεταβάλλονται σημαντικά, ενώ ο παράγων ενδομήτριο φαίνεται ότι υπερισχύει ελαφρά του εμβρυϊκού. Έκαστο έμβρυο φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την πιθανότητα εμφύτευσης των υπολοίπων. Είναι διαπιστούμενα ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης αυξάνουν παράλληλα με τον αριθμό μεταφερόμενων εμβρύων.

Για τα αποψυχθέντα έμβρυα υπάρχουν ειδικά μορφολογικά χαρακτηριστικά που αποτελούν προγνωστικού δείκτες εμφύτευσης, όπως: η ευκρίνεια των οργανυλλίων, το λείον της κυτταρικής τους μεμβράνης, ο βαθμός αλληλοσυσχέτισης των βλαστομεριδίων.

Γενικά τα έμβρυα εμφανίζουν διαφορές στο μέγεθος και το σχήμα των βλαστομεριδίων, όπως επίσης στα κυτταροπλασματικά απύρρηνα στοιχεία. Η ωθηκική διέγερση μεταξύ άλλων, μέσω της πολύωοθυλακιογενεσί-ας την οποία προκαλεί, μπορεί να είναι υπεύθυνη εξωθώντας σε ανάπτυξη και ωοθυλάκια με περιορισμένες ικανότητες.

Η εμφύτευση εμβρύων στο στάδιο των 5-8 κυτάρων έχει αποδειχθεί λιγότερο επιτυχής, από ότι με έμβρυα που δεν υπερβαίνουν τα 4 κύτταρα.

Υπάρχουν πολλαπλοί άλλοι παράγοντες που έμμεσα επηρεάζουν την ποιότητα των ωαρίων και εμβρύων. Σ' αυτούς μπορούν να συμπεριληφθούν η αιτιολογία της υπογονιμότητας, η ηλικία των ασθενών, ο τρόπος της ωθηκικής διέγερσης, τα επίπεδα οιστρογόνων στην παραγωγική φάση, όπως επίσης ο αριθμός των ωαρίων που περιλαμβάνονται και γονιμοποιούνται.

Διάφορα σχήματα διέγερσης με hMG, κλομιφαίνει και hCG δεν απέδειχθη οριστικά ότι διαφέρουν αξιολογικά μεταξύ τους, όσον αφορά τα ποσοστά γονιμοποίησης, την ποιότητα των εμβρύων και τα ποσοστά κυήσεων.

Ο συνδυασμός με GnRH ανάλογα, αν και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων, ασκεί τελικά ευεργετική επίδραση βελτιώνοντας την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Η ενδοκρινική κατά συνέπεια ισορροπία κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης ασκεί άμεση επιρροή στο μετέπειτα δυναμικό των εμβρύων για εμφύτευση κι αυτό καθίστα εμφανή την ανάγκη αναζήτησης καταλληλότερων μεθόδων διέγερσης των ωοθηκών.

Το υψηλά επίσης πηλίκο οιστρογόνων προγεστερόνης στην προεμφυτευτική περίοδο διαταράσσει την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και ευθύνεται συχνά για την ανεπιτυχή προσπάθεια επίτευξης εγκυμοσύνης.

Τέλος, εξωγενείς παράγοντες που έρχονται σε άμεση σχέση με τα ωάρια ή τα έμβρυα, πιθανότατα να ασκούν άμεση επίδραση. Τα κοκκώδη κύτταρα λ.χ. υποστηρίχθηκε ότι επηρεάζουν ευνοϊκά την *in vitro* ανάπτυξη των ανθρώπινων εμβρύων ενώ θρεπτικά υλικά ή ουσίες που ενισχύουν συνήθως την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, ασκούν πιθανώς αρνητική επίδραση, (Vander, 1999, σελ. 67-69).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 80

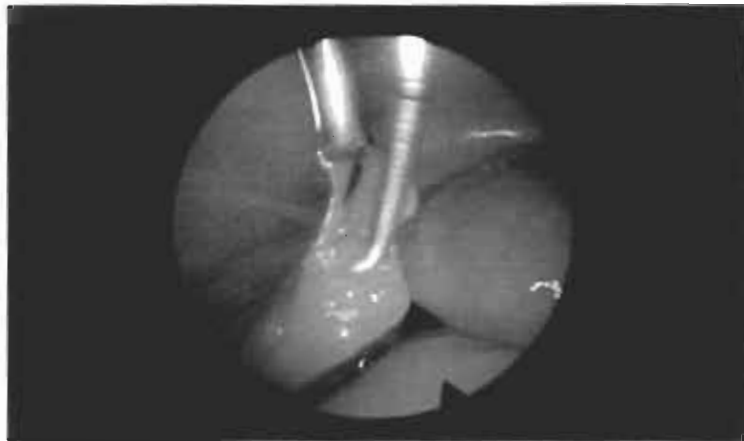
- 110 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 111 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 112 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 113 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 114 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 115 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 116 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 117 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 118 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 119 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ
- 120 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

Λαπαροσκοπική ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών (GIFT). Μετά την ακινητοποίηση της σαλπιγγας με ατραυματική λαβίδα, ο οδύτης - δια του οποίου θα προωθηθεί ο «κόβητρος» μεταφοράς των γαμετών - έχει προωθηθεί σε βάθος 2-3 εκ. στη λήκυθα



Συχνά το πρόβλημα της υπογονιμότητας μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά δυσεπίλυτο, ακόμα και στα χέρια των πλέον έμπειρων ειδικών παρά την σύγχρονη χρήση τεχνικών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ζευγάρια που το αντιμετωπίζουν να αναλίσκουν παρατεταμένες περιόδους της ζωής τους αναζητώντας αυτό που στην καθιερωμένη κοινή συνείδηση αποτελεί το αναφαίρετο δικαίωμά τους, το δικαίωμα της τεκνοποίησης. Η εφαρμογή όμως των περισσότερων απ' τις περίπλοκες αυτές μεθόδους συνεπάγεται δυστυχώς ένα κόστος, η κάλυψη του οποίου δεν είναι πάντα εφικτή εφόσον τόσο η ιδιωτική όσο και η δημόσια ασφαλιστική κάλυψη δεν είναι χωρίς όρια.

Η επιλογή επομένως της απλούστερης και λιγότερο δαπανηρής μεθόδου για την επίτευξη μιας εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό μέλημα. Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση θεωρείται ως η "κορυφαία μέθοδος" υποβοηθούμενης σύλληψης. Η ωθητική διέγερση, όμως σε

συνδυασμό και με ομόλογη ή ετερόλογη σπερματέγχυση, θα πρέπει να προηγούνται στην προσπάθεια επίτευξης εγκυμοσύνης, δεδομένης βέβαια της σαλπιγγικής διαβατότητας.

Συμβατικές μέθοδοι υποβοηθούμενης σύλληψης

Ετερόλογη σπερματέγχυση - κλινική εφαρμογή

Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε στην ομόλογη και ετερόλογη σπερματέγχυση. Η ανεύρεση και η επιλογή του κατάλληλου δότη αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο. Όσον αφορά τους δότες, η ηλικία τους δεν πρέπει να υπερβαίνει κατά πολύ τα 30, να παράγουν σπέρμα 1 ή 2 φορές την εβδομάδα έναντι μιας τυπικής αμοιβής, μόνο για κάλυψη των σχετικών εξόδων. Επίσης, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για κληρονομικά νοσήματα θα πρέπει να είναι ελεύθερο, με φυσιολογικό καρυότυπο και αρνητικές εξετάσεις για ηπατίτιδα, σύφιλη, μεσογειακή αναιμία και HIV. Ευνόητος είναι βέβαια ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος και του παράγοντα Rhesus.

Τα άτομα αυτά θα πρέπει να μην έχουν ιστορικό αφροδισίων νοσημάτων, χρήσης ναρκωτικών ή ομοφυλοφιλίας. Παράλληλα συνίσταται ο αποκλεισμός ψυχικών νοσημάτων και η εκτίμηση της καταλληλότητας του χαρακτήρα του υποψηφίου δότη, από ειδικούς. Συγχρόνως βεβαιώνεται ότι ο ίδιος ο δότης κατανοεί τη σημασία και τις συνέπειες της δωρεάς του σπέρματος του.

Εκτός από τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, ιδιαίτερη σημασία έχει όπως πάντα η ζωτικότητα και η προωθητική τους κίνηση, κυρίως όμως η γονιμοποιητική τους ικανότητα. Μετά από επίτευξη 8 περίπου κινήσεων από τον ίδιο δότη θα πρέπει αυτός να αντικαθίσταται, ώστε να αποφεύγονται προβλήματα αιμομιξίας.

Η κατάψυξη του σπέρματος απαιτεί μια συγκεκριμένη διαδικασία και δοχείο κρυοσυντήρησης. Το σπέρμα μετά την καταμέτρηση του αναμειγνύεται με το υλικό της κατάψυξης, που περιέχει κρόκο αυγού, γλυκερόλη, φρουκτόζη, γλυκόζη, κιτρικό νάτριο, πενικιλίνη και στρεπτομυκίνη. Στη

συνέχεια μεταφέρεται σε κωδικοποιημένη σύριγγα ή Straw. Τοποθετείται σε ατμόσφαιρα υγρού αζώτου για 20 λεπτά και στη συνέχεια εμβυθίζεται σε υγρό άζωτο, για εναποθήκευση στους -196°C .

Συνήθεις ενδείξεις ετερόλογης σπερματέγχυσης:

- Αζωοσπερμία
- Ασπερμία
- Ολιγοασθενοσπερμία
- Γενετικές αιτίες
- Σεξουαλική ανικανότητα
- Παραπληγία
- Αντισπερμικά αντισώματα

Αναφορικά με την τεχνική αυτή μπορεί να είναι ενδοκολπική, ενδοτραχηλική, ενδομήτρια, ενδοσαλπγγική ή και ενδοπεριτοναϊκή. Η γυναίκα τοποθετείται σε θέση. Με τη βοήθεια του μητροσκοπίου αποκαλύπτεται ο τράχηλος. Επακολουθεί εναπόθεση του σπέρματος προσεκτικά στην τραχηλική βλέννα. Η διαδικασία είναι εύκολη και η ασθενής αποχωρεί στο δεκαπεντάλεπτο. Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου για την διενέργεια της σπερματέγχυσης γίνεται μετά από υπερηχογραφική παρακολούθησης της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, μετά από προσδιορισμό της προωθηλακιορρηκτικής αιχμιακής ανόδου της LH, της ωριμότητας της τραχηλικής βλέννης ή και βάσει του θερμοδιαγράμματος. Η σπερματέγχυση είναι προτιμότερο να προηγείται και όχι να έπεται της ωοθυλακιορρηξίας. Η άνοδος της προγεστερόνης καθιστά την βλέννη περισσότερο πυκνότερη και έτσι εμποδίζεται η διεισδυτικότητα των σπερματοζωαρίων. Η ωοθηκική διέγερση μπορεί να καταστεί απαραίτητη σε περιπτώσεις με ακανόνιστους κύκλους. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται απ' τον αριθμό των κύκλων θεραπείας και εμφανίζουν διακύμανση. (Mukherjee, 1991, σελ. 124-126).

Ομόλογη σπερματέγχυση (AIH)

Η βελτίωση των τεχνικών έκπλυσης και διαχωρισμού των σπερματοζωαρίων ανανέωσης το ενδιαφέρον για ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI).

Μεταξύ άλλων η προετοιμασία αυτή του σπέρματος αποσκοπούσε στην απαλλαγή του απ' την προσταγλανδίνη, που προκαλώντας συσπάσεις στο μυομήτριο, οδηγούσε στην αποβολή του σπέρματος. Η προετοιμασία αυτή δεν εξουδετέρωσε τις υπάρχουσες δυσχέρειες, όπως το πρόβλημα της ενδομήτριας φαγοκυττάρωσης. Η σημασία επομένως της ενδομήτριας ομόλογης σπερματέγχυσης σε ορισμένες κατηγορίες στειρότητας, αμφισβητείται. Ασθενείας με ανεξήγητη στειρότητα, δεν ωφελούνται από την τεχνική αυτή.

Προετοιμασία του σπέρματος για ενδομήτρια ομόλογη σπερματέγχυση και η τεχνική της

Η ενδομήτρια τοποθέτηση νωπού σπέρματος μπορεί να προκαλέσει σύσπαση στο μυομήτριο, υπόταση, ναυτία σε αντίθεση με το κατάλληλα προετοιμασμένο σπέρμα. Για την προετοιμασία του σπέρματος χρησιμοποιούνται θρεπτικά υλικά τα οποία, αφού εμπλουτιστούν με πενικιλίνη και στρεπτομυκίνη, ανθρώπινο ορό, ή λεύκωμα, προστίθενται στο ρευστοποιημένο δείγμα σπέρματος το οποίο φυγοκεντρείται στις 3000 στροφές για 20 λεπτά, επιτρέποντας έτσι την ανάδυση των πλέον ευκίνητων σπερματοζωαρίων (Swin-up) τα οποία χρησιμοποιούνται για σπερματέγχυση. Για να αυξηθεί ο αριθμός των ευκίνητων σπερματοζωαρίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα Percoll. Το ίζημα που εμπεριέχει τα πλέον ευκίνητα σπερματοζωάρια, στη συνέχεια απομακρύνεται, διαλύεται σε θρεπτικό υλικό και φυγοκεντρείται 1-2 φορές με σκοπό την απομάκρυνση των υπολειμμάτων του Percoll. Η τεχνική της ενδομήτριας σπερματέγχυσης συνίσταται στη μεταφορά 0,2 -1κ.ε. από το προετοιμασμένο δείγμα χρησιμοποιώντας ειδικό καθετήρα που προωθείται προσεκτικά δια του τραχηλικού αυλού στην ενδομήτρια κοιλότητα. Η ασθενής επέρχεται μετά 15-20 λεπτά. (Mukherjee, 1991, σελ. 127-128).

Ενδοπεριτοναϊκή σπερματέγχυση

Η μεταφορά σπερματοζωαρίων κατευθείαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συγκεκριμένα στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο επιχειρήθηκε κυρίως σε περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας, όπου είχε προηγηθεί IUI, χωρίς επιτυχία. Η μέθοδος είναι σχετικά απλή και γίνεται διακολπικά υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Η αιφνίδια απελευθέρωση της βελόνης διαπερνά το κολπικό τοίχωμα ταχύτατα χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερη ενόχληση, σε αντίθεση με τη διαχειρὸς προώθηση της, στην οποία η προκαλούμενη διάταση του κολπικού τοιχώματος μπορεί να είναι σχετικά επώδυνη.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο συνδυασμός IUI και διέγερσης συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα, το ενδιαφέρον για τη μέθοδο αυτή έχει πλέον εκπέσει και ο ρόλος της ως μεθόδου αναπαραγωγής θα μπορούσε να αιτιολογηθεί μόνο σε περιπτώσεις που η ενδομήτρια σπερματέγχυση, για τεχνικούς λόγους, δεν είναι εφαρμόσιμη, όπως σε περιπτώσεις τραχηλικής στένωσης ή εκσεσημασμένης παραμόρφωσης του τραχηλικού αυλού.

Διακολπική ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση (TV-IFI)

Η εφαρμογή της ενδομήτριας ομόλογης σπερματέγχυσης σε περιπτώσεις υπογονιμότητας μη σαλπιγγικής αιτιολογίας δεν οδηγεί στο επιδιωκόμενο αποτέλεσμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι ασθενείς αυτές, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και εκείνες με "ανεξήγητη στειρότητα", εκπροσωπούν μια δύσκολη όσον αφορά την αντιμετώπιση τους κατηγορία και συχνά καταλήγουν σε Εξωσωματική Γονιμοποίηση, ZIFT ή GIFT. Η ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση, χωρίς να διευκολύνει την παραλαβή των ωαρίων, δίνει λύση στο πρόβλημα της μεταφοράς των σπερματοζωαρίων, αυξάνοντας τον αριθμό τους στο φυσικό σημείο γονιμοποίησης, δηλαδή στη σάλπιγγα.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο ευκίνητα σπερματοζωάρια εξικνούνται στο χώρο γονιμοποίησης δηλαδή στη σάλπιγγα. Γι' αυτό και στις περιπτώσεις ενδοσαλπιγγικής σπερματέγχυσης είναι απαραίτητη η απαλλαγή των σπερματοζωαρίων απ' τις πρωτεΐνες και τα υπόλοιπα στοιχεία του σπέρματος, ύστερα από φυγοκέντρηση διπλή και διαχωρισμό των πλέον ευκίνητων με τη μέθοδο της ανάδυσσης (Swim-up). Σε κάθε σάλπιγγα μεταφέρονται περί τα 30-50ml εναιωρήματος σπερματοζωαρίων. Η όλη διαδικασία λαμβάνει χώρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Σε περίπτωση αδυναμίας καθετηριασμού τουλάχιστον μιας εκ των σαλπίγγων ακολουθεί υποχρεωτικά ενδομήτρια σπερματέγχυση. Η όλη διαδικασία γίνεται χωρίς καμιά μορφή αναισθησίας. Η διακολλπική ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση παρά τα σχετικά χαμηλά ποσοστά επιτυχίας, αποτελεί μια συμπληρωματική μέθοδο στις περιπτώσεις που έχει επιτύχει τη IUI και η εφαρμογή της ενδείκνυται πριν την χρήση IVF. (Mukherjee, 1991, σελ. 130-133).

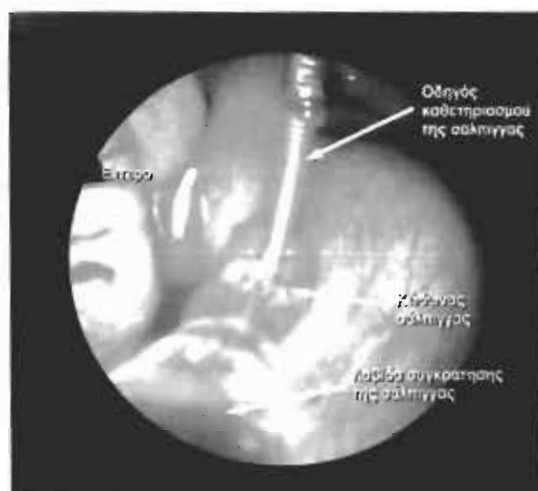
Τεχνική διακολλπικού καθετηριασμού των σαλπίγγων

Το μητροσκόπιο φέρει στο οπίσθιο μέρος κατάλληλη υποδοχή, στην οποία καθλώνεται ειδική μονοδοντωτή λαβίδα για την έλξη του τραχήλου. Ο σαλπιγγικός καθετήρας που προωθείται μέσω του οδηγού είναι ιδιαίτερα λείος. Ο επιτυχής καθετηριασμός της σάλπιγγας χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα κριτήρια. Η διέλευση του καθετήρα δια του ενδοτοιχωματικού τμήματος της σάλπιγγας χαρακτηρίζεται από μια ήπια αντίσταση συνοδευόμενη από οξύ άλγος βραχείας διάρκειας. Η ενδοσαλπιγγική πορεία του καθετήρα δυνατόν να είναι υπερηχογραφικά εμφανής, όχι όμως πάντα. Η έγχυση του περιεχομένου του καθετήρα εντός της σάλπιγγας μπορεί να παρασύρει τα σπερματοζωάρια προς την περιτοναϊκή ή την μητριαία κοιλότητα ή να διαταράξει το ενδοσαλπιγγικό περιβάλλον μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες γονιμοποίησης.

Η λανθασμένη προώθηση του καθετήρα εκτός σαλπίγγων εκδηλώνεται με συγκεκριμένη συμπτωματολογία. Η προώθηση στο ενδομήτριο προκαλεί επίπονο οξύ άλγος και χαρακτηρίζεται από έντονη αντίσταση στην προσπάθεια εκκένωσης του περιεχομένου του.

Ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών - GIFT

Ο όρος GIFT χρησιμοποιήθηκε για να χαρακτηρίσει την εφαρμογή της διαλαπαροσκοπικής μεταφοράς ωαρίων και σπερματοζωαρίων στη σάλπιγγα. Τα ωάρια είναι άμεσα προ-ωοθυλακιορρηκτικά, διότι έρχονται σε επαφή με τα σπερματοζωάρια και μεταφέρονται στη σάλπιγγα αμέσως μετά τη λήψη τους.



Λαπαροσκοπική μεταφορά γαμετών στη σάλπιγγα (GIFT).
 Η σάλπιγγα έχει απεικονισθεί με στερεοσκοπική λογίδα (κάτω) που προωθήθηκε δια του χειρουργικού λαπαροσκοπίου, ενώ το πρόσθιο άκρο του μεταλλικού οδηγού βρίσκεται ήδη στη λήκυθο (αριστερά εντερικής έλξης).

