

**Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα
Ηρακλείου Κρήτης**

**Σχολή Επαγγελμάτων Υγείας & Πρόνοιας
Τμήμα Νοσηλευτικής**

**«ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ
ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΜΕΘΟΔΟΙ
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**



**Σπουδάστριες : Κοντογιάννη Σταυρούλα
Πετράκη Μαρία**

Εισηγήτρια : Θεοδωράκη Όλγα

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2002

Την πτοχιακή μας εργασία την αφιερώνουμε στους αγαπημένους μας γονείς, για την αμέριστη συμπαράστασή τους και στην καθηγήτριά μας κ. Θεοδωράκη Όλγα για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά της στην ολοκλήρωση της εργασίας μας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

1.1. ΑΝΔΡΙΚΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1.1.α. ΑΝΑΤΟΜΙΑ

1.1.β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.2. ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

1.2.α. ΑΝΑΤΟΜΙΑ

1.2.β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

2. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ – ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ

2.1.α. ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

2.1.β. ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

3. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)

3.1.α. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

3.1.β. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

3.2.α. ΟΡΙΣΜΟΣ

3.2.β. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

3.2.γ. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ IVF

4. ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΣΥΛΛΗΨΗ

4.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

4.2. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

4.3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.4. ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

4.5. ΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΩΟΘΥΛΑΚΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

4.6. ΩΟΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ

4.7. Η IN VITRO ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΩΑΡΙΩΝ

4.7.α. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

4.7.β. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΕΩΣ

4.8. ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ

4.9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

5. ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΕΙΣ

5.1. ΟΜΟΛΟΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

5.2. ΕΤΕΡΟΛΟΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

5.3. ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

5.4. ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

6. ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (ICSI)

7. ΜΗ ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ, ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ, ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ (GIFT, ZIFT, GIFT κ.ά.)

7.1. ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΜΕΤΩΝ (GIFT)

7.2. ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΖΥΓΩΤΩΝ (ZIFT)

7.3. ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ
ΓΑΜΕΤΩΝ (GIFT)

7.4. ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΜΕΤΩΝ
(TV-GIFT) Η ΕΜΒΡΥΩΝ (TV-ZIFT)

8.1. ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ Ή ΕΜΒΡΥΩΝ ΚΑΙ

«ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΑΣ»

8.1.α. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΩΡΕΑΣ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΩΑΡΙΟΥ

8.1.β. ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

8.1.γ. ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟ ΚΥΚΛΟ

8.1.δ. ΔΩΡΕΑ ΕΜΒΡΥΩΝ

8.1.ε. «ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΑΣ» ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ
(ΦΙΛΟΞΕΝΟΥΜΕΝΗ ΚΥΗΣΗ)

8.1.στ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ «ΔΑΝΕΙΣΜΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΔΩΡΕΑΣ ΩΑΡΙΩΝ»

8.1.ζ. ΤΕΚΝΟΠΟΙΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙ – ΚΑΙ ΜΕΤΑ – ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ
ΗΛΙΚΙΑ

8.2. ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ

8.2.α. Η ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΔΙΑΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΘΕΝΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ

8.2.β. ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ

8.3. ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΜΕΙΩΣΗ

9. ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

9.1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

9.2. Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ(ΠΕΔ)

10. ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

10.1. ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

10.2. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ –
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

11. ΕΡΕΥΝΑ

11.1. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

11.2.α. ΣΚΟΠΟΣ

11.2.β. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

11.2.γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

11.2.δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

11.2.ε. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

ПЕРІЛНУН

ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή των γεννητικών κυττάρων (ωαρίων και σπερματοζωαρίων), για τη συνένωσή τους και για τη φροντίδα του αναπτυσσόμενου εμβρύου είναι η ειδική διαφοροποίηση των γεννητικών οργάνων.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας είναι οι δύο ωοθήκες, οι δύο ωαγωγοί ή σάλπιγγες, η μήτρα και ο κολεός ή κόλπος. Το σύνολο των έξω γεννητικών οργάνων καλείται αιδοίο και περιλαμβάνει τα μεγάλα χείλη, τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδρομο του κολεού, τους βολβούς του προδρόμου, τους αδένες του προδρόμου και το εφήβαιο ή όρος της Αφροδίτης. Τα έσω γεννητικά όργανα βρίσκονται μέσα στην ελάχιστονα πύελο.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ορμονικό σύστημα της γυναίκας περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες ορμονών:

- 1) Μια υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη (την εκλυτική ορμόνη της ωχρινοτρόπου ορμόνης, LHRH)
- 2) Τις ορμόνες της πρόσθιας υπόφυσης: ωοθυλακιοτρόπο (FSH) και ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), που εκκρίνονται με την επίδραση της υποθαλαμικής εκλυτικής ορμόνης (LHRH)
- 3) Τις ορμόνες των ωοθηκών: οιστρογόνα και προγεστερόνη (ωχρίνη), που εκκρίνονται από τις ωοθήκες με την επίδραση των γοναδοτρόπων ορμονών της αδενοϋπόφυσης (FSH και LH).

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ανδρικό γεννητικό σύστημα αποτελείται από: (1)τους Όρχις και την επιδιδυμίδα,(2) τον Σπερματικό πόρο (3) το Όσχεο και τους Χιτώνες των Όρχεων, (4)τις Σπερματοδόχους Κύστεις, (5)τον Προστάτη, (6) το Σπέρμα, (7) το Πέος και (8) την Ανδρική Ουρήθρα.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι αναπαραγωγικές λειτουργίες του άνδρα μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κύριες υποδιαιρέσεις: (1)στη σπερματογένεση, που σημαίνει σχηματισμό του σπέρματος, (2) στην εκτέλεση της γενετήσιας (σεξουαλικής) πράξης και (3) στη ρύθμιση των γενετήσιων λειτουργιών από τις διάφορες ορμόνες.

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ- ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ

Η υπογονιμότητα είναι μία διαταραχή της υγείας, κατά την οποία ένα ζευγάρι που επιθυμεί να τεκνοποιήσει αδυνατεί να επιτύχει εγκυμοσύνη μετά από ένα έτος τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς προστασία ή αντισύλληψη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει υπολογίσει ότι η υπογονιμότητα προσβάλλει περίπου ένα στα έξι ζευγάρια που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία.

Στο 50% των περιπτώσεων το πρόβλημα αφορά τη γυναίκα, στο 35% τον άνδρα και στο υπόλοιπο 15% και τους δύο ή είναι περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας. Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση έχει επικεντρωθεί στο πρόβλημα της ανθρώπινης υπογονιμότητας.

ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η **αιτία** της γυναικείας υπογονιμότητας μπορεί να αφορά στις ωοθήκες, στις σάλπιγγες, στο ενδομήτριο ή στην τραχηλική βλέννη:

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 1) Απουσία ωοθυλακιορρηξίας | 3) Βλάβη σαλπίγγων |
| 2) Ενδομητρίωση | 4) Τραχηλική βλέννη |

Ο συνηθισμένος εργαστηριακός έλεγχος της γυναίκας, που πάσχει από στειρώση περιλαμβάνει:

- 1) Αν αφορά τις ωοθήκες, καταφεύγουμε στον έλεγχο τους με την υπερηχογραφία και τη λαπαροσκοπία, στον έλεγχο της εκκριτικής τους δραστηριότητας και στον έλεγχο της ωοθυλακιορρηξίας.
- 2) Αν αφορά στις σάλπιγγες, καταφεύγουμε στην υστεροσαλπιγγογραφία.
- 3) Αν στη μήτρα, καταφεύγουμε στην υστεροσαλπιγγογραφία και στον ιστολογικό έλεγχο των ξεσμάτων του ενδομητρίου.
- 4) Αν στον τράχηλο, καταφεύγουμε στην υστεροσαλπιγγογραφία, στον έλεγχο της τραχηλικής βλέννας και στον έλεγχο της σχέσης της βλέννας με τα σπερματοζωάρια.
- 5) Τέλος, αν τα αίτια αφορούν στον κόλπο, καταφεύγουμε στον έλεγχο του εκκρίματός του και στον προσδιορισμό του PH.

ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η ανδρική γονιμότητα εξαρτάται κατά μεγάλο μέρος από τον αριθμό και τα χαρακτηριστικά των σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό. Εάν δεν υπάρχουν καθόλου ή είναι νεκρά ή παραμορφωμένα, τότε η στειρότητα είναι απόλυτη. Εάν αντίθετα τα σπερματοζωάρια είναι λιγότερα από το κανονικά, μιλάμε για υπογονιμότητα.

Αίτια:

1. Συγγενή ελαττώματα των όρχεων.

2. Η κίρσοκήλη
3. Λειτουργικά προβλήματα των όρχεων
4. Φραγμός ή αλλοιώσεις στους αγωγούς του σπέρματος
5. Μεταβολή στην παραγωγή των ορμονών

Πως θα εξετάσουμε κλινικά τον άνδρα στον έλεγχο στειρώσης:

Η κλινική εξέταση του άνδρα περιλαμβάνει τη λήψη του ιστορικού, την επισκόπηση και την ψηλάφηση.

ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρόοδος που σημειώθηκε στη διάρκεια των τελευταίων είκοσι ετών στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ουσιαστικά στηρίζεται στις γνώσεις που είχαν αποκτηθεί στις αρχές του αιώνα.

Οι αρχικές παρατηρήσεις της ερευνητικής ομάδας του Pincus είχαν καταλυτική επίδραση για τις εξελίξεις που επακολούθησαν. (Pincus & Saunders, 1939). Ήταν οι πρώτες που αναφέρονται στον τρόπο ωρίμανσης και στη γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro*, αρχικά σε πειραματόζωα και αργότερα στον άνθρωπο.

Το 1963 διαπιστώθηκε ότι τα ωάρια hamster μπορούν να γονιμοποιηθούν επιτυχώς με σπερματοζωάρια που είχαν απομονωθεί απ' την επιδιδυμίδα, χωρίς να έχουν προσμιχθεί με το σπερματικό υγρό. (Yanagimaghi & Chang 1964). Αυτό ενθάρρυνε τη χρησιμοποίηση εκπλυθέντων σπερματοζωαρίων, μετά από χαμηλή φυγοκέντρηση και τα οποία είχαν παραληφθεί μετά από εκσπερμάτωση. Με τον τρόπο αυτό και με τη βοήθεια απλών θεραπευτικών υλικών το 1969 επιτεύχθηκε η πρώτη επιτυχημένη εξωσωματική γονιμοποίηση (αλλά ωστόσο όχι και εγκυμοσύνη) σε άνθρωπο και ποντικό από τον Άγγλο βιολόγο Robert G. Edwards. Χρησιμοποιούνται ωάρια από ώριμα ωοθυλάκια υγιών γυναικών.

Η πολύχρονη και επίμονη ερευνητική προσπάθεια των Robert Edwards και Patrick Steptoe αναμφίβολα υπήρξε καθοριστική για την καθιέρωση της μεθόδου της

Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Το 1978 τελικά οι προσπάθειές τους στέφθηκαν από μια καταπληκτική επιτυχία: τη γέννηση της Louise Brown, του πρώτου παιδιού στον κόσμο μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά,. Σταθμός αναμφίβολα υπήρξε η εισαγωγή της λαπαροσκόπησης εκ μέρους του Steptoe, που αποτέλεσε θεμέλιο λίθο στη σύγχρονη αντιμετώπιση της γυναικείας ή και ανδρικής στειρότητας.

Η ιδέα της κατάψυξης ανθρώπινων εμβρύων σε υγρό άζωτο και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες που είχε συλληφθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 οδήγησε στην πρώτη κλινική κύηση το 1982, από την ομάδα του βιολόγου Alan Trounson που όμως κατέληξε σε αποβολή (Trounson & Mohr 1983) ο Zeilmaker (1984) θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος που λίγους μήνες αργότερα πέτυχε τη γέννηση του βιώσιμου παιδιού.

Η κατ' ευθείαν ένεση σπερματοζωαρίων στο ωόπλασμα (ICSI), δημιουργεί ελπίδες για κάποια δικαίωση στις προσδοκίες άτεκνων ζευγαριών. (Edwards & Handyside, 1990, Palermo et al, 1992, Van Steirteghem et al, 1993).

Τα ποσοστά τελειόμηνων κυήσεων στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση κυμαίνονται γύρω στο 20-25%.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF) είναι μία μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπου το ωάριο της γυναίκας, γονιμοποιείται με το σπερματοζωάριο στο εργαστήριο και όχι στις σάλπιγγες, που είναι και ο φυσιολογικός χώρος όπου γίνεται η γονιμοποίηση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

- I.** Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας
- II.** «Στειρότητα» σαλπιγγικής ή πυελικής αιτιολογίας
- III.** Ενδομητρίωση

- IV. «Ιδιοπαθής» ή ανεξήγητη «στεριότητα»
- V. Διαταραχές ή δυσλειτουργία της τραχηλικής βλέννης
- VI. Αποφρακτική αζωοσπερμία ύστερα από παρακέντηση της επιδιδυμίδας ή βιοψία όρχεως
- VII. Λειτουργικές διαταραχές σπέρματος συμπεριλαμβανομένων των αντισπερμικών αντισωμάτων.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ IVF

1. Οι υποψήφιοι για IVF θα πρέπει να έχουν μήτρα κατάλληλη για κυοφορία και μια τουλάχιστον ωοθήκη κατάλληλη για παρακέντηση και λήψη ωαρίων.
2. Η ηλικία της γυναίκας, διότι τα αποτελέσματα πέφτουν απότομα μετά την ηλικία των 40 ετών.
3. Η ορμονική εικόνα και κυρίως η στάθμη της FSH. Εάν η FSH είναι άνω των 15 I.U.
4. Η εξέταση του σπέρματος παίζουν σημαντικό ρόλο.

ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΣΥΛΛΗΨΗ

Στην προσπάθεια διερεύνησης της αναπαραγωγικής ικανότητας του άνδρα είναι η λήψη του ιστορικού, η φυσική εξέταση, οι παρακλινικές εξετάσεις και μια σειρά λειτουργικών διαδικασιών οι οποίες φαίνεται να ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα στην πραγματική γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος.

Το σπερμοδιάγραμμα αποτελεί τη βάση για τη διερεύνηση της αντρικής «στεριότητας». Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ υπάρχουν κάποια κριτήρια φυσιολογικού σπέρματος και το σπερμοδιάγραμμα μας προσφέρει τη δυνατότητα να διαγνώσουμε τον αριθμό, την κινητικότητα και την μορφολογία των σπερματοζωαρίων.

ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΡΡΗΞΙΑΣ

Μία φορά το μήνα πραγματοποιείται ωορρηξία στη γυναίκα κατά την οποία ένα ωάριο εγκαταλείπει την ωοθήκη και εισέρχεται στη σάλπιγγα, όπου ζει 24-36 ώρες. Εκεί, εφ' όσον έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή, θα συναντήσει σπερματοζώαρια, ένα από τα οποία θα ενωθεί με το ωάριο και θα το γονιμοποιήσει. Το γονιμοποιημένο πλέον ωάριο, θα παραδοθεί εντός 2-3 ημερών από τη σάλπιγγα στην ενδομητρική κοιλότητα, όπου θα ξεκινήσει η διαδικασία της εμφύτευσης και της εμβρυϊκής ανάπτυξης, έως τον τοκετό.

Εάν δεν επιτευχθεί κύηση, η εσωτερική επένδυση της μητριάας κοιλότητας (ενδομήτριο) αποβάλλεται με την περίοδο και θα ξεκινήσει ένας νέος κύκλος ωορρηξίας.

Ζευγάρια που προσπαθούν να τεκνοποιήσουν, μπορούν να βοηθηθούν με την υπερηχογραφική παρακολούθηση της ωοθυλακικής ανάπτυξης και τον προσδιορισμό της ημέρας ωορρηξίας. Η υπερηχογραφική παρακολούθηση γίνεται διακολπικά, χωρίς να υπάρχει η ανάγκη να γεμίσει η ουροδόχος κύστη πίνοντας νερό, καθώς και με ορμονικές εξετάσεις αίματος.

Εάν η ωορρηξία δεν είναι τακτική, τότε αυτή μπορεί να προκληθεί με φάρμακα που χορηγούνται στην αρχή του κύκλου. Μ' αυτά τα φάρμακα, μπορεί να προκληθεί και πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων. Το ωοθυλάκιο, είναι μια μικρή σακούλα γεμάτη υγρό εντός του οποίου τρέφεται και ωριμάζει το ωάριο. Με την παραγωγή πολλαπλών ωαρίων, αυξάνεται η πιθανότητα σύλληψης ανά κύκλο, αλλά ταυτόχρονα αυξάνεται και η πιθανότητα πολύδυμης κύησης. Το είδος της θεραπείας, η δοσολογία, αλλά και ο συνδυασμός φαρμάκων σε αυτές τις περιπτώσεις εξατομικεύεται και προσαρμόζεται στις ανάγκες κάθε ζευγαριού.

Η χορήγηση των φαρμάκων αυτών γίνεται, είτε με υποδόριες ενέσεις, είτε με ενδορινικούς ψεκασμούς. Ανάλογα με το χρόνο έναρξης και τη διάρκειά τους, τα πρωτόκολλα της ωοθηκικής διέγερσης με τα ανάλογα GnRH, χωρίζονται στο «μακρύ» και στο «βραχύ».

Στο «μακρύ» πρωτόκολλο, η έναρξη του αναλόγου GnRH γίνεται την 21^η ημέρα του προηγούμενου κύκλου ή εναλλακτικά την 1^η ημέρα της περιόδου. Η

χορήγηση του φαρμάκου συνεχίζεται για τουλάχιστον 10 ημέρες, μέχρις ότου επιτευχθεί πλήρης καταστολή της υπόφυσης – ωοθηκών. Ακολουθεί η προσθήκη των ενέσεων FSH για τη διέγερση των ωοθηκών.

Στο «βραχύ» πρωτόκολλο, το ανάλογο GnRH αρχίζει την 1^η ή 2^η ημέρα του κύκλου, ενώ οι ενέσεις FSH χορηγούνται 2-3 μέρες αργότερα.

Η παρακολούθηση του αριθμού και της ανάπτυξης των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, γίνεται με διακολπικό υπερηχογράφημα ωοθηκών ή και με ορμονικές εξετάσεις αίματος. Βάσει αυτών, προσδιορίζεται ο πλέον κατάλληλος χρόνος για την εκτέλεση της ωοληψίας.

ΩΟΛΗΨΙΑ

Με την ολοκλήρωση της παρακολούθησης της ωρίμανσης των ωοθυλακίων, αποφασίζεται και προγραμματίζεται η ωοληψία. Αυτή πραγματοποιείται με διακολπική παρακέντηση των ωοθυλακίων και αναζητούνται στο εργαστήριο πια, τα ωάρια. Η αναρρόφηση γίνεται κάτω από υπερηχογραφικό έλεγχο, είναι σχετικά ανώδυνη, σύντομη και μπορούν να την παρακολουθήσουν από κοινού, η γυναίκα και ο σύζυγος. Εφόσον ζητηθεί, μπορεί να γίνει αναλγησία από αναισθησιολόγο. Λίγη ώρα μετά την ωοληψία θα χρειαστεί ο σύζυγος να δώσει το σπέρμα του.

IN VITRO ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Μερικές ώρες μετά την ωοληψία και αφού το σπέρμα έχει υποστεί ειδική επεξεργασία για την αφαίρεσή του προστατευτικού υγρού και τη συλλογή των καλώς κινουμένων σπερματοζωαρίων, γίνεται η τοποθέτησή του μαζί με τα ωάρια μέσα σε καλλιεργητικό υγρό.

Την επόμενη ημέρα, ελέγχεται η γονιμοποίηση με την ανεύρεση 2 προπυρηνίων (δύο στρογγυλών σχηματισμών) εντός των ωαρίων. Εφ' όσον υπάρχει έντονο πρόβλημα με τον αριθμό ή την κινητικότητα του σπέρματος, τότε υπάρχουν ειδικές τεχνικές για να επιτευχθεί η γονιμοποίηση. Σε 48 ώρες μετά την ωοληψία, στα γονιμοποιημένα ωάρια έχει ξεκινήσει ήδη η διαδικασία της διαίρεσης σε 2 ή 4 κύτταρα.

Σε ένα ποσοστό 10% -15% των ζευγαριών, μετά την ωοληψία δεν επιτυγχάνεται γονιμοποίηση των ωαρίων. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε πρόβλημα σπέρματος ή ωαρίων ή και σε ανεξήγητους λόγους.

ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ

Η διαδικασία της εμβρυομεταφοράς πραγματοποιείται 2-3 ημέρες μετά την ωοληψία. Είναι απλή, ανώδυνη, διαρκεί λίγα λεπτά και μπορεί να την παρακολουθήσει και ο σύζυγος. Τα έμβρυα σε αυτό το στάδιο είναι μεταξύ 2-4 κυττάρων ή 6-8 κυττάρων αντίστοιχα. Με μαλακό ειδικό καθετήρα τοποθετούνται τα έμβρυα στον πυθμένα της μήτρας. Συνήθως μεταφέρονται 2-3 έμβρυα προκειμένου να αποφεύγονται οι υψηλά πολύδυμες εγκυμοσύνες. Για τον αριθμό των εμβρύων που θα μεταφερθούν λαμβάνονται υπόψη ο συνολικός αριθμός γονιμοποιημένων ωαρίων, η ποιότητά τους, η ηλικία της γυναίκας αλλά και η γνώμη του ζευγαριού για πιθανή πολύδυμη κύηση. Σκοπός είναι να μεταφερθούν όσο το δυνατό λιγότερα σε αριθμό έμβρυα, χωρίς να μειωθεί όμως η πιθανότητα επιτυχίας της μεθόδου. Αυτό γίνεται για να αποφύγουμε όσο το δυνατό τις πολύδυμες κυήσεις με τις πιθανές μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές τους, αλλά και το συναισθηματικό, οικονομικό και οικογενειακό κόστος που επιφέρουν.

Η διαδικασία της εμβρυομεταφοράς πρέπει να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε 2 min. Μετά την εμβρυομεταφορά η γυναίκα παραμένει κλινήρης για λίγα λεπτά με τη σύσταση να αποφύγει την έντονη φυσική κόπωση μετά την επιστροφή στο σπίτι της.

Η διάγνωση κύησης γίνεται μετά από 15 ημέρες.

Η ΤΕΧΝΗΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Η τεχνητή εναπόθεση του σπέρματος επιτρέπει την εισαγωγή του σπέρματος στη μήτρα χωρίς τη σεξουαλική πράξη. Ονομάζεται «ομόλογη» όταν χρησιμοποιείται το σπέρμα του συντρόφου, ενώ «ετερόλογη» όταν γίνεται προσφυγή σε ένα δωρητή το σπέρμα του οποίου διατηρείται σε μία κατάλληλη «τράπεζα». Για να έχει επιτυχία η τεχνητή εναπόθεση του σπέρματος, επαναλαμβάνεται από 3 έως 6 φορές. Η μεγαλύτερη επιμονή δεν έχει νόημα.

ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΜΕΤΩΝ (GIFT)

Η μέθοδος GIFT εφαρμόζεται κυρίως σε γυναίκες που έχουν ενδομητρίωση ή σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η ύπαρξη υγιών σαλπίνγων, αλλά και αποδεδειγμένα γόνιμου σπέρματος.

Η μέθοδος GIFT διαφέρει της Εξωσωματικής γονιμοποίησης στο ότι μετά τη διακολπική ωοληψία, 3-5 ωάρια μαζί με το σπέρμα τοποθετούνται με ειδικό καθετήρα μέσα στις σάλπιγγες. Η μέθοδος μιμείται τη φύση γιατί η γονιμοποίηση λαμβάνει μέρος μέσα στις σάλπιγγες και όχι στο εργαστήριο.

Το GIFT πραγματοποιείται στο νοσοκομείο με γενική αναισθησία και λαπαροσκόπηση την ημέρα της ωοληψίας.

Εφόσον έχουν ληφθεί επιπλέον ωάρια, αυτά γονιμοποιούνται στο εργαστήριο και διατηρούνται σε κατάψυξη για μελλοντική εμβρυομεταφορά εντός της μήτρας. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου GIFT, είναι ότι προσφέρει σχεδόν διπλάσια πιθανότητα επιτυχίας από την κλασική μέθοδο της Εξωσωματικής γονιμοποίησης.

ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΖΥΓΩΤΩΝ (ZIFT)

Η μέθοδος ZIFT εφαρμόζεται κυρίως σε γυναίκες πάσχουσες από ενδομητρίωση, σε ζευγάρια με ανεξήγητη στειρότητα αλλά και σε περιπτώσεις που η στειρότητα οφείλεται στον ανδρικό παράγοντα. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη υγιών σαλπίνγων.

Η μέθοδος ZIFT μοιάζει με τη GIFT με τη διαφορά ότι εκτελείται 24-48 ώρες μετά την ωοληψία, αφού η γονιμοποίηση γίνεται πρώτα στο εργαστήριο και τοποθετούνται έμβρυα ή ζυγώτες στις σάλπιγγες.

Γίνεται με γενική νάρκωση και λαπαροσκόπηση στο νοσοκομείο. Έχει το πλεονέκτημα ότι πιστοποιεί τη γονιμότητα του σπέρματος, ενώ στα αυξημένα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου φαίνεται ότι συμβάλλουν το φυσικό περιβάλλον της

σάλπιγγας και οι ενδοσαλπιγγικοί παράγοντες που βοηθούν στη μετέπειτα εμφύτευση.

ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (ICSI)

Είναι μια τεχνική που περιλαμβάνει την κατ' ευθείαν εισαγωγή ενός και μόνο σπερματοζωαρίου μέσα στο ωάριο με τη χρήση ειδικής βελόνας. Ενδείκνυται σε περιπτώσεις με σοβαρές διαταραχές του σπερμοδιαγράμματος ή περιπτώσεις αζωοσπερμίας (οπότε συλλέγουμε το σπέρμα κατ' ευθείαν από τον ορχικό ιστό). Επίσης ενδείκνυται σε περιπτώσεις αποτυχίας γονιμοποίησης του ωαρίου με κλασσικό IVF σε προηγούμενη προσπάθεια.

ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ

Υπάρχουν γυναίκες που για διάφορες αιτίες δεν παράγουν ωάρια. Οι λόγοι μπορεί να είναι ενδοκρινολογικοί (πρόωρη εμμηνόπαυση, ηλικία ή καμία φορά παλαιότερες χειρουργικές επεμβάσεις στις ωοθήκες). Υπάρχει δυνατότητα αυτές οι γυναίκες να τεκνοποιήσουν με δωρεά ωαρίων από άλλες γυναίκες. Στις γυναίκες αυτές θα χρειαστεί να χορηγηθεί θεραπεία για τη δημιουργία ενός τεχνητού κύκλου έτσι ώστε να εξασφαλιστούν οι κατάλληλες συνθήκες για την εμφύτευση των εμβρύων. Σε περίπτωση δωρεάς ωαρίων, απαιτείται έγγραφη συγκατάθεση δότριας και αποδέτριας μετά των συζύγων και ισχύει το ιατρικό απόρρητο που αφορά την τήρηση της ανωνυμίας της δότριας και της αποδέτριας. Σε περιπτώσεις σοβαρού προβλήματος με το σπέρμα του συζύγου όπου δεν είναι δυνατή η εφαρμογή της ICSI, μπορεί να γίνει παρομοίως χρήση δότου σπέρματος.

ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η δυνατότητα διατήρησης εμβρύων σε κατάψυξη στο Κέντρο Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, μας επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε τα πλεονάζοντα έμβρυα στο

μέλλον. Προσδοκείται με αυτόν τον τρόπο, η αύξηση του ποσοστού κύησεων από ένα και μόνο θεραπευτικό κύκλο, αφού δίνει τη δυνατότητα στη γυναίκα να κάνει επανελλημένες εμβρυομεταφορές με το λιγότερο δυνατό, οικονομικό και συναισθηματικό κόστος και ιατροφαρμακευτική παρέμβαση.

Έτσι, όταν ληφθούν πολλά ωάρια και γονιμοποιηθούν πάνω από 4, τα επιπλέον έμβρυα μπορούν να καταψυχθούν. Αυτά μπορούν να διατηρηθούν για εμβρυομεταφορά σε μελλοντικό φυσικό κύκλο, χωρίς να προηγηθεί η λήψη φαρμάκων από την ασθενή. Σε περίπτωση κύησης στην τρέχουσα προσπάθεια και απόκτησης ενός παιδιού, θα μπορούν να μεταφερθούν στο απώτερο μέλλον και να δοθεί η ευκαιρία στο ζευγάρι να αποκτήσει και άλλα παιδιά. Το ανθρώπινο έμβρυο καταψύχεται επιτυχώς στο στάδιο των προπυρηνίων (ζυγωτό), είτε μετά από κυτταρική διαίρεση, ακόμα και ως βλαστοκύστης. Τα έμβρυα διατηρούνται σε υγρό άζωτο στους -196°C και παραμένουν αναλλοίωτα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Με τη σημερινή τεχνολογία, το 80% των εμβρύων επιβιώνουν μετά την απόψυξη. Η πιθανότητα επιτυχίας μετά από μεταφορά αποψυγμένων εμβρύων είναι ίδια με την πιθανότητα επιτυχίας μετά από εμβρυομεταφορά εμβρύων που δεν έχουν καταψυχθεί.

Διεθνώς, οι έως τώρα μελέτες αναφέρουν ότι τα ποσοστά εμβρυϊκών ανωμαλιών μετά από απόψυξη είναι ίδια με τα αντίστοιχα της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης αλλά και της φυσικής σύλληψης.

ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Με τον όρο αυτό εννοούμε την διαδικασία εντοπισμού γενετικών ασθενειών και την εν συνεχεία εκλογή και εμβρυομεταφορά υγιών εμβρύων που αποκτήθηκαν με τη μέθοδο της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Ο ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Μια γυναίκα που αποφασίζει να στραφεί στη μέθοδο της Εξωσωματικής γονιμοποίησης πρέπει να είναι προετοιμασμένη κατάλληλα, να έχει πλήρη ενημέρωση για το τι πρόκειται να συμβεί αλλά και να ξέρει πως η Εξωσωματική δεν

είναι μια απλή υπόθεση. Ο χαρακτήρας της, η ψυχολογία της, η σχέση της με τον σύντροφό της και κυρίως η θέλησή της να αποκτήσει παιδί είναι στοιχεία που θα επηρεάσουν δραστικά την έκβαση της προσπάθειάς της.

EPEYNA

Πραγματοποιήσαμε μία ερευνητική μελέτη με σκοπό την καταγραφή των ατόμων – ζευγαριών που ζητούν ιατρική βοήθεια για να αποκτήσουν παιδί καθώς και για την περιγραφή των παραγόντων που επηρεάζουν την γονιμότητα.

Ο πληθυσμός ήταν όλες οι γυναίκες που έχουν πρόβλημα υπογονιμότητας και ζητούν ιατρική βοήθεια στα ειδικά Κέντρα, ενώ το δείγμα ήταν όλες οι γυναίκες που απευθύνθηκαν στα Κέντρα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής των Νοσοκομείων Μητέρα, Ασκληπιείο και σε ένα Κέντρο Ανθρώπινης Αναπαραγωγής Ιδιωτικού Δικαίου Αθηνών. Οι γυναίκες αυτές ήταν 55 σε αριθμό, ένας σχετικά μικρός αριθμός και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλές από τις γυναίκες δεν θέλησαν να λάβουν μέρος στην έρευνά μας για προσωπικούς τους λόγους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΝΑΤΟΜΙΑ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1. ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή των γεννητικών κυττάρων (ωαρίων και σπερματοζωαρίων), για τη συνένωσή τους και για τη φροντίδα του αναπτυσσόμενου εμβρύου είναι η ειδική διαφοροποίηση των γεννητικών οργάνων. Τα όργανα του γεννητικού συστήματος διακρίνονται στις γονάδες, δηλαδή τους γεννητικούς αδένες που παράγουν τα γεννητικά κύτταρα και τις γεννητικές ορμόνες, στην εκφορητική οδό, δια μέσου της οποίας μεταφέρονται τα γεννητικά κύτταρα, στους προσαρτημένους αδένες, των οποίων οι εκκρίσεις διευκολύνουν τη συνάντηση των γεννητικών κυττάρων και, τέλος, τα έξω γεννητικά όργανα που είναι απαραίτητα για τη συνουσία.

1.1. ΑΝΔΡΙΚΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1.1.α. ANATOMIA

Ο **όρχις** του ενήλικου έχει σχήμα ελλειψοειδές και μήκος 4-5 cm. Εμφανίζει ένα πρόσθιο στενό και ένα οπίσθιο ευρύ χείλος δύο επιφάνειες την έξω και την έσω και δύο άκρα ή πόλους τον άνω και τον κάτω πόλο. Στο οπίσθιο χείλος του

σχηματίζεται πολύτρητη πάχυνση το μεσαύλιο του όρχεως, δια του οποίου διέρχονται τα αγγεία και τα νεύρα του όρχεως, καθώς και τα εκφορητικά σωληνάρια του όρχεως.

Η **επιδιδυμίδα** επικάθεται στον άνω πόλο και το οπίσθιο χείλος του όρχεως. Αποτελείται από την κεφαλή του επί άνω πόλου, το σώμα και την ουρά. Συνέχεια της ουράς και της επιδιδυμίδας είναι ο σπερματικός πόρος που με τα αγγεία και τα περιβλήματά του αποτελούν το σπερματικό τόνο. Ο όρχις και η επιδιδυμίδα κατά το μεγαλύτερο μέρος τους περιβάλλονται από το περισπλάγγνιο πέταλο ή επιόρχιου ιδίως ελυτροειδούς χιτώνα του όρχεως που προέρχεται από το περιτόναιο. Κατά το μεσαύλιο του όρχεως και την επιδιδυμίδα το περισπλάγγνιο πέταλο ανακάμπτει στο τοιχωματικό πέταλο ή περιόρχιο. Μεταξύ όρχεως και επιδιδυμίδας από κατάδυση του επιόρχιου σχηματίζεται μία αύλακα, ο κόλπος της επιδιδυμίδας ιδιαίτερα εμφανής κατά την έξω επιφάνεια.