Ενδείξεις και προϋποθέσεις για την εφαρμογή GIFT

Πρωταρχική προϋπόθεση για την ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών είναι η πλήρης διερεύνηση των ζευγαριών, η διαπίστωση της παρουσίας τουλάχιστον μιας "φυσιολογικής σάλπιγγας". Επίσης η oligospermία συμπεριλαμβάνεται στις ενδείξεις της GIFT. Μετά τη διαδικασία της έκπλυσης, τουλάχιστον ένα εκατομμύριο κινητών σπερματοζωαρίων θα πρέπει να έχουν επιβιώσει. Σε περιπτώσεις με ανεξήγητη στειρότητα, το GIFT δεν είναι βέβαιο ότι υπερτερεί της αυτόματης σύλληψης, ύστερα βέβαια από ωοθηκική διέγερση και χρονικό προγραμματισμό της σεξουαλικής επαφής. Συνεπώς σε περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας, πριν από το GIFT, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια με IUI. Έχει διαπιστωθεί ότι πο-

σοστά αποβολών μπορούν να αποδοθούν σε συνδυασμό παραγόντων όπως είναι η επίδραση της υπερδιέγερσης στη "στρατολόγηση" των ωαρίων και στη λειτουργία του ενδομητρίου και της σάλπιγγας, η δυσαρμονία στην ωρίμανση ωαρίων και σπερματοζωαρίων, η πολυσπερμική γονιμοποίηση, οι μεταπτώσεις PH και η έκθεση στο φως, όπως επίσης ο τραυματισμός των ωαρίων ή των εμβρύων. Οι συγγενείς διαμαρτίες των παιδιών που προέρχονται απ' τη μέθοδο GIFT, όπως επιπλοκές της κύησης δεν φαίνεται να υπερτερούν σε σχέση με την IVF.

Ενδείξεις GIFT

- Ανεξήγητη στειρότητα
- Τραχηλικός παράγων, ανοσοβιολογικό χαρακτήρας
- Περισαλπιγγικές συμφύσεις σε υγιείς και βατές σάλπιγγες
- Ενδομητρίωση
- Ανεπιτυχής ετερόλογη ενδομήτρια σπερματέγχυση
- Ανεπιτυχής αντιμετώπιση διαταραχών ωοθυλακιορρηξίας
- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια
- Ενδομήτριες συμφύσεις

Προετοιμασία και μεταφορά των γαμετών για GIFT

Ο χρόνος προετοιμασίας του σπέρματος προηγείται κατά 2 ώρες σε σχέση με την IVF και αυτό γιατί ο χρόνος είναι απαραίτητος για να αποκτήσουν την γονιμοποιητική του ικανότητα τα σπερματοζωάρια. Μετά την ενεργοποίησή τους, τα σπερματοζωάρια εμφανίζουν αυξημένη κινητικότητα και αναπτύσσουν την ικανότητα να προσκολλώνται στη διάφανη ζώνη, οπότε και να επακολουθήσει η διείσδυση τους στο ωοκύτταρο. Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων που μεταφέρεται σε κάθε σάλπιγγα, είναι περίπου 100.000 σε συνολικό όγκο εναιωρήματος 20-30ml. Ο καθετήρας προωθείται μέσα στον αυλό της σάλπιγγας και ακολουθεί προσεκτική εναπόθεση του περιεχομένου του καθετήρα. (Internet)

Λαπαροσκοπική ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγωτών ZIFT

Ένα από τα μειονεκτήματα του GIFT είναι ότι η γονιμοποίηση δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί, εκτός και αν επακολουθήσει κύηση. Για συγκεκριμένες κατηγορίες ζευγαριών, η διαπίστωση του κατά πόσον η γονιμοποίηση συντελείται πριν τα ωάρια μεταφερθούν στη σάλπιγγα, είναι ιδιαίτερης σημασίας.

Μετά από αυτόματη σύλληψη, το γονιμοποιημένο ωάριο παραμένει στη σάλπιγγα περίπου για 80 ώρες μέχρι το στάδιο των 8 κυττάρων. Τόσο η διέγερση των ωοθηκών όσο και η ωοληψία είναι όπως στο GIFT. Η μέθοδος ενδείκνυται περισσότερο σε ζευγάρια με γαμέτες, χαμηλής ή αμφιβόλου γονιμοποιητικής ικανότητας. Επίσης σε περιπτώσεις που ο ένας από τους δύο, ο άνδρας ή η γυναίκα, εμφανίζει αυξημένα επίπεδα αντισπερμικών αντισωμάτων.

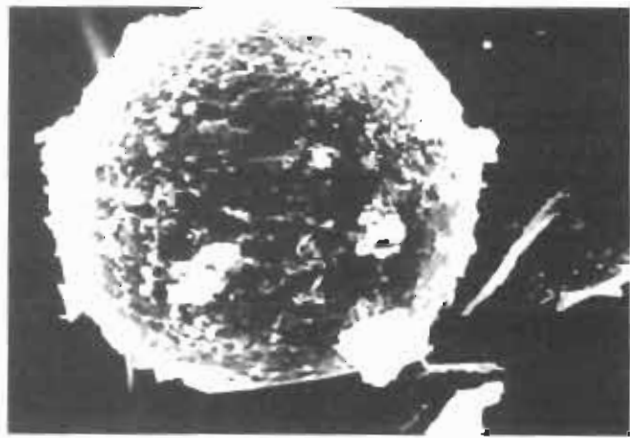
Ενδοπεριτοναϊκή μεταφορά γαμετών GIPT

Η αρχή της μεθόδου αυτής στηρίζεται στη φυσιολογική γονιμοποίηση των ωαρίων, όταν αυτά, μετά την παραλαβή τους τοποθετηθούν μαζί με τα σπερματοζωάρια στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο, όπου η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Απαραίτητη προϋπόθεση η παρουσία μιας φυσιολογικής σάλπιγγας. Οι ενδείξεις είναι παρεμφερείς με εκείνες του GIFT, όπως επίσης και η ωοθηκική διέγερση, η προετοιμασία του σπέρματος και η περαιτέρω παρακολούθηση.

Είναι γνωστό ότι τα ωάρια έχουν την δυνατότητα να δεσμεύουν έναν αριθμό σπερματοζωαρίων στο κολλώδη ωοφόρο δίσκο. Για το λόγο αυτό πριν την μεταφορά τους στον χώρο αυτό, θεωρείται σκόπιμη η πρόσμιξη των ωαρίων με τα σπερματοζωάρια και τη διατήρησή τους στο κλίβανο για βραχύ χρονικό διάστημα, διευκολύνοντας έτσι τη δέσμευση ενός αριθμού σπερματοζωαρίων απ' την διάφανη ζώνη και την "παθητική" μεταφορά τους στη σάλπιγγα. Για τη μεταφορά επιλέγονται ωάρια με ικανή ποσότητα ωοφόρου δίσκου, έτσι ώστε να μπορούν να επιπλέουν στο ελεύθερο περι-

τοναϊκό υγρό και να παραλαμβάνονται ευκολότερα απ' την υπερκείμενη σάλπιγγα.

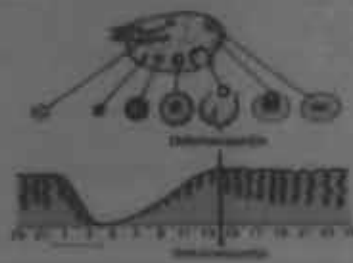
Η μέθοδος δεν απαιτεί αναισθησία και είναι σαφώς λιγότερο περίπλοκη και δαπανηρή έναντι του GIFT. Δυστυχώς τα ποσοστά επιτυχίας είναι αρκετά χαμηλά. (άρθρο , 1991, σελ. 11-13)



Η Διαφανής Ζώνη του ωαρίου εμφανίζεται απογυμνός, με πολλαπλές κριπτες. Τα ωριμα ωάρια εμφανίζουν μεγαλύτερη διαμετρική προς τα σπερματοζωάρια ικανότητα (Α) σε σχέση με τα ανωριμα στρωτικά (Β). Εικόνα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.

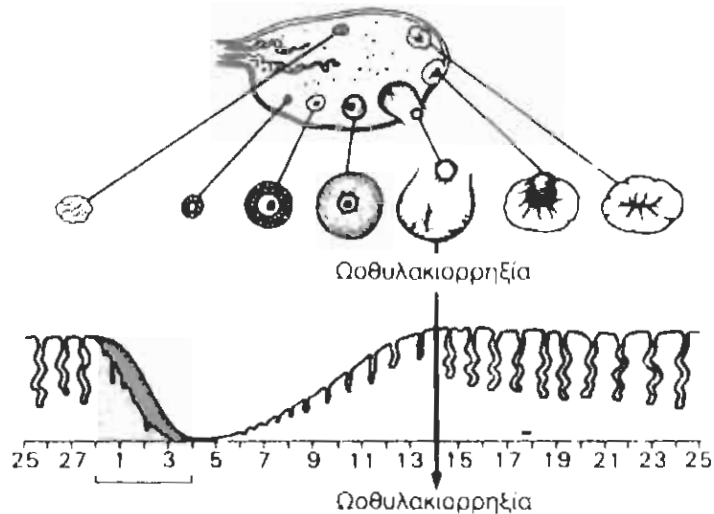
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 90

- 120 Η ελαστικότητα είναι το ποσοστό αλλαγής του μήκους σε σχέση με την αρχική μήκος.
- 121 Η δύναμη της ελαστικότητας και η ελαστικότητα ελαστικής και πλαστικής είναι.
- 122 Σχηματίζονται ποιαί ελαστικές και πλαστικές στην αρχή της ελαστικής και πλαστικής.
- 123 Οι ελαστικές και πλαστικές είναι.
- 124 Ποιαί ελαστικές ποιαί ελαστικές και πλαστικές ελαστικές.
- 125 Ελαστικές ελαστικές.
- 126 Η ελαστική και πλαστική και ελαστική και πλαστική και ελαστική και πλαστική.
- 127 Η ελαστική και πλαστική και ελαστική και πλαστική και ελαστική και πλαστική.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9°

Η ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΩΧΡΙΝΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ



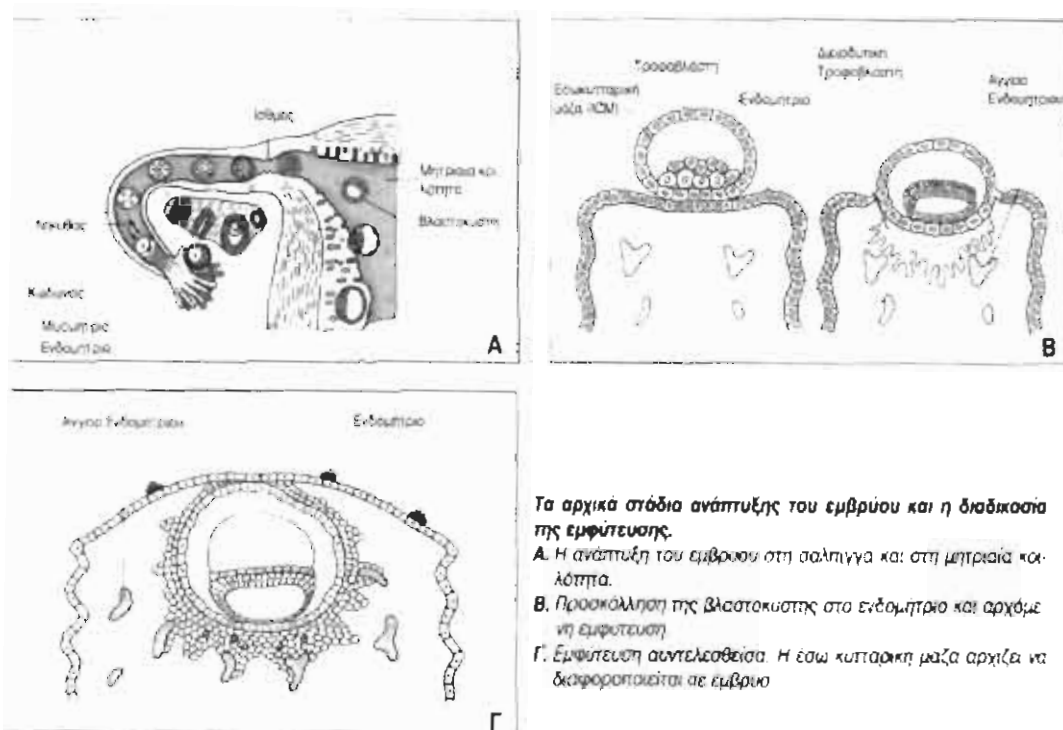
Η διαδικασία της εμφύτευσης και οι διαταραχές λειτουργίας της ωχρινικής φάσης

Η ενδοκρινική ισορροπία της μετα-ωοθυλακιορρηκτικής φάσης, γνωστής ως ωχρινικής ή εκκριτικής, παρά τη μεγάλη σπουδαιότητά της είναι συγκριτικά λιγότερο κατανοητή. Θεωρείται, όμως, ότι τόσο η ποιότητα των ωαρίων όσο και η φυσιολογική λειτουργία της "ωχρινικής φάσης" εξαρτώνται άμεσα από την ενδοκρινική ισορροπία της φάσης που προηγείται, δηλαδή την ωοθυλακική (παραγωγική).

Στην ωχρινική φάση λαμβάνει χώρα το μείζον γεγονός της εμφύτευσης, που δεν αποτελεί ένα μεμονωμένο συμβάν αλλά μια ολόκληρη διαδικασία που στον άνθρωπο διαρκεί περί τη μια εβδομάδα. Η διαφανής ζώνη περίπου 5-6 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία εξαφανίζεται και η βλαστοκύστη προσκολλάται στο ενδομήτριο. Η διαδικασία της εμφύτευσης δρομολογείται πλέον όταν η τροβολάστη αρχίζει στη συνέχεια να "εισχωρεί" στο ενδομήτριο και να διηθεί το στρώμα. Το προλαχνιακό στάδιο της

εμφύτευσης διαρκεί περί τις 7 με 12 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία και στην αρχή αυτού του σταδίου η τροφοβλάστη διαφοροποιείται σε κύτταρο και συγκυτιοτροφοβλάστη.

Περί την 9^η -10^η ημέρα στη συγκυτιοτροφοβλάστη εμφανίζονται κοιλότητες και μέχρι την 10^η - 11^η η βλαστοκύστη έχει εμβυθισθεί μέσα στο στρώμα, οπότε το ενδομήτριο επεκτείνεται. Οι πρωτογενείς λάχνες εμφανίζονται μεταξύ 13^{ης} και 14^{ης} ημέρας και το έμβρυο περιβάλλεται από έντονη φθαρτοειδή αντίδραση του ενδομητρίου. Η αντίδραση αυτή αν και δεν είναι γνωστό πώς ενεργοποιείται, προετοιμάζει το έδαφος για την "πλακουντοποίηση" που θα ακολουθήσει. Η διάρκεια της ωχρινικής φάσης είναι συνήθως κανονική. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με σειρά προσδιορισμών της προγεστερόνης και βιοψία του ενδομητρίου, το οποίο θα πρέπει να υπολείπεται τουλάχιστον κατά 2 ημέρες. Αντίθετα το σύνδρομο της βραχείας ωχρινικής φάσης χαρακτηρίζεται από βράχυνση της τελευταίας ενώ τα επίπεδα της προγεστερόνης μπορεί να είναι φυσιολογικά. Το σύνδρομο αυτό δεν χαρακτηρίζεται από αποβολές. (Internet).



"Συγχρονισμός" μεταξύ ενδομητρίου και εμβρύου στην περίοδο της εμφύτευσης

Η εμφύτευση είναι εφικτή στα πλαίσια μίας βραχείας μόνο χρονικής περιόδου ("παράθυρο" εμφύτευσης- implantation window). Το ενδομήτριο περιβάλλον αμέσως μετά καθίσταται τοξικό και προκαλεί εκφύλιση σε τυχόν μη εμφυτευθέντα έμβρυα. Η φάση εξέλιξης του εμβρύου θα πρέπει να μην υπολείπεται εκείνης του ενδομητρίου ή μπορεί και να προηγείται. Σε αντίθετη περίπτωση, όπως διαπιστώνεται σε βραδέως εξελισσόμενα in vitro γονιμοποιημένα ωάρια, οι πιθανότητες εμφύτευσης είναι περιορισμένες.

Αντίθετα βλαστοκύστες σε συγκριτικά προχωρημένο στάδιο εξέλιξης μέχρι και 36-45 ώρες, σε σχέση με το ενδομήτριο μπορεί να μεταφερθούν και να παραμείνουν στην μήτρα χωρίς αρνητικές επιπτώσεις μέχρις ότου η τελευταία ευαισθητοποιηθεί. Για τους λόγους αυτούς η βραχεία ωχρινική φάση, που έχει συσχετισθεί με συγκεκριμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης, θεωρείται υπεύθυνη για ένα ποσοστό αποτυχιών IVF, λόγω ακριβώς της δυσανάλογα ταχύτερης ωρίμανσης του ενδομητρίου.

Πέραν του απαιτούμενου αυτού χρονικού συντονισμού, υπάρχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις στο σημείο εγκατάστασης του γονιμοποιημένου ωαρίου, όπως η εξασφάλιση φυσιολογικών περιβαλλοντολογικών συνθηκών, η ολοκλήρωση λεπτών διαφοροποιημένων εμβρυϊκών κυττάρων ή η απελευθέρωση συγκεκριμένων μηνυμάτων από την μητέρα ή το έμβρυο σε μοριακό επίπεδο. Η επικοινωνία αυτή μεταξύ μητέρας και εμβρύου, αν και είναι δύσκολο να μελετηθεί, θεωρείται κριτικής σημασίας. Κατά συνέπεια καθίσταται αντιληπτό ότι η επιτυχής εμφύτευση και η εγκατάσταση μιας εγκυμοσύνης είναι εφικτή μόνον εφόσον μετά την ωοθυλακιορρηξία και μέχρι το μέσον της ωχρινικής φάσης, επιτευχθεί επαρκής συντονισμός του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας και της εμβρυϊκής ανάπτυξης στις πρώτες μέρες της ζωής, είτε πρόκειται περί αυτόματης ή υποβοηθούμενης σύλληψης. (Yovich, 1995, σελ. 53-55).

Επιπτώσεις από την ωθηκική διέγερση

Μια από τις βασικές προϋποθέσεις της εμφύτευσης είναι η κατάλληλη προετοιμασία του ενδομητρίου κάτω από την επίδραση των στεροειδών ορμονών. Η ορθή αλληλουχία και συγκέντρωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο αίμα και κυρίως η μεταξύ τους σχέση, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για μια επιτυχή εμφύτευση. Παρά τις προόδους που έχουν επιτευχθεί στη διέγερση των ωθηκών και στις τεχνικές της ωληψίας, τα ποσοστά τελειόμηνων κυήσεων μετά από IVF παραμένουν κάτω του 20%. Η αποτυχία εμφύτευσης του ή των εμβρύων μπορεί να οφείλεται στην κακή ποιότητα των γαμετών ή των εμβρύων, σε σφάλματα κατά την εμβρυομεταφορά ή στην ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης.

Τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωθηκών στο σύνολο τους επηρεάζουν σε γενικές γραμμές την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου λόγω της υπερβολικής αύξησης των στεροειδών ορμονών που προκαλούν, ενώ η δημιουργία ενός φυσιολογικού ωχρού σωματίου είναι αποτέλεσμα της ευαισθησίας και ανταπόκρισης των κοκκοδών κυττάρων του ωθυλακίου στην ωχρινιποιοητική επίδραση της προωθυλακιορρηκτικής αιχμιακής έκκρισης της LH. Όταν η ενδογενής αυτή έκκριση της LH αμβλυνθεί, η ευαισθησία των κοκκωδών κυττάρων μειώνονται. Σε IVF κύκλους, η εξασφάλιση επαρκούς προγεστερονικής δράσης έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι τα έμβρυα μεταφέρονται στη μητριαία κοιλότητα σχετικά νωρίς, σε σύγκριση με φυσιολογικούς κύκλους και αυτόματη σύλληψη.

Όπως έδειξαν διάφοροι ερευνητές, χαμηλό ηλικίο οιστρογόνων προγεστερόνης, στις πρώτες ημέρες της ωχρινικής φάσης, μεταξύ ωληψίας και εμφύτευσης, σχετίζεται με τη σύλληψη. Αντίθετα υψηλό ηλικίο οιστρογόνων / προγεστερόνης και χαμηλή προγεστερόνη μπορεί να οδηγήσει σε βιοχημική κύηση.

Η δημιουργία και η φυσιολογική λειτουργία ενός ωχρού σωματίου έχει υποστηριχθεί ότι είναι δυνατόν να διαταραχθούν από τις διάφορες τεχνικές ωληψίας, όπως γίνεται με την έκπλυση των ωθυλακίων για την ανεύρεση των ωαρίων. Η ακριβέστερη εκτίμηση της ωριμότητας των ωθυλακίων, με τη χρήση κολπικών κεφαλών υπερήχων και τη βοήθεια σειράς ορ-

μονικών εξετάσεων, περιόρισε την ανάγκη για επανειλημμένη έκπλυση των ωοθυλακίων, αποτρέποντας τις αρνητικές επιπτώσεις στη λειτουργία του ωχρού σωματίου με παραγωγή προγεστερόνης και ΒΗCG για διατήρηση του γονιμοποιημένου ωαρίου και εμφύτευση αυτού.

Τοπικοί παράγοντας ρύθμισης της ωοθηκικής λειτουργίας

Στη φάση της ωοθυλακιορρηξίας, τόσο σε κοκκώδη κύτταρα όσο και τα κύτταρα της θήκης, υφίστανται ωχρινοποίηση. Η προλακτίνη φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ωχρινοποίησης, σαν αποτέλεσμα νευρικών ερεθισμάτων. Πέραν όμως αυτής της ενδοκρινικής και νευροενδοκρινικής ρύθμισης, σύμφωνα με τις ενδείξεις *in vivo* και *in vitro*, υπάρχουν ενδοωοθηκικοί παράγοντες που ασκούν τοπικό ρυθμιστικό ρόλο.

Αυξητικοί παράγοντες.

Οι αυξητικοί παράγοντες φαίνεται ότι ασκούν τοπική παρακτινική επίδραση στο ωχρό σωματίο. Ο αυξητικός παράγων της ινσουλίνης (IGF-1) που παράγεται από το ωοθυλάκιο και περιέχεται στο ωοθυλακικό υγρό, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωχρινοτρόπο ιδιότητα των κυττάρων της θήκης.

Η επίδραση του αιμοποιητικού και ανοσοποιητικού συστήματος στη λειτουργία του ωχρού σωματίου.

Σύμφωνα με ενδείξεις των τελευταίων ετών παράγοντες που μέχρι τώρα σχετίζονται με το αιμοποιητικό και το ανοσοποιητικό σύστημα, προκύπτει ότι πιθανότατα εμπλέκονται και στη ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας και του ωχρού σωματίου.

Η συμπεριφορά της ινχιμπίνης στον εμμηνορρυσιακό κύκλο και στην ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Τα επίπεδα της ινχιμπίνης αυξομειώνονται σ' όλη τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, παρακολουθώντας σε γενικές γραμμές τις μεταβολές των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, διαφοροποιούμενα όμως σε ειδικές φάσεις του κύκλου. Η ινχιμπίνη είναι πεπτιδίο που προέρχεται από τα κοκκώδη κύτταρα. Εμφανίζει δυο εκκριτικές αιχμές, μια στο μέσο

του κύκλου και μία στο μέσο της ωχρινικής φάσης. Η παραγωγή της φαίνεται ότι τελεί κάτω από τον έλεγχο της LH και ασκεί κατασταλτική επίδραση στην έκλυση της FSH. (Salat, 1995, σελ. 110-113).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 100

- 101 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΛΑΝΟ
- 102 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 103 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 104 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 105 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 106 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 107 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 108 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 109 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
- 110 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^οΕΚΤΟΠΗ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Λαπαροσκοπική
εικόνα πρόωξης
και "αδιατάρα-
κτης" σαλπιγγικής
έκτοπης κύησης
6 εβδομάδων

Επιδημιολογία

Η έκτοπη κύηση, μέχρι πρόσφατα αποτελούσε μια απ' τις πλέον επείγουσες γυναικολογικές καταστάσεις και μια από τις κυριότερες αιτίες μητρικής θνησιμότητας. Στα αίτια τα οποία συνέβαλαν τελευταία στην αύξηση της συχνότητας της, περιλαμβάνονται : 1) ενδομητρίωση, 2) συμφύσεις που οφείλονται σε φλεγμονές λόγω επεμβάσεων (εκτρώσεις) , 3) έλλειψη διαβατότητας σαλπίγγων (οξείες και χρόνιες φλεγμονές σαλπίγγων, υδροσάλπιγγες κλπ), 4) αποκατάσταση σαλπίγγων με μικροχειρουργική (σαλπιγγοπλαστικές), (Carson, 1993, σελ. 10).

Πρώιμη διάγνωση της έκτοπης κύησης

Η λαπαροσκόπηση σαν εφαρμογή βοηθά στην πρώιμη διακοπή της έκτοπης κύησης και αποκατάστασης της σάλπιγγας. (5000-7000 UI

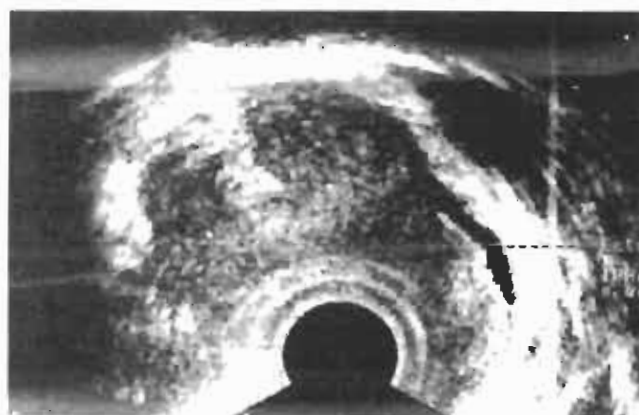
BHCG). Όπως και ο υπέρηχος (κοιλιακός - κοιλπικός) καθώς και η αξονική τομογραφία).

Λαπαροσκόπηση και κοιλπική υπερηχογραφία

Υπερηχογραφικά οι σάλπιγγες συνήθως εντοπίζονται μεταξύ της μήτρας και του πλάγιου πυελικού τοιχώματος, είναι όμως δυνατόν να είναι παρεκτοπισμένες έτσι ώστε ένα μέρος τους να βρίσκεται πίσω, επάνω ή ακόμα και μπροστά απ' τη μήτρα. Αυτό βέβαια συμβαίνει περισσότερο μετά από προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση ή φλεγμονή καταστάσεις που αποτελούν και προδιαθεσικούς παράγοντες για έκτοπη κύηση.

Ο χρόνος της υπερηχογραφικής εξέτασης είναι ιδιαίτερης σημασίας. Σε γυναίκες με αυτόματη σύλληψη, ο ενδομήτριος σάκος μπορεί να διαπιστωθεί μόλις μετά από δύο ημέρες και 7 ημέρες μετά την γονιμοποίηση το μορίδιο εμφυτεύεται στο επιθήλιο της μήτρας (ενδομήτριο). Από την 4^η εβδομάδα η βλαστοκύστη διαφοροποιείται σε 3 ειδών στιβάδες:

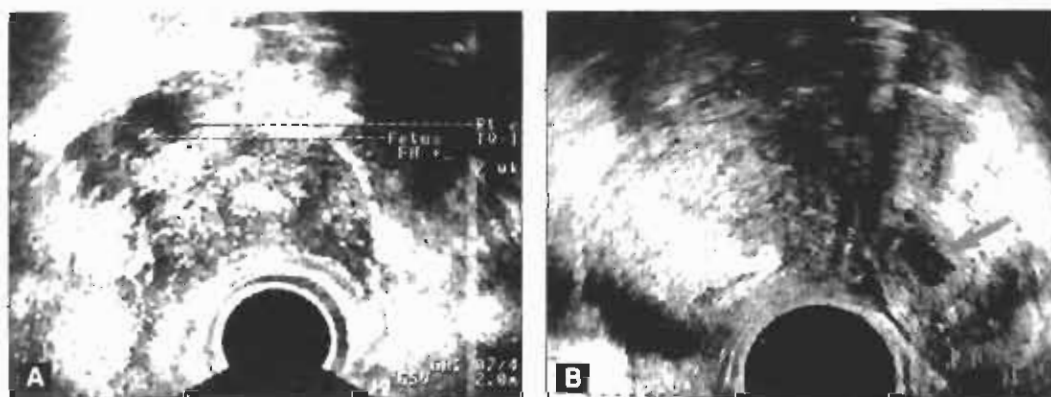
- I. Την εσωτερική στοιβάδα (ενδόδερμα), σχηματισμός πνευμόνων, ήπαρ, πεπτικό σύστημα και παγκρέατος.
- II. Την μεσαία στοιβάδα (μεσόδερμα) , σκελετός, μύες, νεύρα, αιμοφόρα αγγεία και καρδιά.
- III. Την εξωτερική στοιβάδα (εκτόδερμα) θα σχηματίσει το δέρμα, τα μαλλιά , τους φακούς των ματιών , το σμάλτο των δοντιών και το νευρικό σύστημα. (Itskovitz, 1996, σελ. 89-90).



Υπερηχογραφική εικόνα έκτοπης κύησης με σάκισσαπλινγό

Ορμονική προσδιορισμοί

Ο προσδιορισμός της β -hCG στο αίμα, σε ελάχιστες πυκνότητες, είναι μάλλον η πιο χρήσιμη ορμονική εξέταση για τη διάγνωση της έκτοπης κύησης. Μια άλλη ορμόνη που είναι επίσης χρήσιμη είναι η προγεστερόνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Εξωσωματική Γονιμοποίηση ή GIFT (Internet).



A Έκτοπη κύηση 7 εβδομάδων μετά από ενδοσαλπγγική σπερματέγχυση - με αρστέ καρδιακή λειτουργία (β -hCG, 32 000 IU/ml). Αντιμετώπιστηκε επιτυχώς μετά διακολπική ενδο-ανασκή εγχείση διαλυματος μεθотреξάτης (100mg) από υπερήχωνογραφική καθοδήγηση.
B Έκτοπη κύηση αριστεράς σαλπγγός (ισθμική δ+4 εΒΒ) 12 ώρες πριν τη ρήξη. Η ασθενής υποβλήθηκε σε επείγουσα λαπαροτομία και μεταγγιστή αματός 1500 ml.

Αντιμετώπιση της Έκτοπης Κύησης

Η εισαγωγή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής επέφερε επαναστατική αλλαγή στην αντιμετώπιση της έκτοπης κύησης. Επίσης η χρήση ενδοσαλπγγικής χορήγησης και άλλων ουσιών όπως πρωταγλανδινών υπήρξε εξίσου αποτελεσματική.

Η ενδομυϊκή χορήγηση έχει συσχετισθεί με υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Όμως, όταν εφαρμόζεται η πολλαπλή χορήγηση, συστηματικές παρενέργειες είναι δυνατόν να εμφανιστούν καταστολή του μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα, πνευμονική ίνωση, αλωπεκία και φωτοευαισθησία.

Η συχνότητα της έκτοπης κύησης ύστερα από Εξωσωματική Γονιμοποίηση ανήλθε στο ένα προς 150 κυήσεις περίπου και η επιλεγείσα μέθοδος αντιμετώπισης της ήταν η λαπαροσκοπική σαλπγγεκτομία ή η εν-

δοαμνιακή έγχυση υπέρτονου διαλύματος KCl 10%. (Καραγιάννης, 1996, σελ. 117).

Κριτήρια αποδοχής ασθενών με έκτοπη κύηση για συντηρητική αγωγή.

- Επιβεβαίωση της έκτοπης κύησης με υπερηχογραφική εντόπιση του σάκου.
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθερή χωρίς αξιόλογη συλλογή αίματος στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο.
- Τα επίπεδα της β-hCG να μην εμφανίζουν πτωτική τάση σε δύο καταμετρήσεις.
- Ενυπόγραφη συγκατάθεση, ύστερα από λεπτομερή ενημέρωση για τα μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα της μεθόδου .

Η συντηρητική φαρμακευτική μέθοδος , χορήγηση μεθοτρεξάτης IU (ενδοφλέβια), για την αντιμετώπιση της έκτοπης κύησης σαφώς υπερέχει των άλλων μεθόδων. Η έγχυση KCl θέλει ιδιαίτερη προσοχή διότι μπορεί με λάθος να εισχωρήσει στην κυκλοφορία της μητέρας. (Καραγιάννης , 1996, σελ. 122-123).

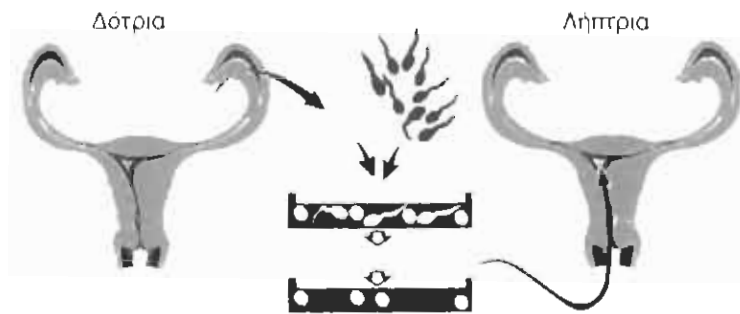
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 110

- 100 ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΣΥΜΠΟΛΗ
"ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΣΥΜΠΟΛΗ"
- 101 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 102 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 103 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 104 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 105 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 106 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 107 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 108 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 109 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 110 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 111 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 112 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 113 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 114 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 115 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 116 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 117 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 118 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 119 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"
- 120 Διπλή σημασία του "Ανθρώπινη Συμολή"



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο

ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ Ή ΕΜΒΡΥΩΝ ΚΑΙ "ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΑΣ"



Η δωρεά ωαρίων δημιουργεί προοπτικές επίτευξης εγκυμοσύνης και τεκνοποίησης σε γυναίκες οι οποίες παραδοσιακά και μέχρι πολύ πρόσφατα, θεωρούνταν αμετάκλητα "άγονες". Σε γυναίκες με ωθηκική ανεπάρκεια είναι δυνατόν, μετά από εξωγενή χορήγηση στεροειδών, να δημιουργηθεί κατάλληλο ενδομήτριο περιβάλλον, που να είναι υποδεκτικό για την εμφύτευση του εμβρύου. Με τον τρόπο αυτό και ανεξάρτητα απ' την ηλικία της γυναίκας αποδέκτου, που μπορεί να είναι, μεταεμμηνοπαυσιακή από ετών, είναι δυνατόν να επιτευχθούν υψηλά ποσοστά κύησης.

Αποδεικνύεται έτσι ότι το ενδομήτριο μετά την εμμηνόπαυση, η οποία άμεσα οφείλεται στην παύση της ωθηκικής λειτουργίας, διατηρεί το βιολογικό του δυναμικό. Παράλληλα η επίτευξη τελικά εγκυμοσύνης με τη μέθοδο αυτή, σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (>40 ετών) και με ιστορικό ανεπιτυχών προσπαθειών IVF με ομόλογα ωάρια στο παρελθόν, επιβεβαιώνει την καλύτερη βιολογική συμπεριφορά ωαρίων που προέρχονται από άλλες νεώτερες (δότηρες).

Με την ευκαιρία της δωρεάς ωαρίων (ή εμβρύων σπάνια), καθίσταται πλέον εφικτός ο διαχωρισμός των σταδίων της εμβρυϊκής ανάπτυξης από εκείνα της ωρίμανσης του ενδομητρίου, ρίχνοντας έτσι φως σε θέματα που

δεν έχουν απαντηθεί π.χ. η διάρκεια του "παράθυρου εμφύτευσης" . Πέραν του θέματος της αντιμετώπισης της υπογονιμότητας με τη δωρεά ωαρίων σε τέτοια ζευγάρια, η μέθοδος αυτή, μαζί με την Εξωσωματική Γονιμοποίηση, αναμένεται ότι θα συμβάλλει στην προσπάθεια που καταβάλλεται για την διαλεύκανση των διαφόρων βιολογικών αντιδράσεων μεταξύ κυήματος και ενδομητρίου και ορμονικών συνθηκών πριν και μετά την εμφύτευση (Saur, 1995, σελ. 62-63).

Δωρεά ωαρίων και "δανεισμός μήτρας"

Σε αντίθεση με τη δωρεά σπέρματος, η οποία είναι από 100ετίας και πλέον γνωστή ως μέθοδος αντιμετώπισης της μη επανορθώσιμης υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας, η δωρεά ωαρίων εμφανίστηκε στο προσκήνιο μόνο μετά την εμφάνιση της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και των εναλλακτικών μεθόδων (Gleisher, 1995, σελ. 55).

Ενδείξεις δωρεάς ωαρίων και επιλογή δότου

Ενδείξεις δωρεάς ωαρίων.

A. ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- I. Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (ιδιοπαθής)
- II. Εμμηνόπαυση , αυτόματη ή μετεγχειρητική.
- III. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο Turner).
- IV. Προηγηθείσα χημειο - ή ακτινοθεραπεία.

B. ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟ ΚΥΚΛΟ

- I. Ανεπιτυχής επανειλημμένη προσπάθεια IVF λόγω "ωοπενίας", παθολογικών ωαρίων και εμβρύων ή λόγω επίμονης δημιουργίας ωοθηκικών κύστεων.
- II. Οικογενείς παθήσεις που δεν είναι εύκολο να διαγνωστούν προγεννητικά (π.χ. χορεία Huntington, κυστική ίνωση.).

Οι δότριες θα πρέπει να μην υπερβαίνουν το 38^ο έτος της ηλικίας τους και να έχουν ελεύθερο οικογενειακό, παθολογικό και ψυχιατρικό ιστορικό. Ο απαραίτητος ιατρικός έλεγχος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει ομάδα αίματος, γενική ανάλυση αίματος, ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, Hbs Ag, HIV, VDRL και χρωμοσωμική ανάλυση. (Internet)

Δωρεά ωαρίων σε γυναίκες με ωθηκική ανεπάρκεια

Είναι εύλογο ότι για να επιτευχθεί εμφύτευση και να διατηρηθεί η εγκυμοσύνη ύστερα από δωρεά ωαρίων, σε περιπτώσεις με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ωθηκική ανεπάρκεια, απαραίτητη είναι η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Οιστρογόνα. Η προετοιμασία του ενδομητρίου αποτελεί πρώτο βήμα κι αυτό επιτυγχάνεται με την χορήγηση 17-β οιστροδιόλης. (E2) που είναι το κυρίαρχο οιστρογόνο της αναπαραγωγικής ηλικίας. Κατά τη διάρκεια της οιστρογονικής προετοιμασίας η ασθενής παρακολουθείται υπερηχογραφικά και ελέγχεται το πάχος και η ηχογένεια του ενδομητρίου καθώς και η τραχηλική βλέννα. Η διάρκεια της προετοιμασίας κυμαίνεται μεταξύ μίας εβδομάδας έως και ενός μηνός.

Προγεστερόνη. Επαρκής εκκριτική διαφοροποίηση του ενδομητρίου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφύτευση και αυτό επιτυγχάνεται με την χορήγηση "φυσικής" προγεστερόνης από του στόματος, κολπικά ή ενδομυϊκά . Η χορήγηση της προγεστερόνης αρχίζει συνήθως την παραμονή της λήψης των ωαρίων απ' την δότρια. (Daubech, 1994, σελ. 62).

Δωρεά ωαρίων σε γυναίκες με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο

Καταρχήν είναι απαραίτητος ο εμμηνορρυσιακός και ορμονικός συγχρονισμός μεταξύ δότριας και λήπτριας και αυτό επιχειρείται με διάφορες μεθόδους όπως με:

α. Χορήγηση αντισυλληπτικού χαπιού από το μέσο της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου αποβλέποντας στον συντονισμό της πρωθυλακιορρηκτικής αιχμιακής ανόδου της LH.

β. Καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας με GnRH και προετοιμασία του ενδομητρίου της λήπτριας στην συνέχεια με οιστρογόνα, μόλις αρχίσει ο εμμηνορρυσιακός κύκλος της δότριας.

γ. Συγχρονισμός LH μεταξύ δότριας και λήπτριας στον οποίο δεν θα πρέπει να υπάρχει απόκλιση περισσότερο του ενός έως δύο 24ώρων, (Internet).

Δωρεά εμβρύων

Με τον όρο αυτό εννοούμε τη μεταφορά *in vitro* , γονιμοποιηθέντων ωαρίων (μέχρι και το στάδιο της βλαστοκύστης). Η προέλευση των προς δανεισμό εμβρύων ποικίλλει. Μπορεί να είναι πλεονάζοντα έμβρυα, που έχουν καταψυχθεί για μελλοντική ομόλογη χρήση, που δεν χρειάστηκε όμως λόγω εγκυμοσύνης της δότριας, ή αυτό κατέστη αδύνατο λόγω έκτακτου συμβάντος (ατύχημα, σοβαρή ασθένεια). Έμβρυα για δωρεά μπορεί επίσης να προκύψουν, όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα κατάψυξης των πλεοναζόντων εμβρύων (πάνω από 3-5) ύστερα από IVF , με τη συγκατάθεση των γονέων (Robertson, 1994, σελ. 113-114).

"Δανεισμός μήτρας" με ή χωρίς δωρεά ωαρίων

(φιλοξενούμενη κύηση)

Ενδείξεις δανεισμού μήτρας για κυοφορίας ετερόλογων εμβρύων.

- I. Απουσία μήτρας (υστεροεκτομία)
- II. Ανατομικές διαμαρτίες μήτρας ασυμβίβαστες με επιτυχή κυοφορίας (δίδελφος, ατροφική, μονόκερως μήτρα).
- III. Σοβαρή πάθηση λ.χ. διαβήτη ή υπέρταση.

Η κυοφορία βέβαια του ή των εμβρύων από μήτρα μιας άλλης γυναίκας συνοδεύεται από ηθικά, νομικά, κοινωνικά και ψυχολογικά προβλήματα και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται σημαντικά υπόψη πριν την έναρξη μιας τέτοιας διαδικασίας κυήσεως.

Τεκνοποιία στην περί - και μετά - εμμηνοπαυσιακή ηλικία

Έχει αποδειχθεί ότι η δωρεά ωαρίων σε περί - και μετά - εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να οδηγήσει σε σχετικά υψηλά ποσοστά κυήσεων. Η μείωση και η απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας με την πάροδο της ηλικίας αποδίδεται στη βαθμιαία μείωση της ποιότητας των ωαρίων της μετά τα 40 ή στην παντελή έλλειψη τους και όχι στην ελάττωση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου.