Η επιδιδυμίδα αποτελείται από ένα σύστημα σωληναρίων και πόρων που περιβάλλονται από συνδετικό ιστό. Τα σπερματοζωάρια έρχονται δια μέσου του ορχικού δικτύου ακολουθώντας τα 10-20 εκφορητικά σωληνάρια που απαρτίζουν το μεγαλύτερο μέρος της κεφαλής της επιδιδυμίδας. Κάθε εκφορητικό έχει μήκος 20 cm περίπου, και είναι περιελιγμένο έτσι ώστε να σχηματίζει ένα κωνικό σωματίο ύψους 2 cm. Η κορυφή του σωματίου αντιστοιχεί στο ορχικό δίκτυο και κατά τη βάση του το εκφορητικό σωληνάριο εκβάλλει στον πόρο της επιδιδυμίδας. Ο πόρος της επιδιδυμίδας έχει μήκος 5 μέτρων και είναι εξαιρετικά πολυέλικτος. Ο αυλός του διαρκώς ευρύνεται από 150m μέχρι 400m. Σχηματίζει μέρος της κεφαλής, το σώμα και την ουρά της επιδιδυμίδας και στο εσωτερικό του εναποθηκεύονται τα παραχθέντα σπερματοζωάρια. Η ουρά της επιδιδυμίδας συνεχίζει στο σπερματικό πόρο. Τα σπερματοζωάρια μέσα στον όρχι δεν έχουν κινητικότητα και φτάνουν στην επιδιδυμίδα ρέοντας.

Σπερματικός τόνος. Οι όρχεις κατά την κάθοδό τους στο **όσχεο** δια μέσου του βουβωνικού πόρου, παρασύρει τα περιβλήματά του τα αγγεία του και τα νεύρα του, που όλα αυτά μαζί με το σπερματικό πόρο αποτελούν το σπερματοδόχο τόνο. Οι ορχικές αρτηρίες εκφύονται από την κοιλιακή αορτή κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες η δεξιά ορχική φλέβα εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα ενώ η αριστερή εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα. Οι ορχικές φλέβες σχηματίζουν το σπερματικό πλέγμα. Τα λεμφαγγεία του όρχεως εκβάλλουν στα οσφυϊκά και στα λεμφογάγγλια της κάτω κοίλης και της αορτής. Τα συμπαθητικά νεύρα προέρχονται από το κοιλιακό πλέγμα. Βουβωνικός σύνδεσμος, έσω στόμιο του βουβωνικού πόρου,

σπερματικός πόρος, έξω στόμιο του βουβωνικού πόρου. Οι όρχεις περιβάλλονται από πολλούς χιτώνες που είναι προεκβολές των διαφόρων στιβάδων του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Οι χιτώνες αυτοί από έξω προς τα μέσα είναι: το όσχεο, ο δαρτός, η κρεμαστήρια περιτονία, ο έξω κρεμαστήρας μυς, ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας και ο ίδιος ελυτροειδής χιτώνας. Οι χιτώνες αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις στιβάδες: έσω, έξω και μέση στιβάδα.

Ο **σπερματικός πόρος** αποτελεί συνέχεια του πόρου της επιδιδυμίδας και χρησιμεύει για τη μεταφορά των σπερματοζωαρίων. Έχει μήκος 50-60 cm και μαζί με αγγεία και νεύρα και τα περιβλήματά του σχηματίζουν το σπερματικό τόνο που διέρχεται από το βουβωνικό πόρο. Μετά το βουβωνικό πόρο μέσα στο κύτος της κοιλιάς αποχωρίζεται από τα αγγεία και τα νεύρα και τα περιβλήματα και μόνος του φέρεται στην οπίσθια επιφάνεια της ουροδόχου κύστης, όπου η τελική του μοίρα ανευρίσκεται και σχηματίζει τη σπερματική λήκυθο, που δέχεται την εκβολή της σπερματοδόχου κύστης. Συνεχίζει ως εκσπερματικός πόρος που εισέρχεται μέσα στον προστάτη για να εκβάλλει στην προστατική μοίρα της ουρήθρας.

Κάθε μία **σπερματοδόχος κύστη** μήκους 5-10 cm αποτελεί σακοειδή σχήματος «S», αδένα. Το αλκαλικό έκκριμά της, που μαζί με το προστατικό έκκριμα αποτελούν το υγρό στοιχείο του σπέρματος, περιέχει φρουκτόζη, από την οποία τα σπερματοζωάρια προσπορίζονται ενέργεια. Οι σπερματοδόχοι κύστεις εκβάλλουν στο πέρας της σύστοιχης σπερματικής ληκύθου, συνέχειά τους δεν αποτελεί ο εκσπερματικός πόρος ο οποίος εισέρχεται στον προστάτη.

Ο **προστάτης** παράγει ένα λεπτόρρευστο αδιαφανές αλκαλικό έκκριμα το οποίο μεταξύ των άλλων περιέχει αλκαλική φωσφατάση. Έχει σχήμα και μέγεθος κάστανου. Βρίσκεται μεταξύ της βάσης της ουροδόχου κύστης και του εν τω βάθει εγκάρσιου μυός του περινέου 1-1,5 cm πίσω από την ηβική σύμφυση και μπροστά από το ορθό, δια μέσου του οποίου ψηλαφάται. Τον προστάτη διασχίζει η προστατική μοίρα της ουρήθρας και οι δύο εκσπερματικοί πόροι που εκβάλλουν σ' αυτήν.

Πέος: Η ρίζα του πέους καλυπτόμενη από μυς και δέρμα προσφύεται ισχυρά στην επιφάνεια του ουρογεννητικού διαφράγματος και στους κάτω ηβιοσχιακούς κλάδους. Το σώμα του πέους είναι κινητό και προβάλλει κάτω από την ηβική σύμφυση. Στο σώμα διακρίνουμε τη ραχιαία επιφάνεια την κάτω ή ουρηθραία επιφάνεια και δύο πλάγιες επιφάνειες. Το σώμα καταλήγει στη βάλανο του πέους. Στην κορυφή του βαλάνου υπάρχει το σχισμοειδές έξω στόμιο της ουρήθρας. Η βάση της βαλάνου έχει προέχον χείλος τη στεφάνη της βαλάνου που χωρίζεται από το

σώμα με τη στεφαναία αύλακα. Το πέος περιβάλλεται από ένα λεπτό δέρμα την πόσθη, το οποίο προσφύεται στον αυχένα του πέους. Το τμήμα της πόσθης που περιβάλλει τη βάλανο λέγεται ακροποσθία. Η ακροποσθία εμφανίζει 2 πέταλα το έξω και το έσω. Το έσω πέταλο προσφύεται στον αυχένα του πέους και συνδέεται με τη βάλανο με το χαλινό της ακροποσθίας. Στην στεφαναία αύλακα σχηματίζεται το σμήγμα το οποίο αποτελείται από κύτταρα.

Η **ανδρική ουρήθρα** έχει μήκος 20- 25 cm και σχηματίζει δύο καμπές, την ηβική και την περινεϊκή και εμφανίζει τέσσερις μοίρες: την ενδοτοιχική, την προστατική, την υμενώδη και την συραγγώδη.

1.1.β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι αναπαραγωγικές λειτουργίες του άνδρα μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κύριες υποδιαιρέσεις: (1) στη σπερματογένεση, που σημαίνει σχηματισμό του σπέρματος, (2) στην εκτέλεση της γενετήσιας (σεξουαλικής) πράξης και (3) στη ρύθμιση των γενετήσιων λειτουργιών από τις διάφορες ορμόνες.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

Σπερματογένεση γίνεται σε όλα τα σπερματικά σωληνάκια κατά τη διάρκεια της ενεργού σεξουαλικής ζωής, που κατά μέσο όρο αρχίζει στην ηλικία των 13 χρονών, ως αποτέλεσμα διέγερσης των γεννητικών αδένων από τις γοναδοτρόπους ορμόνες της αδενούποψης, και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του άνδρα.

Στάδια της σπερματογένεσης: Η πρώτη φάση της σπερματογένεσης είναι η ανάπτυξη μερικών σπερματογονίων από αρκετά μεγαλύτερου μεγέθους κύτταρα, τα σπερματοκύτταρα. Στη συνέχεια το σπερματοκύτταρο διαιρείται, με τη διαδικασία της μείωσης και σχηματίζει δύο σπερματίδες, καθεμιά με 23 χρωμοσώματα. Στη φάση αυτή η διαίρεση σταματά και σε μερικές εβδομάδες οι σπερματίδες ωριμάζουν σε σπερματοζώαρια.

Χρωμοσώματα του φύλου. Ένα από τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων κάθε σπερματογονίου περιέχει τις γενετικές πληροφορίες που καθορίζουν το φύλο του

τελικού απογόνου του. Το φύλο του απογόνου καθορίζεται από τον τύπο του σπερματοζωαρίου που θα γονιμοποιήσει το ωάριο.

Σχηματισμός των σπερματοζωαρίων. Στην αρχή του σχηματισμού τους οι σπερματίδες διατηρούν ακόμα τα συνηθισμένα χαρακτηριστικά των επιθυλιοειδών κυττάρων, σύντομα όμως το μεγαλύτερο μέρος του κυτταριπλάσματος εξαφανίζεται και η σπερματίδη αρχίζει να επιμηκύνεται και να διαμορφώνεται σε σπερματοζωάριο, το οποίο αποτελείται από κεφαλή, αυχένα, σώμα και ουρά. Η κεφαλή σχηματίζεται από το υλικό του κυτταρικού πυρήνα, που συμπυκνώνεται σε συμπαγή μάζα, ενώ η κυτταρική μεμβράνη περιελίσσεται γύρω από τον πυρήνα. Αυτό το πυρηνικό υλικό γονιμοποιεί το ωάριο.

Τα κεντροσωμάτια που βρίσκονται συγκεντρωμένα στον αυχένα και τα μιτοχόνδρια σχηματίζουν σπειροειδή διάταξη στο σώμα του σπερματοζωαρίου. Το σώμα του σπερματοζωαρίου καταλήγει σε μια μακριά ουρά, η οποία εκφύεται από ένα κεντροσωμάτιο και έχει υφή σχεδόν ίδια με κροσσού.

Λειτουργία των κυττάρων του Sertoli. Τα κύτταρα του Sertoli, βρίσκονται στο βλαστικό επιθήλιο, εκτείνονται από τη βάση του σπερματικού επιθηλίου ως το εσωτερικό του σπερματικού σωληναρίου και παρέχουν στις σπερματίδες θρεπτικά υλικά, ορμόνες και, ίσως, ένζυμα απαραίτητα για τις μεταβολές τους. Επίσης απομακρύνουν την περίσσεια του κυτταροπλάσματος των σπερματίδων καθώς αυτές μετατρέπονται σε σπερματοζωάρια.

Ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα. Τα σπερματοζωάρια, μετά το σχηματισμό τους μέσα στα σπερματικά σωληνάκια, κατευθύνονται προς την επιδιδυμίδα. Τα σπερματοζωάρια όταν μείνουν μέσα στην επιδιδυμίδα για 18 ώρες ως 10 μέρες περίπου, αναπτύσσουν την ικανότητα της κίνησης. Μέσα στην επιδιδυμίδα τα σπερματοζωάρια αποκτούν επίσης την ικανότητα να γονιμοποιούν το ωάριο, με μια διαδικασία που ονομάζεται ωρίμανση. Η επιδιδυμίδα εκκρίνει σε άφθονες ποσότητες ένα υγρό που περιέχει ορμόνες, ένζυμα και ειδικούς θρεπτικούς παράγοντες που είναι δυνατόν να παίζουν σημαντικό ή και ουσιαστικό, ακόμα, ρόλο στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων.

Εναποθήκευση των σπερματοζωαρίων. Μια μικρή ποσότητα σπερματοζωαρίων μπορεί να εναποθηκευτεί στην επιδιδυμίδα, τα περισσότερα όμως εναποθηκεύονται στο σπερματικό πόρο και τη σπερματική λήκυθο.

Φυσιολογία των ώριμων σπερματοζωαρίων. Τα συνηθισμένα, ώριμα και γόνιμα σπερματοζωάρια είναι ικανά να κινούνται με ταχύτητα 1-4 mm/min περίπου.

Επιπλέον, τα φυσιολογικά σπερματοζωάρια έχουν την τάση να κινούνται, στρεφόμενα γύρω από τον άξονά τους, ακολουθώντας μάλλον ευθεία και όχι κυκλική πορεία. Τα σπερματοζωάρια, ενώ μπορούν να επιβιώσουν για πολλές εβδομάδες μέσα στους γεννητικούς σωλήνες των όρχεων, στο γεννητικό σωλήνα της γυναίκας μένουν ζωντανά μόνο για 1-3 μέρες.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΩΝ ΚΥΣΤΕΩΝ

Οι σπερματοδόχες κύστεις είναι εκκριτικοί αδένες που επενδύονται από επιθήλιο το οποίο εκκρίνει ένα βλενώδες υλικό που περιέχει άφθονη φρουκτόζη και άλλες θρεπτικές ουσίες, καθώς και μεγάλες ποσότητες προσταγλανδινών και ινωδογόνου. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της εκσπερμάτισης κάθε σπερματοδόχος κύστη εκκενώνει το περιεχόμενό της στον εκσπερματιστικό της πόρο αμέσως μετά την εκκένωση των σπερματοζωαρίων από το σπερματικό πόρο. Το υλικό αυτό αυξάνει σημαντικά την ποσότητα του σπέρματος, που θα εκσπερματισθεί, ενώ η φρουκτόζη και άλλες ουσίες του σπερματικού υγρού έχουν σημαντική θρεπτική αξία για την επιβίωση των σπερματοζωαρίων ως τη στιγμή που κάποιο από αυτά θα γονιμοποιήσει το ωάριο. Οι προσταγλανδίνες πιστεύεται ότι βοηθούν τη γονιμοποίηση με δύο τρόπους: (1) αντιδρώντας με την τραχηλική βλέννη και κάνοντάς την περισσότερο δεκτική για τα σπερματοζωάρια και (2) ίσως προκαλώντας αντίστροφες περισταλτικές κινήσεις της μήτρας και των ωαγωγών, ώστε τα σπερματοζωάρια να μετακινηθούν προς τις ωοθήκες.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ο προστάτης είναι αδένας που εκκρίνει ένα λεπτόρρευστο, γαλακτόχροο, αλκαλικό υγρό, που περιέχει κιτρικό οξύ, ασβέστιο και διατροφικές άλλες ουσίες. Κατά την εκσπερμάτιση, η κάψα του προστάτη συσπάται ταυτόχρονα με τις συσπάσεις του σπερματικού πόρου και των σπερματοδόχων κύστεων, κι έτσι το σπέρμα προστίθεται και το λεπτόρρευστο, γαλακτόχροο υγρό του προστάτη. Η αλκαλική αντίδραση του προστατικού υγρού μπορεί να έχει μεγάλη σημασία για την επιτυχία της γονιμοποίησης του ωαρίου, επειδή το υγρό του σπερματικού πόρου είναι σχετικά όξινο εξ' αιτίας της παρουσίας, σ' αυτό, τελικά προϊόντων του μεταβολισμού των σπερματοζωαρίων και, κατά συνέπεια, ανασταλτικό για την κινητικότητα και τη

γονιμοποίηση των σπερματοζωαρίων. Επίσης το σπερματικό υγρό εξουδετερώνει την οξύτητα των άλλων υγρών μετά την εκσπερμάτιση.

ΣΠΕΡΜΑ

Το σπέρμα, που εκχέετε κατά τη γενετήσια πράξη, αποτελείται από τα υγρά του σπερματικού πόρου, των σπερματοδόχων κύστεων, του προστάτη και των βλεννογόνων αδένων, ιδιαίτερα των βολβοουρηθραίων. Ο κύριος όγκος του σπέρματος αποτελείται από υγρό των σπερματοδόχων κύστεων, που εκχέετε τελευταίο και χρησιμεύει για την προώθηση των σπερματοζωαρίων από τον εκσπερματιστικό πόρο και την ουρήθρα προς τα έξω. Το μέσο pH του σπέρματος, μετά την εξουδετέρωση των άλλων ελαφρά όξινων υγρών του από το αλκαλικό προστατικό υγρό, είναι περίπου 7,5. Το προστατικό υγρό δίνει στο σπέρμα τη γαλακτόχρομη όψη του, ενώ το υγρό των σπερματοδόχων κύστεων και των βλεννογόνων αδένων του δίνει τη βλεννώδη του σύσταση. Τα πρώτα λεπτά μετά την εκσπερμάτιση τα σπερματοζωάρια μένουν σχετικά ακίνητα, ίσως εξαιτίας της αυξημένης γλοιότητας του πύγματος. Αλλά μετά τη διάλυση του πύγματος αποκτούν ταυτόχρονα μεγάλη κινητικότητα.

Επίδραση του αριθμού των σπερματοζωαρίων στη γονιμότητα. Η μέση ποσότητα σπέρματος που συνήθως εκσπερματίζετε κατά τη συνουσία είναι περίπου 3,5 ml και κάθε ml περιέχει κατά μέσο όρο 120 εκατομμύρια σπερματοζωάρια. Όταν ο αριθμός του ανά ml σπέρματος είναι μικρότερος από 20 εκατομμύρια περίπου, είναι πιθανό ότι το άτομο είναι στείρο. Έτσι ώστε και αν για τη γονιμοποίηση του ωαρίου χρειάζεται ένα μόνο σπερματοζωάριο, η εκσπερμάτιση πρέπει να περιέχει ένα τεράστιο αριθμό σπερματοζωαρίων ώστε ένα, τουλάχιστον, από αυτά, να γονιμοποιήσει το ωάριο.

ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΤΟΥ ΑΝΔΡΑ

ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ

Στύση. Η στύση αποτελεί το πρώτο φαινόμενο της σεξουαλικής διέγερσης στον άνδρα και ο βαθμός της είναι ανάλογος με το βαθμό της διέγερσης, είτε αυτός είναι ψυχικός είτε σωματικός. Η στύση προκαλείται από παρασυμπαθητικές ώσεις

που ξεκινούν από την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού και καταλήγουν στο πέος. Οι παρασυμπαθητικές ώσεις προκαλούν διάταση των αρτηριών και ταυτόχρονη σύσπαση των φλεβών του πέους επιτρέποντας, έτσι, την εισροή αρτηριακού αίματος με μεγάλη πίεση στο στυτικό ιστό του. Ο στυτικός ιστός αποτελείται από μεγάλους, σφραγγώδεις φλεβικούς κόλπους οι οποίοι φυσιολογικά είναι σχετικά άδειοι αλλά διατείνονται πάρα πολύ όταν γεμίσουν με αρτηριακό αίμα υπό πίεση. Εκτός από αυτά τα στυτικά σώματα περιβάλλονται από ισχυρά ινώδη έλυτρα και έτσι η μεγάλη πίεση στο εσωτερικό των σφραγγωδών κόλπων προκαλεί διόγκωση του στυτικού ιστού με αποτέλεσμα την επιμήκυνση του πέους.

Εφύγραση. Κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης οι παρασυμπαθητικές ώσεις προκαλούν εκτός από τη διέγερση του στυτικού ιστού, και έκκριση βλέννης από τους αδένες του Littre και από τους βολβοουρηθραίους αδένες. Χωρίς ικανοποιητική εφύγραση η σεξουαλική πράξη του άνδρα σπάνια ολοκληρώνεται.

Οργασμός και εκσπερμάτιση. Ο οργασμός και η εκσπερμάτιση αποτελούν την ακμή και την ολοκλήρωση της σεξουαλικής πράξης του άνδρα. Όταν η σεξουαλική διέγερση φτάσει σε μέγιστο βαθμό, τα αντανακλαστικά κέντρα του νωτιαίου μυελού αρχίζουν να εκπέμπουν συμπαθητικές ώσεις, που εξέρχονται από το ύψος των O_1 και O_2 μυελοτομιών και καταλήγουν στα γεννητικά όργανα, για να αρχίσει ο οργασμός, που αποτελεί το προοίμιο της εκσπερμάτισης.

Η ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΟΙ ΑΛΛΕΣ ΑΝΔΡΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Έκκριση τεστοστερόνης από τα διάμεσα κύτταρα του όρχεος. Οι όρχεις εκκρίνουν διάφορες ανδρικές ορμόνες, που όλες μαζί ονομάζονται ανδρογόνα. Μία, ωστόσο, από αυτές, η τεστοστερόνη, είναι τόσο πιο άφθονη και πιο δραστική από τις άλλες. Η τεστοστερόνη παράγεται από τα διάμεσα κύτταρα του Leydig, τα οποία, βρίσκονται στους διάμεσους χώρους, ανάμεσα στα σπερματικά σωληνάκια, και αποτελούν το 20%, περίπου, της μάζας των όρχεων του ενηλίκου. Στα παιδιά τα διάμεσα κύτταρα των όρχεων δεν είναι πάρα πολλά, ενώ άφθονα στα νεογνά και τους νέους μετά την εφηβεία και στις δύο αυτές περιόδους οι όρχεις εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες τεστοστερόνης.

Χημεία της τεστοστερόνης. Όλα τα ανδρογόνα είναι στεροειδείς ενώσεις που μπορούν να συντεθούν είτε από χοληστερόλη είτε απευθείας από ακετυλοσυνένζυμο Α.

Μεταβολισμός της τεστοστερόνης. Μετά την έκκρισή της από τους όρχεις η τεστοστερόνη, η οποία στο μεγαλύτερο μέρος της είναι χαλαρά ενωμένη με πρωτεΐνη του πλάσματος, κυκλοφορεί στο αίμα μόνο για 15-30 λεπτά και στη συνέχεια προσηλώνεται στους ιστούς ή διασπάται σε αδρανή προϊόντα που απεκκρίνονται.

Μεγάλο μέρος της τεστοστερόνης που προσηλώνεται στους ιστούς μετατρέπεται μέσα στα κύτταρα σε διυδροτεστοστερόνη.

Αποδόμηση και αποβολή της τεστοστερόνης. Η τεστοστερόνη που δεν προσηλώνεται στους ιστούς μετατρέπεται γρήγορα, κυρίως από το ήπαρ, σε ανδροστερόνη και ταυτόχρονα συνδέεται με γλυκουρονίδια ή θεικές ενώσεις, σχηματίζοντας γλυκουρονίδια που απεκκρίνονται στο έντερο, με τη χολή, ή στα ούρα.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η τεστοστερόνη είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του ανδρικού φύλου, στην οποί περιλαμβάνεται η ανάπτυξη πέους και όσχεου. Επίσης προκαλεί ανάπτυξη του προστάτη, των σπερματοδόχων κύστεων και των γεννητικών πόρων του άνδρα, ενώ ταυτόχρονα καταστέλλει το σχηματισμό γυναικείων γεννητικών οργάνων.

Επίδραση της τεστοστερόνης στην κάθοδο των όρχεων. Συνήθως οι όρχεις κατεβαίνουν στο όσχεο μέσα στους 2 τελευταίους μήνες της κύησης, όταν εκκρίνουν αρκετή ποσότητα τεστοστερόνης. Αν οι όρχεις ενός αγοριού δεν έχουν κατεβεί, όταν γεννιέται, στο όσχεο, η χορήγηση τεστοστερόνης προκαλεί την κάθοδό τους.

Επίδραση της τεστοστερόνης στην εμφάνιση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου του άνδρα.

Κατανομή των τριχών του σώματος. Η τεστοστερόνη προκαλεί ανάπτυξη της τριχοφυΐας (1) στο εφηβαίο,(2) στο πρόσωπο, (3) συνήθως στο θώρακα και (4) λιγότερο συχνά, σε άλλες περιοχές του σώματος.

Επίδραση στη σύνθεση πρωτεϊνών και τη μυϊκή ανάπτυξη.

Αλωπεκία. Η τεστοστερόνη μειώνει την ανάπτυξη της τριχοφυΐας στην κορυφή του κεφαλιού. Ο άνδρας του οποίου οι όρχεις δεν λειτουργούν δεν αποκτά φαλάκρα.

Επίδραση στα ερυθροκύτταρα.

Επίδραση στη φωνή. Η έκκριση ή η ένεση τεστοστερόνης προκαλεί υπερτροφία του λαρυγγικού βλεννογόνου και αύξηση του μεγέθους του λάρυγγα.

Επίδραση στην αύξηση των οστών και την κατακράτηση ασβεστίου.

Επίδραση στο δέρμα. Η τεστοστερόνη αυξάνει το πάχος του δέρματος όλου του σώματος και τη σκληρότητα των υποδόριων ιστών.

1.2. ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

1.2.α. ANATOMIA

Τα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας είναι οι δύο ωοθήκες, οι δύο ωαγωγοί ή σάλπιγγες, η μήτρα και ο κολεός ή κόλπος. Το σύνολο των έξω γεννητικών οργάνων καλείται αιδοίο και περιλαμβάνει τα μεγάλα χείλη, τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδρομο του κολεού, τους βολβούς του προδρόμου, τους αδένες του προδρόμου και το εφήβαιο ή όρος της Αφροδίτης. Τα έσω γεννητικά όργανα βρίσκονται μέσα στην ελάσσονα πύελο.

Οι **ωοθήκες** αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας, όπως οι όρχεις του άνδρα. Είναι δύο, συμπαγείς στη σύσπαση και έχουν το σχήμα και το μέγεθος του αμυγδάλου, μήκους 2,5-5cm. Κάθε μια ωοθήκη κρέμεται με μια περιτοναϊκή πτυχή, το μεσοωοθήκιο, από την οπίσθια επιφάνεια του πλατέος συνδέσμου της μήτρας. Στηρίζεται επίσης με τον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης και με τον ίδιο ή μητροωοθηκικό σύνδεσμο της ωοθήκης. Βρίσκεται ενδοπεριτοναϊκά, στο πλάγιο τοίχωμα της ελάσσονας πύελου, στον ωοθηκικό βόθρο, που αφορίζεται μπροστά από την ομφαλική αρτηρία και πίσω από τη μητριάια αρτηρία και τον ουρητήρα.

Η επιφάνεια των ωοθηκών στη γυναίκα, που βρίσκεται στην αναπαραγωγική ηλικία, είναι ανώμαλη, επειδή επηρεάζεται από την ωρίμανση των ωοθυλακίων, ωστόσο αυτά σπάσουν, σχηματίζουν ωχρο σωματίο και ύστερα μικροσκοπική ουλή. Έτσι, η επιφάνεια των ωοθηκών εμφανίζεται διαφορετική στις φάσεις του ωοθηκικού κύκλου.

Οι ωοθήκες αποτελούνται από έξω προς τα μέσα από το βλαστικό επιθήλιο, τη φλοιώδη ουσία, και τη μυελώδη ουσία ή στρώμα της ωοθήκης. Στην πλήρως ανεπτυγμένη ωοθήκη κάτω από το βλαστικό επιθήλιο υπάρχει μια υπεπιθηλιακή ινώδης στιβάδα, ο ινώδης χιτώνας, κάτω από την οποία υπάρχει η κυτταροβριθής

φλοιώδης ουσία, δηλαδή υπάρχουν τα ωοθυλάκια στα διάφορα στάδια της ωρίμανσής τους. Μεταξύ τους υπάρχουν μεγάλα κυστικά ωοθυλάκια, ωχρά σωματία και ουλώδης ιστός.

Οι **ωαγωγοί** (σάλπιγγες) αποτελούν δυο λεπτούς σωλήνες, μήκους 10-20 εκ. που εκτείνονται ανάμεσα στα κέρατα της μήτρας και τις ωοθήκες. Αποστολή τους είναι να μεταφέρουν ωάρια των ωοθηκών μέσα στον αυλό τους, για να συναντήσουν τα σπερματοζωάρια και να πετύχουν σύλληψη.

Ο ωαγωγός βρίσκεται ενδοπεριτοναϊκά μέσα στο άνω χείλος του πλατέος συνδέσμου της μήτρας. Το κοιλιακό του άκρο, ο κώδωνας ή χώνη, εκβάλλει στην περιτοναϊκή κοιλότητα και καταλήγει στους κροσσούς, μήκους 1-2 cm. Ένας από τους κροσσούς, ο ωοθηκικός κροσσός, φέρεται μέχρι την επιφάνεια της ωοθήκης και παραλαμβάνει το ωάριο που ελευθερώνεται από την ωοθυλακιορρηξία. Στον ωαγωγό από έσω προς τα έξω διακρίνουμε τη μητριαία ή ωοθηκική μοίρα, τον ισθμό, τη λήκυθο και τον κώδωνα ή χώνη, και δύο στόμια το έσω ή μητριαίο και το έξω ή κοιλιακό. Η διατομή του ωαγωγού δείχνει πολλές επιμήκειες πτυχές που χρησιμεύουν για «οδηγοί» του ωαρίου. Αποπλατώνονται από τον ισθμό και τελικά εξαφανίζονται.

Υφή του ωαγωγού: Ο ωαγωγός αποτελείται από βλεννογόνο, μυϊκό χιτώνα και ορογόνο. Ο βλεννογόνος σε διατομή κατά τη λήκυθο δείχνει πολυδαίδαλες πτυχές, οι οποίες σε φλεγμονές συμφύονται (σάλπιγγίτιδα). Ο μυϊκός χιτώνας χρησιμεύει για τη μετακίνηση του ωαρίου και του σπέρματος και των υγρών του ωαγωγού. Οι μυϊκές στιβάδες είναι: α) η πυκνή, ελικοειδής έσω μυϊκή στιβάδα, κοντά στο βλεννογόνο που μπορεί να προκαλέσει περισταλτικές κινήσεις προς τη μήτρα για τη μεταφορά των υγρών και αντιπερισταλτικές κινήσεις για τη μεταφορά των σπερματοζωαρίων, β) μυϊκές δεσμίδες – που συνοδεύουν τα αγγεία και γ) η υπορογόνια μυϊκή στιβάδα. Ο ορογόνος χιτώνας επιτρέπει τη μετακίνηση του ωαγωγού σε σχέση με το περιβάλλον του.

Η **μήτρα** χρησιμεύει για την ανάπτυξη του γονιμοποιηθέντος ωαρίου σε έμβρυο. Ο βλεννογόνος της μήτρας διατρέφει και αναπτύσσει το έμβρυο, οι μύες της μήτρας προσαρμόζονται στην αύξηση του μεγέθους του εμβρύου και τελικά δίνουν την κινητήρια δύναμη για την προώθηση του κυήματος κατά τον τοκετό.

Η μήτρα έχει σχήμα αχλαδιού αποπλατυσμένου. Το παχύτερο τμήμα της που είναι πλατύτερο κατά την εγκάρσια διάμετρο, στέφεται προς τα άνω και εμπρός, ενώ το λεπτότερο κάτω τμήμα της στρέφεται προς τα κάτω. Της μήτρας διακρίνουμε τρία μέρη, από πάνω προς τα κάτω: τον πυθμένα, το σώμα και τον τράχηλο. Ο πυθμένας

της μήτρας βρίσκεται πάνω από νοητή γραμμή που ενώνει την εκβολή των δύο αγωγών. Όριο μεταξύ σώματος και τραχήλου είναι μια στενή μοίρα, μήκους 1cm, ο ισθμός. Ο τράχηλος της μήτρας εμφανίζει υπερκολεϊκή μοίρα και ενδοκολεϊκή μοίρα. Η κοιλότητα του σώματος της μήτρας αντιστοιχεί στον πυθμένα και το σώμα. Στο καταμέτωπο επίπεδο έχει τριγωνικό σχήμα του οποίου η κορυφή αντιστοιχεί στον ισθμό, στο έσω στόμιο του τραχήλου της μήτρας. Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από τρεις χιτώνες, από έξω προς τα έσω: το ενδομήτριο (βλεννογόνο), το μυομήτριο (μυϊκό χιτώνα) και το περιμήτριο (ορογόνο). Το ενδομήτριο έχει πάχος 2-8 mm. Στην κοιλότητα της μήτρας είναι λείο, ενώ στον τραχηλικό σωλήνα είναι τραχύτερο και παρουσιάζει τις φοινικοειδείς πτυχές. Το μυομήτριο έχει πάχος 2 περίπου cm και εμφανίζεται ακαθόριστα τρίστιβο. Το περιμήτριο είναι το περιτόναιο που περιβάλλει τη μήτρα και προσφύεται στο μυομήτριο. Εκατέρωθεν της μήτρας σχηματίζει τους πλατείς συνδέσμους της μήτρας.

Παραλλαγές: Επειδή η μήτρα προέρχεται από τη συνένωση των δυο πόρων του Muller είναι δυνατόν να παρατηρηθούν παραλλαγές, όπως, διφυής μήτρα μετά ή άνευ διπλού κολεού, δίκερως μήτρα (διαιρεμένη σε άλλοτε άλλη έκταση σε δύο μέρη με οβελιαίο διάφραγμα) κ.λ.π.

Θέση της μήτρας: Ως τυπική θέση της μήτρας θεωρούμε εκείνη κατά την οποία ο άξονας του τραχήλου της μήτρας συμπίπτει με τον άξονα της πύελου. Το σώμα της μήτρας βρίσκεται σε πρόσθια κάμψη και έγκλιση και σχηματίζει με τον τράχηλο γωνία 80° - 110° ανοιχτή προς τα εμπρός.