Τα αυξημένα ποσοστά αποβολών σχετίζονται με την ηλικία των ωαρίων και όχι με την ηλικία της μήτρας γι' αυτό και τα ποσοστά εγκυμοσύνης και αποβολών βελτιώνονται μετά τα 40, ύστερα από δωρεά ωαρίων νεότερης γυναίκας. Η ηλικία των 50, επειδή συμπίπτει με τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης των γυναικών στο δυτικό κόσμο, φαίνεται να είναι γενικά αποδεκτή ως ανώτατο όριο για δωρεά ωαρίων και τεκνοποιία.

Ο προβληματισμός όμως απ' τις σχετικά μειωμένες πιθανότητες επιβίωσης των γονέων αυτών μέχρις ενηλικίωσης των παιδιών τους, παραμένει σοβαρός. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, μια στις πέντε μητέρες και ένας στους τρεις πατέρες που θα αποκτήσουν παιδί στα 50 δεν θα επιβιώσουν μέχρι την ενηλικίωσή του.

Επιχειρήματα υπέρ και κατά της τεκνοποιίας μετά τα 50.

Συνοπτικά οι κύριες αντιρρήσεις για την τεκνοποιία μετά τα 50 συνοψίζονται σε :

- α. Κίνδυνο για την υγεία των γυναικών.
- β. Παραγνώριση των ενδιαφερόντων του παιδιού.
- γ. Προβλήματα κόστους.

(Αραβαντινός, 1996, σελ. 79-80).

Προγεννητικός έλεγχος, ύστερα από δωρεά ωαρίων, σε γυναίκες μετά τα 35

Μέχρι τώρα, ένας αρκετά μεγάλος αριθμός παιδιών που γεννήθηκαν από γυναίκες μετά τα 35 ύστερα από δωρεά ωαρίων, έχει ήδη ανακοινωθεί και αρκετοί προσπάθησαν να διερευνήσουν κατά πόσο ο κίνδυνος για σύνδρομο Down παραμένει αυξημένος. Είχε κατ' αρχήν υποστηριχθεί ότι, ο αυξημένος κίνδυνος τρισωμίας 21 σε γυναίκες άνω των 35 οφείλεται στα αυξημένα ποσοστά ανευπλοειδισμού στα ωάρια τους.

Η αιτία του αυξημένου κινδύνου για τρισωμία 21 μετά τα 35, δε σχετίζεται υποχρεωτικά με την ποιότητα των ωαρίων, αλλά με την σταδιακά ελαττούμενη ικανότητα της μήτρας να επιλέγει τα φυσιολογικά, από χρωματοσωμική άποψη, έμβρυα. Γυναίκες άνω των 35-40 που κυοφορούν μετά από δωρεά ωαρίων, θα πρέπει να συνεχίσουν να υποβάλλονται σε προγεννητικό έλεγχο, παρά το γεγονός ότι η ηλικία των γυναικών απ' τις οποίες τα ωάρια αυτά προήλθαν ήταν κάτω των 35. (Internet).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 120

- 126 ΑΠΡΟΣΩΠΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ
- 127 Κρατιστική επιβολή
- 128 Η πρόταση επίθεσης και κρατιστική επιβολή
- 129 Κρατιστική επιβολή
- 130 Επίθεση κρατιστικής επιβολής
- 132 Επιδείξεις και πρόταση επίθεσης κρατιστικής επιβολής



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12^ο**ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ
ΕΜΒΡΥΩΝ**

Η βελτίωση των αποτελεσμάτων της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης υπήρξε σταθερή επιδίωξη από τότε που η μέθοδος αυτή πρωτοεφαρμόστηκε.

Η μεταφορά μεγάλου αριθμού εμβρύων στη μήτρα απεδείχθη μεν ότι οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής κύησης, παράλληλα όμως αυξάνει και τα ποσοστά πολυδυμίας. Η πολυδυμία αυτή, που συχνά είναι υψηλής συχνότητας (τρίδυμα ή περισσότερα), όπως είναι ευνόητο οδηγεί σε αυτόματες αποβολές ή απαιτεί "εμβρυϊκή μείωση", μια παρέμβαση που χαρακτηρίζεται από σοβαρές αδυναμίες. Οι προβληματισμοί αυτοί σε συνδυασμό με τον αυξημένο σε σχέση με το παρελθόν αριθμό εμβρύων που προκύπτουν σε κάθε κύκλο, οδήγησαν στην αναζήτηση μεθόδων συντήρησης των "πλεοναζόντων" εμβρύων, ή ωαρίων για πιθανή χρησιμοποίησή των σε επόμενους κύκλους.

Πράγματι η συντήρηση εμβρύων ύστερα από κατάψυξη (κρυοσυντήρηση) αποτελεί πλέον ένα αναπόσπαστο στοιχείο των καθιερωμένων μονάδων Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και συνέβαλε στη βελτίωση των τελικών αποτελεσμάτων μέχρι και 20% ανά κύκλο θεραπείας. Υπάρχει κατά συνέπεια μεγάλο ενδιαφέρον για την κατάψυξη γονιμοποιηθέντων ωαρίων στο στάδιο των δύο προπυρήνων, αν και σε πολλές μονάδες προτιμάται η κρυοσυντήρηση εμβρύων σε αρχόμενα στάδια διαίρεσης μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης (προ - έμβρυα) , χρησιμοποιώντας την τεχνική της βραδείας κατάψυξης σε PROH ή DMSO (διμεθυλικό θειικό οξύ) με παρεμφερή αποτελέσματα.

Στα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί μεγάλος αριθμός μεθόδων κατάψυξης - απόψυξης με την καθιέρωση της ταχείας ή υπερταχείας κατάψυξης (Marrs, 1995, σελ. 90-91).

Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Ενδείξεις

Η ανάγκη για συντήρηση της περίσσειας των εμβρύων, ύστερα από χρησιμοποίηση του κατάλληλου αριθμού (συνήθως τρία), αποτελεί την πρωταρχική ένδειξη για κρυοσυντήρηση. Άλλη ένδειξη είναι η προσπάθεια βελτίωσης των ποσοστών εμφύτευσης και κλινικής κύησης, αποφεύγοντας την εμβρυομεταφορά στον ίδιο κύκλο που εφαρμόστηκε η ωοθηκική διέγερση, αφού όλα τα ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα ασκούν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό αρνητική επίδραση στην εμφύτευση. Για να αποφευχθεί λοιπόν ο κίνδυνος ασύγχρονης ανάπτυξης του ενδομητρίου ή και να επιτευχθεί ο απαραίτητος συγχρονισμός στην ωρίμανση μεταξύ του ενδομητρίου και των εμβρύων, που συχνά διαταράσσεται από την έντονη ωοθηκική διέγερση - η εμβρυομεταφορά μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια ενός επόμενου φυσιολογικού κύκλου, ύστερα από απόψυξη των καταψυχθέντων και κρυοσυντηρηθέντων εμβρύων. Η δυνατότητα συντήρησης των υπεράριθμων εμβρύων εξάλλου αυξάνει την προοπτική δωρεάς εμβρύων στην περίπτωση που η ασθενής καταστεί έγκυος στον κύκλο

αυτό της θεραπείας και αφού η κύηση περατωθεί επιτυχώς. Προϋπόθεση για μια τέτοια δωρεά βέβαια είναι ότι η ίδια δεν επιθυμεί περαιτέρω τεκνοποιία.

Τέλος η τεχνική αυτή συνέβαλε στην ανάπτυξη της προεμφυτευτικής ιατρικής, παρέχοντας τη δυνατότητα αναβολής της εμφύτευσης, έως ότου ολοκληρωθεί ο γενετικός έλεγχος και αποκλεισθεί το πιθανολογούμενο νόσημα. Βέβαια, η καθιέρωση μεθόδων για την ταχεία διάγνωση τέτοιων γενετικών παθήσεων πρόσφατα, όπως είναι η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμαράσης (RCR) και ο *in situ* υβριδισμός (FISH), καθιστά περιττή πλέον την κατάψυξη των εμβρύων για το σκοπό αυτό, αφού το αποτέλεσμα διατίθεται πλέον ενός ολίγων ωρών χωρίς να απαιτείται πλέον αναβολή της εμφύτευσης. (Marrs, 1995, σελ. 95-96).

Δεν είναι εύκολο να αχθούν συνολικά συμπεράσματα που να αντανakλούν στο σύνολο των περιπτώσεων κρυοσυντήρησης εμβρύων, οι περισσότεροι ερευνητές ανακοινώνουν αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν με την εισαγωγή κάποιας νέας τεχνικής και που αφορούν μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο αυτής της ερευνητικής των προσπάθειας. Τα αποτελέσματα όμως αυτά δεν είναι υποχρεωτικά να διατηρηθούν στο ίδιο επίπεδο και μετά την καθιέρωση της μεθόδου σε καθημερινή κλινική πράξη, οπότε οι προδιαγραφές δεν συνεχίζουν πάντα να είναι εξίσου αυστηρές.

Αποφασιστικός παράγων για την επιβίωση των εμβρύων μετά από κρυοσυντήρηση είναι κατ' αρχήν η ποιότητά των. Έμβρυα με ανισομεγέθη βλαστομερίδια και απύρνηνα πρωτοπλασματικά στοιχεία έχουν αναλογικά μειωμένες πιθανότητες επιβίωσης και ανάπτυξης εγκυμοσύνης σε σχέση με μορφολογικά αέραια έμβρυα. Κακής ποιότητας έμβρυα, κατά συνέπεια, θεωρούνται μάλλον ακατάλληλα για κρυοσυντήρηση.

Η κατάψυξη εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστης, φαίνεται λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με πρωϊμότερα στάδια εξέλιξης ή και με κατάψυξη γονιμοποιημένων ωαρίων στο στάδιο των δύο προπυρήνων.

Μετά την απόψυξη των τα έμβρυα που θα επιβιώσουν δεν υπολείπονται των νωπών όσον αφορά την περαιτέρω πορεία των, με την προϋπόθεση βέβαια ότι θα διατηρήσουν την ακεραιότητα των βλαστομεριδίων των.

Όσον αφορά την πορεία της εγκυμοσύνης, εάν αυτή επιτευχθεί και την εμφάνιση συγγενών διαμαρτιών, κατ' αρχήν δεν φαίνεται να επηρεάζονται. Η εντύπωση όμως αυτή δεν μπορεί να θεωρηθεί τελεσίδικη, έως ότου μεγαλύτερο αριθμός παιδιών γεννηθεί μετά από κρυοσυντήρηση και παρακολουθηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετά τη γέννησή των.

Ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στα έμβρυα αποτελεί πρωταρχικό μέλημα και αυτό τεκμηριώνεται απ' το ότι μόνο το 50% με 70% επιβιώνουν. (Young, 1991, σελ. 210-212).

Δεν είναι όμως βέβαιο κατά πόσον οι βλάβες αυτές, όπως και η διαπιστούμενη μείωση της ζωτικότητας των εμβρύων, οφείλονται στην επίδραση της ίδιας της κρυοσυντήρησης και όχι στην προηγηθείσα έκθεση των εμβρύων αυτών στις *in vitro* συνθήκες ενός συστήματος Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, μία άποψη που ενισχύεται απ' την παρατήρηση ότι η κρυοσυντήρηση εμβρύων, τα οποία γονιμοποιήθηκαν *in vivo* (στα βοοειδή), αποδίδει έμβρυα με καλύτερη βιωσιμότητα. (Internet).

Τέτοιες παρατηρήσεις βέβαια γεννούν πάντα το ερώτημα του κατά πόσον η κατάψυξη και η απόψυξη των εμβρύων δεν οδηγεί σε αύξηση των συγγενών διαμαρτιών των. Μία ανησυχία ωστόσο που μέχρι τώρα δεν επιβεβαιώθηκε, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα βοοειδή, η διατιθέμενη όμως εμπειρία είναι περιορισμένη. Ο κίνδυνος βέβαια βλάβης των συστημάτων κρυοσυντήρησης αυξάνει την πιθανότητα περιβαλλοντολογικών επιβλαβών επιπτώσεων στα έμβρυα, γι' αυτό και η ύπαρξη εφεδρικών τέτοιων συστημάτων αποτελεί επιτακτική ανάγκη.

Τελευταίο, αν και όχι λιγότερο σημαντικό, τίθεται βέβαια το θέμα της "νομικής υπόστασης" των εμβρύων αυτών.

Η περίπλοκη αυτή τεχνολογική μέθοδος αποτελεί μία "αφύσικη" μεν παρέμβαση στη διαδικασία της αναπαραγωγής, συμβάλλει όμως στην αποτελεσματικότερη λειτουργία μιας μονάδας Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, αναπόσπαστο μέρος της οποίας θα πρέπει να είναι. Η μέθοδος αυτή δημιούργησε μια σειρά ερωτημάτων που δεν έχουν ακόμα απαντηθεί από νομική, ηθική, δεοντολογική αλλά και από θρησκευτική άποψη.

Η ανάγκη για ενδελεχή ενημέρωση και λεπτομερή ενυπόγραφη συγκατάθεση του ζευγαριού είναι εμφανής, με έμφαση στους παραπάνω κινδύνους της κρυοσυντήρησης και τους όρους χρησιμοποίησης ή και διάθεσης των εμβρύων στη συνέχεια. (Scott, 1995, σελ. 90-91).

Η μετέπειτα διάθεση των κρυοσυντηρηθέντων εμβρύων

Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων κατ' αρχήν θεωρείται ότι δεν πρέπει να παρατείνεται μετά το πέρας της αναπαραγωγικής ζωής του δότη ή μετά την επίτευξη του αρχικού στόχου, καθιστώντας έτσι ανεπίτρεπτη τη μεταβίβαση των εμβρύων αυτών από μία γενεά σε άλλη.

Η διάθεση των εμβρύων αποτελεί δικαίωμα του ζευγαριού δότη (βιολογικοί γονείς), που πρωταρχικά αποφασίζει για την περαιτέρω τύχη των, στα πλαίσια βέβαια των κειμένων κανονισμών της πολιτείας και των αρχών του αντίστοιχου ιδρύματος. Οι βιολογικοί γονείς είναι αυτοί που ύστερα από σοβαρή ενημερωτική συζήτηση, θα επιλέξουν εάν τα περίσσεια έμβρυα των θα αποψυχθούν για μεταφορά στους ίδιους, για δωρεά σε τρίτους ή για έρευνα - όπου και όσο αυτό είναι επιτρεπτό - ή θα αχρηστευθούν. Επιλογές που τουλάχιστον θα πρέπει να διέπονται από κάποιο πολιτειακό θεσμικό πλαίσιο. (Internet).

Φροντίδα βέβαια θα πρέπει να λαμβάνεται για την τύχη των καταψυχθέντων εμβρύων σε περίπτωση μελλοντικής διαφωνίας του ζευγαριού - δότη, ύστερα π.χ. από διαζύγιο ή σε περίπτωση θανάτου του ενός ή και των δύο. Στην πρώτη περίπτωση, υπερισχύει τελικά η θέση της γυναίκας, κι' αυτό απορρέει απ' το δεδομένο ότι σ' αυτή ήδη αναγνωρίζεται το νομικό δικαίωμα να αποφασίζει για τη συνέχιση ή διακοπή μιας εγκυμοσύνης, χωρίς να απαιτείται η επίσημη συγκατάθεση του συζύγου. Παράλληλα βέβαια, σε περίπτωση διαζυγίου, μέριμνα θα πρέπει να λαμβάνεται για την απαλλαγή του άνδρα από πιθανές νομικές και οικονομικές ευθύνες έναντι των παιδιών που πιθανόν να γεννηθούν απ' τη δωρεά των κρυοσυντηρηθέντων εμβρύων σε τρίτους, ύστερα από προσωπική πρωτοβουλία της πρώην συζύγου του και παρά τη δική του ενδεχομένως αντίθετη γνώμη.

Προβλήματα βέβαια μπορεί να ανακύψουν και σε περίπτωση αδυναμίας κάλυψης των εξόδων κρυοσυντήρησης, η χρονική διάρκεια της οποίας θα πρέπει επίσης να καθορίζεται ή και να ανανεώνεται ανάλογα. Σοβαρό πρόβλημα επίσης μπορεί να προκύψει όταν, μετά παρέλευση μακράς περιόδου κρυοσυντήρησης, τα έμβρυα παραμένουν αζήτητα αφού, χωρίς τη συγκατάθεση των βιολογικών γονέων, αυτά δεν μπορούν να διατεθούν σε τρίτους. Σε ορισμένες χώρες παρά τις εκδηλωθείσες έντονες αντιδράσεις, έχει ήδη καταρτισθεί ειδική νομοθεσία, βάσει της οποίας τα έμβρυα αυτά καταστρέφονται μετά την παρέλευση συγκεκριμένης χρονικής περιόδου π.χ. 10ετίας στην Αυστραλία ή 5ετίας στη Βρετανία.

Ενόψει της σοβαρότητας επομένως των προβλημάτων που δυνητικά μπορεί να ανακύψουν, οι υπεύθυνοι μιας τέτοιας μονάδας ή ενός ιδρύματος που προσφέρει δυνατότητες κρυοσυντήρησης εμβρύων, οφείλουν να ενημερώνουν τους ενδιαφερόμενους για την πιθανότητα τέτοιων εξελίξεων. Σύμφωνα με την επιθυμία των ενδιαφερομένων θα πρέπει, να προκαθορίζεται η λύση επιλογής κατά περίπτωση, παρέχοντας επίσης σ' αυτούς το δικαίωμα της από κοινού διαφοροποίησης της αρχικής των θέσης, εάν οι συνθήκες το απαιτήσουν.

Όπως και να έχει όμως το θέμα η διάθεση γενικά μη χρησιμοποιηθέντων εμβρύων, με ή χωρίς κρυοσυντήρηση, είναι και θα παραμείνει ένα εξαιρετικά ευαίσθητο ηθικό θέμα, με ακαθόριστα ψυχολογικά, κοινωνικά και ιδιαίτερα νομικά συνεπακόλουθα, προσκαλώντας για ιδιαίτερη προσοχή και ευαισθησία όλους όσοι εμπλέκονται. (Marrs, 1995, σελ. 111-112).

Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Τα υψηλά ποσοστά επιβίωσης ωαρίων από επίμυες ύστερα από κρυοσυντήρηση, δημιούργησαν κατ' αρχήν την εντύπωση ότι το ίδιο θα μπορούσε να επιτευχθεί και στον άνθρωπο. Η προσδοκία όμως αυτή, λόγω των σοβαρών δυσχερειών που υπάρχουν, δεν δικαιώθηκε στο βαθμό που να επιτρέπει την εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη στα πλαίσια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και των συναφών μεθόδων.

Παρά τις τεχνολογικές προόδους και τα θεωρητικά πλεονεκτήματα μιας "ασφαλούς" κρυοσυντήρησης ωαρίων, μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν σχετικές μέθοδοι που να οδηγούν σε αξιόλογα ποσοστά επιτυχίας. Μετά την απόψυξη των ωαρίων, μικρός μόνο αριθμός των επιβιώνει.

Οι εγκυμοσύνες που προέκυψαν ύστερα από τέτοια διαδικασία περιορίζονται σε ανακοινώσεις μεμονωμένων περιπτώσεων, ενώ παράλληλα οι δεοντολογικοί προβληματισμοί είναι έντονοι. (Internet).

Ενδείξεις κρυοσυντήρησης ωαρίων

Όπως συμβαίνει και στην περίπτωση του σπέρματος, η κρυοσυντήρηση ωαρίων μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις που ισχυρή τοξική επίδραση επί των ωοθηκών είναι επιβεβλημένη όπως π.χ. χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία για λόγους κακοήθειας. Το ίδιο βέβαια ισχύει σε περιπτώσεις πρόωρης χειρουργικής αφαίρεσης των ωοθηκών.

Επίσης σε περιπτώσεις περίσσειας ωαρίων η κατάψυξη των για μελλοντική χρήση ομόλογη ή ετερόλογη, θα ήταν προτιμότερη έναντι των εμβρύων. Η μελλοντική διάθεση των τελευταίων, θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε περισσότερες περιπλοκές εξαιτίας της δικαιωματικής ανάμιξης τρίτων που εμπλέκονται, όπως είναι ο διαφωνών ή ο μη υπάρχων πλέον, λόγω διαζυγίου, σύζυγος ο οποίος όμως στην περίπτωση δωρεάς ωαρίων δεν υπεισέρχεται άμεσα. Τέλος με την αύξηση των αναγκών για καλύτερη μελέτη των γαμετών, η κατάψυξη των ωαρίων θα μπορούσε να υπηρετήσει ερευνητικούς στόχους. (Marrs, 1995, σελ. 67-68).

Επιφυλάξεις και μειονεκτήματα της κρυοσυντήρησης ωαρίων

Πρωταρχικό μέλημα στον τομέα αυτό της κρυοβιολογίας είναι ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στα ωάρια απ' τη διαδικασία κατάψυξης - απόψυξης.