Μέγεθος της μήτρας: Για να καθοριστεί το μέγεθος και η θέση της μήτρας χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, η συχνότερη όμως είναι η αμφίχειρη εξέταση. Το τυπικό σχήμα της μήτρας της ενήλικης γυναίκας αποκτάται μετά την ήβη. Η μήτρα της ενήλικης, από το έξω στόμιο του τραχήλου μέχρι τον πυθμένα, έχει μήκος γύρω στα 5,5 εκ. το κύριο στήριγμα της μήτρας είναι ο κολεός με το περίνεο. Ουσιαστική όμως στήριξη γίνεται με την καθήλωση της περιοχής του τραχήλου της μήτρας με ινώδεις και ελαστικές καθεκτικές δεσμίδες.

Μυομήτριο: Το σώμα της μήτρας αποτελείται κατά 28% από μυϊκές ίνες, ο αριθμός των οποίων ελαττώνεται στον ισθμό και τον τράχηλο. Το μυομήτριο εμφανίζει τρεις στιβάδες χωρίς σαφή όρια, την έξω, τη μέση και της έσω στιβάδα. Η παχύτερη στιβάδα είναι η μέση, που έχει πλούσια αιμάτωση (αγγειώδης στιβάδα). Οι λείες μυϊκές ίνες της μήτρας κατά την κύηση μεγεθύνονται μέχρι περίπου 7 -10 φορές από το αρχικό μέγεθός τους.

Ενδομήτριο: Ο βλεννογόνος της μήτρας, το ενδομήτριο βρίσκεται σε άμεση επαφή με το μυομήτριο. Έχει απλό υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο με μερικά κροσσωτά κύτταρα και σωληνοειδείς αδένες. Διακρίνουμε τη βασική στιβάδα, ύψους 1 περίπου mm, και τη λειτουργική στιβάδα που φτάνει μέχρι 8 mm.

Τράχηλος της μήτρας: Ο τράχηλος της μήτρας έχει ιδιαίτερη κατασκευή. Ο τράχηλος παραμένει κλειστός σε όλη τη διάρκεια της κύησης αλλά κατά τον τοκετό πρέπει να διασταλεί γρήγορα μέχρι το μέγεθος της κεφαλής του εμβρύου που γεννιέται. Η παθητική μεγέθυνση έχει ήδη προετοιμασθεί από την αυξημένη περιεκτικότητα του τραχήλου σε υγρό, το οποίο κατά τον τοκετό εισέρχεται στο συνδετικό ιστό, τα φλεβώδη πλέγματα διευρύνονται και οι αδένες του τραχήλου μεγαλώνουν. Η ενεργητική διαστολή του τραχήλου γίνεται με την αναδιάταξη των μυϊκών δεσμίδων και των ινών του συνδετικού ιστού.

Ο **κολεός** είναι σωλήνας μήκους 8-10 cm, αποτελούμενος από ινομυώδη χιτώνα και βλεννογόνο. Διακρίνουμε άνω άκρο, σώμα και κάτω άκρο ή στόμιο του κολεού. Η φορά του είναι λίγο λοξή, αντιστοιχούσα στον άξονα της πυέλου. Ο σχισμοειδής αυλός του σε εγκάρσια διατομή έχει σχήμα Η. το άνω άκρο του κολεού αποτελεί το θόλο του κολεού.

Υφή του κολεού: Το τοίχωμα του κολεού αποτελείται από τρεις χιτώνες, τον ινώδη, το μυϊκό και τον βλεννογόνο. Ο ινώδης χιτώνας αποτελείται από πυκνό ινώδη συνδετικό ιστό και φλεβώδη πλέγματα. Ο συνδετικός ιστός (παρακόλπιο) συνδέει και στηρίζει τον κολεό με τα παρακείμενα – ισχυρά με το τοίχωμα της ουρήθρας και χαλαρά με του ορθού. Το έκκριμα του κολεού προέρχεται από τους αδένες του τραχήλου και από αποφολιδωθέντα επιθήλια.. Το PH του κολεού είναι όξινο (PH 4-4,5) και προφυλάσσει τον κολεό και τη μήτρα από ανιούσες φλεγμονές.

Τα έξω γεννητικά όργανα της γυναίκας (Αιδοίο) και η Ουρήθρα:

Τα μεγάλα χείλη είναι δύο δερματικές πτυχές που αφορίζουν την αιδοϊκή σχισμή και μαζί με το εφήβαιο (όρος της Αφροδίτης) σχηματίζουν τρίγωνο. Το εφήβαιο και τα μεγάλα χείλη έχουν λιπώδες υπόστρωμα, και αδένες ιδρωτοποιούς, σμηγματογόνους και οσμηγόνους.

Τα μικρά χείλη είναι λεπτές δερματικές πτυχές που αφορίζουν τον πρόδρομο του κολεού. Προς τα εμπρός τα μικρά χείλη αποσχίζονται σε δύο πτυχές από κάθε μεριά. Οι δύο έσω πτυχές συνδέονται με τη βάλανο της κλειτορίδας, ενώ οι δύο έξω σχηματίζουν τα πόσθη της κλειτορίδας.

Η κλειτορίδα έχει δύο σκέλη, τα οποία κάτω από την ηβική σύμφυση συνενώνονται και σχηματίζουν το μήκος 3-4 cm σώμα της κλειτορίδας.

Το στόμιο του κόλπου στην παρθένο, φράσσεται μερικά από τον παρθενικό υμένα, το οποίο είναι ένα ινώδες πέταλο με ελαστικές ίνες. Ο παρθενικός υμένας ρήγνεται κατά την πρώτη συνουσία και μετά τον τοκετό παραμένουν τα ουλώδη υπολείμματά του, τα μύρτα.

Η γυναικεία ουρήθρα έχει μήκος 2,5-4 cm. Λόγω της σχέσης της με το πρόσθιο τοίχωμα του κολεού σχηματίζει στην εσωτερική του προσθίου αυτού τοιχώματος, το κολεικό φύμα ή ουρηθραία τρόπιδα.

1.2.β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το ορμονικό σύστημα της γυναίκας περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες ορμονών :

- 1) Μια υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη (την εκλυτική ορμόνη της ωχρινοτρόπου ορμόνης, LHRH)
- 2) Τις ορμόνες της πρόσθιας υπόφυσης : ωθυλακιοτρόπο (FSH) και ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), που εκκρίνονται με την επίδραση της υποθαλαμικής εκλυτικής ορμόνης (LHRH)
- 3) Τις ορμόνες των ωοθηκών: οιστρογόνα και προγεστερόνη (ωχρίνη), που εκκρίνονται από τις ωοθήκες με την επίδραση των γοναδοτρόπων ορμονών της αδενούπόφυσης (FSH και LH).

Οι διάφορες αυτές ορμόνες δεν εκκρίνονται συνεχώς σε σταθερές ποσότητες αλλά με ρυθμό που διαφέρει σημαντικά κατά τη διάρκεια των διαφόρων φάσεων του κύκλου της γυναίκας.

ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΣ ΩΟΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Η φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία της γυναίκας χαρακτηρίζεται από μηνιαίες ρυθμικές μεταβολές του ρυθμού έκκρισης των γυναικείων ορμονών και από

αντίστοιχες μεταβολές των γεννητικών οργάνων. Αυτή η ρυθμική εικόνα ονομάζεται γυναικείος **γενετήσιος κύκλος** (ή καταμηνιαίος κύκλος). Οι δύο σημαντικές συνέπειες του γυναικείου γεννητικού κύκλου είναι: 1) η απελευθέρωση φυσιολογικά από τις ωοθήκες ενός μόνο ώριμου ωαρίου κάθε μήνα, έτσι ώστε είναι δυνατή η ανάπτυξη μόνο ενός εμβρύου κάθε φορά 2) Η προετοιμασία του ενδομητρίου στον καθορισμένο χρόνο που απαιτείται κάθε μήνα για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Οι **γοναδοτρόποι ορμόνες**: Οι ωοθηκικές μεταβολές στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου εξαρτώνται αποκλειστικά από τις γοναδοτρόπους ορμόνες (γοναδοτροπίνες) που εκκρίνονται από την πρόσθια υπόφυση. Οι ωοθήκες που δεν διεγείρονται από γοναδοτροπίνες παραμένουν τελείως αδρανείς.

Κατά τη διάρκεια του καταμήνιου γενετήσιου κύκλου της γυναίκας οι FSH και LH παρουσιάζουν κυκλική αύξηση και ελάττωση της έκκρισής τους. Αυτές οι κυκλικές διακυμάνσεις προκαλούν με τη σειρά τους κυκλικές μεταβολές των ωοθηκών.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ- ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ (FSH)

Το πρώτο στάδιο ανάπτυξης του ωοθυλακίου είναι η αύξηση του μεγέθους του ωαρίου. Η αύξηση αυτή ακολουθείται από ανάπτυξη πρόσθετων στιβάδων κοκκωδών κυττάρων γύρω από κάθε ωάριο καθώς και αρκετών στιβάδων επιθηλιοειδών κυττάρων της θήκης του ωοθυλακίου, γύρω από τα κοκκώδη. Τα κοκκώδη κύτταρα προορίζονται για την έκκριση προγεστερόνης.

Κυστικά ωοθυλάκια: Στην αρχή κάθε μηνιαίου γενετήσιου κύκλου της γυναίκας, οι συγκεντρώσεις της FSH και LH αυξάνουν. Η αύξηση αυτή επιταχύνει την ανάπτυξη της θήκης και της κοκκώδους στιβάδας 20 περίπου ωοθυλακίων το μήνα. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν και ένα ωοθυλακικό υγρό που περιέχει μεγάλη ποσότητα οιστρογόνων. Η άθροιση του υγρού αυτού μέσα στα ωοθυλάκια οδηγεί στο σχηματισμό άντρου. Μετά τον σχηματισμό του άντρου τα κύτταρα της θήκης και της κοκκώδους στιβάδας πολλαπλασιάζονται και η έκκριση υγρού επιταχύνεται με αποτέλεσμα κάθε ωοθυλάκιο που αναπτύσσεται να εξελίσσεται σε κυστικό ωοθυλάκιο. Καθώς το κυστικό ωοθυλάκιο μεγεθύνεται, τα κύτταρα εξακολουθούν να

αναπτύσσονται στον ένα του πόλο. Μέσα σ' αυτό το άθροισμα κυττάρων βρίσκεται το ωάριο.

Ωορρηξία: Στη γυναίκα με κανονικό κύκλο 28 ημερών, η ωορρηξία γίνεται 14 μέρες μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας. Για την τελική ανάπτυξη του ωοθυλακίου και την ωορρηξία είναι αναγκαία η επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), χωρίς την οποία το ωοθυλάκιο δεν θα φτάσει στο στάδιο της ωορρηξίας, έστω και αν υπάρχουν μεγάλες ποσότητες FSH. Δύο περίπου μέρες πριν από την ωορρηξία, ο ρυθμός έκκρισης LH αυξάνει σημαντικά (6-10 φορές) και φτάνει στη μέγιστη ακμή του 18 ώρες πριν από την ωορρηξία. Ταυτόχρονα και η FSH σχεδόν διπλασιάζεται. Η συνεργική δράση των δύο ορμονών προκαλεί την εξαιρετικά απότομη διόγκωση του ωοθυλακίου που καταλήγει στην ωορρηξία.

Έκκριση του ωχρού σωματίου: Το ωχρό σωματίο είναι όργανο με έντονη εκκριτική λειτουργία και εκκρίνει μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης και οιστρογόνων. Όταν υπάρχει LH η ανάπτυξη του ωχρού σωματίου αυξάνεται, η έκκριση του γίνεται μεγαλύτερη και η ζωή του διαρκεί περισσότερο.

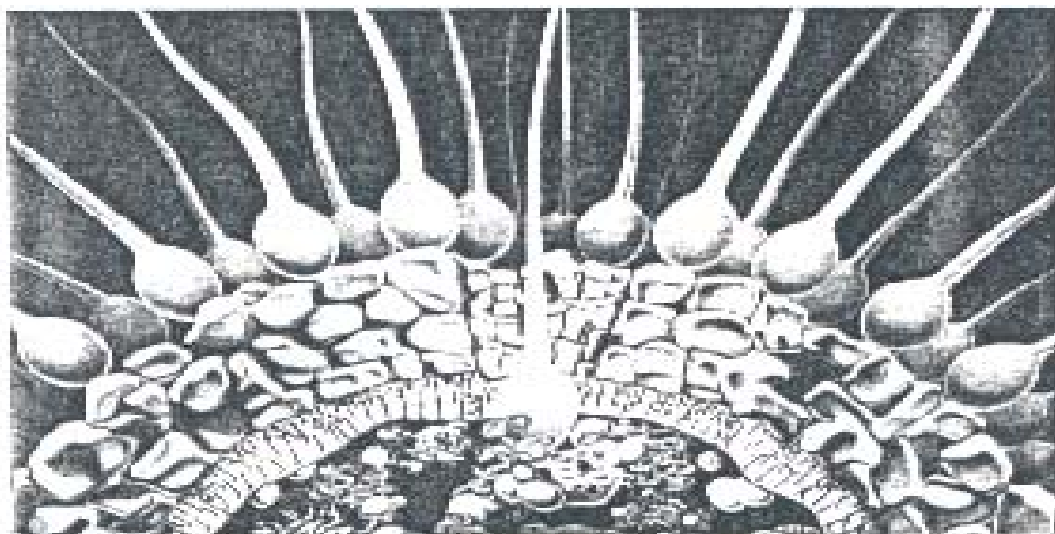
ΟΙ ΩΟΘΗΚΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ- ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ

Οι δύο κατηγορίες ωοθηκικών ορμονών είναι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα διεγείρουν κυρίως τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση συγκεκριμένων κυττάρων του οργανισμού και είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των περισσότερων από τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου. Η προγεστερόνη, αντίθετα, σχετίζεται σχεδόν αποκλειστικά με την τελική προετοιμασία της μήτρας για την εγκυμοσύνη και των μαστών για τη γαλουχία.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ: **1) Ωοθήκες.** Οι οιστρογόνες ορμόνες στις ωοθήκες έχουν άμεση τοπική επίδραση, γιατί συμβάλλουν στην ανάπτυξη και ωρίμανση των ωοθυλακίων και στη λειτουργία των ωχρών σωματίων. **2) Μήτρα.** Στη μήτρα οι οιστρογόνες ορμόνες προκαλούν υπερπλασία και υπερτροφία των αδένων του ενδομητρίου και αυξάνουν τον αριθμό των μιτωτικών διαιρέσεων. Αυτή η δράση έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του μήκους των αδένων και του πάχους του ενδομητρίου. **3) Σάλπιγγες.** Στις σάλπιγγες οι οιστρογόνες ορμόνες προκαλούν υπερτροφία και υπερπλασία του επιθηλίου των ενδοσαλπγγίων.

4) Μαστοί. Οι οιστρογόνες ορμόνες προκαλούν την ανάπτυξη όλων των στοιχείων των μαστών και μάλιστα των γαλακτοφόρων πόρων. Έμμεσα συνδέεται με τους μαστούς με την έκκριση της προλακτίνης. **5) Τράχηλος.** Οι οιστρογόνες ορμόνες αυξάνουν την έκκριση του επιθηλίου των κρυπών του ενδοτραχήλου σε βλέννα, που φτάνει στο μέγιστό της γύρω στη 12^η μέρα του ωθητικού κύκλου και της εξασφαλίζουν τους χαρακτήρες, που επιτρέπουν το πέρασμα των σπερματοζωαρίων μέσα από αυτή. **6) Δέρμα.** Τα οιστρογόνα αυξάνουν την αγγείωση του δέρματος περισσότερο απ' ότι συνήθως με αποτέλεσμα οι τομές του να αιμορραγούν πιο πολύ απ' όσο οι άνδρες. **7) Συκώτι.** Οι οιστρογόνες ορμόνες έχουν αναβολική δράση για το συκώτι και προκαλούν υπερτροφία και υπερπλασία του. Το συκώτι αντιδρά με τα αντιοιστρογόνα του. **8) Αίμα.** Στο αίμα επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και των παραγόντων της πήξης. **9) Σκελετός.** Τα οιστρογόνα αυξάνουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα. **10) Άλλες επιδράσεις.** Αυξάνουν την εκκριτική δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένου, προκαλούν πάχυνση της φλοιώδους ουσίας των επινεφριδίων και τέλος ίσως έχουν κάποια επίδραση στη σεξουαλικότητα των νεαρών και ηλικιωμένων γυναικών.

ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ: **1) Επίδραση στη μήτρα.** Η σημαντικότερη δράση της προγεστερόνης είναι η προαγωγή των εκκριτικών μεταβολών του ενδομητρίου και μ' αυτόν τον τρόπο, η προπαρασκευή της μήτρας για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. **2) Επίδραση στους ωαγωγούς.** Η προγεστερόνη προκαλεί εκκριτικές μεταβολές και στο βλεννογόνο των φαλλοπιανών πόρων. Τα εκκρίματα που παράγονται έχουν μεγάλη σημασία για τη θρέψη του γονιμοποιημένου ωαρίου που διαιρείται καθώς φέρεται κατά μήκος του ωαγωγού και πριν εμφυτευτεί στη μήτρα. **3) Επίδραση στους μαστούς.** Η προγεστερόνη υποβοηθεί την ανάπτυξη των λοβίων και των αδενοκυψελών των μαστών προκαλώντας υπερπλασία των αδενικών κυττάρων, αύξηση του μεγέθους τους και μετατροπή τους σε εκκριτικά. Ωστόσο η προγεστερόνη δεν προκαλεί έκκριση γάλακτος.



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Ο φυσιολογικός κύκλος είναι μία συνεχής ισορροπία ορμονών που εκκρίνονται σε τρία διαφορετικά επίπεδα, υποθάλαμο- υπόφυση- ωθήκες.

Η ορμόνη που εκκρίνεται στον υποθάλαμο λέγεται GnRH και αυτή με τη σειρά της επιδρά στην υπόφυση για να εκκρίνει τις δύο ορμόνες FSH την ορμόνη δηλαδή που είναι υπεύθυνη για την δημιουργία ωοθυλακίων και την LH υπεύθυνη για την ωρίμανση των ωοθυλακίων.

Σ' ένα φυσιολογικό κύκλο κάτω από την επίδραση των πιο πάνω ορμονών η ωθήκη παράγει και ωριμάζει ένα συνήθως ωοθυλάκιο. Το ωοθυλάκιο που είναι μία μικρή κύστη γεμάτη υγρό περιέχει το ωάριο.

Όταν το ωοθυλάκιο ωριμάσει, κάτω από την επίδραση της LH, σπάει και απελευθερώνει το ωάριο που ερχόμενο σε επαφή με το σπερματοζώαριο γονιμοποιείται. Οι πιθανότητες όμως γι' αυτήν την γονιμοποίηση, κάτω και από τις πιο φυσιολογικές συνθήκες είναι 1 στις 4, δηλαδή 25%, πράγμα ιδιαίτερα σημαντικό για την κατανόηση των πιθανοτήτων μιας εγκυμοσύνης.

Η οιστραδιόλη παράγεται από το ωοθυλάκιο στην ωοθήκη και αυξάνεται καθ' όσο αυτό μεγαλώνει σε διαστάσεις. Είναι η ορμόνη που προετοιμάζει το ενδομήτριο να έχει το κατάλληλο πάχος για να δεχτεί το έμβρυο.

Έτσι κατανοούμε γιατί κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης μετράμε συχνά το πάχος του ενδομητρίου και ορισμένες φορές τις τιμές της οιστραδιόλης στο αίμα.

Η δεύτερη ορμόνη, η προγεστερόνη είναι η ορμόνη που εκκρίνεται από το ωοθυλάκιο μετά τη ρήξη του, στη δεύτερη φάση δηλαδή του κύκλου και είναι υπεύθυνη να εμποδίσει το ενδομήτριο από την απόπτωση του, με απλά λόγια δηλαδή να δώσει περισσότερες πιθανότητες στο έμβρυο να γαντζωθεί μέσα στη μήτρα και να αναπτύξει τον πλακούντα.

Έτσι λοιπόν κατανοούμε πάλι γιατί κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, μετά την εμβρυομεταφορά, χορηγούμε φυσική προγεστερόνη. Παρόμοια επίδραση στο ενδομήτριο έχει και η hCG=ανθρώπινη χορειακή γοναδοτροπίνη που χορηγούμε ορισμένες φορές υπό μορφή ενέσεων μετά την εμβρυομεταφορά για την βοήθεια του ενδομητρίου.

Εφ' όσον λοιπόν κατανοήσαμε την ορμονική λειτουργία ενός φυσιολογικού κύκλου με απλά πλέον λόγια, γνωρίζουμε ότι στην γυναίκα πραγματοποιείται ωορρηξία μία φορά το μήνα. Έτσι ένα ωάριο εγκαταλείπει το ωοθυλάκιο από την ωοθήκη και εισέρχεται στην σάλπιγγα όπου ζει 24-36 ώρες.

Εάν σ' αυτή την χρονική στιγμή υπάρχει σεξουαλική επαφή τα σπερματοζωάρια θα έρθουν σε επαφή με το ωάριο κι ένα από αυτά θα εισχωρήσει στο ωάριο και θα γίνει η γονιμοποίηση. Έτσι λοιπόν η γονιμοποίηση θα γίνει στην σάλπιγγα και μετά από 2-3 ημέρες το έμβρυο θα 'κυλήσει' στην ενδομητρική κοιλότητα όπου θα ξεκινήσει η διαδικασία της εμφύτευσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ - ΑΝΔΡΙΚΗ

Η υπογονιμότητα είναι μία διαταραχή της υγείας, κατά την οποία ένα ζευγάρι που επιθυμεί να τεκνοποιήσει αδυνατεί να επιτύχει εγκυμοσύνη μετά από ένα έτος τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς προστασία ή αντισύλληψη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει υπολογίσει ότι η υπογονιμότητα προσβάλλει περίπου ένα στα έξι ζευγάρια που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία.

Τα ζευγάρια σήμερα είναι περισσότερο έτοιμα να παραδεχτούν ότι έχουν κάποιο πρόβλημα. Επειδή και οι άνδρες μπορεί να είναι εξίσου υπογόνιμοι με τις γυναίκες, σε πολλά κέντρα δεν ερευνούν τη γυναίκα εάν δεν εξεταστεί προηγουμένα ο σύζυγος. Στο 50% των περιπτώσεων το πρόβλημα αφορά τη γυναίκα, στο 35% τον άνδρα και στο υπόλοιπο 15% και τους δύο ή είναι περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας. Χρειάζεται να έχουμε υπ' όψη μας ότι ένα ζευγάρι είναι στείρο επειδή ο συνδυασμός της γονιμότητας και των δύο δεν είναι επαρκής για να φτάσουν στη σύλληψη. Η θεραπεία συνίσταται στην αύξηση της γονιμότητας του άνδρα, της γυναίκας ή και των δύο: συνεπώς, η στειρότητα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και από τους δύο συντρόφους σαν πρόβλημα και των δύο.

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση έχει επικεντρωθεί στο πρόβλημα της ανθρώπινης υπογονιμότητας. Μέχρι πρόσφατα, τα υπογόνιμα ζευγάρια θεωρούσαν ενδεχόμενα τους εαυτούς τους ανεπαρκείς και αποτυχημένους και πολλά από αυτά είχαν στιγματιστεί από τους γονείς, τους συγγενείς, τους φίλους και ένα μεγάλο μέρος της κοινωνίας, με αποτέλεσμα να αισθάνονται ενοχή.

Ο R. Winston στο Hammersmith Hospital του Λονδίνου στο βιβλίο του με τίτλο «Infertility a Sympathetic approach» έχει καταγράψει συναισθήματα αυτών που βρέθηκαν υπογόνιμοι. Διακατέχονται από δυσπιστία, απογοήτευση μέχρι και μελαγχολία, θλίψη και απελπισία.

2.1.α. ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η αιτία της γυναικείας υπογονιμότητας μπορεί να αφορά στις ωοθήκες, στις σάλπιγγες, στο ενδομήτριο ή στην τραχηλική βλέννη.

1)Απουσία ωοθυλακιορρηξίας. Όταν η υπογονιμότητα αφορά τη γυναίκα, στο 50% δεν υπάρχει ωοθυλακιορρηξία. Πάνω από το 90% αυτών των περιπτώσεων θεραπεύονται επιτυχώς με ορμόνες, γι' αυτό είναι χρήσιμο να περιγράψουμε τις ορμόνες αυτές μιας και χρησιμοποιούνται στα προγράμματα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Οι κυριότερες είναι η κιτρική κλομιφαίνη, η χοριακή γοναδοτρόπος (HCG), η ωοθυλακιοτρόπος (FSH), η ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή ορμόνη (HMG)και η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτρόπων (GnRH ή LHRH).

Η κιτρική κλομιφαίνη στην Ελλάδα είναι διαδεδομένη ως Clomiphen Citrate. Αν και δεν είναι στεροειδές, η φαινολικοί του δαχτύλιοι και οι παράπλευρες άλυστοι την κάνουν να συμπεριφέρεται ως αντί-οιστρογόνο. Έτσι η υπόφυση απατάται από τα χαμηλά επίπεδα των οιστρογόνων και απαντά απελευθερώνοντας FSH η οποία με τη σειρά της διεγείρει τις ωοθήκες.

Χοριακή γοναδοτρόπος ορμόνη (HCG). Είναι όμοια με την ωχρινοτρόπο (LH), και χορηγείται συνήθως μετά την κλομιφαίνη λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία.

Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). Γνωστή ως Metrodin και Urofolithrophin, χορηγείται σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα LH αλλά φυσιολογική FSH. Σκοπός της χορήγησης FSH είναι η ρύθμιση της αναλογίας σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή ορμόνη (HMG). Γνωστή με το εμπορικό όνομα Humegon. Περιέχει ακατέργαστο μείγμα με ίσες ποσότητες FSH και LH που χρησιμοποιείται σε γυναίκες, που η υπόφυση δεν παράγει επαρκή ποσότητα αυτών των ορμονών. Παραλαμβάνεται από τα ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών.

GnRH ή LHRH. Χρησιμοποιείται σε γυναίκες που έχουν ανεπαρκή διέγερση από τον υποθάλαμο. Επειδή η ορμόνη αυτή εκλύεται φυσιολογικά από τον υποθάλαμο κατά ώσεις, είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί μία μικρή αντλία, ώστε να μπορεί να χορηγείται μία ώση GnRH ενδοφλέβια κάθε 90 min. Η GnRH διεγείρει την υπόφυση για απελευθέρωση FSH και LH. Λόγω της δυσκολίας στη χορήγηση της GnRH ανακαλύφθηκαν τα GnRH ανάλογα που διακρίνονται σε αγωνιστές και ανταγωνιστές. Οι αγωνιστές, όταν χορηγούνται συνεχώς δημιουργούν εξαφάνιση των

υποδοχέων στην υπόφυση και καταστολή της έκκρισης FSH και LH με αποτέλεσμα πτώση των οιστρογόνων σε εμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

2) Βλάβη σαλπίνγων. Το 1/3 περίπου της γυναικείας υπογονιμότητας οφείλεται σε βλάβη ή καταστροφή των σαλπίνγων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η μία ή συνήθως και οι δύο σάλπιγγες είναι φραγμένες, και έτσι δεν μπορούν να περάσουν τα ωάρια, τα σπερματοζωάρια ή τα έμβρυα μεταξύ ωοθήκης και μήτρας. Σε άλλες περιπτώσεις υπάρχει μερική έμφραξη, καταστροφή του βλεννογόνου ή μυϊκού τοιχώματος ή συμφύσεις που ακινητοποιούν τις σάλπιγγες και τις καθιστούν ανίκανες να παραλάβουν το ωάριο.

Συνήθως, οι βλάβες των σαλπίνγων συμβαίνουν μετά από τοπικές φλεγμονές, που είναι αποτέλεσμα της σεξουαλικής απελευθέρωσης και της αύξησης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Είναι γεγονός ότι οι παθήσεις των σαλπίνγων είναι σπάνιες στις παρθένες, ενώ είναι περισσότερες συχνές σε γυναίκες με πολλούς συντρόφους, σε αντίθεση με αυτές που έχουν μόνο ένα σύντροφο.

Πριν από την εφαρμογή της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, η μόνη θεραπεία για τις φραγμένες σάλπιγγες ήταν η αφαίρεση του κωλύματος, με τη μέθοδο της μικροχειρουργικής. Τα ποσοστά επιτυχίας εξαρτώνταν από τη βαρύτητα της βλάβης και κυμαίνονταν από 25-40%. Γι' αυτές, που δεν μπόρεσαν να τεκνοποιήσουν μετά από μικροχειρουργική των σαλπίνγων, και γι' αυτές που δεν ήταν κατάλληλες για επέμβαση, η μόνη λύση ήταν το IVF.

Σε μια ανάλυση των πρώτων 500 γεννήσεων από τη μονάδα IVF του Bourn Hall, οι Steptoe και Edwards αναφέρουν ότι το 58% προέρχονταν από μητέρες με σαλπινγική πάθηση. Στις περιπτώσεις που υπάρχει μία τουλάχιστον σάλπιγγα διαβατή έχει ένδειξη η μέθοδος GIFT.

3) Ενδομητρίωση. Είναι η ανάπτυξη του ενδομητρίου εκτός της μήτρας κυρίως στις ωοθήκες και στους ιερομητριάιους συνδέσμους. Αποτελεί αιτία υπογονιμότητας στο 6% των ζευγαριών. Το έκτοπο ενδομήτριο απαντά στην επίδραση των ορμονών και αιμορραγεί με την έμμηνο ρύση. Δημιουργούνται νησίδια ενδομητρίου γεμάτα σε αίμα, τα οποία μπορούν να αντιμετωπισθούν χειρουργικά, με ηλεκτροκαυτηρίαση ή Laser, και με φαρμακευτική αγωγή. Ποσοστά επιτυχίας κύησης μέχρι 60%.

4)Τραχηλική βλέννη. Οι περιπτώσεις γυναικείας υπογονιμότητας που οφείλεται στην τραχηλική βλέννη αποτελούν το 5%.

Πώς θα πάρουμε το ιστορικό της γυναίκας, που πάσχει από στειρώση;

Η λήψη λεπτομερέστατου ιστορικού από τις άρρωστες με γυναικολογικές παθήσεις είναι απαραίτητη και δύσκολη. Απαραίτητη είναι, γιατί βοηθάει πολύ στη διάγνωση της πάθησης, και δύσκολη, γιατί οι πάσχουσες, πολλές φορές, παρεμβάλουν δυσχέρειες στη συγκέντρωση πληροφοριών, είτε από νευρική κατάσταση, που τις κατέχει, προκειμένου ειδικά για γυναικολογική εξέταση, είτε από ευσυγκινησία, είτε από φόβο για την ανακάλυψη σοβαρής πάθησης, είτε από τάση να εκθέτουν τα συμπτώματά τους εντυπωσιακά και με υπερβολικότητα, είτε γιατί αναφέρονται σε άχρηστες για το γιατρό λεπτομέρειες, που τις δίνουν διαστάσεις και δοκιμάζουν την υπομονή του.

Η λήψη γυναικολογικού ιστορικού απαιτεί υπομονή διακριτικότητα και γνώση της ψυχολογίας της άρρωστης. Σκόπιμο θα είναι να γίνεται μπροστά στο σύζυγο, στον πατέρα ή άλλο συγγενικό πρόσωπο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ξεχωριστή λήψη του ιστορικού θα μας βοηθήσει στη συλλογή πληροφοριών άγνωστων στο σύζυγο και στο περιβάλλον της άρρωστης.

Η εξέταση στο ζευγάρι, που δεν κάνει παιδιά, είναι απαραίτητη από τα πρώτα χρόνια του γάμου, για να ξέρει, πως θα προσαρμόσει τη ζωή του. Η αναμονή παιδιού μήνα με το μήνα, χωρίς επίσκεψη σε ειδικό γυναικολόγο, δεν επιτρέπεται.

Η εξέταση του στείρου ζευγαριού απαιτεί ειδική μεταχείριση. Σκόπιμη κρίνεται κάποτε η ξεχωριστή εξέτασή του, γιατί ένας από τους δύο ίσως απόκρυψε παθήσεις ή επεμβάσεις, που προηγήθηκαν του γάμου, ή γιατί θέλει να αναφερθεί σε προβλήματά του, που δεν είναι σε γνώση του συντρόφου του, γιατί πιστεύει, πως η έκθεσή τους θα διαταράξει την αρμονική συμβίωσή τους.

Από το ιστορικό μας ενδιαφέρουν:

1) Η ηλικία της γυναίκας, γιατί είναι γνωστό, πως αυτή παίζει σπουδαίο ρόλο στη σύλληψη. Μέχρι τα 25 χρόνια της, η γονιμότητά της φτάνει τα 90%. Από τα 26-30 το 80%. Από τα 31-35 το 70%. Από τα 36-40 το 40%. Από τα 41-45 το 20%. Από τα 45 και μετά η σύλληψη είναι σπάνια.

2) Τα χρόνια του έγγαμου βίου της με το σύζυγό της ή με άλλο πριν από αυτόν σύντροφό της, γιατί αν δεν πέρασε τουλάχιστον ένας χρόνος φυσιολογικής εμμηνορρυσίας και τακτικών φυσιολογικών συνουσιών, δεν μπορούμε να τη χαρακτηρίσουμε στείρα.

3) Η σεξουαλική της ζωή, δηλαδή ο τρόπος συνουσίας, η συχνότητά της, ο αυνανισμός, η δυσπαρευνία, η ψυχρότητα, οι ομοφυλοφιλικές της διαθέσεις κ.λπ..

4) Το επάγγελμά της, γιατί στην πράξη διαπιστώνεται, πως αυτές, που εργάζονται πνευματικά, οι πολυάσχολες, αυτές που ταξιδεύουν συχνά, αυτές που εργάζονται σε ακτινολογικά εργαστήρια και σε εργοστάσια που χρησιμοποιούν τοξικά προϊόντα, πάσχουν συχνότερα από στειρώση.

5) Το ατομικό της αναμνηστικό, γιατί διάφορες παθήσεις, όπως η φυματίωση, οι δυσλειτουργίες των ενδοκρινών αδένων της, οι λοιμώδεις παθήσεις, οι εγχειρήσεις, που προηγήθηκαν και μάλιστα στην περιοχή του γεννητικού της συστήματος, κ.λπ., έχουν επίδραση πάνω στη γονιμότητα της γυναίκας. Επίσης, η χρησιμοποίηση αντισυλληπτικών δισκίων πρέπει να διερευνηθεί, γιατί, όταν αυτή έλαβε χώρα για μεγάλο χρονικό διάστημα, θα απαιτηθεί κάποτε αρκετός καιρός για την επάνοδο της γονιμότητας, που διαταράχθηκε.

6) Το μαιευτικό της αναμνηστικό, γιατί είναι ενδεχόμενο προηγούμενες κυήσεις ή μαιευτικές επεμβάσεις να προκάλεσαν τέτοιες επιπλοκές, που δεν επιτρέπουν νέα σύλληψη (απόξεση μήτρας, εμπύρετες λοχειές κ.λπ.).

7) Η εμμηνορρυσία της ως προς το χρόνο επέλευσής της, τη διάρκειά της και την ποσότητά της.

Ο συνηθισμένος εργαστηριακός έλεγχος της γυναίκας, που πάσχει από στειρώση:

Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι ανάλογος της ύποπτης αιτίας, που προκάλεσε τη στειρώση. Έτσι,

6) Αν αφορά τις ωοθήκες, καταφεύγουμε στον έλεγχο τους με την υπερηχογραφία και τη λαπαροσκοπία, στον έλεγχο της εκκριτικής τους δραστηριότητας (προσδιορισμό οιστρογόνων ορμονών, προγεστερόνης) και στον έλεγχο της ωοθυλακιορρηξίας.

7) Αν αφορά στις σάλπιγγες, καταφεύγουμε στην υστεροσαλπιγγογραφία.

8) Αν στη μήτρα, καταφεύγουμε στην υστεροσαλπιγγογραφία και στον ιστολογικό έλεγχο των ξεσμάτων του ενδομητρίου.

9) Αν στον τράχηλο, καταφεύγουμε στην υστεροσαλπιγγογραφία, στον έλεγχο της τραχηλικής βλέννας και στον έλεγχο της σχέσης της βλέννας με τα σπερματοζωάρια.

10) Τέλος, αν τα αίτια αφορούν στον κόλπο, καταφεύγουμε στον έλεγχο του εκκρίματός του και στον προσδιορισμό του PH.

2.1.β. ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΑΙΤΙΑ

Η ανδρική γονιμότητα εξαρτάται κατά μεγάλο μέρος από τον αριθμό και τα χαρακτηριστικά των σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό. Εάν δεν υπάρχουν καθόλου ή είναι νεκρά ή παραμορφωμένα, τότε η στειρότητα είναι απόλυτη. Εάν αντίθετα τα σπερματοζωάρια είναι λιγότερα από το κανονικά, μιλάμε για υπογονιμότητα.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η στειρότητα εντοπίζεται στο πρόβλημα των όρχεων που εμποδίζει τη φυσιολογική παραγωγή των σπερματοζωαρίων (σπερματογένεση).

Συγγενή ελαττώματα των όρχεων.

Το πιο σύνηθες είναι η κρυπορχία, δηλαδή η ελλιπής κάθοδος του ενός ή και των δύο όρχεων προς το όσχεο: εάν το πρόβλημα δεν λυθεί σε μικρή ηλικία, τότε οι όρχεις θα έχουν ατροφήσει.

Η κισσοκήλη

Μία από τις πιο συχνές αιτίες της στειρότητας είναι η κισσοκήλη, η κισσοειδής δηλαδή μορφή των φλεβών του όσχεου : η θερμοκρασία των όρχεων ανεβαίνει υπερβολικά και επηρεάζει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Λειτουργικά προβλήματα των όρχεων

Μπορεί να δημιουργηθούν με το πέρασμα των χρόνων σε συνδυασμό με υπερβολικό κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ, εξάρτηση από ναρκωτικά, λήψη

φαρμάκων, παρατεταμένη έκθεση σε ακτινοβολία ή άλλες θερμοκρασίες (εργαζόμενοι σε υψικάμινους, φούρνους κ.λ.π.).

Φραγμός ή αλλοιώσεις στους αγωγούς του σπέρματος

Μία άλλη αιτία που συνιστάται όλο και πιο συχνά συνδέεται με τοπικές μολύνσεις που δύσκολα διαγιγνώσκονται επειδή δεν δίνουν συμπτώματα. Δεν πρόκειται μόνο για τα συνηθισμένα αφροδίσια νοσήματα όπως η βλεννόρροια και η σύφιλη, αλλά επίσης και για πολύ συνηθισμένες βακτηριδιακές μολύνσεις (μυκόπλασμα, γλαμύδια κ.λ.π.), που στις πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη ή αλλοιώσεις στους σπερματικούς πόρους, ενώ στις πιο ελαφριές μειώνουν την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Μεταβολή στην παραγωγή των ορμονών

Η παραγωγή των σπερματοζωαρίων δεν μπορεί να γίνει φυσιολογικά εάν δεν υπάρχει μια φυσιολογική παραγωγή ορμονών από την πλευρά των όρχεων, της υπόφυσης και του υποθαλάμου.

Και στον άνδρα επίσης, οι συναισθηματικοί παράγοντες και το stress μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα επεμβαίνοντας στην παραγωγή των ορμονών.

Πως θα εξετάσουμε κλινικά τον άνδρα στον έλεγχο στειρώσης:

Η κλινική εξέταση του άνδρα περιλαμβάνει τη λήψη του ιστορικού, την επισκόπηση και την ψηλάφηση.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

1) Η ηλικία του άνδρα, γιατί μετά τα 40 χρόνια του η γονιμότητα του πέφτει, χωρίς να υποχωρεί, ως τα γεράματά του.

2) Το επάγγελμά του, γιατί υπάρχουν τέτοια, όπως αυτά, που τον εκθέτουν σε περιβάλλον, που θερμαίνεται πολύ (οδηγοί αυτοκινήτων, εργάτες εργοστασίων με υψηλή θερμοκρασία, θερμαστές κλπ) ή στην επίδραση ορισμένων προϊόντων (μόλυβδος, ψευδάργυρος, ανιλίνη, στυλβοιστρόλη) ή στην επίδραση τοξικών ουσιών (κάδμιο, νιτροφουράνια) ή στην επίδραση ακτινοβολιών, που βλάπτουν τη σπερματογένεση.

3) Οι παθήσεις, που πέρασε από το ουροποιητικό και γεννητικό σύστημα (κρυπορχία, αφροδίσια νοσήματα κλπ.) και σε ποια ηλικία θεραπεύτηκαν αυτές. Περισσότερο μας ενδιαφέρουν οι παθήσεις του τελευταίου εξαμήνου.

4) Οι παθήσεις των ενδοκρινών αδένων (διαβήτης, θυρεοειδοπάθειες, επινεφριδοπάθειες).

5) Οι λοιμώδεις παθήσεις (παρωτίτιδα, φυματίωση, ελονοσία κ.λ.π)

6) Οι προηγηθείσες εγχειρήσεις στην περιοχή του γεννητικού συστήματος και του βουβωνικού πόρου.

7) Η σεξουαλική ζωή, δηλαδή η πραγματοποίηση φυσιολογικής συνουσίας, η συχνότητα των συνουσιών, η πρόωρη εκπερμάτιση κ.λ.π.

8) Η χρήση οινοπνεύματος, καπνίσματος και ναρκωτικών. Επίσης, η λήψη φαρμάκων κατά το τελευταίο τρίμηνο.

ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ. Με αυτή θα εκτιμηθεί:

1) Η σωματική διάπλαση, γιατί από αυτή μπορεί να οδηγηθούμε στη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων και συνδρόμων, που ευθύνονται για την ελαττωμένη γονιμότητα του άνδρα. Π.χ. όταν το άνοιγμα των χεριών είναι σε μήκος μεγαλύτερο από 5 εκ. απ' ότι το ύψος ή το ύψος μέχρι την ηβική σύμφυση είναι μεγαλύτερο από 5 εκ. απ' ότι το μήκος του υπόλοιπου σώματος, τότε θα κατατάξουμε τον άνδρα στον ευνουχοειδή τύπο.

2) Η κατανομή της τριχοφυΐας του.

3) Η ύπαρξη γυναικομαστίας, δηλαδή η αύξηση του μαστικού αδένα και όχι η αύξηση λίπους στο μαστό, ή το μεγάλωμά του από ύπαρξη όγκου.

4) Η ποιότητα της φωνής του

5) Η εκτίμηση του μεγέθους του πέους και των όρχεων. Πτώση του όρχη είναι ενδεικτικό ύπαρξης κισσοκήλης.

6) Η ύπαρξη φίμωσης, υποσπαδίας, βαλανοποστίτιδας, ραγάδων, αιμορροΐδων, υδροκήλης, κισσοκήλης, βουβωνοκήλης κ.λ.π.

ΨΗΛΑΦΗΣΗ

Η ψηλάφηση του γεννητικού συστήματος του άνδρα πρέπει να γίνεται σε όρθια θέση και σε θερμό περιβάλλον και με θερμά χέρια γιατί το ψύχος προκαλεί σύσπαση του δαρτού χιτώνα και του κρεμαστήρα μυός και κάνει την ψηλάφηση δύσκολη.

Η ψηλάφηση αφορά στα παρακάτω όργανα:

- 1) Πέος, για την καλύτερη εκτίμηση του μεγέθους του και την επισκόπησή του.
- 2) Όρχεις, για την εκτίμηση του μεγέθους τους και της σύστασής τους.
- 3) Επιδιδυμίδες, για τον έλεγχο διόγκωσης σ' αυτές ή για την ανεύρεση ευαίσθητου σημείου τους. Η ψηλάφηση αφορά στην κεφαλή, στο σώμα και στην ουρά τους.
- 4) Σπερματικό τόνο, σε όρθια θέση, για την ανεύρεση κισσοκήλης. Για τον καλύτερο έλεγχό του τραβάμε τους όρχεις λίγο παρακάτω. Αν δεν είμαστε βέβαιοι για την διάγνωση κισσοκήλης, εκτελούμε τη δοκιμασία Vaslava, που με αυτή επιφανοποιούνται και μπορούν να ψηλαφηθούν μικρές και μέτριες κισσοκήλες. Η εκτέλεσή της προτιμάται σε παχύσαρκα άτομα ή σε άτομα με παχύς σπερματικούς τόνους και στηρίζεται στην αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και στη στιγμιαία παρεμπόδιση της φλεβικής κυκλοφορίας στην κάτω κοίλη φλέβα. Κατά την εξέταση πιέζονται ελαφρά οι φλέβες του σπερματικού τόνου πάνω από τον όρχη προς το έξω βουβωνικό στόμιο, οπότε ο εξεταστής αισθάνεται στο σημείο αυτό παλμό.
- 5) Προστάτη, για την εκτίμηση του μεγέθους, της σύστασης και της ευαισθησίας του. Η εξέταση γίνεται σε γοναταγκωνιαία θέση ή σε πλάγια θέση με κάμψη των γονάτων προς τον θώρακα.
- 6) Σπερματοδόχων κύστεων, που βρίσκονται στα πλάγια του προστάτη και που φυσιολογικά είναι αψηλάφητες. Η ψηλάφησή τους δεν είναι εύκολη από τον πρωκτό, γιατί βρίσκονται ψηλά και γιατί στη σύστασή τους μοιάζουν με τη σύσταση της ουροδόχου κύστης.
- 7) Μάλαξη της ουρήθρας, για την έξοδο σταγόνας εκκρίματός της, που την εξετάζουμε μικροσκοπικά για την διάγνωση υπάρχουσας φλεγμονής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)

3.1.α. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρόοδος που σημειώθηκε στη διάρκεια των τελευταίων είκοσι ετών στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ουσιαστικά στηρίζεται στις γνώσεις που είχαν αποκτηθεί στις αρχές του αιώνα.

Η κατανόηση των περίπλοκων βιολογικών μηχανισμών συνέβαλλε στο να σημειωθεί σημαντική πρόοδος στους τομείς της ενδοκρινολογίας και της εμβρυολογίας του ανθρώπου, έτσι ώστε μια αξιόλογη τεχνογνωσία να είναι σήμερα στη διάθεση των ζευγαριών που έχουν ανάγκη βοήθειας για να επιτύχουν σύλληψη.

Οι αρχικές παρατηρήσεις της ερευνητικής ομάδας του Pincus είχαν καταλυτική επίδραση για τις εξελίξεις που επακολούθησαν. (Pincus & Saunders, 1939). Ήταν οι πρώτες που αναφέρονται στον τρόπο ωρίμανσης και στη γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro*, αρχικά σε πειραματόζωα και αργότερα στον άνθρωπο.

Η σχεδόν ταυτόσημη χρονικά ωρίμανση των ωαρίων τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* επιβεβαιώθηκε αργότερα. (Edwards 1965, Jagiello et al, 1968).

Παράλληλα η καλύτερη κατανόηση του ρόλου της υπόφυσης και των γοναδοτροπινών στη φυσιολογία της αναπαραγωγής, οδήγησε στη χρήση υποφυσιακών εκχυλισμάτων ή άλλων βιολογικών ουσιών για τη διέγερση των ωοθηκών, σε συνδυασμό με την αποσαφήνιση των ιδιοτήτων της χορειακής γοναδοτροπίνης (HCG) στην πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας. Τέτοιου είδους υποφυσιακά εκχυλίσματα χρησιμοποιήθηκαν κατ' αρχήν μόνο σε γυναίκες, με ολιγο- ή αμηνόρροια. Για τον ίδιο σκοπό άρχισε να διατίθεται στη δεκαετία του 1960 η κεκαθαυμένη HMG (Ανθρώπινη Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη) σε συνδυασμό με hCG. (Lunenfeld, 1969).

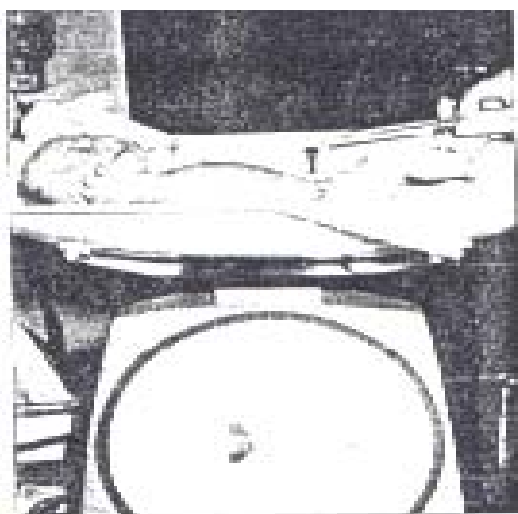
Η κατασκευή λεπτών εργαλείων που μπορούν να διέρχονται από μικρές τομές (οπές) του κοιλιακού τοιχώματος έδωσαν παράλληλα τη δυνατότητα ευρέων ενδοκοιλιακών χειρουργικών χειρισμών και άλλων σχετικών επεμβάσεων, που παλαιότερα απαιτούσαν λαπαροτομία. (Palmer, 1964, Steptoe, 1971). Με τη βοήθεια ειδικών συσκευών αναρρόφησης των πολλαπλών ωοθυλακίων που προκύπτουν απ' τη χορήγηση HMG και hCG κατέστη δυνατή η λήψη των ωαρίων (ωοληψία) σε αριθμό συχνά διψήφιο.

Στη δεκαετία του 1960 διαπιστώθηκε ότι τα ωάρια hamster μπορούν να γονιμοποιηθούν επιτυχώς με σπερματοζώαρια που είχαν απομονωθεί απ' την επιδιδυμίδα, χωρίς να έχουν προσμηχθεί με το σπερματικό υγρό. (Yanagimaghi & Chang 1964). Αυτό ενθάρρυνε τη χρησιμοποίηση εκλυθέντων σπερματοζωαρίων, μετά από χαμηλή φυγοκέντρηση και τα οποία είχαν παραληφθεί μετά από εκσπερμάτωση. Με τον τρόπο αυτό και με τη βοήθεια απλών θρεπτικών υλικών επιτεύχθηκαν πριν από το 1970 υψηλά ποσοστά γονιμοποίησης. (Edwards et al, 1969). Άνοιξε έτσι ο δρόμος για την παρακολούθηση της ανάπτυξης των εμβρύων in vitro.

Η ωοληψία και η in vitro καλλιέργεια εμβρύων άρχισε να γίνεται πλέον καθημερινή πράξη. Προ-ωοθυλακιορρηκτικά ωάρια και εκπλυθέντα σπερματοζώαρια μεταφέρονταν σε φυσιολογικό ορό που εμπεριείχε πυρρυνικό οξύ, μικρές ποσότητες ορού ή λευκωματίνης και αντιβιοτικά. Μετά από 24 ώρες περίπου τα ωάρια στη φάση του προπυρήνα πλέον, μεταφέρονταν σε πλουσιότερο θρεπτικό υλικό με 10-15% γυναικείο ή βόειο ορό, ή με πρωτεΐνες όπως η λευκωματίνη. Τέτοιο θρεπτικό υλικό ήταν ικανό να συντηρήσει τα έμβρυα στην ανάπτυξή τους για τέσσερις ή πέντε μέρες. Το μεγαλύτερο μέρος της προεμφυτευτικής φάσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης επιτεύχθηκε σε in vitro συνθήκες, δηλαδή η γονιμοποίηση και η διαίρεση του ωαρίου μέχρι το στάδιο του βλαστιδίου. (Steptoe et al, 1971). Με την επιτυχία αυτή κατέστη δυνατή η μελέτη των πυρήνων και των χρωμοσωμάτων σε εξελισσόμενα έμβρυα, στις πολύ αρχικές φάσεις.

Η πολύχρονη και επίμονη ερευνητική προσπάθεια των Robert Edwards και Patrick Steptoe αναμφίβολα υπήρξε καθοριστική για την καθιέρωση της μεθόδου της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Το 1978 τελικά οι προσπάθειές τους στέφθηκαν από μια καταπληκτική επιτυχία: τη γέννηση της Louise Brown, του πρώτου παιδιού στον

κόσμο μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά, του πρώτου «test-tube baby», όπως έμεινε κοινά γνωστό. Σταθμός αναμφίβολα υπήρξε η εισαγωγή της λαπαροσκόπησης εκ μέρους του Steptoe, που αποτέλεσε θεμέλιο λίθο στη σύγχρονη αντιμετώπιση της γυναικείας ή και ανδρικής στειρότητας.



Η εφαρμογή των υπερήχων για τη λήψη ωαρίων, κατ' αρχήν διακυστικά με διακοιλιακή ή διουριθρική προσπέλαση (Lenz & Lawritzen, 1982, Parsons et al, 1987) και αργότερα διακολπικά (Feichtinger & Kemeter, 1986), έδωσε μια νέα ώθηση στην εφαρμογή της μεθόδου, καθιστώντας πλέον περιττή τη λαπαροσκόπηση και τη γενική νάρκωση, επιτρέποντας έτσι την εφαρμογή της χωρίς την ανάγκη για εισαγωγή της ασθενούς. Η ιδέα της κατάψυξης ανθρώπινων εμβρύων σε υγρό άζωτο και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες που είχε συλληφθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 οδήγησε στην πρώτη κλινική κύηση το 1982, από την ομάδα του βιολόγου Alan Trounson που όμως κατέληξε σε αποβολή (Trounson & Mohr 1983) ο Zeilmaker (1984) θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος που λίγους μήνες αργότερα πέτυχε τη γέννηση του βιώσιμου παιδιού.

Μεταξύ των διαφόρων εναλλακτικών μεθόδων της κλασικής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είναι η ενδομήτρια (Craft et al, 1982) και η ενδοπεριτοναϊκή (Mason et al, 1987) μεταφορά γαμετών, κυρίως όμως η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών

(GIFT), ή ζυγωτού/ών (ZIFT) με λαπαροσκοπική (Asch et al, 1986, Trafettas et al, 1989) ή διακολπική προσπέλαση (Janssen & Anderson, 1987).

Η εφαρμογή ειδικών μικροχειρισμών στους γαμέτες, όπως η διάτρηση, λέπτυνση, ρήξη ή διατομή της διαφανούς ζώνης, με σκοπό τη διευκόλυνση της εισόδου των σπερματοζωαρίων, η τοποθέτησή τους κάτω απ' τη διαφανή ζώνη και ιδίτερα η κατ' ευθείαν ένεση σπερματοζωαρίων στο ωόπλασμα (ICSI), δημιουργεί ελπίδες για κάποια δικαίωση στις προσδοκίες άτεκνων ζευγαριών. (Edwards & Handyside, 1990, Palermo et al, 1992, Van Steirteghem et al, 1993).

Η χρησιμοποίηση των τεχνικών της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης για τη διαπίστωση του φύλλου του εμβρύου στην προσπάθεια περιορισμού φυλοσύνδετων νοσημάτων, κληρονομικά μεταδιδόμενων. Περισσότερα από 200 τέτοια νοσήματα είναι γνωστό ότι προσβάλλουν, χαρακτηριστικά και μόνο τα άρρενα. Η διαδικασία αποκλεισμού τέτοιου γενετικού σφάλματος, στη δεύτερη ή τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, δεν παρεμποδίζει την ασφαλή μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα, μέσα στα συνήθη χρονικά πλαίσια. (Handyside, 1992, Gosden & West, 1993).

Παρά τις υφιστάμενες δυσχέρειες και επιφυλάξεις, η προεμφυτευτική διάγνωση παρέχει ουσιαστικές προοπτικές για τον περιορισμό της γέννησης των παιδιών με κληρονομικά μεταδιδόμενες παθήσεις.

Οι συνεχιζόμενες ιατρικές δυσχέρειες και τα χαμηλά ποσοστά επιτυχίας, τουλάχιστον για τελειόμηνες κυήσεις που στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση γενικά δεν υπερβαίνουν το 20%, δεν πρέπει να επισκιάσουν τη σημασία των μεθόδων αυτών αναπαραγωγής, πάντοτε βέβαια μέσα στα πλαίσια του ιατρικά επιτρεπτού και της γενικότερης κοινωνική αποδοχής. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αρκετές δεκάδες χιλιάδες παιδιών δεν θα είχαν γεννηθεί χωρίς την Εξωσωματική Γονιμοποίηση και χωρίς τη σφοδρή επιθυμία των γονέων τους για τεκνοποιία.

Η πρόοδος που σημειώθηκε στη διάρκεια των τελευταίων είκοσι ετών στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ουσιαστικά στηρίζεται στις γνώσεις που είχαν αποκτηθεί στις αρχές του αιώνα.

Η κατανόηση των περίπλοκων βιολογικών μηχανισμών συνέβαλλε στο να σημειωθεί σημαντική πρόοδος στους τομείς της ενδοκρινολογίας και της εμβρυολογίας του ανθρώπου, έτσι ώστε μια αξιόλογη τεχνογνωσία να είναι σήμερα στη διάθεση των ζευγαριών που έχουν ανάγκη βοήθειας για να επιτύχουν σύλληψη.

Οι αρχικές παρατηρήσεις της ερευνητικής ομάδας του Pincus είχαν καταλυτική επίδραση για τις εξελίξεις που επακολούθησαν. (Pincus & Saunders,

1939). Ήταν οι πρώτες που αναφέρονται στον τρόπο ωρίμανσης και στη γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro*, αρχικά σε πειραματόζωα και αργότερα στον άνθρωπο.

Η σχεδόν ταυτόσημη χρονικά ωρίμανση των ωαρίων τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* επιβεβαιώθηκε αργότερα. (Edwards 1965, Jagiello et al, 1968).

Παράλληλα η καλύτερη κατανόηση του ρόλου της υπόφυσης και των γοναδοτροπινών στη φυσιολογία της αναπαραγωγής, οδήγησε στη χρήση υποφυσιακών εκχυλισμάτων ή άλλων βιολογικών ουσιών για τη διέγερση των ωοθηκών, σε συνδυασμό με την αποσαφήνιση των ιδιοτήτων της χορειακής γοναδοτροπίνης (HCG) στην πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας. Τέτοιου είδους υποφυσιακά εκχυλίσματα χρησιμοποιήθηκαν κατ' αρχήν μόνο σε γυναίκες, με ολίγο-ή αμηνόρροια. Για τον ίδιο σκοπό άρχισε να διατίθεται στη δεκαετία του 1960 η κεκαθαρμένη HMG (Ανθρώπινη Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη) σε συνδυασμό με hCG. (Lunenfeld, 1969).

Η κατασκευή λεπτών εργαλείων που μπορούν να διέρχονται από μικρές τομές (οπές) του κοιλιακού τοιχώματος έδωσαν παράλληλα τη δυνατότητα ευρέων ενδοκοιλιακών χειρουργικών χειρισμών και άλλων σχετικών επεμβάσεων, που παλαιότερα απαιτούσαν λαπαροτομία. (Palmer, 1964, Steptoe, 1971). Με τη βοήθεια ειδικών συσκευών αναρρόφησης των πολλαπλών ωοθυλακίων που προκύπτουν απ' τη χορήγηση HMG και hCG κατέστη δυνατή η λήψη των ωαρίων (ωοληψία) σε αριθμό συχνά διψήφιο.

Στη δεκαετία του 1960 διαπιστώθηκε ότι τα ωάρια hamster μπορούν να γονιμοποιηθούν επιτυχώς με σπερματοζωάρια που είχαν απομονωθεί απ' την επιδιδυμίδα, χωρίς να έχουν προσμηχθεί με το σπερματικό υγρό. (Yanagimaghi & Chang 1964). Αυτό ενθάρρυνε τη χρησιμοποίηση εκλυθέντων σπερματοζωαρίων, μετά από χαμηλή φυγοκέντρωση και τα οποία είχαν παραληφθεί μετά από εκσπερμάτωση. Με τον τρόπο αυτό και με τη βοήθεια απλών θρεπτικών υλικών επιτεύχθηκαν πριν από το 1970 υψηλά ποσοστά γονιμοποίησης. (Edwards et al, 1969). Άνοιξε έτσι ο δρόμος για την παρακολούθηση της ανάπτυξης των εμβρύων *in vitro*.

Η ωοληψία και η *in vitro* καλλιέργεια εμβρύων άρχισε να γίνεται πλέον καθημερινή πράξη. Προ-ωοθυλακιορρηκτικά ωάρια και εκπλυθέντα σπερματοζωάρια μεταφέρονταν σε φυσιολογικό ορό που εμπεριείχε πυρουβικό οξύ, μικρές ποσότητες ορού ή λευκωματίνης και αντιβιοτικά. Μετά από 24 ώρες περίπου τα ωάρια στη φάση

του προπυρήνα πλέον, μεταφέρονταν σε πλουσιότερο θρεπτικό υλικό με 10-15% γυναικείο ή βόειο ορό, ή με πρωτεΐνες όπως η λευκωματίνη. Τέτοιο θρεπτικό υλικό ήταν ικανό να συντηρήσει τα έμβρυα στην ανάπτυξή τους για τέσσερις ή πέντε μέρες. Το μεγαλύτερο μέρος της προεμφυτευτικής φάσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης επιτεύχθηκε σε *in vitro* συνθήκες, δηλαδή η γονιμοποίηση και η διαίρεση του ωαρίου μέχρι το στάδιο του βλαστιδίου. (Stephoe et al, 1971). Με την επιτυχία αυτή κατέστη δυνατή η μελέτη των πυρήνων και των χρωμοσωμάτων σε εξελισσόμενα έμβρυα, στις πολύ αρχικές φάσεις.

Η πολύχρονη και επίμονη ερευνητική προσπάθεια των Robert Edwards και Patrick Steptoe αναμφίβολα υπήρξε καθοριστική για την καθιέρωση της μεθόδου της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Το 1978 τελικά οι προσπάθειές τους στέφθηκαν από μια καταπληκτική επιτυχία: τη γέννηση της Louise Brown, του πρώτου παιδιού στον κόσμο μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά, του πρώτου «test-tube baby», όπως έμεινε κοινά γνωστό. Σταθμός αναμφίβολα υπήρξε η εισαγωγή της λαπαροσκόπησης εκ μέρους του Steptoe, που αποτέλεσε θεμέλιο λίθο στη σύγχρονη αντιμετώπιση της γυναικείας ή και ανδρικής στειρότητας.

Η εφαρμογή των υπερήχων για τη λήψη ωαρίων, κατ' αρχήν διακυστικά με διακοιλιακή ή διουριθρική προσπέλαση (Lenz & Lawritzen, 1982, Parsons et al, 1987) και αργότερα διακολπικά (Feichtinger & Kemeter, 1986), έδωσε μια νέα ώθηση στην εφαρμογή της μεθόδου, καθιστώντας πλέον περιττή τη λαπαροσκόπηση και τη γενική νάρκωση, επιτρέποντας έτσι την εφαρμογή της χωρίς την ανάγκη για εισαγωγή της ασθενούς. Η ιδέα της κατάψυξης ανθρώπινων εμβρύων σε υγρό άζωτο και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες που είχε συλληφθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 οδήγησε στην πρώτη κλινική κύηση το 1982, από την ομάδα του βιολόγου Alan Trounson που όμως κατέληξε σε αποβολή (Trounson & Mohr 1983) ο Zeilmaker (1984) θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος που λίγους μήνες αργότερα πέτυχε τη γέννηση του βιώσιμου παιδιού.

Μεταξύ των διαφόρων εναλλακτικών μεθόδων της κλασικής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είναι η ενδομήτρια (Craft et al, 1982) και η ενδοπεριτοναϊκή (Mason et al, 1987) μεταφορά γαμετών, κυρίως όμως η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT), ή ζυγωτού/ ών (ZIFT) με λαπαροσκοπική (Asch et al, 1986, Trafettas et al, 1989) ή διακολπική προσπέλαση (Janssen & Anderson, 1987).

Η εφαρμογή ειδικών μικροχειρισμών στους γαμέτες, όπως η διάτρηση, λέπτυνση, ρήξη ή διατομή της διαφανούς ζώνης, με σκοπό τη διευκόλυνση της

εισόδου των σπερματοζωαρίων, η τοποθέτησή των κάτω απ' τη διαφανή ζώνη και ιδιέτερα η κατ' ευθείαν ένεση σπερματοζωαρίων στο ωόπλασμα (ICSI), δημιουργεί ελπίδες για κάποια δικαίωση στις προσδοκίες άτεκνων ζευγαριών.(Edwards & Handyside, 1990, Palermo et al, 1992, Van Steirteghem et al, 1993).

Η χρησιμοποίηση των τεχνικών της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης για τη διαπίστωση του φύλλου του εμβρύου στην προσπάθεια περιορισμού φυλοσύνδετων νοσημάτων, κληρονομικά μεταδιδόμενων. Περισσότερα από 200 τέτοια νοσήματα είναι γνωστό ότι προσβάλλουν, χαρακτηριστικά και μόνο τα άρρενα. Η διαδικασία αποκλεισμού τέτοιου γενετικού σφάλματος, στη δεύτερη ή τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, δεν παρεμποδίζει την ασφαλή μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα, μέσα στα συνήθη χρονικά πλαίσια. (Handyside, 1992, Gosden & West, 1993).

Παρά τις υφιστάμενες δυσχέρειες και επιφυλάξεις, η προεμφυτευτική διάγνωση παρέχει ουσιαστικές προοπτικές για τον περιορισμό της γέννησης των παιδιών με κληρονομικά μεταδιδόμενες παθήσεις.

Οι συνεχιζόμενες ιατρικές δυσχέρειες και τα χαμηλά ποσοστά επιτυχίας, τουλάχιστον για τελειόμηνες κυήσεις που στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση γενικά δεν υπερβαίνουν το 20%, δεν πρέπει να επισκιάσουν τη σημασία των μεθόδων αυτών αναπαραγωγής, πάντοτε βέβαια μέσα στα πλαίσια του ιατρικά επιτρεπτού και της γενικότερης κοινωνική αποδοχής. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αρκετές δεκάδες χιλιάδες παιδιών δεν θα είχαν γεννηθεί χωρίς την Εξωσωματική Γονιμοποίηση και χωρίς τη σφοδρή επιθυμία των γονέων τους για τεκνοποιία.

3.1.β. 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.

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 Brown 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.

3.2.α. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF) είναι μία μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπου το ωάριο της γυναίκας, γονιμοποιείται με το σπερματοζώαριο στο εργαστήριο και όχι στις σάλπιγγες, που είναι και ο φυσιολογικός χώρος όπου γίνεται η γονιμοποίηση.

3.2.β. 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 παράκαμψή τους στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Οι ενδείξεις όμως με τη πάροδο του χρόνου

επεκτάθηκαν σε μία ποικιλία άλλων περιπτώσεων στειρότητας και υπογονιμότητας, περιλαμβάνοντας και ασθενείς με υγιείς και διαβατές σάλπιγγες.

Γενικότερα το σύνολο των τεχνικών που εφαρμόζονται με σκοπό την επίτευξη εγκυμοσύνης περιλαμβάνεται στον όρο «Υποβοηθούμενη σύλληψη». Με τον όρο αυτό εννοούμε την κλασσική Εξωσωματική Γονιμοποίηση (in vitro γονιμοποίηση των ωαρίων και μεταφορά των εμβρύων στη μητριάια κοιλότητα), τη λαπαροσκοπική ή διακολπική μεταφορά στη σάλπιγγα γαμετών (GIFT) ή εμβρύων (ZIFT), όπως και μια ποικιλία άλλων μεθόδων που αποσκοπούν στην υποβοήθηση της σύλληψης. Μεταξύ αυτών αναφέρουμε χαρακτηριστικά την ενδομήτρια (ή και ενδοσαλπγγική) σπερματέγχυση και τη μεταφορά γαμετών στη μητριάια ή στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Σε όλες αυτές τις μεθόδους απαιτείται προετοιμασία του σπέρματος και κατά κανόνα διέγερση των ωοθηκών, σε αντίθεση με την ενδοκολπική 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.