Μεταξύ των διαφόρων κυττάρων το ωοκύτταρο διαθέτει τη μοναδικότητα να γονιμοποιείται και να εξελίσσεται σε έμβρυο. Παράλληλα όμως,

λόγω της μικρής σχετικά πρωτοπλασματικής του μάζας, είναι εύκολο να υποστεί βλάβη κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ύστερα από την οποία μπορεί μεν να εμφανίζεται μορφολογικά άθικτο, η επικρατούσα όμως αβεβαιότητα για την ακεραιότητα των γενετικών του στοιχείων δημιουργεί μέγιστο άγχος. Έχει διαπιστωθεί ότι σε πειραματόζωα η έκθεση των ωαρίων σε DMSO σε θερμοκρασία άνω των 4°C μειώνει τη γονιμοποιητική ικανότητα των ωαρίων. Όπως συμβαίνει και με άλλες κρυοπροστατευτικές ουσίες, το DMSO λόγω της υψηλής προς τα ιόντα υδρογόνων δεσμευτική του ικανότητα, μειώνει το ενδοκυττάριο υγρό προκαλώντας δραματικές δομικές μεταβολές στην άτρακτο, το πρωτόπλασμα και τα χρωματοσώματα. Κατά τη διάρκεια της κατάψυξης τα μικροσωληνάρια της ατράκτου αποχωρίζονται και πρωτοπλασματικό υλικό μετακινείται από την περιφέρεια προς το κέντρο του ωοκυττάρου, μια μετατροπή που δεν είναι απόλυτα αναστρέψιμη. Όπως έδειξε ο Pickering η μείωση της θερμοκρασίας απ' τους 37°C στη θερμοκρασία δωματίου για 10 και μόνο λεπτά, μπορεί να επιφέρει παρόμοιες μεταβολές στα ανθρώπινα ωάρια, τα οποία φαίνεται να διαθέτουν επιπρόσθετη ευαισθησία. Γενικά η μέθοδος της βραδείας κατάψυξης με DMSO ή PROH, σχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά πολυσπερμίας, παρθενογένεσης και χρωματοσωμικών ανωμαλιών, μειώνοντας συγχρόνως τα ποσοστά επιβίωσης.

Ένα σχετικά αυξημένο ενδιαφέρον εκδηλώθηκε με τη μέθοδο της ταχείας κατάψυξης χρησιμοποιώντας DMSO σε υψηλή συγκέντρωση και σουκρόζη, ύστερα από ανακοίνωση ότι έτσι διατηρείται η φυσιολογική μορφολογία των ωαρίων. Η γονιμοποιητική ικανότητά των όμως, όπως και η περαιτέρω επιβίωσή των, δεν έχουν εκτιμηθεί επαρκώς. Πράγματι η διείσδυση των σπερματοζωαρίων στη διαφανή ζώνη έχει διαπιστωθεί ότι επβραδύνεται, όπως επίσης ανευπλοειδισμός και χρωματοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να προκληθούν ύστερα από ταχεία κατάψυξη απουσία κρυοπροστατευτικών. Εξυπακούεται λοιπόν ότι η έλλειψη τεκμηριωμένης ασφάλειας απ' την εφαρμογή των μεθόδων αυτών, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, τις καθιστούν επισφαλείς και όχι κατάλληλες μέχρι στιγμής για κλινική εφαρμογή. (Scott, 1995, σελ. 100-102).

KEDAWAIO 130

130
130
130



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13°

ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ



Εμβρυϊκή μείωση
Η διαδικασία της ενδο-
καρδιακής έγχυσης
KCl 10% υπό υπερηχο-
γραφική καθοδήγηση

Στις δεκαετίες που προηγήθηκαν του 1980 είχε διαπιστωθεί μια σταθερή πτώση της συχνότητας των πολλαπλών κυήσεων, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες. Η τάση αυτή αφορούσε τα διωγενή δίδυμα σε αντίθεση με τα μονοωγενή που παρέμειναν σταθερά ή και αυξήθηκαν ελάχιστα.

Μετά το 1980 όμως η πτώση αυτή έχει ανασταλεί, ενώ παράλληλα, όσον αφορά τα τρίδυμα ή και εγκυμοσύνες μεγαλύτερης ακόμα συχνότητας, διαπιστώνεται μια εντυπωσιακή αύξηση.

Το φτωχό διαιτολόγιο, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική στάθμη και η προχωρημένη ηλικία της μητέρας μεταξύ άλλων, σχετίστηκαν από μερικούς με τη μεταβολή αυτή. Σαν κύρια όμως αιτία θεωρούνται αναμφίβολα, οι διάφορες θεραπείες ενίσχυσης της γονιμότητας των ζευγαριών που εφαρμόζονται με εντεινόμενο ρυθμό στην τελευταία 15ετία.

Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε Εξωσωματική Γονιμοποίηση η συχνότητα των πολλαπλών κυήσεων σχετίζεται, με τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων αλλά και με την ηλικία της μητέρας.

Παρά την ακριβέστερη παρακολούθηση της διέγερσης των ωοθηκών με τη βοήθεια υπερήχων υψηλής ευκρίνειας και σειράς ορμονικών εξετάσεων σε ημερήσια βάση, οι πολλαπλές εγκυμοσύνες υψηλής συχνότητας (20% δίδυμα και 2% τρίδυμα ή περισσότερα) συνεχίζουν και σήμερα να αποτελούν μια επιπλοκή των διαφόρων θεραπειών στειρότητας και υπογονιμότητας. Αυτό παρατηρήθηκε ιδιαίτερα μετά την ευρεία καθιέρωση ισχυρών ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων όπως HMG και καθαρής FSH σε συνδυασμό με hCG. Το τελικό μαιευτικό αποτέλεσμα στις πολύδυμες αυτές κυήσεις είναι ιδιαίτερα πενιχρό. Στην περίπτωση των εξαδύμων λ.χ. φθάνει στο 100% της περιγεννητικής θνησιμότητας.

Το σοβαρό επομένως δίλημμα που ορθώνεται μπροστά στο θεράποντα γυναικολόγο, όσο και στο ίδιο το ζευγάρι, είναι πασιφανές.

Σε περίπτωση μη επέμβασης είναι πολύ πιθανό ότι η εγκυμοσύνη θα αποβληθεί στο σύνολό της. Εάν όμως τελικά επιτευχθεί στάδιο εμβρυϊκής βιωσιμότητας, ο νεογνικός θάνατος ή η σοβαρή διανοητική και φυσική βλάβη των εξαιρετικά πρόωρων σ' αυτές τις περιπτώσεις εμβρύων, είναι πολύ πιθανά. Από κοινωνικής πλευράς οι οικονομικές και συναισθηματικές επιπτώσεις απ' τη φροντίδα τριών ή περισσότερων παιδιών της ίδιας ηλικίας, σε μια τέτοια περίπτωση μπορεί να είναι πολύ σοβαρές ή και δυσβάσταχτες, ιδιαίτερα όταν το ένα ή και περισσότερα από αυτά, εμφανίζουν διανοητικές ή φυσικές βλάβες, όπως συχνά είναι η περίπτωση, λόγω εκσεσημασμένης προωρότητας.

Η εκλεκτική χειρουργική μείωση των εμβρύων απ' την άλλη πλευρά, αν και γενικά περισσότερο ελκυστική από τις εναλλακτικές της λύσεις, όπως είναι η συνολική διακοπή της εγκυμοσύνης που μερικοί προτείνουν, συνοδεύεται από αρκετά μέχρι και σοβαρά τεχνικά, ιατρικά, ηθικά και ψυχολογικά προβλήματα. Η παρουσία ενός ή περισσότερων νεκρών εμβρύων στη μητριαία κοιλότητα, ύστερα από χειρουργική ή και αυτόματη εμβρυϊκή μείωση, φαίνεται να αυξάνει τη θνησιμότητα και νοσηρότητα των υπολοίπων ή και της ίδιας της μητέρας και είναι πρόξενος σειρά επιπλοκών δύσκολων στην αντιμετώπισή των. (Robertson, 1994, σελ. 150-153).

Μέθοδοι μείωσης του αριθμού των εμβρύων

Στην τελευταία 10ετία έχει εφαρμοσθεί μια ποικιλία τεχνικών για το σκοπό αυτό που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τους κινδύνους. Η χειρουργική αφαίρεση εμβρύων ύστερα από υστεροτομία μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο στο 2^ο τρίμηνο, ενώ ο καρδιακός επιπωματισμός με αέρα ή διάλυμα NaCl 0,9% δεν τελεσφορεί πάντα. Η δημιουργία υπερηχοϊκής περιοχής στο σημείο της έγχυσης, δυσχεραίνει την ακριβή εντόπιση της καρδιάς του εμβρύου. Η μέθοδος τη διατραχηλικής αναρρόφησης εξάλλου, που περιέγραψαν οι Dumez & Augy, δεν είναι κατάλληλη μετά την 20η εβδομάδα. Μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία και ανιούσα φλεγμονή και αναπόφευκτα αφορά τα προσκείμενα προς τον τράχηλο έμβρυα.

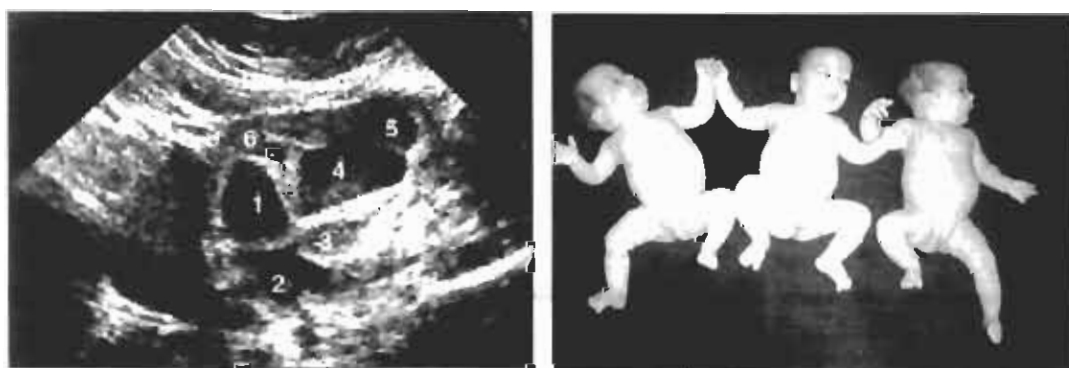
Μέθοδοι εκλεκτικής μείωσης των εμβρύων σε εγκυμοσύνες υψηλής συχνότητας

- I. Χειρουργική αφαίρεση μετά από υστεροτομία
- II. Καρδιακός επιπωματισμός
- III. Εμβρυϊκή αφαίμαξη
- IV. Πρόκληση εμβολής αέρα
- V. Πρόκληση υδροθώρακα ή πολλαπλών νυγμών στο θώρακα του εμβρύου.
- VI. Διατραχηλική αναρρόφηση.
- VII. Ενδοκαρδιακή ένεση KCL 10%, διακοιλιακά ή διακολπικά

Η πλέον καθιερωμένη μέθοδος είναι η ενδοκαρδιακή ένεση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου καλίου 10% (1-2 κ.ε. ανά έμβρυο). Θεωρείται ασφαλής για τη μητέρα και είναι αποτελεσματική. Με τη βοήθεια υπερήχων της βελόνης στην καρδιακή κοιλότητα. Η προσπέλαση μπορεί να είναι διακοιλιακή ή διακολπική, της πρώτης σχετιζόμενης με μικρότερα ποσοστά αποβολών. Ένα άλλο σοβαρό ερώτημα που τίθεται με τη μέθοδο της εκλεκτικής μείωσης των εμβρύων είναι το ποια έμβρυα θα πρέπει να "επιλεγούν" για μείωση. Η διαλογή βέβαια μπορεί να είναι περισσότερο επιτυχής με τη βοήθεια μοντέρνων τεχνικών, όπως είναι η βιοψία χορίου για κυτταρογενετική, βιοχημική και μοριακή ανάλυση, καθιστώντας τη διάγνω-

ση παθήσεων ή διαμαρτιών δυνατή από πολύ νωρίς στην κύηση. Επειδή όμως τέτοιου είδους επιβεβαίωση δεν είναι εύκολα διαθέσιμη, αλλά γενικότερα κριτήρια μπορεί να χρησιμοποιηθούν, όπως η φυσιολογική υπερηχογραφική απεικόνιση του κάθε εμβρύου π.χ. η μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού. Έμβρυα που πρόσκεινται στον πυθμένα της μήτρας είχε υποστηριχθεί ότι πρέπει να διατηρούνται, επειδή είναι λιγότερο πιθανό α επιπλακούν από προδρομικό πλακούντα αργότερα. Η άποψη όμως αυτή αντιτίθεται στον καθιερωμένο αιτιολογικό μηχανισμό του προδρομικού πλακούντα που δε σχετίζεται με την αρχική θέση εμφύτευσης αλλά με άλλες προδιαθεσιακές αιτίες, όπως ουλές από προηγούμενες τομές στη μήτρα, ινομυώματα, σφιγρός πλακούντας κ.α. Θεωρείται ότι οι καταστάσεις αυτές είναι εκείνες που παρεμποδίζουν τη συνήθη, προς τα άνω "μετανάστευση" του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθιστώντας τον έτσι προδρομικό.

Αντίθετα η εκφρασθείσα αντίληψη, ότι πυθμενικά προσκείμενοι εμβρυϊκοί σάκοι είναι πιθανότερο να επιπλακούν αργότερα από υδράμνιο και να οδηγήσουν κατά συνέπεια σε αποβολή και προωρότητα, δικαιολογεί την επιλογή των για μείωση.



Υπερηχογραφική απεικόνιση εξάδυμης κύησης στην 7η εβδομάδα. Δεξιά το τρίδυμο που προέκυψε μετά από την εμβρυϊκή μείωση που έλαβε χώρα σε δύο φάσεις, στην 11η και 12η εβδομάδα. Μέχρι σήμερα, σε ηλικία 9 ετών, η φυσική και διανοητική των εβρλιών εμφανίζεται απόλυτα φυσιολογική.

Εξάλλου νεκρωτικά στοιχεία που παραμένουν κοντά στο εσωτραχηλικό στόμιο, ύστερα απ' τη νέκρωση εμβρύων προσκείμενων προς αυτό, μπορεί να διεγείρουν την απελευθέρωση προσταγλανδινών και την πρόκληση αποβολής ή πρόωρης ρήξης του θυλακίου αργότερα, τόσο μάλλον εάν συνυπάρξει φλεγμονή λόγω εφαρμογής της διατραχηλικής τεχνικής.

Έμβρυα με εφαιπτόμενους εμβρυϊκούς σάκους μπορεί να μοιράζονται έναν κοινό πλακούντα, έστω και εάν κάθε έμβρυο βρίσκεται στο δικό του ξεχωριστό σάκο (μονοπλακουντικός) με διαπλακουντιακή κυκλοφορία. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, αφού η προκλητή νέκρωση ενός εμβρύου μπορεί αυτόματα να επιφέρει το θάνατο ενός παρακείμενου. Γι' αυτό η μείωση των εμβρύων είναι φρόνιμο να μην ολοκληρώνεται σε ένα χρόνο. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται και η αιφνίδια μείωση του περιεχομένου της μήτρας, που από μόνη της είναι δυνατόν να προκαλέσει αυτόματη αποβολή.

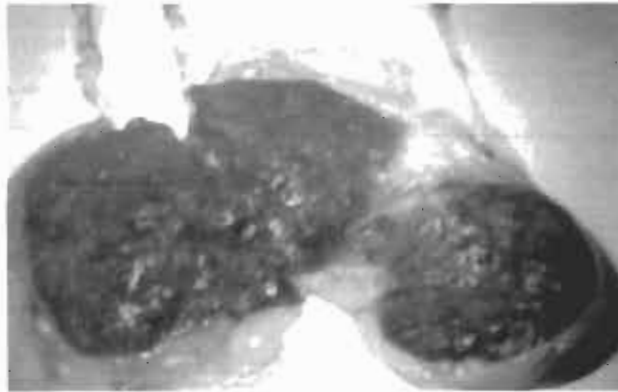
Όσον αφορά το στάδιο της εγκυμοσύνης, στο οποίο η επέμβαση αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται, είναι περί την 10-11^η εβδομάδα. Είναι δυνατόν πριν την 11^η εβδομάδα ο αριθμός των εμβρύων να μειωθεί αυτόματα, καθιστώντας έτσι την επέμβαση εν μέρει ή εν όλων περιττή. (Internet).

Κίνδυνοι - Επιπλοκές

Σε μονοχοριακά - μονοαμνιακά έμβρυα οι αγγειακές αναστομώσεις που υπάρχουν σχεδόν πάντοτε στον κοινό πλακούντα είναι δυνατόν να επιτρέψουν την διαπλακουντιακή μεταβίβαση θρομβοπλαστικού υλικού που μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικές, νεφρικές και δερματικές βλάβες στα έμβρυα που θα επιβιώσουν. Γι' αυτό μετά τη γέννησή των απαιτείται σχολαστικός έλεγχος ιδιαίτερα για ενδοκρανιακές και νεφρικές ανωμαλίες.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με την ενδομήτρια χειρουργική μείωση των εμβρύων

Άμεσοι	α. Ανεπιτυχής προσπάθεια και επιβίωση εμβρύου με προκληθείσα βλάβη. β. Ανεπιθύμητος θάνατος άλλων εμβρύων (μονοχοριακά) γ. Αυτόματη αποβολή
Απώτεροι	α. Πρόωρος τοκετός β. Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη στη μητέρα ή σε άλλο έμβρυο γ. Εγκεφαλική, νεφρική ή δερματολογική βλάβη στα επιβιούντα έμβρυα.



Πλακούντες τραβηγμένες ύστερα από εμφύτευση μεταβολή. Στους δύο πλακούντες αριστερά είναι εμφανής η σπικονηκία του πλαστυλισμού (οιματώδη)

Ο κίνδυνος διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης στη μητέρα, εξαιτίας της παραμονής ενός ή περισσοτέρων νεκρών εμβρύων στη μήτρα της για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, είναι κοινά γνωστός. Στην περίπτωση όμως ιατρικά προκληθείσας νέκρωσης των εμβρύων στις πολλαπλές κυήσεις, ο κίνδυνος αυτός εμφανίζεται μηδαμινός και περιορίζεται σε μεμονωμένες μόνο περιπτώσεις που έχουν μέχρι τώρα ανακοινωθεί. Το ίδιο ισχύει και για τον κίνδυνο πρόκλησης ενδομήτριας φλεγμονής.

Συμπερασματικά, σε πολύδυμες εγκυμοσύνες υψηλής συχνότητας, στις οποίες η πιθανότητα συνέχισής των μέχρι σημείου βιωσιμότητας των εμβρύων είναι ελάχιστη ή ανύπαρκτη, η εκλεκτική μείωση του αριθμού των εμβρύων (στα δύο συνήθως), φαίνεται μάλλον αναπόφευκτη επιλογή. Και κατά την άποψη πολλών είναι άκρως αμφιλεγόμενη, λόγω των πολλαπλών πράγματι τεχνικών και ιατρικών δυσχερειών, αλλά κυρίως λόγω των ηθικών διλημμάτων που εγείρει, η μέθοδος αυτή λογικά είναι γενικά αποδεκτή, αφού είναι η μόνη που μπορεί να οδηγήσει σε αίσιο αποτέλεσμα. Κατά συνέπεια μπορεί να υποστηριχθεί ότι δεν είναι και ηθικά ανυπόστατη, αφού συνδυάζει το μέγιστο δυνατό όφελος με τις ελάχιστες δυνατές απώλειες απ' την πλευρά των ενδιαφερομένων. Η επιθυμία του ζευγαριού αναντίρρητα έχει βαρύνουσα σημασία στη διαμόρφωση της τελικής απόφασης.

Στην περίπτωση βέβαια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, η μεταφορά στη μήτρα ή στη σάλπιγγα (ZIFT) όχι περισσότερων από δύο έμβρυα -

και στην περίπτωση του GIFT δύο ωάρια - αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αποφυγής της δυσάρεστης και δυνητικά επικίνδυνης αυτής επιπλοκής. Η τακτική αυτή έχει προταθεί για το σκοπό αυτό και από μερικούς έχει καθιερωθεί. Η αναμενόμενη μείωση των ποσοστών εμφύτευσης, με τον τρόπο αυτό, θα ήταν ίσως δυνατόν να αντιρροπισθεί μεταφέροντας δύο έμβρυα ή ωάρια υψηλής ποιότητας (Internet).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 140

- vii ΒΙΒΛΙΟΝ ΤΙΜΟΛΟΓΗΣΑΚΤΙ
ΣΤΙΣ 2017
- 102 Έκταξη του φόρου
- 104 Προσδιορισμός του φόρου
- 110 Αποσπασματική έκταξη



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14^ο**ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ**

Δια μέσου των αιώνων έχει προταθεί μία ποικιλία μεθόδων, με σκοπό να επηρεασθεί το φύλο σύμφωνα με την ανθρώπινη βούληση. Οι μέθοδοι όμως αυτές, που διαφέρουν στις διάφορες κοινωνίες ανάλογα με τον πολιτισμό των, συνολικά αποδείχτηκαν αναξιόπιστες. Πρόσφατα οι διατιθέμενες τεχνικές εμφανίζουν σχετικά υψηλά ποσοστά αξιοπιστίας προκαλώντας έτσι το ιατρικό και κοινό ενδιαφέρον, πλην όμως ο ρόλος και η σπουδαιότητά των απαιτεί περαιτέρω προσεκτική εκτίμηση.

Κατ' αρχήν θα πρέπει να διευκρινισθεί η διαφορά στην έννοια των δύο όρων: "επιλογή" και "προσδιορισμός" του φύλου, που δεν είναι ταυτόσημοι. Στο πρώτο εννοούμε την εκούσια επιλογή του ενός ή του άλλου φύλου (χρωματοσωμικά) για το παιδί που θα γεννηθεί μελλοντικά, ενώ με τον όρο "προσδιορισμός" του φύλου τη διαδικασία με την οποία διαγιγνώσκουμε το φύλο του παιδιού μετά τη σύλληψη και πριν αυτό ακόμα γεννηθεί. (Gleisher, 1995, σελ. 247-248).

Επιλογή του φύλου

Η επιλογή του φύλου μπορεί να επιχειρηθεί με μεθόδους που εφαρμόζονται πριν ή μετά τη γονιμοποίηση. Η λαϊκή παράδοση κατά καιρούς καλλιέργησε μια εντυπωσιακή ποικιλία μεθόδων για την αύξηση της πιθανότητας γέννησης άρρενος ή θήλεος παιδιού. Παλαιότερα λ.χ. μερικοί επιχειρούσαν να επηρεάσουν το φύλο λαμβάνοντας υπόψη την κατεύθυνση του ανέμου ή το γέμισμα του φεγγαριού, δένοντας τον δεξιό ή αριστερό όρχι, ανάλογα ή παίρνοντας διαφορετική θέση κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.

Πρόσφατα πολλοί υποστήριξαν ότι μπορούν να επηρεάσουν το φύλο του παιδιού με μεθόδους όπως οι αλκαλικές ή όξινες πλύσεις πριν τη συνουσία, με προγραμματισμό της σεξουαλικής επαφής σύμφωνα με την ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας με διαιτητικές μεθόδους και με τεχνικές διαχωρισμού των σπερματοζωαρίων πριν από σπερματέγχυση. Όσο πλησιέστερα προς την ωοθυλακιορρηξία λάβει χώρα η συνουσία τόσο μεγαλύτερες, έχει υποστηριχθεί, είναι οι πιθανότητες σύλληψης θήλεος και το αντίστροφο. Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας όπως και η προετοιμασία του σπέρματος με Percoll, υποστηρίχθηκε από μερικούς, ότι αυξάνει τον αριθμό των θηλέων, ενώ η ετερόλογη σπερματέγχυση, τον αριθμό των αρρέων απογόνων. Αναφορικά με τις διαιτητικές μεθόδους αυτές στηρίζονται στη σχέση του προσλαμβανόμενου Na και K αφ' ενός και Ca και Mg αφ' ετέρου. Αν και σε μερικά κέντρα υποστηρίχθηκε ότι η επιτυχία παρόμοιων μεθόδων ανέρχεται στο 80%, αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί και γενικά αμφισβητείται.

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες υποστήριξαν ότι συγκεκριμένες συνθήκες σχετίζονται με το φύλο. Το άρρεν φύλο λ.χ. σχετίστηκε με παρατεταμένη παραγωγική και βραχεία εκκριτική φάση, με σύντομο μεσοδιάστημα μεταξύ κυήσεων και με ακραίες ηλικίες της αναπαραγωγικής περιόδου.

Ένα είδος "ωσπάθειας" (υπερώριμα ωάρια) , που χαρακτηρίζει όλες αυτές τις καταστάσεις, θεωρήθηκε ως η πιθανή αιτία επικράτησης του άρ-

ρενος φύλου. Η μεταφορά επίσης εμβρύων με 4 ή περισσότερα κύτταρα σχετίστηκε συχνότερα με άρρεν φύλο. Αυτό ερμηνεύεται πιθανώς με τη μεγαλύτερη μεταβολική δραστηριότητα που εμφανίζουν τα άρρενα έμβρυα, που σε σχέση με τα θήλεα, είναι μεγαλύτερη (Edwards, 1995, σελ. 83-85).

Επειδή το φύλο ως γνωστό καθορίζεται από το x ή το y χρωματόσωμα του σπερματοζωαρίου, έχουν αναπτυχθεί επίσης ειδικές τεχνικές με σκοπό το διαχωρισμό των δύο αυτών μορφών των σπερματοζωαρίων. Η αρχή στην οποία στηρίζονται οι τεχνικές αυτές είναι τα y χρωματοσώματα σε σύγκριση με τα x , φέρουν ένα λιγότερο γενετικό υλικό, επιτρέποντας έτσι το διαχωρισμό των με ειδικές μεθόδους. Συγκεκριμένα οι τεχνικές αυτές αποσκοπούν στο διαχωρισμό των σπερματοζωαρίων y χρησιμοποιώντας στήλη λευκωματίνης ή των σπερματοζωαρίων x ύστερα από διήθησή των σε στήλη Sephadex. Με τις μεθόδους αυτές έχει ανακοινωθεί ότι μπορεί να επηρεασθεί το φύλο με ποσοστά επιτυχίας που κυμαίνονται στο 70-80%.

Η αξιοπιστία όμως των παραπάνω τεχνικών ή αυτών που στηρίζονται στην αναγνώριση των y χρωματοσωμάτων ύστερα από χρήση με κοινακρίνη αμφισβητήθηκε από άλλους. Οι Kooij & Oost χρησιμοποιώντας DNA ανάλυση και χρώση κοινακρίνης, διαπίστωσαν ότι η σχέση $x:y$ χρωματοσωμάτων, πριν και μετά την προετοιμασία με Percoll δεν άλλαξε, συμπεραίνοντας ότι η μέθοδος της χρωστικής αυτής δεν είναι κατάλληλη, τουλάχιστον για την αξιολόγηση εκείνων των τεχνικών που υποστηρίχθηκε ότι μπορούν να διαχωρίσουν τις δύο μορφές των σπερματοζωαρίων. Η ομάδα της Lobel, επίσης, μετά από χρωματοσωμική ανάλυση των σπερματοζωαρίων με τη μέθοδο της PCR, δεν διαπίστωσε αλλαγή στη σχέση $x:y$ ύστερα από προετοιμασία και προσπάθεια διαχωρισμού των σπερματοζωαρίων με τη μέθοδο Swin-up ή τη διήθηση των σε στήλη Sephadex.

Ενόψει αυτών των αμφισβητήσεων για την αξιοπι

Όμως φαίνεται πιθανό ότι στο μέλλον θα υπάρξουν τέτοιες αξιόπιστες μέθοδοι για την επιλογή του φύλου, πριν το στάδιο της γονιμοποίησης.

Επί του παρόντος αυτό είναι εφικτό μόνο μετά τη γονιμοποίηση και κατά συνέπεια αποκτάει κάποιο είδος προγεννητικής διάγνωσης. Υπάρχουν περί τις 200 παθήσεις γνωστές ως φυλοσύνδετες, όπως η αιμοφιλία, η μυϊκή δυστροφία Duchenne, μερικές σοβαρές διανοητικές βλάβες κ.α. Επειδή τα θήλεα γενικά είναι οι φορείς αυτών των παθήσεων και τα άρρενα εκείνα που πάσχουν, στη δεύτερη περίπτωση παρέχεται έτσι στους γονείς η δυνατότητα διακοπής της εγκυμοσύνης. Για κοινωνικούς και μόνο λόγους βέβαια μια τέτοια λύση δεν είναι εύκολα αποδεκτή.

Η καθιέρωση τελευταία επιτυχούς DNA ανάλυσης των γαμετών (ωαρίων και σπερματοζωαρίων), πριν τη γονιμοποίηση, για την εντόπιση φυλοσύνδετων νοσημάτων, ελπίζεται ότι θα καταστήσει τις παραπάνω, μετά τη γονιμοποίηση προγεννητικές μεθόδους, περιττές. Μελλοντικά είναι πιθανό ότι θα καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός του φυλετικού χρωματοσώματος σε μεμονωμένο σπερματοζωάριο, το οποίο στη συνέχεια θα μπορεί επιλεκτικά να "ενεθεί" δια της διαφανούς ζώνης στο εσωτερικό του ωαρίου προς γονιμοποίησή του, προκαθορίζοντας έτσι πριν την γονιμοποίηση το φύλο του παιδιού που πιθανόν να προκύψει. (Griffin, 1991, σελ. 194-196).

Προσδιορισμός του φύλου

Όπως είναι γνωστό, το φύλο του εμβρύου μπορεί να προσδιορισθεί στο 1^ο ή στο 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με διάφορες μεθόδους που διαφέρουν όσον αφορά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των. Στο πρώτο τρίμηνο (9η-12^η εβδομάδα) αυτό μπορεί να επιτευχθεί με βιοψία της χοριακής λάχνης και ύστερα από ταχεία χρωματοσωμική ανάλυση, εντός 48 ωρών.

Το ίδιο επιτυγχάνεται με την αμνιοπαρακέντηση μεταξύ της 12^{ης} και 17^{ης} εβδομάδας (ή και στο 2^ο τρίμηνο), ύστερα από καλλιέργεια των εμβρυϊκών κυττάρων, με τη διαφορά ότι το αποτέλεσμα απαιτεί 2-4 εβδομάδες. Τελευταία ορισμένοι έχουν επιτύχει βράχυνση του χρόνου μέχρι και

τις 8 ημέρες, δίνοντας έτσι άλλη διάσταση στη μέθοδο αυτή. Και οι δύο αυτές μέθοδοι είναι εν ακριβείας, δεν παύουν όμως να είναι τραυματικές και σχετίζονται με κάποιο ποσοστό αποβολών, ιδιαίτερα η πρώτη, που επίσης ενοχοποιήθηκε για πιθανές συγγενείς διαμαρτίες των άκρων, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται πριν την 11^η εβδομάδα.

Υπερηχογραφικά είναι δυνατή βέβαια η επισκόπηση των έξω γεννητικών οργάνων του εμβρύου και η αναγνώριση του φύλου του στο 2^ο ή 3^ο τρίμηνο, πλην όμως ένα ποσοστό λάθους και πάλι δεν αποκλείεται, ιδιαίτερα όταν τίθεται η διάγνωση θήλεος εμβρύου. Πέραν αυτού πρόκειται περί μιας διάγνωσης που αναφέρεται στο φαινότυπο του εμβρύου, που δεδηλώνει υποχρεωτικά και το χρωματοσωματικό του φύλο.

Με την καθιέρωση βέβαια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είναι πλέον εφικτή η διάγνωση του φύλου ενός συγκεκριμένου εμβρύου πριν τη μεταφορά του στη μήτρα ή στη σάλπιγγα, ύστερα από βιοψία και παραλαβή ενός ή δύο βλαστομεριδίων, 2-3 ημέρες, μετά τη γονιμοποίηση ή και αργότερα. Η εξέταση του υλικού της βιοψίας ή μεμονωμένων κυττάρων γίνεται με *in situ* υβριδισμό (FISH) ή με τη μέθοδο PCR.

Τέλος ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου θεωρητικά τουλάχιστον, θα μπορούσε να επιτευχθεί απ' τον καρυότυπο εμβρυϊκών κυττάρων που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα της μητέρας, μία μέθοδος όμως που δεν προβλέπεται να εφαρμοσθεί σε καθημερινή τουλάχιστον βάση για το άμεσο μέλλον. (Edwards, 1995, σελ. 127-129).

Ηθικονομική θεώρηση

Η επιλογή του φύλου σήμερα συνιστάται και εφαρμόζεται όταν υπάρχει ένδειξη κληρονομικά μεταδιδόμενου νοσήματος, ιδιαίτερα εν όψει των δυνατοτήτων της DNA τεχνολογίας που μπορεί να επιβεβαιώσει πλέον την παρουσία του.

Η εφαρμογή όμως των τεχνικών αυτών επί άλλης βάσεως και κυρίως για ικανοποίηση της επιθυμίας των γονέων, όσον αφορά το φύλο των παιδιών των, κατά κανόνα κρίνεται ανεπίτρεπτη. Μεταξύ άλλων μπορεί να οδηγήσει σε "δημογραφική παραμόρφωση", διαταράσσοντας τη φυσική

και αταλάντευτη μέχρι τώρα ισορροπία μεταξύ των δύο φύλων η οποία συνέβαλε οπωσδήποτε στην επιβίωση του ανθρώπινου είδους. Η δημογραφική συρρίκνωση ιδιαίτερα στις αναπτυγμένες χώρες με τον ήδη χαμηλό συντελεστή γεννητικότητας που κυμαίνεται κάτω του απαραίτητου για την φυσιολογική αντικατάσταση ενός πληθυσμού, μπορεί να επιδεινωθεί, αφού έτσι πολλά ζευγάρια δεν θα επιμείνουν για την απόκτηση του αγοριού ή του κοριτσιού που ακόμα δεν έχουν επιτύχει. Αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε "ανδροκρατούμενες κοινωνίες", σε αντίθεση με τις δυτικές κυρίως, όπου η οικονομία της οικογένειας δεν είναι εξάρτηση του φύλου των παιδιών της, χωρίς οπωσδήποτε να σημαίνει ότι και σ' αυτές ακόμα τις κοινωνίες η επιλογή του φύλου στερείται πλέον σημασίας. Στη Βρετανία λ.χ. η μεταβίβαση των τίτλων κυριότητας από γενεά σε γενεά συνεχίζει να γίνεται μέσω των αρρένων μελών της οικογένειας. Η δυνατότητα της επιλογής του φύλου επομένως, θα μπορούσε να εξασφαλίσει το διάδοχο και τη συνέχιση της δυναστείας.

Παρόλα αυτά το δικαίωμα της επιλογής του φύλου για λόγους πέραν των ιατρικών, δεν απορρίπτεται από όλους. Σε ορισμένες περιοχές συνεχίζει, με τον ένα ή άλλο τρόπο, να εφαρμόζεται όπως λ.χ. συμβαίνει σε συγκεκριμένες περιοχές της Ινδίας όπου η σχέση αρρένων - θηλέων αλλοιώθηκε στο 1000:935!

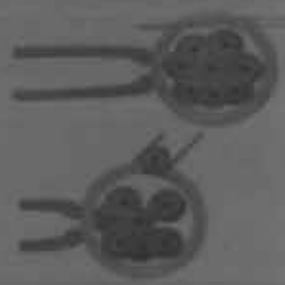
Όσο όμως και αν δικαιολογείται αυτό στα πλαίσια της "εξισορρόπησης μιας οικογένειας", δεν θα πρέπει να παραβλέπεται ότι μπορεί να διαταράξει την ισορροπία του κοινωνικού συνόλου.

Ποια είναι όμως η θέση του ιατρικού κόσμου σε μια τέτοια απαίτηση των υποψηφίων γονέων; Το φύλο, εκτός απ' τις περιπτώσεις των φυλοσύνδετων νοσημάτων, δεν μπορεί να θεωρηθεί αιτία νόσησης, ως εκ τούτου δεν εμπίπτει στις δικαιοδοσίες και στα καθήκοντα του θεράποντος ιατρού, που συνίσταται στην προστασία της υγείας των ασθενών του και όχι στην ικανοποίηση των οποιονδήποτε άλλων επιθυμιών των.

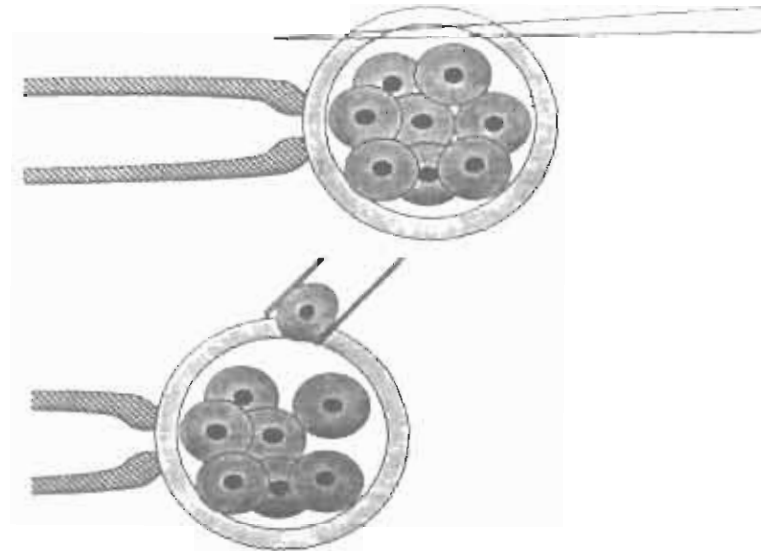
Υποβάθμιση του ενός ή του άλλου φύλου, συνήθως του θήλεος, δεν αποτελεί παρά προβολή της ανθρώπινης αξιοπρέπειας, στην οποία ακριβώς το ιατρικό επάγγελμα βασίζεται και την οποία θα πρέπει να υπηρετεί. (Young, 1991, σελ. 170-172).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 150

- 151 Οργανισμοί παχυντή
- 152 Οργανισμοί παχυντή
- 153 Οργανισμοί παχυντή
- 154 Οργανισμοί παχυντή
- 155 Οργανισμοί παχυντή
- 156 Οργανισμοί παχυντή
- 157 Οργανισμοί παχυντή
- 158 Οργανισμοί παχυντή
- 159 Οργανισμοί παχυντή
- 160 Οργανισμοί παχυντή



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15°

**ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

Μέχρι τώρα η πρόληψη της γέννησης παιδιών με γενετικό νόσημα στηριζόταν στην προγεννητική διάγνωση της πάθησης και, σε περίπτωση επιβεβαίωσής της, στην εφαρμογή διακοπής της κύησης, μια κατάληξη δυσάρεστη και σαφώς μειονεκτική. Η εφαρμογή της προεμφυτευτικής διάγνωσης παρέχει τη δυνατότητα αποφυγής συγγενών παθήσεων με την επιλογή και χρησιμοποίηση των υγιών γαμετών για γονιμοποίηση, ή των υγιών εμβρύων που δεν πάσχουν, για εμφύτευση.

Σε ζευγάρια με γενετική επιβάρυνση η μέθοδος αυτή αποτελεί μία πολύ χρήσιμη εναλλακτική λύση έναντι της κλασικής προγεννητικής διάγνωσης που εφαρμόζεται μέχρι σήμερα. Η προγεννητική όμως αυτή διάγνωση προϋποθέτει αποδοχή ενδεχόμενης διακοπής της εγκυμοσύνης όταν διαπιστωθεί ότι το κυοφορούμενο έμβρυο είναι παθολογικό. Εκτός όμως απ' το ότι μια τέτοια εμπειρία μπορεί να είναι ιδιαίτερα δυσάρεστη και τραυματική, η προοπτική πιθανής άμβλωσης μπορεί να αποτελέσει αιτία για άρ-

νηση της προγεννητικής διάγνωσης (βιοψία χοριακής λάχνης, ομφαλίδος ή αμνιοπαρακέντηση) ιδιαίτερα από άτομα που σε θρησκευτική, κοινωνική ή άλλη βάση, δεν είναι διατεθειμένα να αποδεχθούν μία τέτοια λύση.

Στα περισσότερα απ' αυτά τα ζευγάρια με γενετική επιβάρυνση ο κίνδυνος γέννησης παιδιών με συγγενή πάθηση ανέρχεται στο 25% για φυλοσύνδετα και κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομούμενα νοσήματα, ενώ για νοσήματα που κληρονομούνται κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα, ο κίνδυνος ανέρχεται στο 50%, κατά κύηση. (Harper, 1996, σελ. 160-162).

Γενικά η συχνότητα συγγενών ή γενετικών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο σε νεαρή ηλικία, ή σε χρόνια νόσημα δια βίου, κυμαίνεται στο 15-45 ανά 1000 παιδιά που γεννιούνται ζωντανά. Το ποσοστό αυτό συμπεριλαμβάνει συγγενείς ανωμαλίες (5-8/1000), χρωματοσωμικές βλάβες (1-5/1000) και διαταραχές τύπου Mendel (4-7/1000).

Η προεμφυτευτική ιατρική αφορά και εμπλέκει ποικιλία επί μέρους εξειδικεύσεων όπως η Εξωσωματική Γονιμοποίηση, η εμβρυολογία, η υποβοηθούμενη γονιμοποίηση και βιοψία εμβρύου, η DNA ανάλυση των γαμετών και των προεμβρύων και οι σχετικές προς τη γενετική διάγνωση κυτταρογενετικές μελέτες. Κατά συνέπεια επεκτείνεται σε μια ομάδα ειδικοτήτων και απαιτεί τη συμμετοχή μαιευτήρων, ειδικών στον τομέα της αναπαραγωγής, εμβρυολόγων, γενετιστών, ειδικών μοριακής βιολογίας, παιδιάτρων, κυτταρογενετιστών και ειδικών που ασχολούνται με τη φροντίδα της μητέρας και του παιδιού.

Προφανώς η μεθοδολογία της προεμφυτευτικής διάγνωσης εγείρει επίσης ερωτήματα ηθικής φύσεως που χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης. Οπωσδήποτε όμως αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην έγκαιρη προγεννητική διάγνωση παρακάμπτοντας το μείζον δίλημμα της άμβλωσης που σε περίπτωση θετικής διάγνωσης είναι αναπόφευκτη με μία συχνότητα 25% έως 50% σε περιπτώσεις νοσημάτων που κληρονομούνται κατά τον υπολειπόμενο ή επικρατούντα χαρακτήρα αντίστοιχα. Παράλληλα είναι φυσικό να έχει επιπτώσεις δημογραφικού χαρακτήρα αφού πολλά απ' τα ζευγάρια αυτά μετά την απόκτηση παθολογικού παιδιού, περιορίζουν υπό

τις παρούσες συνθήκες σκόπιμα τον αριθμό των παιδιών των, συνήθως στο ήμισυ του συνήθους. (Griffin, 1991, σελ. 95-97).