Η ένδειξη για την εφαρμογή μιας από τις προαναφερθείσες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σπάνια είναι απόλυτη, όπως συμβαίνει π.χ. με την 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 ιατρικών αντενδείξεων ή δυσχερειών για την εφαρμογή της μιας ή της άλλης μεθόδου(όπως π.χ. η εφαρμογή λαπαροσκοπικών μεθόδων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω υπερβολικής παχυσαρκίας ή πολλαπλών προηγούμενων

κοιλιακών επεμβάσεων ή σε ασθενείς που εμφανίζουν προβλήματα με την αναισθησία).

7) Στην προσωπική επιλογή του ζευγαριού.

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. Καθίστανται επομένως ευνόητο ότι δεν μπορεί να υπάρξει εγγύηση για οποιαδήποτε μέθοδο υποβοηθούμενης σύλληψης ακόμα και υπό τις ευνοϊκότερες δυνατές συνθήκες.

Η «στεριότητα» εξάλλου ενός ζευγαριού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν είναι απόλυτη. Σε μεγαλύτερο ή μικρότερο ποσοστό πρόκειται για μία δυνητική «υπογονιμότητα» το μέγεθος της οποίας δεν είναι πάντα εύκολο να εκτιμηθεί. Είναι όμως ιδιαίτερα σημαντικό και αποτελεί υποχρέωση, να επιχειρείται μία προγνωστική εκτίμηση του πιθανού αποτελέσματος της μεθόδου που θα εφαρμοστεί. 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 θεραπείας.

Στη σημερινή πλέον πραγματικότητα τα γενικά κριτήρια επιλογής ασθενών για IVF δε διαφέρουν ουσιαστικά από τα κριτήρια για τη θεραπεία «στεριότητας» οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η μόνη πιθανή εξαίρεση είναι η ηλικία, αφού από παλιά 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 της 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 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.

Σύμφωνα με πολυεθνική μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας δεν έχουν προκύψει αξιόλογες διαφορές, όσον αφορά τα αίτια υπογονιμότητας σε διάφορα μέρη του κόσμου. Εξαιρέση αποτελεί η Αφρική, όπου τα ποσοστά «στεριότητας» σαλπγγικής αιτιολογίας κυμαίνονται σε πολύ υψηλά επίπεδα.

ΑΙΤΙΑ ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑΣ (Πολυεθνική μελέτη Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας)

Προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας	21%
Σαλπγγική βλάβη	14%
Ενδομητρίωση	6 %
Τραχηλικός παράγων	3 %
Δυσμορφία/ δυσλειτουργία σπέρματος	24%
Άλλες μορφές ανδρικής στείριότητας	2 %
Προβλήματα συνουσίας /ανικανότης	6 %
Ανεξήγητη στείριότητα	28%
Άλλα	11%

Το άθροισμα των ποσοστών υπερβαίνει το 100% επειδή στο 15% των ζευγαριών η αιτία είναι πολυπαραγοντική.

I. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ

Αυτές οι διαταραχές συναντώνται κυρίως σε γυναίκες που εκδηλώνουν ολιγο- ή αμηνόρροια. Κατά κανόνα γυναίκες με κανονικό εμμηνορρυσιακό κύκλο εμφανίζουν ωοθυλακιορρηξία, γι' αυτό άλλης αιτίας στείριότητας, μπορούν, όταν δεν υπάρχει άλλη αιτία στείριότητας, να ενταχθούν στην κατηγορία των γυναικών με

ανεξήγητη στειρότητα. Στις περιπτώσεις oligo- και αμηνόρροιας μπορεί να επιτευχθούν πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα με τις συμβατικές μόνο μεθόδους πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, χωρίς να υπάρχει ανάγκη να προσφύγουμε στις μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης.

Η πλειονότητα των γυναικών με πολυκυστικές ωοθήκες (PCO) ανήκουν στην κατηγορία της oligoαμηνόρροιας. Αυτές αντιμετωπίζουν 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 είναι υψηλά και τα ποσοστά αποβολών. Η απευαισθητοποίηση της υπόφυσης με τη χρήση LHRH ανάλογων, που προηγείται της χορήγησης των γοναδοτροπινών, 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.

Η πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει το 10% του συνόλου των αμηνορροϊκών ασθενών και το 1% όλων των άγονων ζευγαριών. Συναντάται στις γυναίκες τις αναπαραγωγικής ηλικίας σε αναλογία 1:100 και φυσικά δεν ανταποκρίνεται στην ωοθηκική διέγερση. Εδώ η μόνη ελπίδα με σχετικά καλά αποτελέσματα είναι η Εξωσωματική Γονιμοποίηση, μετά από δανεισμό ωαρίων. Σε τέτοιες περιπτώσεις και με σκοπό να αποφύγουμε την όλη διαδικασία της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, έχει προταθεί 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. Αυτή η μέθοδος όμως αποτελεί ένα είδος αποκατάστασης της μητρότητας και συνεπάγεται τεράστια ηθικά και πρακτικά προβλήματα, που καθιστούν δυσχερέστατη την εφαρμογή της.

II. «ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ» ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗΣ Ή ΠΥΕΛΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η εφαρμογή της μικροχειρουργικής στην ανατομική αποκατάσταση των σαλπίνγων συχνά συνοδεύτηκε από εντυπωσιακά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη διαβατότητα και τη λύση ενδοπυελικών συμφύσεων. Η πρόγνωση όμως ήταν απογοητευτική όσον αφορά το θετικό τελικό αποτέλεσμα τεκνοποιίας, λόγω της λειτουργικής ανεπάρκειας των σαλπίνγων από τη μη αναστρέψιμη βλάβη του

βλεννογόνου και ιδιαίτερα των κροσσών που συνήθως προηγείται. Αυτό συνετέλεσε 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, οπότε δε διατίθεται το απαραίτητο χρονικό διάστημα, τουλάχιστον ένα έτος, για να εκτιμηθεί το όφελος απ' τη χειρουργική θεραπεία.

Το θέμα της προκαταρκτικής διορθωτικής χειρουργικής πριν από την Εξωσωματική Γονιμοποίηση τίθεται υπό συζήτηση. Με την καθιέρωση της διακοπτικής λήψης των ωαρίων υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, η χειρουργική απελευθέρωση των ωοθηκών για καλύτερη προσπέλασή τους με το λαπαροσκόπιο δεν έχει πλέον θέση. Η ακινητοποίησή τους από συμφύσεις, συχνά διευκολύνει την παρακέντηση, ενώ η ίδια η παρουσία των συμφύσεων δεν φαίνεται να επηρεάζει την ωοθηκική λειτουργία. Η προληπτική σύγκλιση του μητριάου περάματος των σαλπίγγων που συνίσταται από μερικούς, με σκοπό την αποφυγή έκτοπης εγκυμοσύνης, παραμένει αμφιλεγόμενη, ιδιαίτερα όταν υφίσταται έστω και μικρή πιθανότητα αυτόματης σύλληψης.

Η παρουσία υδροσαλπίγγων, δεν θεωρείται ότι θα μπορούσε να επηρεάσει κατά οποιοδήποτε τρόπο το τελικό αποτέλεσμα της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και οι περισσότεροι περιορίζονται στην αναρρόφησή τους κατά τη διάρκεια της ωοληψίας. Πρόσφατα όμως, σύμφωνα με μελέτη, προέκυψε ότι οι υδροσάλπιγγες σχετίζονται με σημαντικά μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης και κύησης. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μεταβίβαση μικροβίων απ' τη συχνά χρονίως φλεγμαίνουσα υδροσάλπιγγα προς τη μητριάια κοιλότητα, με την οποία συνήθως επικοινωνεί. Η συνηθισμένη παρακέντηση των υδροσαλπίγγων κατά τη διάρκεια της ωοληψίας ενοχοποιήθηκε ως υπεύθυνη επιμόλυνσης των ωαρίων. Γι' αυτό οι ερευνητές σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστούν προκαταρκτική σαλπινγεκτομία ή για να αποφευχθεί η πιθανή επιβάρυνση της ωοθηκικής λειτουργίας απ' αυτή την επέμβαση, κεντρική απολίνωση ή διατομή της σάλπιγγας.

ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Πριν από την εφαρμογή της ΕΣΓ (IVF), για τη στειρότητα σαλπινγικής αιτιολογίας, επιχειρήθηκαν διάφορες μικροχειρουργικές τεχνικές, όπως η

μικροχειρουργική λύση των πυελικών συμφύσεων, η σαλπινγγόλυση, η σαλπινγοστομία, η τελικό-τελική αναστόμωση και η σαλπινγομητρική εμφύτευση. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης εξαρτώνται απ' τη χειρουργική μέθοδο, την κατάσταση τη σάλπιγγας και την εξειδίκευση του χειρουργού. Επίσης το τελικό αποτέλεσμα επηρεάζουν η παρουσία περισαλπινγγικών συμφύσεων, η κατάσταση του μυϊκού χιτώνα και του κροσσώτου επιθηλίου, όπως και η επέκταση της βλάβης στον κώδωνα. Ευμεγέθεις υδросάλπιγγες (>3 εκ.) με απουσία κροσσών και παρουσία εκτεταμένων συμφύσεων, σχετίζονται με πολύ φτωχή πρόγνωση, ύστερα από προσπάθεια μικροχειρουργικής αποκατάστασης.

Ποσοστά εγκυμοσύνης και σαλπινγγικής διαβατότητας μετά από μικροχειρουργική σαλπινγοστομία.

Έκταση βλάβης	Ποσοστά Εγκυμοσύνης (%)	Έκτοπη Εγκυμοσύνη (%)	Μετεγχειρητική διαβατότητα Σαλπίνγγων(%)
Ήπια	86	6	100
Μέτρια	26	12	74
Σοβαρή	8	2	65

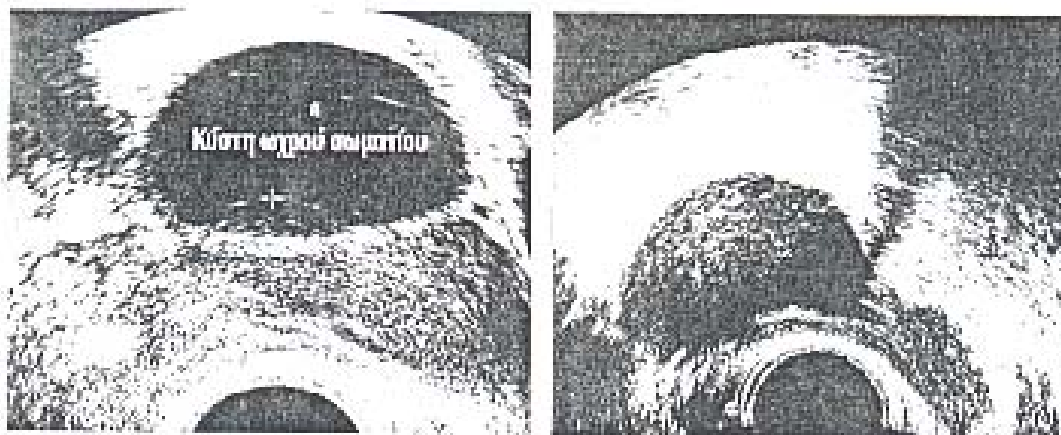
Η επαναληπτική σαλπιγγοπλαστική, ιδιαίτερα όταν έχει προηγηθεί σαλπινγοστομία, διαθέτει ελάχιστα ποσοστά επιτυχίας, εκτός και εάν η κατάσταση των σαλπίνγγων είναι πολύ καλή και η επέμβαση αποσκοπεί στη λύση χαλαρών μόνο συμφύσεων. Μετά από προηγηθείσα στειροποίηση, το αποτέλεσμα της σαλπινγγικής αποκατάστασης, ποικίλλει ανάλογα με το σημείο προηγηθείσας επέμβασης, το σημείο της αναστόμωσης και το εναπομείναν μήκος της σάλπιγγας. Οι προοπτικές εγκυμοσύνης είναι ιδιαίτερα περιορισμένες, όταν έχει προηγηθεί στειροποίηση με μονοπολική διαθερμία και το μήκος της σάλπιγγας είναι μικρότερο των 4 εκ. και σχεδόν ανύπαρκτες όταν έχει προηγηθεί κωδωνεκτομία. Τα αποτελέσματα μετά από τελικό-τελική αναστόμωση και σαλπινγομητρική εμφύτευση είναι συγκριτικά καλύτερα (μέχρι και 50%), με την προϋπόθεση ότι το πυελικό περιτόναιο παραμένει υγιές. Όμως σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με «στεριότητα» σαλπινγγικής αιτιολογίας είναι σαφής η ένδειξη της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και ενδομήτριας

εμβρυομεταφοράς (IVF-ET). Τέτοιες ασθενείς είναι αυτές με αποτυχημένη προσπάθεια χειρουργικής θεραπείας ή όταν η προοπτική εγκυμοσύνης μετά τη χειρουργική επέμβαση δεν υπερβαίνει τα 20-25%. Επίσης η ίδια ένδειξη τίθεται και μετά από επαναλαμβανόμενες έκτοπες κυήσεις, σε ασθενείς που δεν επιθυμούν τη χειρουργική θεραπεία και μετά την ηλικία των 35. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από IVF σε ασθενείς με σαλπινγική βλάβη είναι παρεμφερή με εκείνα των ασθενών με ανεξήγητη στειρότητα, υπερέχουν όμως εκείνων σε γυναίκες που υποβάλλονται στην ίδια θεραπεία λόγω π.χ. Ενδομητρίωσης, προβλημάτων ωοθυλακιορρηξίας και υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας. Στην τελευταία κατηγορία τα ποσοστά φαίνεται να βελτιώνονται με την εφαρμογή των διαφόρων μεθόδων υποβοηθούμενης σύλληψης και κυρίως με τη μέθοδο ICSI.

III. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Εκτιμάται ότι η Ενδομητρίωση ευθύνεται για το 6% περίπου του συνόλου των άτεκνων ζευγαριών, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει ασαφής. Ύστερα από αναλυτικές μελέτες βρέθηκε ότι και μικρού βαθμού ενδομητρίωση 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. Επομένως η ύπαρξη ιστορικού ενδομητρίωσης, σε συνδυασμό με ανεξήγητη κατά τα άλλα στειρότητα για διετία και πλέον, όταν συνυπάρχει κιόλας εμπλοκή της ωοθήκης, αποτελεί σαφή ένδειξη για θεραπεία. Η νταναζόλη (Danazol) και άλλες κατασταλτικές θεραπείες, όπως τα προγεστερινοειδή, τα LHRH ανάλογα και η αντιπρογεστερονική μifeπριστόνη είναι τα πλέον αποτελεσματικά για την καταστολή των έκτοπων αυτών εστιών ενδομητρίου, όμως δε φαίνεται να βελτιώνουν αισθητά τη γονιμότητα, ενώ είναι βέβαιο ότι ασκούν αντισυλληπτική επίδραση στη διάρκεια της θεραπείας. 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. Οι μόνες αποτελεσματικές μέθοδοι σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η

Εξωσωματική Γονιμοποίηση και οι εναλλακτικές της μέθοδοι, όπως GIFT, ZIFT και η ενδομήτρια σπερματέγχυση μετά από ωθηκική διέγερση. Όλες αυτές όμως μετά από σχετική προετοιμασία συνήθως με κάποια κατασταλτική θεραπεία όπως είναι τα LHRH ανάλογα κατά προτίμηση. Στο 50% περίπου των ασθενών με ενδομητρίωση και ιστορικό στειρότητας πέραν της διαιτίας, υπολογίζεται ότι μία από τις προαναφερθείσες μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης είναι αναπόφευκτη.



Η συντηρητική αντιμετώπιση των ενδομητριακών κύστεων με παρακέντηση, δεν προσφέρεται γιατί συχνά περιπλέκεται από πυελική φλεγμονή, επειδή το αιματηρό περιεχόμενό του 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. Έχει υποστηριχθεί από μερικούς ότι το τελευταίο μπορεί να αποτραπεί με σκληροθεραπεία ενίοντας μετά την παρακέντηση τετρακυκλίνη ή 40% αλκοόλη.

IV. «ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ» Ή ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ «ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ»

Ο όρος ιδιοπαθής ή ανεξήγητη «στειρότητα» συνηθίζεται να αποδίδεται σε ζευγάρια που δεν πέτυχαν εγκυμοσύνη μετά από διετή προσπάθεια και στα οποία δεν έχει διαπιστωθεί κάποια 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 σ' αυτή την κατηγορία βάσει των ευρημάτων της λαπαροσκόπησης, του ελέγχου της ωθυλακιορρηξίας και του

σπερμοδιαγράμματος. Όμως μετά την εφαρμογή λειτουργικών δοκιμασιών για τον έλεγχο της 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 δεν θα έπρεπε να υπάρχει κατηγορία ιδιοπαθούς ή ανεξήγητης «στειρότητας», στην πραγματικότητα όμως διαπιστώνεται ότι υπάρχουν παθολογικές καταστάσεις που αποδεδειγμένα δεν είναι δυνατόν να εντοπισθούν. Τέτοιες καταστάσεις είναι ανεπαίσθητες διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας, δυσχέρεια παραλαβής των ωαρίων και προβλήματα μεταφοράς των γαμετών, καθώς επίσης και σαλπγγικές καταστάσεις που άρχισαν να διαφαίνονται μόλις πρόσφατα με την εξέλιξη της ενδοσαλπγγοσκόπησης και την υστεροσκόπηση.

Σ' αυτούς που ανήκουν στην κατηγορία των ζευγαριών με ανεξήγητη στειρότητα, δεν φαίνεται να υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, εκτός από κάποια σχετική βελτίωση με τη χρήση κιτρικής κλομιφαίνης και λιγότερο με γοναδοτροπίνες. Η μόνη αξιόλογη μέθοδος αντιμετώπισης του προβλήματος φαίνεται ότι αποτελεί η εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης σύλληψης που γίνεται σε συνδυασμό με ωοθηκική διέγερση. Τα αποτελέσματα του IVF-ET σ' αυτή την κατηγορία δεν υστερούν εκείνων με στειρότητα σαλπγγικής αιτιολογίας και ενδομητρίωσης, με πιθανώς ακόμα καλύτερα αποτελέσματα μετά από GIFT ή ZIFT. Παράλληλα, με την Εξωσωματική Γονιμοποίηση, τεκμηριώνεται το αν τελικά η γονιμοποίηση συντελείται, όπως επίσης παρέχεται η δυνατότητα εντοπισμού παθολογικών ωαρίων ή και της περίπτωσης του «συνδρόμου του κενού ωοθυλακίου», αν και οι περισσότεροι δεν παραδέχονται την ύπαρξη τέτοιας ξεχωριστής κλινικής οντότητας, αλλά ότι πρόκειται απλά περί ατρητικών ωοθυλακίων. Οι ασθενείς που εμπίπτουν στην κατηγορία αυτού του συνδρόμου, τείνουν να εμφανίζουν ένα διαφορετικό ορμονικό προφίλ. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα των οιστρογόνων σ' αυτή τη 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 ανδροστενδίωνης αυξημένα.

Πιθανολογείται ότι το stress επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα, αν και στον άνθρωπο αυτό διαπιστώθηκε μόνο σε ακραίες περιπτώσεις π.χ. σε στρατόπεδα συγκεντρώσεως. Αυτή η επίδραση φαίνεται ότι ασκείται μέσω ανάλογων «ορμονών» οι οποίες μπορεί να χρησιμεύσουν και σαν σχετικοί βιοχημικοί δείκτες.

Ο υποσιτισμός και διάφορες διαταραχές στη διατροφή επίσης υπεισέρχονται, όπως και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ως επί το πλείστον ακαθόριστοι. Όσον αφορά το κάπνισμα, οι περισσότεροι υποστηρίζουν ότι ασκεί βλαπτική επίδραση στα ποσοστά γονιμοποίησης, πιθανώς λόγω της αντιοιστρογονικής του επίδρασης.

Επίσης έχει ενοχοποιηθεί η αυτοανοσοποίηση σαν ανασταλτικός παράγοντας της εμφύτευσης. Γι' αυτό σε περιπτώσεις βιοχημικών κήσεων συνιστάται ο έλεγχος των πιθανών κυκλοφορούντων αυτοανοσοποιητικών παραγόντων. Όπως π.χ. της καρδιολιπίνης του ds-DNA, των αντιτυρηνικών αντισωμάτων, τους ρευματοειδούς και του αντιπηκτικού παράγοντα του λύκου.

V. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ Ή ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΗΣ

Ο όρος «διαταραχές» της τραχηλικής βλέννης αναφέρεται σε εμφανή παθολογική εμφάνιση της ίδιας της βλέννης, που είναι αποτέλεσμα συνήθως χειρουργικής επέμβασης, κρύο ή θερμοπληξίας. «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. Όσον αφορά τη σημασία της ύπαρξης αντισπερμικών αντισωμάτων στην τραχηλική βλέννη ή στον ορό της γυναίκας, αυτή ακόμα παραμένει αμφιλεγόμενη. 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.

Συνοπτική περιγραφή των ενδείξεων Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και λοιπών μεθόδων Υποβοηθούμενης Σύλληψης.

Κατά σειρά συχνότητας, οι παραπάνω ενδείξεις για υποβοηθούμενη σύλληψη μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

1) Για θεραπευτικούς σκοπούς (IVF-ET, GIFT-ZIFT,IUI,TV-IFI).

VIII. Σαλπινγκική βλάβη. Όταν η βλάβη είναι μετρίου βαθμού η ένδειξη για Εξωσωματική γονιμοποίηση τίθεται μετά από διετή τουλάχιστον περίοδο «στειρότητας» ή μετά παρέλευση έτους από τυχόν προηγηθείσα προσπάθεια χειρουργικής αποκατάστασης των σαλπίγγων. Σε περιπτώσεις όμως σοβαρής και εμφανούς βλάβης η ένδειξη τίθεται χωρίς αναμονή.

IX. Ανεξήγητη στειρότητα. Σε περιπτώσεις «χωρίς ανατομική ή λειτουργική διαταραχή» και μετά τριετή τουλάχιστον προσπάθεια με άλλες συμβατικές μεθόδους.

X. Ενδομητρίωση. Μετά από διετή αναμονή σε ήπιες περιπτώσεις, χωρίς όμως καθυστέρηση στις σοβαρότερες ή όταν η βλάβη επεκτείνεται και στην ωοθήκη.

XI. Ανεξήγητη αποτυχία άλλων σχετικών θεραπευτικών μεθόδων, όπως πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή ετερόλογη σπερματέγχυση.

XII. Τραχηλικός παράγων λόγω παθολογικής σύστασης ή λειτουργίας της βλέννης και ύστερα από ανεπιτυχή εφαρμογή της ενδομήτριας ή και ενδοσαλπινγκικής σπερματέγχυσης.

XIII. Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, (σε συνδυασμό βέβαια με δωρεά ωαρίων).

XIV. Μητρικά κληρονομικά νοσήματα (με ετερόλογα ωάρια).

XV. Διαμαρτίες της μήτρας, συγγενείς ή επίκτητες ή και απουσία της (με δανεισμό μήτρας).

XVI. Αποφρακτική αζωοσπερμία ύστερα από παρακέντηση της επιδιδυμίδας ή βιοψία όρχεως (MESA ή TESA σε συνδυασμό με SUZI ή ICSI).

2) Για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς.

I. Λειτουργικές διαταραχές σπέρματος συμπεριλαμβανομένων των αντισπερμικών αντισωμάτων.

II. Λειτουργικές διαταραχές των ωαρίων που είναι σχετικά σπάνιες και μη διαγνώσιμες πριν από την ωοληψία.

3.2.γ. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ IVF

Οι υποψήφιες για IVF θα πρέπει να έχουν μήτρα κατάλληλη για κυοφορία και μια τουλάχιστον ωοθήκη κατάλληλη για παρακέντηση και λήψη ωάριων. Η ορμονική εικόνα, καθώς και η εξέταση του σπέρματος παίζουν σημαντικό ρόλο. Ένας ακόμη σημαντικός παράγων, που παίζει ρόλο στην επιτυχία του IVF, είναι η ηλικία της γυναίκας, διότι τα αποτελέσματα πέφτουν απότομα μετά την ηλικία των 40 ετών. Επιπλέον, κυήσεις, που θα επιτευχθούν σ' αυτές τις ηλικίες έχουν αυξημένο ποσοστό αυτόματων αποβολών. Σ' αυτή την ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο η ορμονική εικόνα και κυρίως η στάθμη της FSH. Εάν η FSH είναι άνω των 15 I.U. κατά την 3^η ημέρα του κύκλου το ποσοστό επιτυχίας ελαττώνεται σημαντικά. Ένα πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης κρύβει συναισθηματική φόρτιση και για το λόγο αυτό θα πρέπει το ζευγάρι να τύχει υποστήριξης κατά τη διάρκεια του προγράμματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^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 αναπαραγωγική ανδρολογία από μια νέα σχετικά επιστήμη, σε σύντομο χρονικό διάστημα έχει εξελιχθεί σε μια εξειδίκευση υψηλής τεχνολογίας. Η κλινική εξέταση του άνδρα θα συνεχίσει βέβαια να απασχολεί τους αντιστοίχους ειδικούς, οι κλασικές όμως θεραπείες φαίνεται πολύ πιθανό ότι θα αντικατασταθούν από πολύ περισσότερο περίπλοκες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Το σπερμοδιάγραμμα θα συνεχίσει μάλλον να αποτελεί τη βάση για τη διερεύνηση της ανδρικής 'στεριότητας' και μαζί με τις αμφιβόλου αποτελεσματικότητας γνωστές φαρμακευτικές και χειρουργικές θεραπείες θα συνεχίσουν να έχουν τη θέση τους στην κλινική αντιμετώπιση των υπογόνιμων ανδρών. Ο ρόλος όμως των νεώτερων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνεται ότι θα είναι συνεχώς αυξανόμενος.

Τα κριτήρια φυσιολογικού σπέρματος, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι:

- Όγκος 2.0κ.ε.
- Ph 7.2-8.0
- Αρ. Σπερματοζωαρίων $>20 \times 10^6$ /κ.ε.
- Συνολικός αρ. σπερματοζωαρίων $>40 \times 10^6$
- Κινητικότητα $>50\%$
- Μορφολογία $>30\%$ φυσιολογικά
- Ζωτικότητα $>75\%$ ζωντανά
- Λευκοκύτταρα $<1\%$ ανά εκατομμ.
- Δοκιμασία MAR $<10\%$
- Immunobead test $<20\%$

- Α-γλυκοσιδάση >20 mol/εκσπερμάτιση
- Ψευδάργυρος >2.4 mol/εκσπερμάτιση
- Φρουκτόση(ολική) >1.3 μmol/εκσπερμάτιση

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο ανδρικός παράγοντας αποτελεί την αιτία για το 35% των προβλημάτων υπογονιμότητας ενός ζευγαριού. Ο άνδρας ελέγχεται έγκαιρα με μια εξέταση σπέρματος, που εκτός των άλλων, είναι η ευκολότερη εξέταση και απαιτεί το λιγότερο χρόνο. Ο ανδρικός έλεγχος πιθανών να απαιτήσει και ορμονικές εξετάσεις αίματος. Το Hyhner's Test ή Τεστ– Μετά–Από–Επαφή, είναι συμπληρωματική εξέταση για τον έλεγχο της δυνατότητας των σπερματοζωαρίων να διαπεράσουν την τραχηλική βλέννη, να ανέλθουν στην ενδομητρική κοιλότητα και στη συνέχεια στις σάλπιγγες. Στις ημέρες πιθανής ωορρηξίας, το ζευγάρι έρχεται σε «επαφή» το προηγούμενο βράδυ, ή το πρωί της ημέρας της εξέτασης.

Σε γενικές γραμμές η λογική σειρά στην προσπάθεια διερεύνησης της αναπαραγωγικής ικανότητας του άνδρα είναι η λήψη του ιστορικού, η φυσική εξέταση, οι παρακλινικές εξετάσεις και μια σειρά λειτουργικών διαδικασιών που εφαρμόζονται τελευταία και οι οποίες φαίνεται να ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα στην πραγματική γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος.

Η κισσοκήλη αποτελεί τη συνηθέστερη διαγνώσιμη αιτία παθολογικού σπέρματος, η θεραπευτική της όμως αντιμετώπιση είναι η αποτελεσματική 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 ολίγο η αζωσπερμίας. Η διαπίστωση φυσιολογικού όγκου των όρχεων σε ασθενείς με αζωσπερμία ή σοβαρού βαθμού ολιγοασθενοσπερμία είναι ενδεικτικό αιτιολογίας αποφρακτικού τύπου.

Η ανάγκη ανάλυσης του σπέρματος, όπως έχουμε αναφέρει, συνεχίζει ωστόσο να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια διερεύνησης της αναπαραγωγικής ικανότητας του άνδρα, παρά τα μειονεκτήματά της. 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, παρέχουν περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα τα οποία όμως δεν παύουν να επηρεάζονται από το επίπεδο εκπαίδευσης του εξεταστή.

Η διάγνωση της υπογονιμότητας ανοσοβιολογικού τύπου στηρίζεται στον περιορισμό αντισπερμικών αντισωμάτων IgG και IgA στα σπερματοζωάρια και έχει καταστεί προσιτή με την ανάπτυξη μεθόδων στο νωπό σπέρμα (δοκιμασίες σπέρματος MAR). 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 γλυκοζιδάσης στο πλάσμα του σπέρματος, κι αυτό είναι ένας ευαίσθητος δείκτης επιδημικής λειτουργίας. Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η διαφοροδιάγνωση μεταξύ αζωσπερμίας, 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.

4.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Είναι γεγονός ότι η διάγνωση της ‘ανδρικής υπογονιμότητας’ στηρίζεται συνήθως στο σπερμοδιάγραμμα με κύρια αναφορά στον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Όμως όπως προέκυψε από πειράματα σε ωάρια hamster και απ’ την υπάρχουσα εμπειρία γονιμοποίησης ανθρώπινων ωαρίων in vitro σε κέντρα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, η γονιμοποιητική ικανότητα ενός

σπέρματος δεν συμβαδίζει υποχρεωτικά με τα εμφανή χαρακτηριστικά ενός σπερμοδιαγράμματος. 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 μία μεμονωμένη διαδικασία αλλά σε πλειάδα απ’ αυτές, έκαστη των οποίων αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη λειτουργική του ιδιότητα. Για το σκοπό αυτό μία ποικιλία δοκιμασιών έχει αναπτυχθεί. Οι πλέον σημαντικές είναι οι δοκιμασίες προσδιορισμού της δεσμευτικής σχέσης σπερματοζωαρίων διαφανούς ζώνης και η δοκιμασία εκτίμησης της αναλογίας των σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία, της προωθητικής τους ικανότητας και της κατάστασης του ακροσωμίου τους. Οι δοκιμασίες αυτές βέβαια αναφέρονται περισσότερο σε γονιμοποίηση *in vitro*.

Όμως μερικές από 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 τους 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 την γονιμοποίηση 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*, αποτέλεσε θεμελιώδη διαγνωστική μέθοδο γονιμότητας, αν και τελευταία αμφισβητούνται η διαγνωστική του ικανότητα και η ευαισθησία του.

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 καρυότυπου των σπερματοζωαρίων, ύστερα από πειραματική ενδοπλαστική ένεση των σε ωάρια επίμυος.

4.2. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

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.

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 μία προσπάθεια διετούς διάρκειας, δεν υπερβαίνουν το 20% και παραμένει κάτω του 30%, έστω και αν ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι φυσιολογικός. Η Εξωσωματική γονιμοποίηση φαίνεται ότι αποτελεί λογική εναλλακτική λύση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με ολιγοσπερμία, όπου πυκνότητες μέχρι και $2 \times 10^6 / \text{ml}$, 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 τους στο φυσικό περιβάλλον της σάλπιγγας η οποία κατά ένα φυσικότερο τρόπο ρυθμίζει την κάθοδο τους στη μήτρα, πιθανώς το ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer = Ενδοσαλπγγική Μεταφορά Ζυγωτού/ών) να αποτελεί την καλύτερη συμβιβαστική λύση. Έτσι παρέχεται η δυνατότητα έλεγχου της γονιμοποιητικής

ικανότητας των γαμετών, αφού τα ωάρια, μόνο εάν γονιμοποιηθούν, μεταφέρονται στη σάλπιγγα.

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

4.3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

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. Επι του παρόντος, σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ανδρικής υπογονιμότητας, η προσοχή επικεντρώνεται σε μηχανικές μεθόδους που αποσκοπούν στη διευκόλυνση εισόδου των σπερματοζωαρίων και 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. 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 δεν 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 και η επίτευξη της 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.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

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 αντιμετωπιστεί επιτυχώς με το συνδυασμό εμμηνοπαυσιακών ορμονών και χορειακής γοναδοτροπίνης και σε συνδυασμό με τη χορήγηση LH-RH.

Η ιδιοπαθής ολιγοασθενοτεροσπερμία, ένας πολύ περιγραφικός και γενικευμένος όρος που αναφέρεται σε μια ποικιλία λειτουργικών διαταραχών του όρχεως ή και της επιδιδυμίδας, άγνωστης ως επί το πλείστον αιτιολογίας, δεν φαίνεται επίσης να ανταποκρίνεται σε οποιοδήποτε είδος φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Όσον αφορά τα αντιοιστρογόνα π.χ. ταμοξοφαίνη ή κιτρική κλομφαίνη και τα ανδρογόνα, όπως μεστερολόνη και τεστοστερόνη, συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται ακόμα σε ευρεία κλίμακα, αν και τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα είναι πολύ αμφίβολα. Εξίσου αμφισβητούμενη είναι και η αποτελεσματικότητα των HCG, HCG/HMG ή LH-RH σε τέτοιου είδους ασθενείς.

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 στο ωοθυλακικό υγρό και στον άνδρα στο πλάσμα και στο σπερματικό υγρό. Για τη μείωση των αντισωμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί ανοσοκατασταλτικά, ανδρικό προφυλακτικό ή 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 ετερόλογη σπερματέγχυση ή IVF συγκριτικά δεν μειώνονται. Σε περίπτωση αποτυχίας των άλλων μεθόδων σε τέτοιες περιπτώσεις, η εφαρμογή IVF-ET αποτελεί την ενδεικνυόμενη λύση.

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

Η φλεγμονή του προστάτη και των επικουρικών αδένων δεν υπάρχει η 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 της εγκυμοσύνης.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η αντιμετώπιση της κισσοκήλης, είτε με σκληρυντικές μεθόδους ή ύστερα από απολίνωση των σπερματικών φλεβών, έχει τους υποστηρικτές της και τους αντιδίκους. Αν και δεν υπάρχουν εκτεταμένες 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. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν σοβαρού βαθμού τερατοσπερμία και σε 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 αναπαραγωγική δυσχέρειας.

Η αποφρακτική αζωοσπερμία, όταν διαγιγνώσκετε 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 τα αποτελέσματα να έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Από ότι ήδη άρχισε να διαφαίνεται, οι πιο σημαντικές μελλοντικές εξελίξεις στην αναπαραγωγική μικροχειρουργική του άνδρα εντοπίζονται στο χώρο της υποβοηθούμενης σύλληψης και μικρογονιμοποίησης.

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση, ως επιτυχής μέθοδος αντιμετώπισης ανδρικής υπογονιμότητας, είχε προταθεί κατ' αρχήν από τον Cihen, 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 πολλά 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.

Τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε ζευγάρια με ανδρική υπογονιμότητα ύστερα από GIFT, υπερέχουν μάλλον εκείνης της 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 κινητικότητα και την μορφολογία τους. Αντίθετα η κλασική Εξωσωματική Γονιμοποίηση μπορεί να σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε περιπτώσεις με ολιγοσπερμία μόνο και σε άνδρες με ανοσοβιολογικού τύπου υπογονιμότητα.

Η ενδομήτρια ομόλογη σπερματέγχυση (IUI) σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, παρά την ευρεία της εφαρμογή, έχει έντονα αμφισβητηθεί. Η

παράλληλη μάλιστα διέγερση των ωοθηκών με κλομιφαίνη ή γοναδοτροπίνες σε τέτοιες περιπτώσεις δεν φαίνεται να ωφελεί. Η μορφολογία και ο αριθμός των ευκίνητων σπερματοζωαρίων οπωσδήποτε διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο.

4.4. ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

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 εντατικοποίησή της και τη δημιουργία πολλαπλών ωοθυλακίων.

Η πρώτη εγκυμοσύνη μετά από IVF προέκυψε απ' τη γονιμοποίηση ενός ωαρίου που είχε παραληφθεί από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου χωρίς ωοθηκική διέγερση. Είναι όμως σήμερα γενικά αποδεκτό ότι η ωοθηκική 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 επιβιώσουν και να μεταφερθούν μελλοντικά σε έναν επόμενο κύκλο.

Η διέγερση βέβαια των ωοθηκών απαιτεί φαρμακολογική παρέμβαση με επιπτώσεις στην ωοθηκική λειτουργία, αλλά και στη λειτουργία της υπόφυσης και του ενδομητρίου, 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, χωρίς αμφιβολία, είναι ένας σημαντικός παράγων, αν και θα ήταν προτιμότερο αυτό να αξιολογείται ανάλογα με το τελικό αποτέλεσμα.

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 κλασικών θεωριών του παρελθόντος. Η ευρεία χρήση εξωγενών γοναδοτροπινών, κιτρικής κλομιφαίνης 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.

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 ωθητικές 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 ωθήκη 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 διευκρίνιση.

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 - υπόφυση επηρεάζεται απ' τις εκκρίσεις του θυρεοειδούς αδένου και 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.

Στεροειδογένεση: η θεωρία του συστήματος των δύο «κυττάρων - δύο γοναδοτροπινών»

Στην τελευταία 15ετία, σύμφωνα με τις πρόσφατες σχετικές πληροφορίες, ολοκληρώθηκε η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των γοναδοτροπινών και η διαμόρφωση της θεωρίας «των δύο κυττάρων - δύο γοναδοτροπινών», η οποία παρέχει μια λογική και ικανοποιητική ερμηνεία του μηχανισμού της στεροειδογένεσης.

Οι αρχικές μεταβολές στο αρχέγονο ωοθυλάκιο δεν υπόκεινται σε ορμονική εξάρτηση και το ερέθισμα που τις διέπει παραμένει άγνωστο. Η περαιτέρω όμως ανάπτυξη του ωοθυλακίου εξαρτάται από τη δράση της FSH. Η ανταπόκριση των κυττάρων της κοκκώδους στιβάδας στην FSH, συνεπάγεται ωοθυλακική αύξηση

μέσω της δημιουργίας FSH-υποδοχέων, που εντείνεται ακόμα περισσότερο απ' την οιστραδιόλη.

Τα κύτταρα της θήκης χαρακτηρίζονται από στεροειδογένεση κυρίως με τη δημιουργία ανδρογόνων υπό την επίδραση της LH. Η αρωματοποίηση των ανδρογόνων αυτών και η δημιουργία οιστρογόνων είναι μια χαρακτηριστική δραστηριότητα που λαμβάνει χώρα στην κοκκώδη στιβάδα, η οποία τελεί κάτω απ' τον έλεγχο της FSH. Εξάλλου τα οιστρογόνα που παράγονται με τη συνδυασμένη αυτή δραστηριότητα των δύο κυττάρων, της θήκης και της κοκκώδους στιβάδος, παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο καθώς, με τη σειρά τους, εντείνουν τη διεγερτική επίδραση της ίδιας της FSH και με τον τρόπο αυτό υποβοηθούν την ανάπτυξη και τη λειτουργία του ίδιου του ωοθυλακίου, απ' το οποίο παρήχθησαν.

Καθώς το ωοθυλάκιο πλησιάζει στην ωοθυλακιορρηξία, αρχίζουν να εμφανίζονται υποδοχείς LH στην κοκκώδη στιβάδα μετά από δράση της FSH η οποία, όπως ήδη αναφέρθηκε, υποβοηθείται απ' την οιστραδιόλη. Μετά την ωοθυλακιορρηξία η επικράτηση της ωχρινοποιημένης πλέον κοκκώδους στιβάδας εξαρτάται απ' την επαρκή προωοθυλακιορρηκτική διέγερση ικανοποιητικού αριθμού υποδοχέων LH από την FSH και κατά συνέπεια στηρίζεται στην προηγηθείσα επαρκή δράση της τελευταίας. Πριν απ' την ωοθυλακιορρηξία, όπως ήδη αναφέρθηκε, η κοκκώδης στιβάδα χαρακτηρίζεται από μια δραστηριότητα αρωματοποίησης και μετατροπής των ανδρογόνων, που προέρχονται απ' τα κύτταρα της θήκης, σε οιστρογόνα, υπό την επίδραση της FSH. Στην ωχρινική φάση εξάλλου, η κοκκώδης στιβάδα, κάτω από την επίδραση της LH, εκκρίνει τόσο προγεστερόνη όσο και οιστρογόνα κατ' ευθείαν στο αίμα.

Συμπερασματικά η παραγωγή των οιστρογόνων απ' τα κοκκώδη κύτταρα σχετίζεται άμεσα με την ποσότητα των υποπροϊόντων τους, δηλαδή των ανδρογόνων, που διατίθενται απ' τα κύτταρα της θήκης. Κατά συνέπεια η παραγωγή οιστρογόνων στην παραγωγική φάση είναι συνάρτηση συνδυασμένης δράσης FSH και LH του συστήματος των δύο κυττάρων, δηλαδή τόσο της θήκης όσο και της κοκκώδους στιβάδας.

Μετά την εμμηνόπαυση το στρώμα της ωοθήκης είναι το μόνο που παραμένει ενεργό, με αποτέλεσμα να έχουμε αυξημένη παραγωγή ανδροστενδιόνης και τεστοστερόνης για μερικά χρόνια, έως ότου κι αυτό το τμήμα της ωοθήκης καταστεί ατροφικό.

Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των γοναδοτροπινών και της στεροειδογένεσης συνέβαλε ουσιαστικά στην καθιέρωση μεθόδων περισσότερο αποτελεσματικών για την ωοθηκική διέγερση και τη φαρμακολογική πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας.

Επανεκτίμηση του ρόλου της FSH και της LH στη στεροειδογένεση

Η υπόθεση όμως αυτή των «δύο κυττάρων - δύο γοναδοτροπινών», παρ' ότι συνεχίζει να αποτελεί τη θεμελιώδη θεωρία της στεροειδογένεσης, τελευταία έχει αναθεωρηθεί σε αρκετά σημεία.

Ο ρόλος καταρχήν των οιστρογόνων στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, που αναφέραμε παραπάνω, δεν φαίνεται πλέον αποδεκτός. Στον άνθρωπο, σύμφωνα με κλινικά δεδομένα, τα οιστρογόνα διαδραματίζουν ελάχιστο ή μάλλον κανένα ρόλο στη διέγερση των κοκκωδών κυττάρων και στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της ωοθηκικής διέγερσης, απ' τη συνδυασμένη δράση της FSH και των αυξητικών παραγόντων, χωρίς την παρεμβολή των οιστρογόνων. Ο έξω-ωοθηκικός όμως ρόλος των τελευταίων είναι ιδιαίτερα σημαντικός, σηματοδοτώντας στα άλλα όργανα την κατάσταση εξέλιξης του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου. Τα οιστρογόνα αντιδρούν με στεροειδοευαίσθητους νευρώνες στο ΚΝΣ και ενεργοποιούν τη μεσοκύκλια απελευθέρωση της GnRH απ' τον υποθάλαμο, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την προωθυλακιορρηκτική αιχμιακή έκλυση της LH που είναι απαραίτητη για την τελική ωρίμανση και ρήξη του ωοθυλακίου. Η επίδραση εξάλλου των οιστρογόνων στη μήτρα, τον κόλπο, τους μαστούς και τα άλλα όργανα είναι γνωστή.

Ο παράγων IGF-1 που παράγεται απ' τα κοκκώδη κύτταρα, κάτω απ' την επίδραση της FSH και σε συνεργασία με αυτήν, επαυξάνει την έκλυση της αρωματάσης, ενός ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Ο παράγων αυτός ασκεί αυτοκρινική (παράγεται και δρα στην ίδια την κοκκώδη στιβάδα) και παρακρινική δράση (δρα σε παρακείμενα της κοκκώδους στιβάδας κύτταρα).

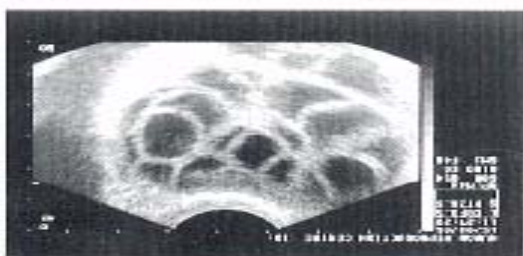
Η διέγερση επίσης των κοκκωδών κυττάρων απ' την FSH διεγείρει την έκλυση της ινχιμπίνης η οποία, σε συνεργασία με την LH, διαθέτει την ικανότητα να διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων απ' τα κύτταρα της θήκης. Απ' τα κοκκώδη κύτταρα, ο IGF-1 και η ινχιμπίνη, με ένα παρακρινικό μηχανισμό, μεταφέρονται στα κύτταρα της θήκης, όπου ενισχύουν το ρόλο της LH στην παραγωγή ανδρογόνων. Έτσι, παρά την παρουσία μικρών μόνο ποσοτήτων LH και εξ αιτίας ακριβώς της αύξησης του IGF-1 και της ινχιμπίνης, μπορεί να ερμηνευθεί η σταθερή αύξηση ανδρογόνων που, ύστερα από αρωματοποίηση στα κοκκώδη κύτταρα, παράγουν οιστρογόνα. Αυτά στη συνέχεια, μεταφερόμενα στην περιφέρεια, σηματοδοτούν στα διάφορα όργανα την κατάσταση του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου. Έχει αποδειχθεί ότι λιγότερο από 1% του συνόλου των LH υποδοχέων απαιτείται να δεσμευθούν, για να επιτευχθεί η μέγιστη ανταπόκριση στη στεροειδογένεση.

Υπερβολική διέγερση των κυττάρων της θήκης από αυξημένα επίπεδα ενδογενούς ή εξωγενούς LH, μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικά επίπεδα ανδρογόνων σε ωοθηκικό επίπεδο, με τοξικές επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο, που είναι δυνατόν να επιφέρουν το θάνατο των κοκκωδών κυττάρων, αλλά και του ίδιου του ωοκυττάρου. Η περίπτωση των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα υπερδιέγερσης των κυττάρων της θήκης από τη συνδυασμένη δράση των LH και IGF-1, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται από περίσσεια ανδρογόνων, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια. Πρόσφατες μελέτες με ανασυνδυασμένη FSH (rec-FSH) επιβεβαίωσαν τον ελάχιστο ρόλο της LH στην ωρίμανση και τη ρήξη του ωοθυλακίου. Σε υποφυσεκτομηθέντα πειραματόζωα (χωρίς ενδογενή LH) η διέγερση με rec-FSH (πλήρης έλλειψη LH) είχε ως αποτέλεσμα την ωρίμανση πολλαπλών ωοθυλακίων. Για τη ρήξη βέβαια του ωοθυλακίου απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες LH (προ-ωοθυλακιορρηκτική αιχμιακή έκλυση) που προέρχονται απ' την υπόφυση, αποτέλεσμα διέγερσής της απ' τα προ-ωοθυλακιορρηκτικά επίπεδα των οιστρογόνων ή από εξωγενή χορήγηση hCG.

Η αιχμιακή αυτή ενδογενής έκλυση της LH μπορεί να αμβλυνθεί ύστερα από πολλαπλή διέγερση ωοθυλακίων, τα οποία έτσι μπορεί μεν να ωριμάσουν, χωρίς όμως να υποστούν και ρήξη.

Παρακολούθηση του ωοθηκικού κύκλου

Σε φυσιολογικές γυναίκες λαμβάνει χώρα μια σταθερή εξέλιξη ωοθυλακίων από αρχέγονα σε πρωτόγονα και γραφιανά, που τελικά υφίστανται ατρησία. Ένα όμως από αυτά, ανταποκρινόμενο 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 ωοθυλακίων 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 ωοθυλάκιο. Τα υψηλά αυτά επίπεδα οιστρογόνων μέσα στο αναπτυσσόμενο κυρίαρχο ωοθυλάκιο, ενδυναμώνουν την τοπική δράση της FSH και LH, επιτρέποντας έτσι την περαιτέρω ανάπτυξη του ωοθυλακίου παρά τα χαμηλά πλέον επίπεδα FSH που διατίθενται. Ενεργός διέγερση των ωοθυλακίων με ενδογενείς γοναδοτροπίνες ή με τη χορήγηση αντιοιστρογόνων (π.χ. κιτρικής κλομιφαίνης), 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 τους. 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 τους, μια εξέλιξη όχι ευνοϊκή που, όμως, δεν είναι πάντα εύκολο να αποφευχθεί.



Παρά το γεγονός ότι σχετικά μικρά ωοθυλάκια (διαμέτρου <16 mm) 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 μια 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 μια αρκετά αξιόπιστη παράμετρος. Την παραπάνω αύξηση των οιστρογόνων ακολουθεί μια αιφνίδια πτώση τους η οποία συμπίπτει χρονικά με την προ-ωοθυλακιορρηκτική αιχμιακή άνοδο της LH. Αυτό οφείλεται σε μια 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 προ-ωοθυλακιορρηκτική έκλυση της LH (κορύφωση), η οποία συντελείται εντός 2-3 ωρών και διαρκεί περίπου 14 ώρες. Η κορύφωση αυτή της LH συνοδεύεται από ωοθυλακιορρηξία εντός 34-39 ωρών. Πρόωρη ενδογενής έκλυση της HCG ή πρόωμη εξωγενής χορήγησή της σύντομα αναστέλλει τη διαδικασία της ωοθυλακικής ωρίμανσης, οδηγώντας έτσι σε ατρησία, αποτέλεσμα της υπερβολικής παραγωγής ανδρογόνων.

Αυτό υποδηλώνει τη σπουδαιότητα της ακριβούς χρονικής εντόπισης της αιχμιακής ανόδου 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 12ωρη. 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-ωοθυλακιορρηκτικής 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.

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 φάσης, 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.

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 και επηρεάζοντας αντίστοιχα την έκλυση GnRH. Σε πειραματικό επίπεδο έχει επίσης διαπιστωθεί ότι ασκεί άμεση δράση, τόσο στην υπόφυση όσο και στο επίπεδο των ωοθηκών.

Το ιδανικό σχήμα χορήγησής τους 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 γνώσεις που έχουν αποκτηθεί 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 (στρατολόγηση) πολλαπλών ωοθυλακίων.

Κλινικές μελέτες, χρησιμοποιώντας 150mg κιτρικής κλομιφαίνης για 5 διαφορετικές μέρες του κύκλου (αρχίζοντας απ' την 3^η, 4^η, 5^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 τους, κάτι που επιτεύχθηκε καλύτερα, όταν η έναρξη του φαρμάκου έγινε

την 5^η ημέρα. Το τελευταίο συνοδεύθηκε από σημαντικά καλύτερα ποσοστά παραληφθέντων ωαρίων και εμβρύων που προέκυψαν. Η όψιμη έναρξη της θεραπείας (7^η μέρα) σχετίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης ενός μόνο κυρίαρχου ωοθυλακίου. Αυτό επιβεβαιώνει την άποψη ότι η επιλογή και η ενεργοποίηση (στρατολόγηση) των ωοθυλακίων συμβαίνει πράγματι νωρίς στον εμμηνορρυσιακό κύκλο (πριν την 7^η ημέρα).

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.

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 ανταγωνιστική, ανάλογα με τις ορμονικές συνθήκες που επικρατούν στα όργανα στόχος.

Η χορήγησή 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 (2 ή 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 τεκμηριώθηκε με βιοψίες του ενδομητρίου που έγιναν δύο μέρες μετά την ωοληψία.

Η χορήγηση της HMG προκαλεί αύξηση της FSH και εντονότερη διέγερση της ωοθήκης 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.

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 συμβάλει στη δημιουργία ενός υγιέστερου 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.

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 υπερέιχε 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 κοκκωδών 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.

Τα σχετικά μεγαλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης που σχετίστηκαν κατ' αρχήν με τη 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, (pFSH) χρήζει περαιτέρω αιτιολόγησης, παρά τις περί του αντιθέτου επίμονες απόψεις.

Ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροπίνες σε συνδυασμό με GnRH-ανάλογα.

Ο ρόλος της LH

Η αυξημένη εφαρμογή τελευταία των ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων, όπως της κιτρικής κλομιφαίνης και των γοναδοτροπινών σε προγράμματα IVF ή άλλες παρεμφερείς θεραπείες, έδειξε ότι η ωοθυλακιογένεση είναι ανεπαρκής στο 15-20% των περιπτώσεων, παρά το γεγονός ότι η ενδοκρινική γενικά λειτουργία των γυναικών αυτών είναι προφανώς «φυσιολογική». Μία από τις βασικές αιτίες που ενοχοποιήθηκε γι' αυτό είναι η αυξημένη παραγωγή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), η οποία διεγείροντας τα κύτταρα της θήκης αυξάνει την παραγωγή ανδρογόνων που ασκούν κατασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Μία 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!

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 προς 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.

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

Όποια όμως και αν είναι η αιτία των υψηλών επιπέδων της LH, η ανάπτυξη και η ωρίμανση των ωοθυλακίων είναι ομαλότερη χωρίς την παρεμβολή της κι αυτό είναι το σκεπτικό που οδήγησε με ιδιαίτερο ενθουσιασμό στην εφαρμογή των GnRH ανάλογων (GnRH-A), με θετικά αποτελέσματα.

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 παροδικής «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 υποφουσεκτομής», 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.

Μετά την ανακάλυψη της δομής της GnRH, περισσότερα από 2000 ανάλογα της έχουν παρασκευασθεί. Εκτός απ' την υπόφυση, όπου αυτά κυρίως δρουν, τελευταία έχει διαπιστωθεί και έξω-υποφυσιακή 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 (postreceptor effect) που οδηγούν στην κατά ώσεις απελευθέρωση των FSH και LH. Η παρατεταμένη χορήγηση GnRH ανάλογων προκαλεί κατ' αρχήν αναβάθμιση (up-regulation) του αριθμού των GnRH υποδοχέων με παράλληλη αύξηση των γοναδοτροπινών (flare-up effect). Λόγω της μεγαλύτερης συγγενείας τους προς τους GnRH υποδοχείς, η δράση των ανάλογων είναι 100-200 φορές ισχυρότερη εκείνης της φυσικής GnRH. Στη συνέχεια όμως η υποβάθμιση του αριθμού και της ευαισθησίας των ομόλογων υποδοχέων (down-regulation) οδηγεί στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης.

Τελικό αποτέλεσμα είναι η καταστολή των FSH και LH και ιδιαίτερα η καταστολή της βιολογικής τους 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» (short) στηρίζεται στην αρχική διεγερτική επίδραση (flare effect) που εκδηλώνεται αμέσως μετά τη χορήγηση τους, ενώ το «μακρύ» ή καλύτερα το «παρατεταμένο πρωτόκολλο» (long) στηρίζεται στη δευτερογενή κατασταλτική επίδραση που επακολουθεί. Εκτός απ' τα δύο αυτά πρωτόκολλα υπάρχει και το «υπερβραχύ» (ultra-short), 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».

ΤΑ «ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ» Ή «ΣΧΗΜΑΤΑ» ΔΙΕΓΕΡΣΕΩΣ

Τα πλέον διαδεδομένα πρωτόκολλα είναι τρία, με διάφορες αποκλίσεις. Η φιλοσοφία τους είναι κοινή: επιδιώκουμε να διεγείρουμε την ωοθήκη, ώστε να παράγει πολλά ωοθυλάκια. Η διέγερση επιτυγχάνεται με χορήγηση των φυσιολογικών ορμονών σε μεγάλες δόσεις. Μάλιστα, χρησιμοποιούνται ανάλογα της GnRH. Η χρήση αναλόγων επιτρέπει την προσωρινή καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου- υποφύσεως- γονάδων, ώστε να διακοπή η ενδογενής παραγωγή ορμονών. Αυτό επιτυγχάνεται με τον εξής μηχανισμό: μία μικρή δόση αναλόγου, υποχρεώνει την υπόφυση να παράγει FSH και LH, αλλά όταν η χορήγηση συνεχισθεί, η υπόφυση 'αδειάζει' από τα αποθέματα γοναδοτροπινών και δεν προφταίνει να τα αναπλάσει (η υπόφυση χρειάζεται κάποιο χρόνο για να συνθέσει τις ορμόνες, γι' αυτό και τις αποθηκεύει μέχρι να τις εκκρίνει, κατά ώσεις).

Ο μοριακός μηχανισμός της δράσεως των αγωνιστών της GnRH είναι πιο πολύπλοκος: το πεπτίδιο καταλαμβάνει τους ειδικούς υποδοχείς της ορμόνης στην επιφάνεια των κυττάρων της υποφύσεως και εμποδίζει την ενδογενή GnRH να προσδεθεί στους υποδοχείς αυτούς, με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση του ορμονικού άξονα.

Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνονται ταυτοχρόνως δύο στόχοι: πρώτον, οι δόσεις ορμονών μπορούν να ελεγχθούν και να αυξομειωθούν αναλόγως προς τα αποτελέσματά τους (μπορούμε δηλαδή να αυξήσουμε τις δόσεις στην πορεία, εάν η ωοθήκη δεν παράγει αρκετά ωοθυλάκια, ή να τις μειώσουμε εάν η ωοθήκη υπερδιεγείρεται). Δεύτερον, καταργείτε η φυσιολογική αιχμή της LH κατά την ωορρηξία (γιατί δεν υπάρχουν αποθέματα και γιατί ο ορμονικός άξονας δεν λειτουργεί). Πρακτικά, αυτό καταργεί την ωχρινική φάση του κύκλου και αφήνει μεγαλύτερα χρονικά περιθώρια, ώστε να αναπτυχθούν ακόμη και τα πιο 'αργοπορημένα' ωοθυλάκια. Τα πρωτόκολλα με ανάλογα της GnRH συνήθως επιτυγχάνουν καλύτερη διέγερση, παράγοντας και πιο ομοιόμορφα ωάρια.

Η χορήγηση των ορμονών γίνεται συνήθως με ενδομυϊκή ένεση (π.χ. στον γλουτό). Οι ενέσεις γίνονται περιοδικώς (συνήθως πρωί και βράδυ). Για να αποφεύγονται οι πολλές ενδομυϊκές ενέσεις, μερικές ορμόνες κυκλοφορούν στην αγορά υπό μορφή ρινικού σπρέι ή υποδορίου ενέσεως παρατεταμένης δράσεως. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι προϊόντα μεγάλων φαρμακοβιομηχανιών, οι οποίες αφιερώνουν τεράστια χρηματικά ποσά στην έρευνα, με σκοπό την συνεχή βελτίωση της αποτελεσματικότητας και τον περιορισμό των παρενεργειών των σκευασμάτων. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν φάρμακα νέας γενιάς, τα δραστικά συστατικά των οποίων είναι πλήρως κεκαθαυμένα, αφού συντίθεται από το αντίστοιχο ανθρώπινο DNA κλωνοποιημένο σε μικροοργανισμούς .

Το ‘ βραχύ’ πρωτόκολλο

Το πρωτόκολλο αυτό αφορά κυρίως γυναίκες που εντάσσονται για πρώτη φορά σε ένα πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης, όπως και γυναίκες που έχουν γνωστή ‘φυσιολογική’ ανταπόκριση σε προηγούμενες χορηγήσεις του ίδιου πρωτοκόλλου. Αρχίζει την δεύτερη ημέρα του κύκλου, με ανάλογο GnRH. Η καθημερινή χορήγηση του αναλόγου συνεχίζεται μέχρι την προηγούμενη της προκλήσεως της ωορρηξίας. Παράλληλα, από την τρίτη ημέρα του κύκλου μέχρι και την προηγούμενη της προκλήσεως της ωορρηξίας, χορηγείται μείγμα γοναδοτροπινών: πρόκειται είτε για την ονομαζόμενη Hmg (ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη επειδή παρασκευάζεται από ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών) και περιέχει ίσες ποσότητες FSH και LH, είτε για μείγμα που περιέχει κυρίως FSH και ελάχιστη LH.

Η διέγερση της ωοθήκης επιτυγχάνεται με ‘φυσιολογικό’ τρόπο, αυξάνοντας την ποσότητα των ενδογενών FSH και LH που είχαν αρχίσει να εκκρίνονται σε απάντηση προς την πρώτη ένεση GnRH. Η εκτίμηση της αναπτύξεως των ωοθυλακίων οδηγεί στην απόφαση για πρόκληση της ωορρηξίας περίπου κατά την 11^η ή 12^η ημέρα του κύκλου. Συνήθως η διέγερση κρίνεται ικανοποιητική όταν τα ωοθυλάκια έχουν φθάσει σε διάμετρο 18 έως 20 mm και η τιμή της οιστραδιόλης περίπου στα 200 έως 300 pg / ml ανά ωοθυλάκιο. Δηλαδή, εάν έχουμε 8 ωοθυλάκια, η αναμενόμενη τιμή οιστραδιόλης πρέπει να είναι περίπου 2.000 pg / ml. Τότε αποφασίζεται η πρόκληση της ωορρηξίας.

Το ‘μακρύ’ πρωτόκολλο

Πολλοί θεωρούν ότι με το πρωτόκολλο αυτό επιτυγχάνεται καλύτερη διέγερση και το χρησιμοποιούν ευρύτατα, τόσο σε γυναίκες που δεν έχουν παράγει αρκετά ωοθυλάκια με άλλα σχήματα όσο και σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα χρονικά προβλήματα (το πρωτόκολλο επιτρέπει να παραταθεί η διάρκεια της καταστολής κατά αρκετές ημέρες και να αρχίσει η διέγερση όποτε αυτό είναι επιθυμητό). Έχει το μειονέκτημα ότι απαιτεί πολύ μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων από το ‘βραχύ’ πρωτόκολλο, με αποτέλεσμα την αύξηση του κόστους της αγωγής.

Η χορήγηση του αναλόγου αρχίζει τυπικά την 21^η ημέρα του προηγούμενου κύκλου και παρατείνεται έως ότου επιτευχθεί καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας. Η καταστολή ελέγχεται περιοδικά: θεωρούμε ότι είναι επαρκής όταν η τιμή της ενδογενούς οιστραδιόλης πέσει κάτω από 180 pmol /l (ή 50 pg/ml), εκείνης της LH κάτω από 2 έως 5 IU/l και της προγεστερόνης κάτω από 2 nmol/l (1 ng/ml). Η διέγερση αρχίζει όποτε επιθυμούμε μετά την επίτευξη της καταστολής, ακολουθείται δε η ίδια αγωγή με το ‘βραχύ πρωτόκολλο.

Το πρωτόκολλο με κλομιφαίνη και Hmg

Αυτό είναι το παλαιότερο πρωτόκολλο που εφαρμοζόταν σε πολλά εργαστήρια προ της αναπτύξεως των αναλόγων της GnRH. Χρησιμοποιείται ακόμη από πολλούς, κυρίως όμως με προοπτική την σπερματέγχυση, αλλά μπορεί να φανεί πολύ χρήσιμο και στην εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες που έχουν ειδικούς λόγους για να μην χρησιμοποιήσουν ανάλογα της GnRH (επειδή παρουσιάζουν π.χ. αλλεργίες σε αυτά, ή επειδή η διέγερση που επιτυγχάνεται μετά από χρήση των αναλόγων είναι πολύ ισχυρή γι’ αυτές). Το μεγάλο της μειονέκτημα είναι ότι η κλομιφαίνη δεν καταργεί την ενδογενή αιχμή της LH, με αποτέλεσμα να προκύπτουν ανεξέλεγκτες ωχρινοποιήσεις, πράγμα που υποχρεώνει, στην εξωσωματική γονιμοποίηση τουλάχιστον, να ακυρωθεί η προσπάθεια. Ακόμη, δεδομένου ότι η κλομιφαίνη έχει κατ’ εξοχήν αντί – οιστρογονική δράση, τα ωάρια είναι συνήθως λιγότερα. Επίσης, μερικοί υποσιάζονται ότι η κλομιφαίνη ενδεχομένως έχει αρνητικές παρενέργειες επί των εμβρύων, αν και αυτό δεν έχει σαφώς αποδειχθεί.

Χρησιμοποιείται κιτρική κλομιφαίνη σε χάπια. Η κλομιφαίνη επιδρά στον υποθάλαμο και τον διεγείρει, ώστε να εκκρίνει περισσότερη GnRH, πράγμα που

υποχρεώνει την υπόφυση να εκκρίνει με την σειρά της περισσότερη FSH. Η αγωγή αρχίζει από την δεύτερη ή τρίτη ημέρα του κύκλου και συνεχίζεται επί πέντε ημέρες, ενώ χορηγείται παράλληλα μείγμα γοναδοτροπινών (Hmg) από την τρίτη ημέρα έως την προηγούμενη της προκλήσεως της ωορρηξίας. Με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, η πρόκληση της ωορρηξίας δεν είναι καν αναγκαία, δεδομένου ότι ο φυσιολογικός άξονας λειτουργεί και η ενδογενής αιχμή της LH προκαλεί την ωορρηξία με φυσιολογικό τρόπο. Ωστόσο, η ωορρηξία δεν ελέγχεται παρά μόνον εμπειρικός, υπολογίζοντας ότι συνήθως επέρχεται 36 ώρες αφού το ‘κυρίαρχο’ ωοθυλάκιο φθάσει σε διάμετρο 18 – 19 mm και η τιμή της οιστραδιόλης ξεπεράσει τις 1.800 pmol/l.

4.5. ΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΩΟΘΥΛΑΚΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Η ωοθηκική διέγερση 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. Εξ’ άλλου η συγκέντρωση των οιστρογόνων τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα, αντανακλούν το ενδοκρινικό «μικροπεριβάλλον» στα διεγερθέντα ωοθυλάκια.

Επιπρόσθετα, η παρακολούθηση των μεταβολών του κολλικού 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.

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Παρά το γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά της ωοθυλακιογενεσίας έχουν μελετηθεί με λεπτομέρεια τόσο φυσικά όσο και ενδοκρινολογικά δεν είναι πάντα εύκολο να προκαθορισθεί με βεβαιότητα ότι το ωάριο που θα παραληφθεί από ένα φαινομενικά «ώριμο ωοθυλάκιο» θα είναι αντίστοιχα ώριμο.

Μετά το σχηματισμό του άντρου (διάμετρος 1-2 χιλ.), το ωοθυλάκιο εμφανίζει μία 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 τους σ' αυτά. Αυτό κυρίως εκφράζεται με τα οιστρογόνα και αργότερα με την προγεστερόνη η οποία επηρεάζεται απ' την έκκριση της LH. Τα επίπεδα της τελευταίας είναι καθοριστικής σημασίας.