Γενετική καθοδήγηση

Κύριο μέλημα στην αντιμετώπιση των συγγενών διαμαρτιών πρωταρχικά είναι η πρόληψη κι όταν αυτό δεν είναι εφικτό, η θεραπεία όπου και εάν αυτή είναι δυνατή. Η πρόληψη όμως τέτοιων παθήσεων δεν είναι παρά ελάχιστα πιθανή αφού πολλές απ' τις μεταλλάξεις έχουν επισυμβεί μέσω των γενεών και είναι πλέον καθιερωμένες και μη αναστρέψιμες. Η θεραπευτική των αντιμετώπιση εξάλλου είναι πολύ περιορισμένη, κι όταν διατίθεται είναι συνήθως μακροχρόνια, δαπανηρή και ψυχοφθόρα απ' την παρατεταμένη αβεβαιότητα όσον αφορά την τελική της έκβαση.

Προκύπτει λοιπόν ότι η μόνη εναλλακτική λύση είναι η εντόπιση των φορέων τέτοιων νοσημάτων και η αποτροπή της γονιμοποίησης, της εμφύτευσης ή της γέννησης ενός παθολογικού παιδιού.

Η γενετική καθοδήγηση συμβάλλει ουσιαστικά στην πρόληψη γέννησης τέτοιων παιδιών, παρέχοντας ακριβείς πληροφορίες όσον αφορά τον γενετικό κίνδυνο.

Στο παρελθόν η εκτίμηση του κινδύνου αυτού γινόταν μόνο αναδρομικά, μετά τη γέννηση δηλαδή ενός παθολογικού παιδιού και εφόσον το ζευγάρι επιζητούσε γενετική καθοδήγηση. Αυτό όμως δεν συνέβαινε συχνά.

Πέραν αυτού αρκετές διαμαρτίες που μεταδίδονται κατά πρωτεύοντα χαρακτήρα οφείλονται σε νέες μεταλλάξεις που εκδηλώνονται σε νεογνά με φυσιολογικούς γονείς. Επομένως είναι απρόβλεπτες. Σε φυλοσύνδετες διαμαρτίες, ακριβώς λόγω της υψηλής συχνότητας νέων μεταλλάξεων, το παρελθόν οικογενειακό ιστορικό είναι περιορισμένης αξίας στην ακριβή εκτίμηση του κινδύνου, όπως συμβαίνει λ.χ. στη μυϊκή δυστροφία του Duchenne. Σε περιπτώσεις διαμαρτιών υπολειπόμενου χαρακτήρα εξάλλου, η γενετική καθοδήγηση και πάλι δεν αναμένεται από μόνη της να είναι αποτελεσματική αφού, μόνο το ένα τέταρτο των γονέων που είναι φορείς θα αποκτήσουν παιδί με συγγενή διαμαρτία κι' απ' αυτούς το ένα τέταρτο και πάλι θα ξαναεμφανίσει το ίδιο πρόβλημα.

Οι αδυναμίες όμως αυτές της γενετικής καθοδήγησης η οποία στηρίζεται σε πιθανότητες, είναι δυνατόν να περιορισθούν με τη διάγνωση των ατόμων που είναι φορείς. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή μαζικών διαγνωστικών εξετάσεων μετά τη γέννηση, πριν το γάμο ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Στα νεογνά τέτοιες εξετάσεις αφορούν τη διάγνωση της φαινυλκεταουρίας (PKU) και του συγγενούς υποθυρεοειδισμού, ενώ σε άλλα μέρη του κόσμου αυτό επεκτείνεται και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, στη έλλειψη G₆PD, στη γλακτοσαιμία, στη συγγενή κατ' ισχίον άρθρωση και ιδιαίτερα στη κυστική ίνωση. Το κύριο πρόβλημα πάντα παραμένει η πλημμελής κάλυψη όλων των νεογνών.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πριν απ' αυτή, διατίθεται επίσης μια ποικιλία διαγνωστικών μεθόδων για τον ίδιο σκοπό όπως : υπερηχογραφικός έλεγχος, ειδικές εξετάσεις στον ορό της μητέρας, τόσο για συγγενείς διαμαρτίες (NTD) όσο και χρωμοσωμικές βλάβες, κυτταρογενετική στο αμνιακό υγρό ανάλογα με την ηλικία της μητέρας ή προληπτικός βιοχημικός έλεγχος για σύνδρομο Down και ανίχνευση φορέων για συγκεκριμένα γενετικά νοσήματα και για συγκεκριμένες εθνότητες (π.χ. φορείς μεσογειακής αναιμίας). Αξίζει να υπογραμμισθεί ο ρόλος των υπερήχων που σε παγκόσμιο επίπεδο αποτελεί πάγια διαγνωστική μέθοδο στην κύηση. Πέραν της διάγνωσης συγγενών διαμαρτιών στο 2^ο κυρίως τρίμηνο της κύησης και της προετοιμασίας καλύτερων συνθηκών χειρουργικής αντιμετώπισής των, όπως λ.χ. στην περίπτωση συγγενούς καρδιοπάθειας ή νεφροπάθειας, είναι δυνατή η εντόπιση ασθενών με υψηλό κίνδυνο χρωμοσωμικών ανωμαλιών (απ' το 1^ο τρίμηνο της κύησης).

Παράδειγμα η αυχενική διαφάνεια περί την 11^η εβδομάδα, η απεικόνιση της παρεγκεφαλίδος σε σχήμα μπανάνας και του κρανίου σε σχήμα λεμονιού, η υπερκύρτωση και το υπολειπόμενο, σε σχέση με την αμφιβρεγματική διάμετρο, μήκος του μηριαίου και του βραχιονίου κ..α. (Παπανικολάου, 1994, σελ. 167-169).

Βέβαια τελευταία η μαζική παρακολούθηση βιοχημικών δεικτών στον ορό των εγκύων γυναικών περί την 17^η εβδομάδα συνέβαλε σημαντικά στην ανίχνευση εμβρύων με αυξημένο κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμα-

λίας. Η αναζήτηση και άλλων δεικτών στο μητρικό ορό και μάλιστα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ανοίγει νέες προοπτικές.

Ένας άλλος τρόπος για την εντόπιση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν γενετικά βεβαρυμένο παιδί, είναι ο προγαμιαίος έλεγχος. Χαρακτηριστικό επιτυχές παράδειγμα αποτελεί η Κύπρος με τη μεσογειακή αναιμία. Καθιερώνοντας υποχρεωτικά τον προγαμιαίο έλεγχο στα ζευγάρια, για το εάν είναι ή όχι φορείς, κατόρθωσαν να εξαλείψουν τη γέννηση νέων παιδιών με τη νόσο. Όταν αμφότεροι οι νεόνυμφοι βρεθούν φορείς, η γέννηση πάσχοντος παιδιού αποφεύγεται ύστερα από προγεννητικό έλεγχο (βιοψία λάχνης ή αιμοληψία εμβρύου) και διακοπή της κύησης, επί θετικού αποτελέσματος. Ανάλογα προγράμματα εφαρμόζονται και σε άλλα μέρη του κόσμου, ιδιαίτερα στις μεσογειακές χώρες, όπου η συχνότητα γέννησης παιδιών με τη νόσο πλησιάζει το 2:10.000



Εικόνα αμφιτικής διαφανείας στη 15η εβδομάδα κύησης (πυελική παραύλαξη).

Εκτός απ' τη μεσογειακή αναιμία η εντόπιση φορέων πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαρμόζεται για τη διάκριση ατόμων με υψηλό κίνδυνο για νόσο Tay-Sach's και δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η πρώτη εμφανίζεται κυρίως σε άτομα εβραϊκής καταγωγής των οποίων το 4% είναι φορείς. Διαγιγνώσκεται με τον προσδιορισμό του ενζύμου A - Εξωσαμινιδάση στον ορό.

Η ταχεία εξέλιξη των μεθόδων DNA παρέχει τη δυνατότητα διάγνωσης φορέων συνήθων κληρονομικών νοσημάτων όπως η κυστική ίνωση.

Οπωσδήποτε με την εφαρμογή της προεμφυτευτικής ή προγεννητικής διάγνωσης παρέχεται η δυνατότητα απόκτησης υγιούς παιδιού, έναντι της ηθελημένης ατεκνίας, που ήταν συχνά η επιλογή σε περιπτώσεις φορέων σοβαρού νοσήματος. Παρά τη ραγδαία όμως διάδοση και αποδοχή των δυνατοτήτων των μεθόδων αυτών έχουν περιορισμούς.

Στις γενετικές παθήσεις λ.χ. η βιοχημική διαταραχή και η αιτία σε μοριακό επίπεδο (DNA) είναι γνωστές στο 15% μόνο των περιπτώσεων, ενώ για αρκετές παθήσεις δεν διατίθενται αντίστοιχες μαζικές ανιχνευτικές δοκιμασίες.

Οπωσδήποτε η εφαρμογή της προεμφυτευτικής διάγνωσης στα πλαίσια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, παρακάμπτει το κύριο μειονέκτημα της κλασικής προγεννητικής διάγνωσης, που συνίσταται στη διακοπή της κύησης σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος. Η εφαρμογή της τουλάχιστο σε άτομα που υποβάλλονται στη μέθοδο της Εξωσωματικής γονιμοποίησης και που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο κληρονομικής πάθησης, φαίνεται απόλυτα αιτιολογημένη.

Ενδείξεις προεμφυτευτικής διάγνωσης (ΠΕΔ)

Θεωρητικά οι ενδείξεις για προεμφυτευτική διάγνωση γενετικού νοσήματος ταυτίζονται με εκείνες της προγεννητικής διάγνωσης δηλαδή της βιοψίας, της λάχνης, της ομφαλιδοπαρακέντησης, της αμνιοπαρακέντησης κλπ.

Στην πραγματικότητα όμως περιορίζονται μόνο σε περιπτώσεις ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου. Δεν περιλαμβάνουν λ.χ. περιπτώσεις για ανοικτές βλάβες του νωτιαίου σωλήνα ή χρωματοσωμικές βλάβες σχετιζόμενες με την ηλικία της υποψήφιας μητέρας.

Μια άλλη στρατηγική που πολλοί υιοθετούν σήμερα είναι η εφαρμογή της ΠΕΔ για τις κυριότερες απ' τις συγγενείς παθήσεις σε άτομα που υποβάλλονται σε Εξωσωματική Γονιμοποίηση για άλλη αιτία.

Πρωταρχικούς στόχους αποτελούν η κυστική ίνωση παγκρέατος σε ινδοευρωπαϊκές φυλές, οι αιμοσφαιρινοπάθειες σε μεσογειακούς πληθυσμούς ή η νόσος Tay-Sach's σε άτομα εβραϊκής καταγωγής.

Είναι προφανές ότι η εφαρμογή της ΠΕΔ θα επηρεάσει σοβαρά την αναπαραγωγική συμπεριφορά των ζευγαριών μετά τη γέννηση ενός παθολογικού παιδιού στην οικογένεια, όπως συνέβη και με την προγεννητική διάγνωση (ΠΓΔ) και ο αριθμός εκείνων που δεν αποτολμούν περαιτέρω τεκνοποιία θα μειωθεί. Στο παρελθόν η γέννηση ενός παιδιού με κυστική ίνωση οδηγούσε στην αποφυγή περαιτέρω τεκνοποιίας ή σε χειρουργική στείρωση στο 75% περίπου των περιπτώσεων. Μετά την εφαρμογή όμως της προγεννητικής διάγνωσης η πλειοψηφία αυτή των ζευγαριών είχε μια ή περισσότερες επιπλέον κυήσεις.

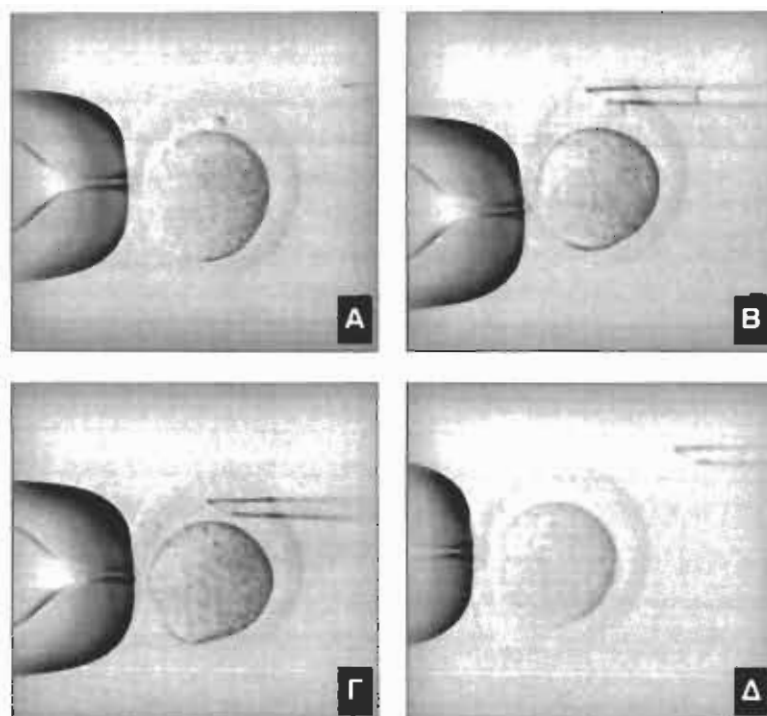
Επειδή η προεμφυτευτική Ιατρική απαιτεί τη συνεργασία πολλών και ποικίλων ειδικών με υψηλή εξειδίκευση, είναι αναμενόμενο ότι θα διατίθεται σε ορισμένα μόνο ειδικά κέντρα εμβryo - μητρικής ιατρικής έχοντας ως βάση την Εξωσωματική Γονιμοποίηση με την ανάλογη υποδομή.

Το υψηλό κόστος οπωσδήποτε αποτελεί ανασχετικό παράγοντα. Με τις βελτιώσεις όμως στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση και τη γενετική ανάλυση που αναμένονται, προβλέπεται ότι αυτό θα μειωθεί. Το όφελος όμως απ' τη διάγνωση ενός σοβαρού γενετικού νοσήματος χωρίς αμφιβολία δικαιολογεί την εφαρμογή της ΠΕΔ. (Scott, 1995, σελ. 150-153).

Η διαδικασία της προεμφυτευτικής διάγνωσης (ΠΕΔ)

Οι πρώτες προσπάθειες για ΠΕΔ επιχειρήθηκαν στα θηλαστικά μετά το 1987 αποδεικνύοντας ότι η αφαίρεση γενετικού υλικού απ' το έμβryo για ανάλυση δεν επηρεάζει αρνητικά την περαιτέρω ανάπτυξή του. Η βιοψία αυτή του εμβρύου, που εφαρμόσθηκε στον άνθρωπο μετά το 1989 για φυλοσύνδετα ή μη νοσήματα, οδήγησε στη γέννηση παιδιών χωρίς εμφανή διαμαρτία αποδεικνύοντας έτσι ότι είναι μία ασφαλής παρέμβαση.

Η ΠΕΔ μπορεί να διεκπεραιωθεί με δύο διαφορετικές διαδικασίες: α) την ΠΕΔ που στηρίζεται στη γενετική ανάλυση των γαμετών (πριν την γονιμοποίηση) και β) στην ΠΕΔ που βασίζεται στη βιοψία του εμβρύου.



Αφαίρεση πολικού σωματίου (μεγέθυνση X 200)

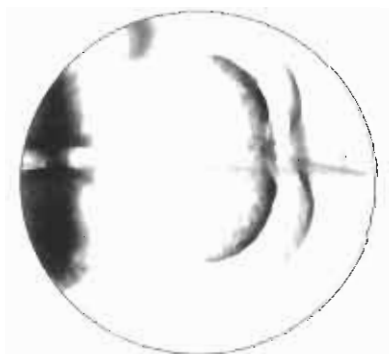
A. Το ωάριο ακινητοποιείται με την πιπέττα συγκράτησης, με το πολικό σωματίο στη δωδεκάτη ώρα.

B. Εισόδος της μικροπιπέτας δια της ΔΖ

Γ. Αναρρόφηση του πολικού σωματίου

Δ. Απομάκρυνση του πολικού σωματίου μέσα στη μικροπιπέττα.

α) Προεμφυτευτική ανάλυση πριν την γονιμοποίηση (ΠΕΔ γαμετών).



Η μέθοδος αυτή αποσκοπεί στη "βιοψία" και την επιλογή γαμετών με φυσιολογικά αλληλία, για μετέπειτα γονιμοποίηση των και εμβρυομεταφορά. Έτσι όχι μόνον αποφεύγεται μια πιθανή διακοπή κύησης αλλά ακόμα και η γονιμοποίηση γενετικά παθολογικών γαμετών.

Η μόνη μέθοδος "βιοψίας" γαμετών είναι αυτή που αφορά τα ωάρια. Επειδή η άμεση γενετική ανάλυση του ωαρίου το καταστρέφει, έχει επινοηθεί η αφαίρεση του πρώτου πολικού σωματίου και η ανάλυση του DNA. Στην περίπτωση που ανταλλαγή γενετικού υλικού λαμβάνει χώρα, το ωοκύτταρο θα είναι ετερόζυγο και ο γενότυπός του δεν μπορεί να προβλεφθεί. Η συχνότητα ανταλλαγής γενετικού υλικού επηρε-

άζεται από την απόσταση των γονιδίων απ' το κεντρομερίδιο. Για περιφερικά γονίδια ανέρχεται στο 50%, ενώ για γονίδια που πρόσκεινται στο κεντρομερίδιο πλησιάζει το μηδέν.

Μετά την αφαίρεση του πολικού σωματίου ένα στα τέσσερα ωάρια μπορεί να γονιμοποιηθεί και να μεταφερθεί. Για το 50% των ωαρίων με ετερόλογο πολικό σωματίο, ο γενότυπός των μπορεί να καθορισθεί μετά από αναρρόφηση του δεύτερου πολικού σωματίου.

β) Προεμφυτευτική διάγνωση μετά την γονιμοποίηση (ΠΕΔ προεμβρύων).

Η μέθοδος αυτή αναφέρεται στη βιοψία και ανάλυση :I. Βλαστομεριδίου (εμβρυϊκού κυττάρου) ή II. Βλαστοκύστης.

Παρά τα σχετικά πλεονεκτήματα της γενετικής ανάλυσης πριν τη γονιμοποίηση, που ήδη αναφέρθηκαν, η μέθοδος αυτή δεν καταλήγει πάντα στην επιδιωκόμενη διάγνωση. Μια απ' τις αιτίες λ.χ. είναι η αδυναμία ανάλυσης των πατρικών αλληλίων, ενώ το γεγονός ότι ο γενότυπος του ωαρίου δεν προσδιορίζεται άμεσα αλλά συμπεραίνεται μάλλον - ύστερα από ανάλυση του πολικού σωματίου - αποτελεί οπωσδήποτε μια αδυναμία της μεθόδου. Γι' αυτό και η γενετική ανάλυση του προεμβρύου μετά τη γονιμοποίηση και πριν την εμφύτευση αποτελεί μια σημαντική επικουρική μέθοδο γενετικής διάγνωσης.

I. Βιοψία βλαστομεριδίου. Η τεχνική είναι παρεμφερής με εκείνη της εξαίρεσης του πολικού σωματίου και εφαρμόζεται στο στάδιο των 4-8 κυττάρων.

Παρά την αφαίρεση ενός έως τριών βλαστομεριδίων για βιοψία η ικανότητα των εμβρύων αυτών να εμφυτευτούν φαίνεται ότι δε μειώνεται. Η βιοψία αυτή κατ' αρχήν εφαρμόστηκε για φυλοσύνδετα νοσήματα και συγκεκριμένα σε ζευγάρια με κληρονομική προδιάθεση για φυλοσύνδετη (X χρωματόσωμα) διανοητική καθυστέρηση, σύνδρομο Lesch-Nichan, ανδρενολευκοδυστροφία, κηλιδώδη αμφιβληστροειδίτιδα, κληρονομική νόσο των αισθητικών νευρώνων τύπου II, μυϊκή δυστροφία Duchenne, κυστική ίνωση και αιμοφιλία. Επίσης σε περιπτώσεις που είχε προηγηθεί διάγνωση ύστερα από βιοψία πολικού σωματίου, με σκοπό την επιβεβαίωσή της. Στα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό η μέθοδος της

πολλαπλής PCR. Οι δύο αυτές μέθοδοι της γενετικής ανάλυσης, πριν τη γονιμοποίηση αφ' ενός και ύστερα από ανάλυση βλαστομεριδίου, δεν έχουν ανταγωνιστικό ρόλο αλλά μάλλον αλληλοσυμπληρώνονται. Σύμφωνα με ανακοινώσεις, εγκυμοσύνες που προέκυψαν ύστερα από βιοψία εμβρύων για προεμφυτευτική διάγνωση, συγκρινόμενες με εγκυμοσύνες IVF, δεν φαίνονται να διαφέρουν.

II. Βιοψία βλαστοκύστης. Η τεχνική αυτή ως προεμφυτευτική γενετική διάγνωση είχε κατ' αρχήν ανακοινωθεί απ' τους Gardner & Edwards σε ποντίκια, ενώ στον άνθρωπο εκτεταμένες μελέτες έγιναν από την ομάδα του Dokras. Στην ανθρώπινη βλαστοκύστη τα κύτταρα μπορεί να υπερβούν τα 100, γι' αυτό και οι ερευνητές αυτοί ήταν σε θέση να αφαιρέσουν μέχρι και 10 έως 30 κύτταρα από έμβρυα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, χωρίς να τα επανατοποθετήσουν. Πέραν αυτού η μέθοδος αυτή παρέχει τη δυνατότητα βιοψίας κυττάρων απ' το εκτόδερμα, χωρίς να θίγεται η έσω κυτταρική μάζα (ICM) απ' την οποία προέρχεται ουσιαστικά το έμβρυο. Επειδή όμως ο αριθμός των εμβρύων από Εξωσωματική Γονιμοποίηση, που εξικνούν στο στάδιο αυτό της εμβρυϊκής εξέλιξης, είναι πολύ μικρός, η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί κυρίως σε αντίστοιχα έμβρυα που παραλαμβάνονται απ' τη μητριά κοιλότητα ύστερα από έκπλυσή της. Παρά τα εμφανή πλεονεκτήματα της μεθόδου - η οποία μπορεί να χρησιμεύσει για επιβεβαίωση των άλλων μεθόδων, όπως της γενετικής ανάλυσης πριν τη γονιμοποίηση και της βιοψίας βλαστομεριδίου, η εφαρμογή της δεν έχει προωθηθεί για προεμφυτευτική γενετική ανάλυση. Φυσικά αυτό θα εξαρτηθεί άμεσα απ' τα ποσοστά επιτυχούς εμφύτευσης των εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστης, ποσοστά όμως που έχουν χαρακτηριστεί ανεπαρκή για κλινική εφαρμογή. (Griffin, 1995, σελ. 137-139).

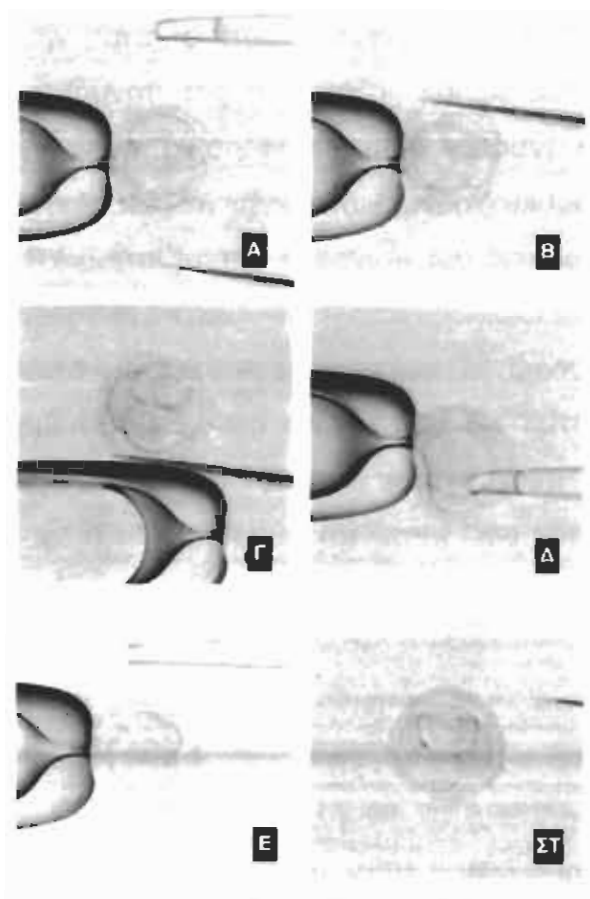
Τεχνική - Βασικές αρχές

Η διαδικασία της προεμφυτευτικής διάγνωσης προϋποθέτει τη γνώση και δυνατότητα εφαρμογής της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για τον επιμελή καθαρισμό των ωοκυττάρων, ώστε να αποτραπεί η αναρρόφηση κυττάρων του ωοφόρου δίσκου στη μικροπι-

πέττα, στην προσπάθεια απόσπασης του πολικού σωματίου, τα οποία κύτταρα δυνατόν να "επιμολύνουν" το προς εξέταση υλικό με μητρικό DNA. Η απόσταση των κυττάρων αυτών απ' το ωκύτταρο διευκολύνεται με την προσθήκη υαλουρονιδάσης στο θρεπτικό υλικό της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και τελικά απομακρύνονται μηχανικά με τη βοήθεια οξύ-αιχμης πιπέττας.

Οι μικροχειρισμοί στη διαδικασία της προεμφυτευτικής διάγνωσης απαιτούν κατ' αρχήν την προπαρασκευή των ειδικών μικροβελονών (πιπέττες) από γυάλινα μικροσωληνάρια ποικίλου διαμετρήματος. Για τη διενέργεια των διαφόρων μικροχειρισμών στους γαμέτες και τα έμβρυα, οι

ειδικοί για το σκοπό αυτό μικροχειριστές προσαρμόζονται στο ανεστραμμένο μικροσκόπιο. Οι γυάλινες πιπέττες που χρησιμοποιούνται για τη συγκράτηση του ωαρίου ή εμβρύου και για τη βιοψία (μικρότερου διαμετρήματος) συνδέονται με μικροσύριγγες μέσω αντίστοιχων σωληναρίων από Teflon ή πολυαιθυλένιο. Το όλο σύστημα πληρούμενο από παραφινέλαιο ή διάλυμα σιλικόνης για τη μικροπιπέττα της βιοψίας, λειτουργεί υπό μορφή υδραυλικού μηχανισμού. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται για την αποφυγή δημιουργία μικροφουσαλλίδων αέρος. (Harper, 1996, σελ. 60-62).



Βιοψία ωαρίου- Τεχνική (μεγέθυνση X 200)

- A. Το ωάριο ανιχνεύεται και τα λοιπά μικροσυστάματα εστιάζονται στο ίδιο οπτικό πεδίο.
 B. Μικρή διάτμηση της Δ.Ζ.
 Γ. Διάτμηση της Δ.Ζ. Η βελόνη διατηρείται μεταφορεστώτα - υαύ με το ωάριο - στο της πίεσης συνκράτησης και πιέζοντας πάνω θ. αυτή με "παικιστικές" κινήσεις εμπρός πίσω ολοκληρώνεται η διάτμηση της Δ.Ζ.
 Δ. Εισόδος της αμβυλιάζουσας μικροπιπέτας στο ωάριο.
 Ε. Απομάκρυνση ενός βλαστομακιδίου μέσα στη μικροπιπέττα.
 ΣΤ. Το ωάριο μετά τη βιοψία.

Μετά την ακινητοποίηση του ωαρίου με την πιππέτα συγκράτησής του (διάμετρος περί το 200μm) το ωάριο, κάτω από ελαφρά αναρρόφηση, στρέφεται έτσι ώστε το πολικό του σωματίο να βρίσκεται στη δωδεκάτη ώρα. Στη συνέχεια, αφού προηγουμένως εξασφαλισθεί καλή κάτοψη της διαφανούς ζώνης και του πολικού σωματίου, η βελόνη βιοψίας συνδεόμενη με τη μικροσύριγγα προωθείται μέσω της Δ.Ζ. στο πολικό σωματίο, το οποίο αποσπάται με ήπια αναρρόφηση. Πέραν των γενικότερων μέτρων ασηψίας, συνιστάται η χρησιμοποίηση αποστειρωμένων γαντιών προς αποφυγή επιμόλυνσης του υλικού από DNA προερχόμενο πιθανώς απ' το ίδιο το προσωπικό του εργαστήριο.

Μετά την παραλαβή του πολικού σωματίου το ωάριο απελευθερώνεται απ' την πιππέτα, που το συγκρατεί, εκπλύνεται σε θρεπτικό υλικό για την απομάκρυνση της σουκρόζης και μεταφέρεται στο αρχικό του τρυβλίο προς γονιμοποίηση. Η τελευταία λαμβάνει χώρα συνήθως 30 με 60 λεπτά της ώρας μετά το πέρας των μικροχειρισμών βιοψίας. Η γονιμοποίηση επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση του δεύτερου πολικού σωματίου περίπου 24 ώρες αργότερα.

Μετά παρέλευση ενός ακόμη 24 ώρου συνήθως, επακολουθεί η εμβρυομεταφορά - στο στάδιο των 2-4 κυττάρων - εκείνων των εμβρύων που διαπιστώθηκε ότι δεν πάσχουν απ' την αναζητούμενη πάθηση. Η περίσσεια των εμβρύων απ' αυτά που χαρακτηρίστηκαν ως φυσιολογικά, καταψύχονται για μελλοντική χρήση.

Αντίθετα, τυχόν παθολογικά ετερόλογα έμβρυα ή στα οποία το αποτέλεσμα της διάγνωσης είναι αμφισβητούμενο, υποβάλλονται περαιτέρω σε βιοψία βλαστομεριδίου. Αυτή μπορεί να λάβει χώρα μόλις το έμβρυο εξελιχθεί στα τρία κύτταρα, αν και είναι προτιμότερο η βιοψία να γίνει σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο, ώστε η αφαίρεση του ή των βλαστομεριδίων να επιφέρει αναλογικά μικρότερη μείωση του αριθμού των εναπομεινάντων κυττάρων του εμβρύου.

Η βιοψία επιτυγχάνεται μετά από διάνοιξη της διαφανούς ζώνης χρησιμοποιώντας μικροπιπέτα με αμβλύ σχετικά πρόσθιο άκρο. Η διαφανής ζώνη μπορεί να διανοιχτεί προηγουμένως με τη βοήθεια μικροβελόνας ή με τη χρήση διαλύματος Tyrode' s το οποίο όμως μπορεί να επηρεάσει τα

υπόλοιπα κύτταρα. Τα χρησιμοποιούμενα μικροεργαλεία είναι τα ίδια όπως και για τη βιοψία του πολικού σωματίου με μεγαλύτερη πιθανώς μικροπιπέττα αναρρόφησης (18-25 μ m). Το μέγεθος της τελευταίας, όταν επιχειρείται η αφαίρεση ολόκληρου του βλαστομεριδίου για κυτταρογενετική ή μοριακή ανάλυση, είναι σχετικά μεγαλύτερο (εσωτερική διάμετρος 25-35 μ m). Όπως συμβαίνει και με την πιπέττα συγκράτησης (holding pipette) η μικροπιπέττα, στη βιοψία βλαστομεριδίου, πληρούται με πυκνόρευστο διάλυμα σιλικόνης ώστε, υπό μορφή "υδραυλικού συστήματος" η αναρρόφηση του γενετικού υλικού να είναι ελεγχόμενη.

Όσον αφορά τη βιοψία της βλαστοκύστης, ένας αριθμός κυττάρων του τροφεκτοδέρματος αφαιρείται για γενετική ανάλυση μετά από διάνοιξη της διαφανούς ζώνης ή και με τη βοήθεια βελόνης. Το υλικό το οποίο προσβάλλει διατέμνεται με ειδικό μαχαιρίδιο που είναι προσαρτημένο στον ειδικό μικροχειριστή ή με τη βοήθεια αποστειρωμένου νυστερίου υπό μεγέθυνση μικροσκοπίου (Internet).

Τρόποι αποφυγής γέννησης παιδιών με συγγενές σόσημα / διαμαρτία	
Χρόνος διαπίστωσης αυξημένου κινδύνου	Βιθανότερη αντιμετώπιση
Πριν το γάμο (σπάνια)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αποφυγή γάμου (όχι σύνηθες) 2. Αποφυγή συζύγου φορέα (σπάνιο) 3. Επιλογή συζύγου χωρίς διάκριση (σύνηθες).
Μετά το γάμο (περισσότερο σύνηθες)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αποφυγή τεκνοποιίας (σε σοβαρές παθήσεις, όπου δεν είναι δυνατή η ΠΓΔ*). 2. Τεκνοποιία χωρίς ΠΓΔ (συχνά σε όχι σοβαρές παθήσεις) 3. Χρήση ΠΓΔ (πολύ συχνά) 4. Ετερόλογη σπερματέγχυση ή και δωρεά ωαρίων / εμβρύων (σπάνιο) 5. Χρήση ΠΕΔ+ (χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης) 6. Διαζύγιο και αναζήτηση άλλου συζύγου (πολύ ασύνηθες).
Μετά τη γέννηση ενός παθολογικού παιδιού (το πλέον σύνηθες)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αποδοχή του παιδιού και της θεραπείας (σύνηθες) 2. Αποδοχή του παιδιού όχι όμως της θεραπείας (σπάνια). 3. Άρνηση του παιδιού(είναι δυνατόν).

*ΠΓΔ= προγεννητική διάγνωση (μετά την εμφύτευση)
+ΠΕΔ= προεμφυτευτική διάγνωση



Το γονίδιο που "ανέτρεψε" μια ολοκληρωτή δυναστεία.
Το κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα μεταβιβαζόμενο **γονίδιο της αιμοφιλίας**, υπηρέξε ευρυ-
τάτα διαδομένο στις βασιλικές οικογένειες της Ευρώπης. Κατά μια άποψη θεωρείται ότι
συνέβαλε στην ανατροπή της Ρωσικής δυναστείας το 1917.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αραβαντινός Δ.Ι. , Κύηση μετά τα 50, εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 1996.
- Καλογερόπουλος Α. , Αιτιοπαθογένεια της Υπογονιμότητας στην Ενδομητρίωση, εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1996.
- Καραγιάννης Β., Έκτοπη κύηση και Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στο Καραγιάννης Β, Ρούσσος Δ και Τζαφέττας Ι., Διακολπική ενδοαμνιακή έγχυση διαλύματος μεθοτρεξάτης σε πρώιμη έκτοπη κύηση. 11^ο Ιατρικό συνέδριο Β. Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 1996.
- Παπανικολάου Ν., Αρχές γενετικής, εκδόσεις Γρηγορίου Παρισιάνου, Αθήνα, 1994.
- Παπανικολάου Ν., Γυναικολογία, εκδόσεις Γρηγορίου Παρισιάνου, Αθήνα, 1994
- Alexander J.M., Εμβρυϊκή μείωση, στο Alexander J.M. Hammond K.R and SteinKampt M.P, Multifetal reduction of high order multiple pregnancy: Comparison of obstetrical, outcome with nonreduced twin gestation, Εκδόσεις obstet - Gynaecal, England, 1995.
- Bennegard B., Ενδοκρινολογία Ωχρινικής φάσης και εμφύτευσης, στο Bennegard B, Hahlin N, Wenberg E and Nore H, Local luteolytic effect of PGG2a in the human Corpus luteum, εκδόσεις Obstet. Gynaecal. England, 1991.
- Carson S., Έκτοπη κύηση και Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στο Carson S., and Buster J, Ectopic pregnancy, εκδόσεις Medical, England, 1993.
- Collen D., Ανδρική Υπογονιμότητα και αναπαραγωγή, στο Collen D, Lescoat D, and Curanton J, Nuclear maturity of human spermatozoa selected by Swim - up or Percoll, εκδόσεις Springer - Verlag, London, 1996.

- Daubech J.F., Ενδείξεις Εξωσωματικής γονιμοποίησης και συναφών μεθόδων Υποβοηθούμενης σύλληψης, στο Daubech J.F. and Commerges - Ducos M, Does medically assisted procreation cause infertility? A propos of unexplained sterility, εκδόσεις Obstet. Gynaecal. England, 1994.
- Dawood M.Y., In vitro Fertilization, gamete intra fallopian transfer and Superovulation, εκδόσεις Obstet. Gynaecal. England, 1996.
- Deech R. The statutory storage period for embryos, εκδόσεις Obstet. Gynaecal. England, 1996.
- Edwards R.G., Επιλογή και προσδιορισμός του φύλου, στο Edwards R.G. and Beard H.K, Sexing human spermatozoa to control sex ration at birth is now a reality, εκδόσεις RCOG Press, N.Y., 1995.
- Gleisher N., Εμβρυϊκή μείωση, στο Gleisher N, Campbell D.P., The desire for multiple births in couple with infertility problems contradicts present practice patterns, εκδόσεις RCOG Press, N.Y., 1995.
- Griffin D.K., Προεμφυτευτική διάγνωση γενετικών παθήσεων, στο Griffin D.K., Handryside A. H, Fluorescent in situ hybridiazatia to interphase nuclei of human preimplantation embryos with X and Y Chromosome specific probes, εκδόσεις Edwards Arnold, London, 1991.
- Harper J.C., Προεμφυτευτική διάγνωση γενετικών παθήσεων, στο Harper J.C. and Delhanty D.A. , Detection of Chromosomal Abnormalities in human Preimplantation embryos, εκδόσεις Genetics, USA, 1996.
- Itskovitz - Eldor J., Τρόποι παρακολούθησης της ανάπτυξης των ωοθυλακίων μετά από ωοθηκική διέγερση, στο Itskovitz - Eldor J, and Thaler I, Ultrasound and Dopper Ultrasound in Reproductive Medicine, εκδόσεις Lappincott-Raven, Philadelphia, 1996.
- Johnson L., Επιλογή προσδιορισμού του φύλου, στο Johnson C, Welch G. R and Shulman J.D., Flow cytometric separation of X and Y spermatozoa for the preventian of X-linked disease, εκδόσεις Genetics, 1993.

- Luciano D., *Fisiologia dell Vome*, εκδόσεις Lancet, Italy, 1990.
- Marrs R.P., Κρυοσυντήρηση ωαρίων και εμβρύων, στο Marrs R.P., Vagryaw J, Hoffman D., Yee B, *Use of varius ovarian stimulation methods to impore oocyte and embryo production for human in vitro fertilization*, εκδόσεις Alad. Sci, USA, 1995.
- Mukherjee A., Συναφείς προς την Εξωσωματική γονιμοποίηση, μέθοδοι Υποβοηθούμενης σύλληψης στο Mukherjee A, Karali L. Adamoula V and Tzafettas J.M., *Gamete intra Peritoneal Transfer 6th Meeting of European Association of Obstetricians and Gynaecologists*, Russia, 1991.
- Pacey A.A., Εξελίξεις στην σαλπινγική στειρότητα, στο Pacey A.A., Hill C.J, Scudamore I.W and Cooke I.D, *The interaction in vitro of human spermatozoa with epithelial cells from the human uterine tube*, εκδόσεις Obstet. Gynaecol, England, 1995.
- Pescetto C., *Manuale de Ginecologia e Ostetricia*, εκδόσεις Lancet, Italy, 2000.
- Robertson C.G., *Children of choice: freedom and the new reproductive technologies*, εκδόσεις Princeton University Press, New Jersey, 1994.
- Salat - Baroux J., Ωοθηκική διέγερση, στο Salat - Baroux J, Antoine J.M, Firmin C, Mandelbaum J and Plachot M., *Prospective randomized study 15th world Gongress of fertility and sterility*, εκδόσεις Ravey Press, France, 1995.
- Saner M.V., Δανεισμός ωαρίων και μήτρας στο Saner M.V, Paulson R. J and Logo R.A., *Preimplantation adoption*, εκδόσεις Genetic, USA, 1995.
- Shiff E., Εμβρυϊκή μείωση, στο Shiff E., Lipitz and Lidor A, *Pregnancy outcome after early amniotic fluid leak age*, εκδόσεις Obstet. Gynaecol, England, 1996.
- Scott L., Η in vitro γονιμοποίηση και η προεμφυτευτική εμβρυϊκή ανάπτυξη, στο Scott L., Smith S., *Human sperm mobility - enhancing agents have detrimental effects on mouse oocytes and embryos*, εκδόσεις Obstet. Gynaecol, England, 1995.

- Tal S., Έκτοπη κύηση και Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στο Tal S, Haddad S, Gordon N and Timor - Tritsch J, Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies, εκδόσεις Acad, Sci, USA, 1996.
- Vander A., Τρόποι παρακολούθησης της ανάπτυξης των ωοθυλακίων μετά από ωοθηκική διέγερση, στο Vander A, Sherman J., Meccanismi di controllo ormonoli, εκδόσεις Lancet, Italy, 1999.
- Vandromme J., Εξελίξεις στη σαλπινγική στείρωση, στο Vandromme J, Chasse E and Leroy F., Hydrosalpinges in in - vitro fertilization : an unfavourable prognostic feature, εκδόσεις Acad, Sci, USA, 1996.
- Yovich J. L., Ενδοκρινολογία της ωχρινικής φάσης και εμφύτευσης στο Yovich J.L., Yovich J.M., and Turner S.R., Hormonal profiles in the follicular phase, εκδόσεις Obstet. Gynaecol, England, 1995.
- Young R., The ethics of selecting for fetal sex in human Reproduction, εκδόσεις Acad, Sci, USA, 1991.
- Περιοδικό Ιατρική , άρθρο, Επιτυχία της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης σε σχέση με την επιβίωση του σπέρματος, τόμος 9^{ος}, Κύπρος, 1991.
- Internet . [www. Medlook.net](http://www.Medlook.net).