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

Αν διαπιστωθεί σχετικά υψηλή στάθμη οιστρογόνων (>100pg/ml) στην αρχή του κύκλου, αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη ενδογενούς διέγερσης ήδη σε εξέλιξη και αποτελεί ένδειξη για ακύρωση του κύκλου. Στην 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 ωάρια χαμηλής γονιμοποιητικής ικανότητας ή και με αποτυχία στην ανεύρεσή τους.

Σε ασθενείς με χαμηλή ανταπόκριση, η αύξηση της HMG μετά την 8^η μέρα κύκλου, συχνά οδηγεί στην ανάπτυξη μικρών ωοθυλακίων με μικρές πιθανότητες γονιμοποίησης. Συνέχιση της διέγερσης με χαμηλής δοσολογίας HMG ή FSH, σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχέστερη διέγερση.

Αν και η παραγωγή των οιστρογόνων θεωρείται ο καλύτερος έμμεσος δείκτης ωρίμανσης των ωοθυλακίων, η αξιολόγησή τους είναι ορθή μόνο αν συσχετιστεί με τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, μία συσχέτιση που διαταράσσεται σε ποικίλο βαθμό, λόγω της συχνά ασύγχρονης ανάπτυξής τους. Κατά συνέπεια, μερικοί

ερευνητές υποστηρίζουν 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 αιχμακική άνοδο της LH . Καθ' όλη τη διάρκεια της διέγερσης η σταθερή άνοδος των οιστρογόνων, 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 ωοθυλάκια, συνήθως των μεγαλύτερων, κάτω από την επίδραση της οριακής LH. Το συνεπακόλουθο συχνά είναι η πολυσπερμία. 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 περιεμμηνοπαυσιακές και συνήθως συνδυάζεται με χαμηλή γενικά στάθμη οιστρογόνων (<500pg/ml) και σχετικά αυξημένα βασικά επίπεδα FSH στην αρχή του κύκλου.

Αντίθετα γυναίκες που απαντούν με την ανάπτυξη ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων (>15), εμφανίζουν χαρακτηριστικά μία αυξημένη σχέση στις βασικές τιμές LH: FSH. Σ' αυτές τις γυναίκες θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση των οιστρογόνων, λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των υπαρχόντων ωοθυλακίων, με σκοπό βέβαια την ορθότερη εκτίμηση της ωριμότητας των ωαρίων.

Η απουσία αξιολογής ανόδου των οιστρογόνων, μετά τουλάχιστον από 5ήμερη διέγερση με HMG, αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας, κάτι που ισχύει επίσης σε περιπτώσεις μείωσής τους στην τελική φάση διέγερσης. Η διαπίστωση εξ' άλλου πολύ υψηλών επιπέδων (>3000pg/ml) 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 ενδομητρίου 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.

ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ: Τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα είναι μία άλλη παράμετρος χρήσιμη για την παρακολούθηση της παραγωγικής φάσης κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η άνοδός τους μπορεί να είναι ενδεικτική επικείμενης ωοθυλακιορρηξίας. 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(>3nmol/l), καταδεικνύουν μάλλον πρόιμη ωχρινοποίηση χωρίς ωοθυλακιορρηξία ή και επίμονο ωχρό σωματίο (κύστη). Σε τέτοιες περιπτώσεις οι προοπτικές είναι πενιχρές και οι κύκλοι αυτοί μάλλον θα πρέπει να εγκαταλείπονται. Η ποιότητα των ωαρίων είναι ιδιαίτερα φτωχή και οι επιπτώσεις στην ανάπτυξη του ενδομητρίου αρνητικές. Μετά από διέγερση, λόγω της ανάπτυξης πολλαπλών 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.

Η συγκέντρωση προγεστερόνης στο αίμα εξικνείται στη μέγιστη στάθμη γύρω στην 4^η-6^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία στους κύκλους αυτούς. Ο τρόπος διακύμανσής τους δεν διαφέρει από τους φυσιολογικούς κύκλους. Ύστερα από διέγερση, παρά τα υψηλά επίπεδα προγεστερόνης, συχνά εμφανίζονται διαταραχές στην εκκριτική φάση. Διέγερση με HMG π.χ. συχνά οδηγεί 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 μία άποψη η χορήγηση Hcg την 3^η ημέρα μετά την ωοληψία παρέχει την καλύτερη προστασία έναντι πιθανής υποστροφής του ωχρού σωματίου. Ο θετικός ρόλος όμως της hCG στα τελικά ποσοστά εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Όμως στους κύκλους όπου προηγείται καταστολή με GnRH ανάλογα, δεν αμφισβητείται.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ: Η υπερηχογραφική εξέταση της πύελου έχει καταστεί μία αναπόσπαστη τεχνική για την παρακολούθηση της ωοθυλακιορρηξίας, για το χρονικό προγραμματισμό σπερματέγχυσης καθώς και στα προγράμματα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Σύμφωνα με μαθηματικές αναλύσεις που στηρίζονται στα δεδομένα επαναληπτικών υπερηχογραφήματων, στην αρχή του κύκλου φυσιολογικών γυναικών

είναι δυνατή η πρόβλεψη της ημέρας της ωοθυλακιορρηξίας με μία σταθερή απόκλιση (SD) 1,37 ημερών.

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

Η υπερηχογραφική παρακολούθηση θα πρέπει να γίνει νωρίς στην παραγωγική φάση, κατ' αρχήν με σκοπό την ανατομική εκτίμηση των ωοθηκών, πριν από την έναρξη της θεραπείας διέγερσης. Αν τυχόν διαπιστωθεί ωοθυλάκιο ήδη σε εξέλιξη, αποτέλεσμα πρόωρης ενεργοποίησής του, θα αποτελέσει αντένδειξη για χορήγηση HMG ή CC, ιδιαίτερα εάν τα βασικά επίπεδα οιστρογόνων είναι σχετικά υψηλά. Επίσης αντένδειξη αποτελεί η διαπίστωση ευμεγέθους κύστης που είναι πιθανό να ενεργοποιηθεί με τη φαρμακευτική διέγερση της ωοθήκης. Προς αποφυγή ακύρωσης του κύκλου, εναλλακτική λύση αποτελεί η εκκένωσή της πριν την έναρξη της θεραπείας και η συνέχιση της τελευταίας.

Η διακολπική υπερηχογραφία στα περισσότερα κέντρα έχει αντικαταστήσει τη διακοιλιακή. Και αυτό γιατί πλεονεκτεί στην απεικόνιση των ενδοπυελικών οργάνων και δεν απαιτεί την πλήρωση της ουροδόχου κύστης που είναι απαραίτητη στην 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 στην διακολπική σε δέκατα του χιλιοστού).

Το πραγματικό μέγεθος του ωοθυλακίου θα πρέπει να υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη τρεις διαμέτρους: την κάθετη, την εγκάρσια και την προσθοπίσθια, γιατί σε μια διεγερμένη ωοθήκη τα ωοθυλάκια συχνά συμπιέζονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να παραμορφώνονται. Στις 5 τελευταίες ημέρες της παραγωγικής φάσης, η μέση αύξηση των ωοθυλακίων κυμαίνεται στα 1,5-3,1 χιλ./24 ώρες με μέση προωοθυλακιορρηκτική διάμετρο 20^{+4} χιλ. Αυτές οι διαστάσεις είναι παρεμφερείς με τις αντίστοιχες σε φυσιολογικούς κύκλους.

Επιβράδυνση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων μπορεί να προκληθεί από ανεπαρκή διέγερση των κοκκωδών κυττάρων μετά 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 τους είναι σχετικά δυσχερής σε σύγκριση με

μονοωοθυλακικούς κύκλους. Σε τέτοιους κύκλους η συμβολή ενός εκάστου ωοθυλακίου στα περιφερικά επίπεδα οιστρογόνων ποικίλλει ευρύτατα και σχετίζεται περισσότερο με το συνολικό του όγκο και όχι με τη διάμετρό του.

Εκτός από 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, και αυτό θα πρέπει να συνεκτιμάται στην προσπάθεια καθορισμού του χρόνου χορήγησης της hCG.

ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ: Υπάρχουν συγκεκριμένες υπερηχογραφικές μεταβολές που μπορεί να διαπιστωθούν 5-10 ώρες πριν από την ωοθυλακιορρηξία. Μετά την προ-ωοθυλακιορρηκτική άνοδο της LH (κορύφωση), η θήκη του ωοθυλακίου καθίσταται αιματοβριθής και οιδηματώδης και η στοιβάδα των κοκκωδών κυττάρων αρχίζει να αποσπάται απ' αυτήν, παρέχοντας έτσι την εικόνα ενός χαμηλής ηχογένειας περιγράμματος γύρω απ' το ωοθυλάκιο (κύκλος). Η εικόνα αυτή συμπίπτει με την ανοδική πορεία της προγεστερόνης και είναι εμφανής περίπου 24 ώρες πριν από την ωοθυλακιορρηξία. Μερικές ώρες πριν συμβεί η ρήξη του ωοθυλακίου, η κοκκώδης στιβάδα αποσπάται απ' τη θήκη δημιουργώντας αναδιπλώσεις και προσδίδοντας μια μάλλον ανώμαλη εσωτερική υφή στο τοίχωμα του ωοθυλακίου.

Περίπου στο 25% των ωοθυλακίων διαμέτρου >18 χιλ. είναι ορατός ο ωοφόρος δίσκος σαν μια ηχογενής προσεκβολή μέσα στο ωοθυλάκιο, ενδεικτικό επικείμενης ωοθυλακιορρηξίας εντός 36 ωρών. Τέτοιου είδους μεταβολές είναι περισσότερο εμφανείς με την κοιλική κεφαλή, με την οποία είναι ευκολότερη η εντόπιση ωοθυλακίων διαμέτρου 1 εκ. ή περισσότερο. Τόσο ο αριθμός όσο και η διάμετρος των επικρατούντων ωοθυλακίων σχετίζονται με τα περιφερικά επίπεδα των οιστρογόνων περισσότερο στην κοιλική παρά στην κοιλιακή υπερηχογραφία.

Ωριμα ώρια είναι δυνατόν να παραληφθούν από ωοθυλάκια ποικίλης διαμέτρου (1,5-3εκ). Έχει όμως παρατηρηθεί ότι η πλειονότητα των φυσιολογικών κύκλων προκύπτει από επικρατούντα ωοθυλάκια μέσης διαμέτρου 1,7-2,3 εκ. Από μόνη της όμως η διάμετρος του ωοθυλακίου δεν αποτελεί υποχρεωτικά αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της ικανότητας του εμπεριεχομένου ωαρίου να γονιμοποιηθεί και στη συνέχεια να διαιρεθεί.

Σχετικά μικρά ωοθυλάκια (<1,5 εκ σε διάμετρο και <2,5 κ.ε. σε όγκο) είναι λιγότερο πιθανό να περιέχουν ωάρια με υψηλή γονιμοποιητική ικανότητα. Ακόμα και αν επιτευχθεί γονιμοποίηση και διαίρεσή τους, έχει διαπιστωθεί ότι η πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης παραμένει χαμηλή σε σχέση με μεγαλύτερα. Πιθανώς η ικανότητα αυτών των ωαρίων να υποστούν μειωτική ωρίμανση, μετά τη χορήγηση της HCG, εκδηλώνεται δυσανάλογα νωρίς σε σχέση με την πλήρη κυτταροπλασματική τους ωρίμανση, κάτι που περιορίζει στη συνέχεια την ικανότητά τους να αναπτυχθούν περαιτέρω. Εξ' άλλου ιδιαίτερα ευμεγέθη ωοθυλάκια (>2,3 cm) συχνά οδηγούν σε πολυσπερμική γονιμοποίηση και σε υψηλά ποσοστά αποβολών αργότερα.

Ωοθυλάκια με υψηλή παραγωγή οιστρογόνων, χωρίς να είναι υποχρεωτικά και τα μεγαλύτερα σε μέγεθος, οδηγούν συχνότερα σε κλινική κύηση.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το μέγεθος των ωοθυλακίων, τείνει να είναι μεγαλύτερο ύστερα από διέγερση με κιτρική κλομφαίνη και μικρότερο με γοναδοτροπίνες, σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται με το πάχος του ενδομητρίου. Εξ' άλλου η καταστολή της υπόφυσης με GnRH ανάλογα, παρέχει ωάρια λιγότερο ώριμα για το ίδιο μέγεθος ωοθυλακίων.

Η υπερηχογραφία επίσης μπορεί να παράσχει πληροφορίες διαγνωστικού ενδιαφέροντος, εάν συνεχιστεί και μετά τη χορήγηση της hCG. Η ωρίμανση επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση του ωοφόρου δίσκου, ενώ η μείωση της διαμέτρου κατά 2 ή περισσότερα χιλ. την επόμενη της hCG, σχετίστηκε με μικρότερα ποσοστά ωοληψίας, γονιμοποίησης και διαίρεσης και με περισσότερο συχνή πολυσπερμία.

Μετά τη χορήγηση της hCG και συνεχίζοντας την υπερηχογραφική παρακολούθηση θα είναι δυνατή η διαπίστωση τυχόν συντελεσθείσας ωοθυλακιόρρηξίας πριν από την προγραμματισμένη ωοληψία, οπότε αυτή θα μπορούσε έγκαιρα να ακυρωθεί. Σε τέτοιες περιπτώσεις τα ωοθυλάκια εξαφανίζονται ή εμφανίζουν αυξημένη ηχογένεια με συμπεπτωκότα τοιχώματα και παράλληλη εμφάνιση ελεύθερου υγρού στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο ή περί την ωοθήκη. Κατά τη διάρκεια της μετά-ωοθυλακιόρρηκτης περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν προγνωστικοί δείκτες εμφύτευσης.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ: Η ωοθηκική φάση, τυπικά τουλάχιστον, σηματοδοτείται απ' την ωοθυλακιόρρηξία, αποτέλεσμα της οποίας είναι η εκκένωση του ωοθυλακίου συνήθως εντός ολίγων

λεπτών. Μέσα σε μια ώρα μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγικό ωχρό σωματίο. Αυτό υπερηχογραφικά χαρακτηρίζεται από ένα ακανόνιστου σχήματος κυστικό μόρφωμα με πολλούς ήχους, που οφείλονται στο εμπεριεχόμενο πήγμα αίματος. Η περισσότερη κυστική εμφάνιση του ωχρού σωματίου (με χαμηλή ηχογένεια), σχετίστηκε με φυσιολογικά επίπεδα προγεστερόνης και χαρακτηρίστηκε ως θετικό προγνωστικό εύρημα για τη «γονιμότητα του συγκεκριμένου κύκλου». Η διαπίστωση ελεύθερου υγρού στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο (ωοθυλακικό υγρό), σε συνδυασμό με τα παραπάνω ευρήματα, είναι ενδεικτικά συντελεσθείσας ωοθυλακιορρηξίας. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι σε περισσότερο του 50% των περιπτώσεων δεν είναι δυνατή η εντόπιση του ωοθυλακικού υγρού υπερηχογραφικά, όπως δεν είναι και πάντοτε εφικτή η αναγνώριση του ωχρού σωματίου, λόγω της συμπαγούς του συχνά υφής.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ: Η κλινική διάγνωση της ωοθυλακιορρηξίας στηρίζεται στην εμφάνιση χαρακτηριστικού πόνου στο υπογάστριο, που, ίσως, συνοδεύεται από την παρουσία μικρής ποσότητας αίματος από το γεννητικό σύστημα. Το αίμα αυτό προέρχεται από τη ρήξη του ωοθυλακίου. Άλλες φορές η γυναίκα αναφέρει αίσθημα τάσης των μαστών ύστερα από την ωοθυλακιορρηξία, που κρατάει σε όλη τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης. Κλινικά η διάγνωση της ωοθυλακιορρηξίας γίνεται και με την επισκόπηση του τραχηλικού στομίου, που εμφανίζεται ανοιχτό και την ποσότητα, τη διαύγεια και τη νηματοειδή εκτασιμότητα της τραχηλικής βλέννας.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ: Έχει καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια για την υπερηχογραφική εκτίμηση των μεταβολών της μήτρας, με σκοπό την αναγνώριση των ιδανικών χαρακτηριστικών ενός κύκλου που συνοδεύεται από εγκυμοσύνη. Πριν την ωοθυλακιορρηξία το μυομήτριο εμφανίζεται σαν μια εξωτερική ευρεία ηχογενής περιοχή που περιβάλλει το υποηχογενές ενδομήτριο και από μια περισσότερο πυκνή κεντρική ζώνη. Μετά την ωοθυλακιορρηξία το ενδομήτριο εμφανίζει αυξημένη ηχογένεια. Αυτή αποδίδεται στη μεγέθυνση και την ελίκωση των αδένων με παράλληλη αύξηση του γλυκογόνου και της βλέννας τους, που συμβαίνει στην ωχρινική φάση.

Αν την ημέρα της ωοθηψίας διαπιστωθεί ομοιογενώς υπερηχοϊκό ενδομήτριο, είναι ενδεικτικό προχωρημένης ωρίμανσης, συχνά μη συμβατής με εμφύτευση.

Αντίθετα η παρουσία ενδομητρίου με διαφορετική ηχογένεια (εξωτερική και εσωτερική ζώνη, με υψηλή και χαμηλή ηχογένεια αντίστοιχα), χαρακτηρίζει το «ιδανικό» ενδομήτριο που σχετίζεται με σημαντικά καλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης.

Για να περιγράψουμε ακριβέστερα τα στάδια εξέλιξης του ενδομητρίου, προτείνουμε τη διαίρεσή του σε έξι κατηγορίες σύμφωνα με το πάχος και την υφή του. Οι κατηγορίες 1,2 και 3 αντιστοιχούν σε πάχος ενδομητρίου , <7 χιλ., 7-12 χιλ. και >12 αντίστοιχα. Επίσης ανάλογα με την υφή (ηχογένεια) και ανεξάρτητα από το πάχος, διακρίνονται τρεις διαφορετικοί τύποι, Α, Β και Γ.

Στον τύπο Α, το ενδομήτριο εμφανίζεται πολυεπίπεδο (τριζωνικό) με ελάχιστη ή καθόλου ενδιάμεση ηχογένεια του ενδομητριακού παρεγχύματος.

Στον τύπο Β, το παρέγχυμα του ενδομητρίου εμφανίζει σαφή ηχογένεια, όχι όμως σε βαθμό που να καταργείται η πολυεπίπεδη του υφή (η τριζωνική του εμφάνιση παραμένει ευκρινής).

Τέλος, στον τύπο Γ, η υφή του εμφανίζει εκσεσημασμένη ηχογένεια, τόσο ώστε να καταργείται η πολυεπίπεδη εικόνα.

Στον τύπο Α το ενδομήτριο χαρακτηρίζεται ως ανώριμο, στο Β ως ώριμο προωθυλακιορρηκτικό, ενδεικτικό για ωοληψία και στον τύπο Γ ως υπερώριμο. Σ' αυτόν τον τύπο (Γ) η ομοιογενής εκσεσημασμένη ηχογένεια του ενδομητρίου οφείλεται στην υπερωρίμανση των αδένων του και, όπως έχουμε αναφέρει η εμφάνισή του πριν από την ωοληψία δεν παρέχει ευνοϊκές συνθήκες για επιτυχή εμφύτευση.

Η παρουσία υγρού που απωθεί το ενδομήτριο, μπορεί να δίνει την εικόνα ψευδοσάκκου. Έχει υποστηριχθεί ότι το αυξημένο, πάχος του ενδομητρίου πριν από την ωοθυλακιορρηξία και η ταχύτητα ανάπτυξής του, αποτελούν θετικό προγνωστικό δείκτη για την εμφύτευση. Όμως οι περισσότεροι συμφωνούν ότι βάσει των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών του ενδομητρίου, πριν από την ωοθυλακιορρηξία ή την ωοληψία και στην αρχή της ωχρινικής φάσης, δεν είναι εφικτή η πρόγνωση της εγκυμοσύνης. Το πάχος του ενδομητρίου την ημέρα της χορήγησης της hCG, πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 9 και 14 χιλ.

Έξι έως επτά ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, συμβαίνει η μεγαλύτερη συγκέντρωση οιστρογόνων και προγεστερόνης, οπότε και το ενδομήτριο εξικνείται στο μέγιστο του πάχους του. Μείωση του ενδομητρίου κάτω των 10 χιλ. στο μέσο της ωχρινικής φάσης, συνοδεύεται συχνά από χαμηλή στάθμη προγεστερόνης και αποτελεί ένδειξη για ορμονική υποστήριξη με σκοπό τη διευκόλυνση της εμφύτευσης

της βλαστοκύστης. Αντίθετα η υπερβολική πάχυνσή του μπορεί να οφείλεται σε υπερδιέγερση. Στη μέση ωχρινική φάση το πάχος του ενδομητρίου σταθεροποιείται, ενώ στη συνέχεια αρχίζει να μειώνεται, εκτός εάν η εμφύτευση έχει συντελεσθεί, οπότε συνεχίζει την αύξησή του, συνοδευόμενο παράλληλα απ' την εμφάνιση της HCG στο αίμα. Σ' αυτήν την περίπτωση, 11-12 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, είναι δυνατόν να διακριθεί μία ηχογενής περιοχή στον πεπαχυμένο φθαρτό, ενώ ο αμνιακός σάκος στο πέρας της 4^{ης} εβδομάδας αρχίζει να διακρίνεται (μετά από καθυστέρηση της εμμηνορρυσίας 1-2 ημερών).

Στην 5^η εβδομάδα διακρίνεται ο λεκιθικός ασκός και πριν αυτή συμπληρωθεί, διακρίνονται ο εμβρυϊκός πόλος και η καρδιακή λειτουργία. Μετά τη συμπλήρωση της 7^{ης} εβδομάδας(διάμετρος αμνιακού σάκκου >30mm), η αδυναμία εντόπισης της καρδιακής λειτουργίας, σχετίζεται με μεγάλη πιθανότητα αποβολής. Αντίθετα η διαπίστωση θετικής καρδιακής λειτουργίας μεταξύ 6^{ης} και 8^{ης} εβδομάδας, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τη φυσιολογική ανάπτυξη του αμνιακού σάκκου (μέγεθος και σχήμα), θεωρείται ισχυρός θετικός προγνωστικός δείκτης για την επιτυχή περαιτέρω πορεία στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τόσο μετά από αυτόματη όσο και υποβοηθούμενη σύλληψη.

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ DOPPLER: Τα τελευταία χρόνια έχει καταβληθεί 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.

Από την μειωμένη αιμάτωση μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά η εμφύτευση της βλαστοκύστης, μπορεί όμως να προκληθεί επίσης από 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.

Όπως έχουμε αναφέρει η τοποθέτηση περισσότερων του ενός εμβρύων στη μήτρα αυξάνει τις πιθανότητες εγκυμοσύνης, όμως παράλληλα αυξάνει και τα ποσοστά πολυδημίας αντίστοιχα. Γι' αυτό θα πρέπει να αποτελεί στόχο η μεταφορά

μόνο ενός εμβρύου, εξαιρετικής κατά το δυνατόν ποιότητας και μάλιστα στην πλέον ιδανική φάση υποδεκτικότητας του ενδομητρίου. Το τελευταίο θα μπορούσε να επιχειρηθεί και με τη βοήθεια ιστοχημικών μεθόδων, όμως τα μειονεκτήματα από την βιοψία του ενδομητρίου (αιμορραγία) που πρέπει απαραίτητα να γίνει, τις καθιστούν ακατάλληλες. Προσπάθεια παρακολούθησης της λειτουργίας του ενδομητρίου για τον ίδιο σκοπό, έχει καταβληθεί επίσης με τον προσδιορισμό των πρωτεϊνών του στο περιφερικό αίμα, χωρίς όμως σαφή συμπεράσματα ακόμα.

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 τραυματική μέθοδο. Η παρακολούθηση της ωοθηκικής λειτουργίας με αυτόν τον τρόπο 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 ευéndοτο λεπτό τοίχωμα, συντελεί στην περαιτέρω μείωση της ενδοωοθηκικής αυτής αντίστασης. Εάν επακολουθήσει επιτυχής εμφύτευση, αυτό ενισχύεται ακόμα περισσότερο, 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 ωοθηκικής φάσης και αυτό αποτελεί ενδεικτικό σημείο αρχόμενης κύησης.

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 ωοθήκης 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.

4.6. ΩΟΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ

Η ωοληψία είναι ιατρική πράξη κατά την οποία καταμετρώνται τα ωοθυλάκια και συλλέγεται το ωοθυλακικό υγρό μαζί με τα ωάρια.

Τεχνικές ωοληψίας

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

Το 1981 πρώτοι οι Lenz & Lauritzen στην Κοπεγχάγη εφάρμοσαν τη διακοιλιακή- διακυστική ωοληψία με πλήρη ουροδόχο κύστη, χρησιμοποιώντας κοιλιακή κεφαλή υπερήχων. Το 1982 οι Σουηδοί Wickland και Hamberger και στη συνέχεια το 1983 η ομάδα του Gleicher στο Σικάγο και το 1985 ο Dellenbach στη Γαλλία, επιχείρησαν τη διακολπική προσπέλαση, χρησιμοποιώντας και πάλι κοιλιακή κεφαλή υπερήχων και πλήρη ουροδόχο κύστη, ενώ συγχρόνως η ομάδα του Parsons στο King's College του Λονδίνου πρότεινε τη διουρηθρική μέθοδο. 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 ωοθυλακίων υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, εκτός από τη μείωση της νοσηρότητας και του κόστους, που σχετίζονται περισσότερο με τη λαπαροσκόπηση, 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 GIFT και ZIFT.

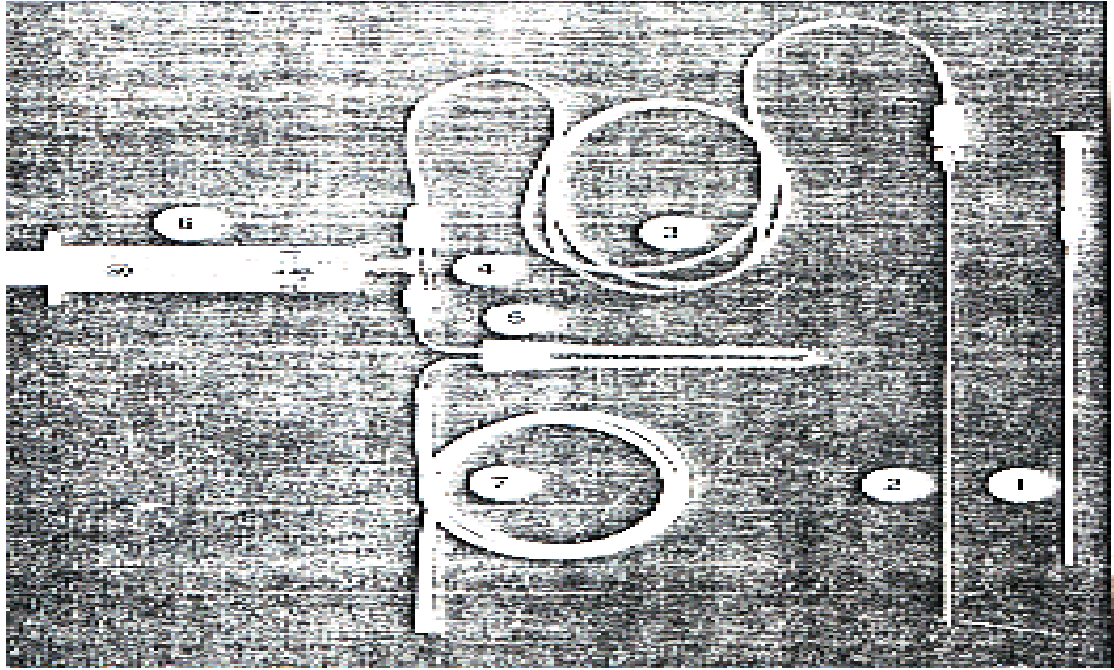
Η ύπαρξη συμφύσεων σε οποιαδήποτε έκταση, δεν δυσχεραίνει την υπερηχογραφική ωοληψία. Αντίθετα η λαπαροσκοπική μέθοδος είναι ανεφάρμοστη

στο 5-10% των ασθενών συνεπεία συμφύσεων ή μη προσπελάσιμων ωθηκών και συχνά απαιτεί τη χειρουργική μετατόπιση τους ύστερα από λαπαροτομία.

Η λαπαροσκοπική προσπέλαση περιορίζεται πλέον στις περιπτώσεις στις οποίες επιχειρείται συγχρόνως η ενδοσκοπική αντιμετώπιση και άλλων καταστάσεων, όπως της ενδομητρίωσης, κύστεων ωθήκης, πυελικών συμφύσεων κ.α. ή όταν ακολουθείται η διακοιλιακή (λαπαροσκοπική) μεταφορά γαμετών ή εμβρύων στη σάλπιγγα (GIFT ή ZIFT). Στα τελευταία χρόνια, σε ορισμένα κέντρα, η μεταφορά αυτή επιτυγχάνεται ύστερα από διακολπικό καθετηριασμό των σαλπίγγων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ & ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΩΟΛΗΨΙΑ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΠΛΟΚΕΣ

Η όλη διαδικασία γίνεται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, στην αίθουσα ωοληψίας σε άσηπτο περιβάλλον και με παρουσία αναισθησιολόγου. Η αίθουσα της ωοληψίας ιδανικά πρέπει να επικοινωνεί με το εργαστήριο για άμεση επικοινωνία του κλινικού με το εργαστηριακό προσωπικό αλλά και για την άμεση μεταφορά του υλικού της ωοληψίας, προκειμένου να ευρεθούν τα ωάρια και να επακολουθήσει η καλλιέργεια και η εν συνεχεία γονιμοποίησή τους. Κατά την ωοληψία η γυναίκα βρίσκεται σε θέση λιθοτομής, καλυμμένη με άσηπτα χειρουργικά οθώνεια και λαμβάνει ενδοφλεβίως ναρκωτική αναλγησία βραχείας διάρκειας χωρίς απώλεια της συνειδήσεως, συνήθως σε συνδυασμό με τοπική (παρατραχιλική) αναισθησία. Σπάνια απαιτείται γενική αναισθησία με ενδοτραχειακό καθετηριασμό. Ακόμη και οι πλέον ανήσυχες ασθενείς με κατάλληλη ηθική υποστήριξη από τα μέλη της ομάδας, μπορούν να φέρουν σε πέρας τη διαδικασία χωρίς ιδιαίτερο άλγος.



Αρχικά γίνεται καθαρισμός της περιοχής εξωτερικά καθώς και του αιδοίου με αντισηπτικό διάλυμα. Ακολουθεί επιμελής καθαρισμός του κόλπου με PBS ή με φυσιολογικό ορό. Τα αντισηπτικά διαλύματα αποφεύγονται στον κόλπο διότι μπορεί να μεταφερθούν στο ωοθυλακικό υγρό με την βελόνη ωοληψίας με τοξικές συνέπειες για το ωάριο.

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

Χρησιμοποιώντας βελόνες με ένα αυλό, τόσο για την αναρρόφηση όσο και για την έκπλυση των ωοθυλακίων, είναι δυνατόν να συμβαίνει παλινδρόμηση του

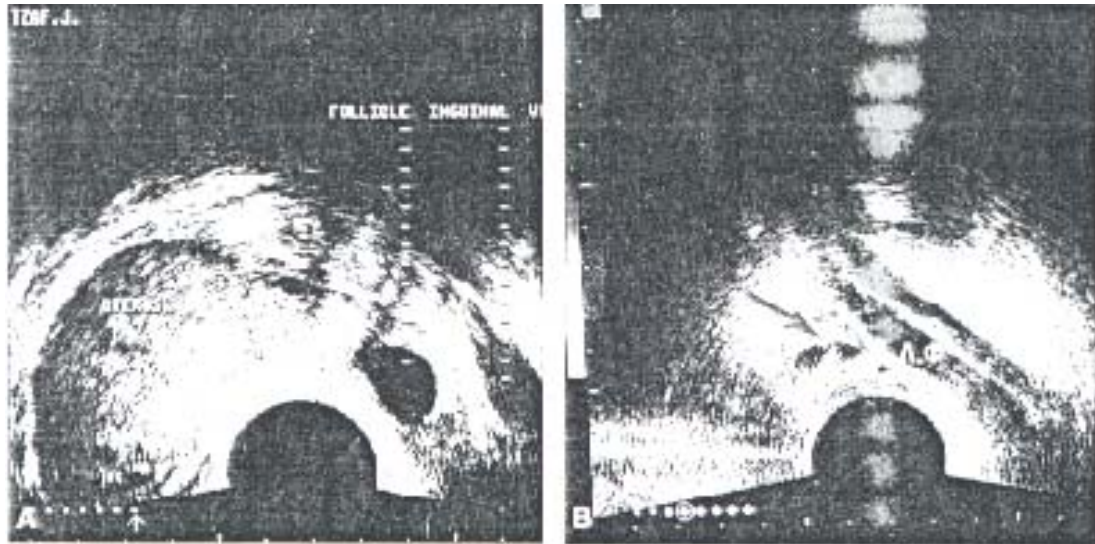
ωαρίου εμπρός -πίσω στον κενό χώρο της βελόνης, χωρίς αυτό να εξέρχεται στο φιαλίδιο συλλογής. Εάν το ωάριο δεν ανεβρεθεί στο αναρροφηθέν ωοθυλακικό υγρό, επακολουθεί έκπλυση του ωοθυλακίου, με σκοπό τελικά την ανεύρεσή του.

Η αναρρόφιση επιτυγχάνεται με ποδοκίνητη αντλία ελεγχόμενης αρνητικής πίεσης 100 mmHg, με αντλία αυτόματου ελέγχου των πιέσεων προς αποφυγή τραυματισμού των ωαρίων ή και με απλή σύριγγα. Συχνά, ποσότητα ωοθυλακικού υγρού ή διαλύματος έκπλυσης, συλλέγεται στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο, το οποίο και θα πρέπει επίσης να αναρροφάται προς αναζήτηση πιθανών ωαρίων που έχουν διαφύγει.

Αναφορικά με τη διάμετρο της βελόνης δεν υπάρχει κοινή αποδοχή. Εσωτερική διάμετρος 1,4-1,6 mm φαίνεται ότι εξυπηρετεί στη 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.

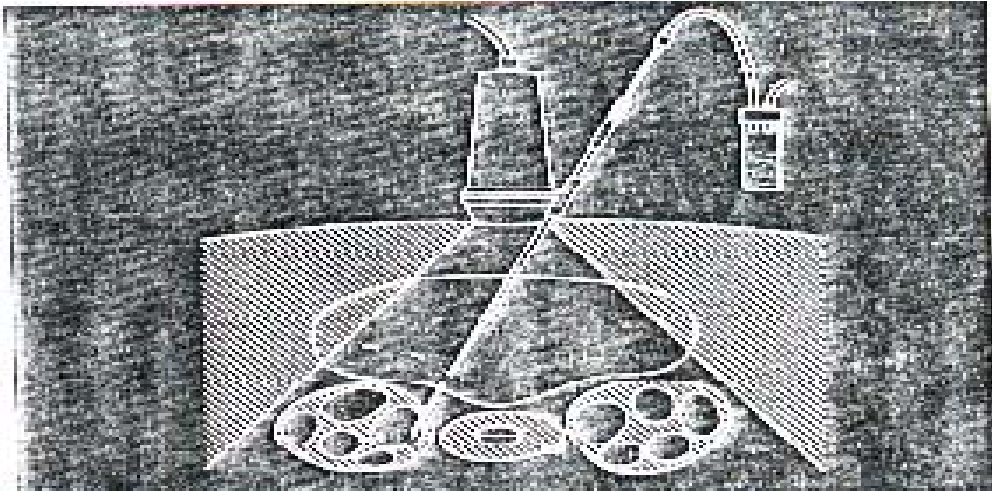
Οι επιπλοκές της λαπαροσκοπικής τεχνικής είναι οι ίδιες της λαπαροσκόπησης γενικά, ενώ ελάχιστες συνοδεύουν τη διακολπική ωοληψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Η παρακέντηση ενδοπυελικών αγγείων συμπεριλαμβανομένων και των λαγονίων, απεδείχθη αρκετά επικίνδυνη. Είναι σημαντικό να αποφεύγει κανείς περίπλοκους χειρισμούς ή και πολλαπλές μετακινήσεις της βελόνης, ιδιαίτερα όταν δεν είναι βέβαιος ότι βρίσκεται σε ωοθυλάκιο και όχι σε λαγόνιο αγγείο, προς αποφυγή τρώσης του τελευταίου. Η ενδοπυελική φλεγμονή, αν και πιθανή στη διακολπική προσπέλαση, δεν φαίνεται συχνότερη απ' ότι στη λαπαροσκοπική και το ίδιο απεδείχθη όσον αφορά την ανάπτυξη φλεγμονής στα υπό καλλιέργεια κύτταρα (6%).

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



Μερικοί συνιστούν προληπτική αντιβίωση μετά την ωοληψία, ενώ οι περισσότεροι δεν τη θεωρούν απαραίτητη. Η σύγχρονη όμως παρακέντηση κύστεων αυξάνει τον κίνδυνο φλεγμονής και αυτό αποτελεί πράγματι ένδειξη προληπτικής αντιβίωσης. 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 σε παχύσαρκες και υψηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς. Αναμφίβολα η διακολπική ωοληψία υπό κολπική υπερηχογραφική καθοδήγηση αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη μέθοδο. Οι υπόλοιπες που αναφέρθηκαν έχουν ακόμα θέση σε συγκεκριμένες μόνο περιπτώσεις.



Σε σύγκριση με τη διακοιλιακή ωληψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, το κύριο πλεονέκτημα της διακολπικής είναι η μικρή απόσταση της κεφαλής από την ωθήκη, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη ευκρίνεια εικόνας. Επιπρόσθετα η διακολπική δεν απαιτεί πλήρωση και τρώση της ουροδόχου κύστεως.

Στις σπάνιες περιπτώσεις, όπου οι ωθήκες είναι προσκολλημένες στην πίσθια επιφάνεια της μήτρας, η προσπέλαση των ωθυλακίων μπορεί να συντελεστεί διαμητρικά, αποφεύγοντας το ενδομήτριο, ή και διακοιλιακά-διακυστικά. Προσπάθεια πρέπει να καταβάλλεται, ώστε τα ωθυλάκια μεγέθους άνω των 10 χιλ. να αναρροφούνται. Αντίθετα η παραμονή τους, με τη συνεχιζόμενη παραγωγή οιστρογόνων, μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία της εμφύτευσης.

Η διουρηθρική προσπέλαση δικαιολογείται πλέον μόνο σε περιπτώσεις, όπου οι ωθήκες είναι απομακρυσμένες, παρουσία κολπικής φλεγμονής, ή απουσία κολπικής κεφαλής υπερήχων. Η βελόνη προωθείται μέσα στην ουροδόχο κύστη με τη βοήθεια διουρηθρικού καθετήρα Foley (πλάγια είσοδος) και στη συνέχεια δια του οπισθίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως προωθείται στα ωθυλάκια. Η χρησιμοποίηση εδώ της κοιλιακής κεφαλής καθιστά ορατή τη βελόνη σ' όλο το μήκος της, επειδή αυτή πορεύεται κάθετα προς τη δέσμη των υπερήχων.

4.7. Η IN VITRO ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΩΑΡΙΩΝ

Μετά την αναρρόφηση ή και έκπλυση των ωοθυλακίων, το υγρό που θα παραληφθεί μεταφέρεται σε τρυβλίο καλλιέργειας, ώστε να είναι δυνατή η ευκρινής επισκόπησή του κάτω από το μικροσκόπιο ή στη 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 πηγμάτων αίματος, αυτά θα πρέπει να διανοίγονται προσεκτικά με λεπτή βελόνη, προς αναζήτηση πιθανού ωαρίου. Το ωάριο μπορεί να εμφανισθεί 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 πολικού σωματίου πιστοποιεί ότι πρόκειται περί ενός ώριμου προ-ωοθυλακιορρηκτικού ωαρίου.

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

1) **Βλαστικό κυστίδιο.** Αυτό αποτελεί το πλέον ανώριμο στάδιο. Το ωάριο περιβάλλεται από κύτταρα που βρίσκονται σε συμπαγή 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 περίπου, προτού επιχειρηθεί η γονιμοποίησή τους.

2) **Ανώριμα ωάρια.** Περιβάλλονται από ένα συμπαγές στρώμα κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου και αντίστοιχο στρώμα κυττάρων του ωοφόρου δίσκου, με μέγιστη διάμετρο περίπου πενταπλάσια εκείνης του ίδιου του ωοκυττάρου. Το βλαστικό κυστίδιο δεν υφίσταται πλέον. Ωάρια του σταδίου αυτού διατηρούνται στον κλίβανο γύρω στις 12-24 ώρες πριν την προσθήκη του σπέρματος για γονιμοποίηση.

3) **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.

4) **Υπερώριμα ωάρια.** Αυτά συχνά εμφανίζονται σαν αχνοί κύκλοι με μικρή ποσότητα ακτινωτού στεφάνου αποσυνδεδεμένου όμως απ' το ωάριο. Ο ωοφόρος δίσκος είναι ιδιαίτερα εκτεταμένος, αλλά ακόμα κοκκώδης.

5) **Ωχρινοποιημένα ωάρια.** Εμφανίζονται ιδιαίτερα άχρωα, γι' αυτό και η αναγνώρισή τους συχνά είναι δυσχερής. Ο ωοφόρος δίσκος εμφανίζεται διασπασμένος υπό μορφή ζελατινώδους μάζας. Τα ωάρια αυτά δεν είναι εύκολο να γονιμοποιηθούν και η προσθήκη του σπέρματος για το σκοπό αυτό πρέπει να γίνεται με μικρή μόνο καθυστέρηση.

6) **Ατρητικά ωάρια.** Τα κοκκώδη κύτταρα είναι κατακερματισμένα με δαντελωτή εμφάνιση. Το ωάριο είναι ιδιαίτερα σκούρο και η διάκρισή του μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα δύσκολη.

Η μορφολογική όμως εκτίμηση της ωριμότητας των ωαρίων είναι πολύ υποκειμενική και κατά συνέπεια συχνά ανακριβής.

Η έκπτυξη του ωοφόρου δίσκου μπορεί να είναι παραπλανητικά επηρεασμένη από εξωγενείς ορμόνες και στην πραγματικότητα να μην σχετίζεται με την πυρηνική ωρίμανση.

4.7.α. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Τα ώριμα ωάρια είναι έτοιμα για γονιμοποίηση αμέσως. Πολλοί συνηθίζουν να τα αφήνουν μερικές ώρες στον κλίβανο, πριν τα φέρουν σε επαφή με τα σπερματοζώαρια, χωρίς αυτό να είναι υποχρεωτικό. Τα υπερώριμα ωάρια δεν μπορούν να περιμένουν και πρέπει να τοποθετηθούν το γρηγορότερο σε καλλιέργεια. Οι απόψεις δίστανται όσον αφορά τα ανώριμα ωάρια. Ορισμένοι προτιμούν να τα αφήσουν μερικές ώρες, ή μέχρι και το επόμενο πρωινό, σε ωοθυλακικό υγρό ή σε καλλιεργητικό θρεπτικό υλικό, άλλοι πάλι τα τοποθετούν ταυτόχρονα με τα ώριμα ωάρια σε επαφή με το σπέρμα, χωρίζοντάς τα σε διαφορετικά τρυβλία. Όπως και να

έχει, τα ωάρια τοποθετούνται σε καλλιέργεια μαζί με συγκεκριμένο αριθμό σπερματοζωαρίων.

Λίγες ώρες αργότερα, οι μικροσκοπικές αυτές ‘ βολίδες’ έχουν διαβρώσει τα “περιτυλίγματα”, αρχίζουν να σφηνώνονται στην διαφανή ζώνη, ώσπου ένα να κατορθώσει να την διαπεράσει και να γονιμοποιήσει το ωάριο. Ουσιαστικά, η εξωσωματική γονιμοποίηση συμβαίνει από μόνη της, όπως και η φυσιολογική γονιμοποίηση. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου η γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος είναι περιορισμένη, εφαρμόζονται λύσεις ‘ανάγκης’ (μικροκαλλιέργειες, υποβοηθούμενη ή μικροχειρουργική γονιμοποίηση).

Υπάρχουν πολλοί τρόποι να καλλιεργήσουμε τους γαμέτες έξω από το σώμα. Οι διαφορές όμως μεταξύ τους δεν είναι καθοριστικές. Επομένως, πρέπει να γνωρίζουμε ότι το κάθε εργαστήριο λειτουργεί με τον τρόπο εκείνο που είναι ο πλέον βολικός, αναλόγως προς τις συνήθειες του προσωπικού, τις δυνατότητες προμηθειών υλικών, τις επιμέρους επιλογές κάποιων υλικών για συγκεκριμένους λόγους, κ. ο. κ. Όλοι αυτοί οι τρόποι έχουν κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία και εκθέτουμε παρακάτω:

Χώρος

Όπως είδαμε, το ωάριο έχει μέγεθος ενός δεκάτου του χιλιοστού περίπου, καταλαμβάνει επομένως ελάχιστο χώρο και μπορούμε να το τοποθετήσουμε είτε σε ένα σωληνάριο, είτε σε ένα τρυβλίο.

Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε ένα σωληνάριο για το κάθε ωάριο και να προσθέσουμε εκεί μερικές χιλιάδες κινητών και ενεργοποιημένων σπερματοζωαρίων. Επίσης, μπορούμε να τοποθετήσουμε σε ένα τρυβλίο δύο, τρία ή και περισσότερα ωάρια. Τα κύτταρα αυτά όμως είναι ευπαθή, επομένως πρέπει να τα διαφυλάξουμε από τοξικά στοιχεία. Μην λησμονούμε ότι τα σπερματοζωάρια πεθαίνουν, αφού περάσουν μερικές ώρες, άρα δεν είναι ότι καλύτερο για ένα ωάριο να βρίσκεται για πολύ μέσα σε ένα νεκροταφείο σπερματοζωαρίων. Εξ’ άλλου, τα κοκκώδη κύτταρα, που σιγά-σίγα αποκολλώνται από το ωάριο, συνεχίζουν να ζουν μέσα στο τρυβλίο και επομένως καταναλίσκουν θρεπτικά συστατικά, τα οποία στερούν από το ωάριο. Επίσης, το υπόστρωμα πρέπει να είναι απολύτως αδρανές, ή τουλάχιστον να μην εκλύει τοξικά στοιχεία (π.χ. μόλυβδο).

Συνθήκες

Η καλλιέργεια γίνεται σε ειδικό επωαστικό κλίβανο, που διατηρεί συγκεκριμένες συνθήκες στο εσωτερικού του, δηλαδή σκοτάδι, σταθερή θερμοκρασία σώματος (37⁰C), σταθερή ατμόσφαιρα με συνεχή παροχή αποστειρωμένων αερίων σε ειδικές αναλογίες, σταθερή απόλυτη υγρασία.

Οι συνθήκες αυτές, παρ' ότι τεχνητές, μιμούνται όσο το δυνατόν περισσότερο τις συνθήκες του εσωτερικού της σάλπιγγας, όπου, φυσιολογικά, ζουν και γονιμοποιούνται οι γαμέτες. Όσον αφορά τα αέρια, οι αναλογίες ποικίλλουν, επειδή ορισμένα καλλιεργητικά υλικά χρειάζονται συγκεκριμένο περιβάλλον αερίων.

Περιβάλλον

Το περιβάλλον είναι κατ' ανάγκην υγρό και μάλιστα λεπτόρρευστο, σαν νερό, διότι τα σπερματοζώαρια πρέπει να έχουν πλήρη ελευθερία κινήσεων. Μιλάμε λοιπόν για καλλιεργητικά υγρά, τα οποία είναι διαλύματα που περιέχουν όσο γίνεται περισσότερα αναγκαία θρεπτικά συστατικά (άλατα, γλυκόζη, αμινοξέα, βιταμίνες κ.λ. π.). Ένας πολύ σημαντικός παράγων είναι και το Ph, το οποίο δεν πρέπει να αποκλίνει από την φυσιολογική ουδέτερη τιμή του (δηλαδή περίπου 7,2 έως 7,4). Ο πλέον διαδεδομένος τρόπος ρυθμίσεως του PH για τους περισσότερους τύπους υγρών μέσων, είναι η συνεχής παροχή διοξειδίου του άνθρακος, σε αναλογία 5% της ατμόσφαιρας του κλιβάνου. Ένας άλλος τρόπος είναι η προσθήκη ειδικών 'ρυθμιστικών' μορίων, τα οποία διατηρούν το ph του διαλύματος σταθερό.

Υπάρχουν πολλοί τύποι καλλιεργητικών υγρών, διότι κανείς δεν γνωρίζει ακριβώς τι χρειάζεται το ωάριο της Κυρίας X ή το σπερματοζώαριο του Κυρίου Ψ.

Έχουμε τρόπους να 'συλλάβουμε' τα μηνύματα της γλώσσας των κυττάρων, είτε αναλύοντας τα απόβλητά τους, αναζητώντας κατάλοιπα μορίων που δείχνουν τον βαθμό της βιοχημικής 'υγείας' τους, είτε παρατηρώντας μακροσκοπικά την έκβαση των προσπαθειών μας. Μπορούμε να δούμε και να ελέγξουμε εάν το ποσοστό γονιμοποίησεως αυξάνει, εάν τα σπερματοζώαρια κινούνται φυσιολογικά, εάν τα έμβρυα που προκύπτουν διαιρούνται ομοιόμορφα, ή αντιθέτως εάν τα σπερματοζώαρια ακινητοποιούνται λ.χ. μετά από μία ώρα, ελάχιστα ωάρια γονιμοποιούνται, τα έμβρυα που προκύπτουν δεν διαιρούνται ή διαιρούνται παράταιρα.

Όλα αυτά γίνονται μόνον όταν υπάρχει καταγραφή, με αυστηρό και σταθερό τρόπο, των κάθε λογής παρατηρήσεων κατά την καλλιέργεια. Αυτό σημαίνει

ότι οι καλλιέργειες πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (π. χ. ανά εξάωρο ή δωδεκάωρο), ώστε να παρατηρηθούν και να καταγραφούν όλες εκείνες οι παράμετροι που θα επιτρέψουν την επιλογή των εμβρύων για εμβρυομεταφορά ή για κατάψυξη. Επίσης, από τις παρατηρήσεις κατά την καλλιέργεια προκύπτει συχνά κάποια εξήγηση της απουσίας γονιμοποίησης, εάν τύχει. Είναι επομένως σημαντικό να γνωρίζουμε τι δεν πήγε καλά, ώστε να το αποφύγουμε στο μέλλον. Η ΙΥΤ είναι ακόμη μία διεθνής συλλογική κίνηση ανατροπής του κατεστημένου της στειρότητας, διδάσκεται ο ένας από τα λάθη του άλλου, οι προσπάθειες συγκρίνονται, αναλύονται και συζητούνται στα ειδικά επιστημονικά συνέδρια και σεμινάρια.

Κατά κανόνα, με τα μέχρι σήμερα γνωστά συστήματα καλλιέργειών, τα ποσοστά γονιμοποίησης κυμαίνονται από 50% έως 100% ανά ωάριο και ξεπερνούν το 90% ανά κύκλο, είναι δηλαδή αναμενόμενο να γονιμοποιηθούν τουλάχιστον τα μισά ωάρια της 'φουρνιάς' στην πλειοψηφία των ζευγαριών. Το εύρος αυτό μπορεί να φανεί αρκετά μεγάλο. Οι διαφορές εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, κυρίως από την ποιότητα των ωαρίων, την ποιότητα του σπέρματος, την καταλληλότητα του καλλιεργητικού υλικού, ανοσολογικούς παράγοντες κ.ο.κ. Είναι ανάγκη να τονίσουμε εδώ ότι τα πράγματα δεν είναι ποτέ 'στατικά', οι ικανότητες του ωαρίου να γονιμοποιηθεί ή του σπερματοζωαρίου να γονιμοποιήσει είναι μεταβλητές και δύσκολα ελέγξιμες. Έτσι εξηγείται πώς το ίδιο ζευγάρι μπορεί σε έναν κύκλο να εμφανίσει 90% γονιμοποίηση και σε έναν άλλο κύκλο 20% ή 30%. Τέτοιες διαφορές, μολονότι σπάνιες, δεν είναι απίθανες, μπορεί το ποσοστό να πέσει και στο 0%, χωρίς εμφανή λόγο.

Αυτό σημαίνει ότι μία αποτυχημένη προσπάθεια δεν σημαίνει τίποτα, όσο και αν ακούγεται κυνικό. Φυσικά, η απογοήτευση είναι μεγάλη για όλους και ιδιαίτερα για τους υποψηφίους γονείς, που βλέπουν ξαφνικά όλο το οικοδόμημα να καταρρέει, τις ελπίδες τους να σβήνουν, το όνειρο να χάνεται. Για εκείνους που βρίσκονται στην 'άλλη όχθη', δηλαδή η ιατρική ομάδα, η αποτυχία γονιμοποίησης είναι ανησυχητική, θέτει σε μεγάλη δοκιμασία την αυτοπεποίθηση και την εμπιστοσύνη στην ίδια την τεχνική. Στο εργαστήριο, μπορεί ωστόσο κανείς να παρηγορηθεί κάπως, συγκρίνοντας με τα διπλανά τρυβλία, όπου η γονιμοποίηση προχωρεί κανονικά. Εάν όμως η αποτυχία γονιμοποίησης επαναληφθεί κατά την επόμενη προσπάθεια του ίδιου ζευγαριού, τότε τα πράγματα αλλάζουν, με επί πλέον εξετάσεις, ώστε να αποκλείσουμε έναν- έναν διαδοχικά τους πιθανούς παράγοντες αποτυχίας. Όλα αυτά έχουν πολύ πικρή γεύση για εκείνους που αναγκάζονται να

‘καταπιούν’ την αποτυχία. Τι είναι όμως προτιμότερο, να υποβληθεί το ζευγάρι εξ’ αρχής σε πολυδάπανους και εξονυχιστικούς ελέγχους, ή να εφαρμοστεί ένα ‘πεπατημένο’ θεραπευτικό σχήμα;

4.7.β. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΕΩΣ

Μετά από μερικές ώρες καλλιέργειας, τα σπερματοζωάρια έχουν ‘διαβρώσει’ την κοκκώδη στοιβάδα και τα ωάρια φαίνονται σχεδόν γυμνά. Πολλές φορές όμως τα κύτταρα του ακτινωτού στεφάνου δεν έχουν αποπέσει από την διαφανή ζώνη και εμποδίζουν την σαφή παρατήρηση των προ-πυρήνων. Για τον λόγο αυτόν, υποβάλλουμε τα γονιμοποιημένα ωάρια σε καθαρισμό, πάντοτε υπό μικροσκοπικό έλεγχο, χρησιμοποιούμε μία λεπτή υάλινη πιπέττα, η διάμετρος της οποίας είναι λίγο μεγαλύτερη από την διάμετρο του ωαρίου. Αναρροφώντας το ωάριο μαζί με καλλιεργητικό υγρό μέσα στην πιπέττα αυτή, τα κοκκώδη κύτταρα ‘τρίβονται’ στο τοίχωμά της και αποκολλώνται από την διαφανή ζώνη. Χρειάζεται συχνά να επαναλάβουμε την διαδικασία μερικές φορές, Εάν η κοκκώδης στοιβάδα είναι πολύ συμπαγής, χρειάζεται δραστικότερος καθαρισμός, ακινητοποιούμε την στοιβάδα με μία βελόνη και ‘ξύνουμε’ την επιφάνεια του ωαρίου με μία δεύτερη βελόνη. Όποια διαδικασία κι αν ακολουθήσουμε, ο καθαρισμός γίνεται σε ελάχιστο χρόνο, ώστε να περιορισθούν στο ελάχιστο οι μεταβολές του περιβάλλοντος της καλλιέργειας. Μόλις επιτύχουμε ικανοποιητικό καθαρισμό, ελέγχουμε τον αριθμό και την θέση των προ-πυρήνων και των πολικών σωματίων, τοποθετούμε τα γονιμοποιημένα ωάρια σε νέο καλλιεργητικό υλικό και τα επιστρέφουμε στον επωαστικό κλίβανο.

Σκοπός μας είναι να παρατηρήσουμε προσεκτικά τις ακόλουθες φάσεις:

- 1) φυσιολογική γονιμοποίηση 16-24 ώρες μετά την ωοληψία, δηλαδή δύο πολικά σωματίδια και δύο προ-πυρήνες σε κάθε γονιμοποιημένο ωάριο, σε ποσοστό που, όπως είπαμε, συνήθως κυμαίνεται από 50% έως 100% των ωαρίων της προσπάθειας,
- 2) πρώτη μίτωση στις 30-36 ώρες (έμβρυο στο στάδιο 2 βλαστομεριδίων), σε ποσοστό που συνήθως υπερβαίνει το 90% των ωαρίων με προ-πυρήνες,
- 3) δεύτερη μίτωση στις 45-48 ώρες(έμβρυο στο στάδιο 4 βλαστομεριδίων), επίσης σε ποσοστό τουλάχιστον 80-90% των εμβρύων που έφθασαν στο στάδιο 2 κυττάρων,

4) τρίτη μίτωση μετά τις 55-60 ώρες (στάδιο 8 κυττάρων). Όπως ήδη αναφέραμε, από την τρίτη διαίρεση και ύστερα, το κάθε έμβρυο αποκτά την δική του 'βιοχημική προσωπικότητα', αρχίζει δηλαδή να συνθέτει δικά του αγγελιοφόρα RNA.

Δεν είναι σπάνιο να παρατηρήσουμε και ενδιάμεσα στάδια αναπτύξεως (3,5,6 ή 7 βλαστομεριδίων). Εφ' όσον τα βλαστομερίδια είναι πολυδύναμες, ανεξάρτητες οντότητες, είναι φυσικό να παρατηρούμε διαφορές στην έκφραση της βιοχημικής προσωπικότητας τους, άλλα δηλαδή να διαιρούνται νωρίτερα και άλλα αργότερα. Η ομαλή, συγχρονισμένη διαίρεση είναι δείγμα καλύτερης 'υγείας' του εμβρύου, χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει ότι έμβρυα που έφθασαν στο στάδιο 6 κυττάρων είναι άρρωστα, επειδή τα διπλανά τους έχουν ήδη φθάσει σε στάδιο 8 κύτταρων.

Εάν υποθέσουμε ότι το ένα από τα δύο πρώτα βλαστομερίδια διαιρέθηκε πιο γρήγορα από το άλλο, το έμβρυο παραμένει, για κάποιες ώρες, σε στάδιο 3 κυττάρων (ένα μεγάλο και δύο μικρά βλαστομερίδια με όγκο μισό από τον όγκο του μεγάλου βλαστομεριδίου. Επειδή ο χρόνος μεταξύ των διαιρέσεων εξαρτάται από τον όγκο του κυττάρου, είναι λογικό τα δύο μικρά μας βλαστομερίδια να διαιρεθούν και πάλι νωρίτερα, με αποτέλεσμα να προκύψουν 4 κύτταρα, ενώ το μεγάλο βλαστομερίδιο θα έχει μόλις περατώσει την διαίρεση του σε άλλα δύο μεγάλα κύτταρα.. Εάν τύχει να παρατηρήσουμε το έμβρυο αυτό εκείνη την στιγμή, θα δούμε 4 μικρά κύτταρα και δύο μεγάλα, δηλαδή συνολικά έξι κύτταρα, άνισου μεγέθους. Ας υποθέσουμε τώρα ότι, μετά την πρώτη μίτωση, το ένα βλαστομερίδιο διαιρείται φυσιολογικά και το άλλο για κάποιο λόγο (λ.χ. απότομη μεταβολή θερμοκρασίας ή pH, επειδή έτυχε να βγάλουμε το τρυβλίο μας από τον κλίβανο την στιγμή που σχηματιζόταν η μιτωτική άτρακτος), θρυμματίζεται κατά την δεύτερη του διαίρεση σε τέσσερα κομμάτια, από τα οποία τα τρία είναι απύρνηνα. Το έμβρυο αυτό έχει επίσης 6 κύτταρα, επίσης άνισου μεγέθους. Εάν τύχει να παρατηρήσουμε το έμβρυο σε μία στιγμή κατά την οποία οι πυρήνες δεν φαίνονται, είναι σχεδόν αδύνατο να ξεχωρίσουμε τα απύρνηνα θραύσματα από τα κύτταρα. Εάν ξαναδούμε το ίδιο έμβρυο λίγη ώρα αργότερα, ο πυρήνας θα έχει σχηματισθεί και τότε θα μπορούσαμε να παρατηρήσουμε ότι το έμβρυο μας αποτελείται από '3 αληθινά' βλαστομερίδια, με έναν πυρήνα το καθένα, και από 3 απύρνηνα κυτταρικά θραύσματα, τα οποία θα θρυμματισθούν περαιτέρω, και τελικώς θα εκφυλισθούν. Το πρώτο έμβρυο του παραδείγματός μας έχει ολόκληρο το κυτταρικό του δυναμικό στο στάδιο 6 κυττάρων, ενώ το δεύτερο έμβρυο μας έχει χάσει 25% του δυναμικού του στο ίδιο στάδιο.

Βασιζόμενοι στον αριθμό διαιρέσεων και στο ποσοστό θρυμματισμού, μπορούμε να κατατάξουμε τα έμβρυα σε διάφορες κατηγορίες.

Συνήθως, έμβρυα που έχουν 'τυπικό' αριθμό ισομεγεθών βλαστομεριδίων, δεν παρουσιάζουν θραύσματα και έχουν λαμπερά και ομοιογενή περιγράμματα κατατάσσονται στην πρώτη κατηγορία, είναι εκείνα που θεωρούμε 'καλύτερα' και πλέον κατάλληλα για εμβρυομεταφορά. Έμβρυα που εμφανίζουν 'άτυπο' αριθμό βλαστομεριδίων, περιέχουν μέχρι 30% θραύσματα ή εμφανίζουν βλαστομερίδια με κοκκώδες περιεχόμενο, όχι απολύτως σφαιρικό σχήμα κ.λ.π., κατατάσσονται στην δεύτερη κατηγορία, ωστόσο έχουν δυνατότητες να ανακάμψουν και να εμφυτευτούν, γι' αυτό και συνήθως τα μεταφέρουμε στην μητρική κοιλότητα. Όλα τα υπόλοιπα έμβρυα (μεγάλο ποσοστό θρυμματισμού, πολλά και μεγάλα απύρηντα θραύσματα, βλαστομερίδια με ακανόνιστο σχήμα ή εμφανώς κατεστραμμένα κ.ο.κ.), ανήκουν στην τρίτη κατηγορία και είναι προτιμότερο να μην μεταφέρονται στην μητρική κοιλότητα, διότι η πιθανότητα να εμφυτευτούν και να αναπτυχθούν ομαλώς είναι μηδαμινή. Οι εξαιρέσεις όμως υπάρχουν πάντοτε και η απόφαση είναι εξαιρετικά δύσκολη όταν δεν έχουν προκύψει παρά μόνο έμβρυα δεύτερης ή τρίτης κατηγορίας από μία προσπάθεια. Όσον αφορά την πολιτική της εμβρυομεταφοράς: η απόφαση για το εάν θα γίνει εμβρυομεταφορά ή όχι, όπως και ο αριθμός των εμβρύων που θα μεταφερθούν είναι αντικείμενο συνεχούς διαμάχης. Το θέμα αυτό αφορά τόσο τον ιατρό, όσο και τους υποψηφίους γονείς: από την μία πλευρά έχουμε κάθε λόγο να μεταφέρουμε 'ότι διαθέτουμε', ελπίζοντας ότι τα έμβρυα θα ανακάμψουν και θα εμφυτευτούν, από την άλλη όμως τίθεται θέμα 'χαμένων ελπίδων'. Όσον αφορά τα πολυσπερμικά έμβρυα, είναι αυτονόητο ότι δεν τα μεταφέρουμε ποτέ στην μητρική κοιλότητα, δεδομένου ότι η χρωμοσωμική τους βλάβη είναι εμφανής δεδομένη και μη αναστρέψιμη (έχουν γίνει πειραματικές απόπειρες να διορθωθούν πολυσπερμικά έμβρυα, με μικροχειρουργική αφαίρεση του περισσευόμενου προ-πυρήνα, αλλά κανείς δεν έχει αποπειραθεί να εμφυτεύσει τέτοια 'διορθωμένα' έμβρυα σε μία υποψήφια μητέρα).

Η εικόνα αυτή ενδέχεται να περιπλακεί ακόμη περισσότερο όταν προκύπτουν 'απρόοπτα' κατά την καλλιέργεια. Συμβαίνει λ.χ. τα ωάρια να μην γονιμοποιηθούν, ωστόσο να διαιρεθούν, με έναν μηχανισμό που ονομάζεται 'παρθενογενετική' ενεργοποίηση (δηλαδή εκκίνηση των διαδικασιών διαιρέσεως με αφορμή κάποιο εξωγενές χημικό ή φυσικό ερέθισμα, χωρίς να έχει προηγηθεί διείσδυση σπερματοζωαρίου).

Τα ψευδό-έμβρυα που προκύπτουν στην περίπτωση αυτή, συχνά διαιρούνται πολύ γοργά και μπορούν να φθάσουν σε στάδιο 4 ή 8 κυττάρων μέσα σε 24 ώρες. Το πρόβλημα είναι ότι τα παρθενογενετικά ψευδό-έμβρυα δεν παρουσιάζουν μεγάλες μορφολογικές ιδιαιτερότητες, με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολο να τα αναγνωρίσουμε. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι τα πολυσπερμικά έμβρυα επίσης διαιρούνται κατά κανόνα με φυσιολογικό τρόπο, τουλάχιστον κατά τις πρώτες διαιρέσεις, οπότε ο εντοπισμός τους είναι σχεδόν αδύνατος μετά το στάδιο των προ-πυρήνων. Είναι φανερό ότι η παρακολούθηση της καλλιέργειας κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο έχει μεγάλη σημασία, διότι πολλές ανωμαλίες της πορείας της γονιμοποίησης εντοπίζονται σ' αυτό το χρονικό διάστημα. Έτσι, απλοειδή (παρθενογενετικά), πολυπλοειδή (πολυσπερμικά) και κάθε άλλου είδους 'ύποπτα' έμβρυα (όπως λ.χ. έμβρυα που προέρχονται από ωάριο το οποίο δεν έχει εκβάλει το δεύτερο πολικό σωμάτιο και είναι επομένως επίσης πολυπλοειδή) μπορούν να εντοπισθούν και να απομονωθούν.

4.8. ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ

Η εμβρυομεταφορά συνήθως γίνεται 48-72 ώρες από την ωοληψία. Τα έμβρυα σε αυτό το στάδιο είναι μεταξύ 2-4 κυττάρων ή 6-8 κυττάρων αντίστοιχα. Συνήθως μεταφέρονται 2-3 έμβρυα προκειμένου να αποφεύγονται οι υψηλά πολύδυμες εγκυμοσύνες. Στις περισσότερες χώρες δια νόμου απαγορεύεται η τοποθέτηση περισσότερων από τρία έμβρυα ενώ πολλά Κέντρα του εξωτερικού τοποθετούν αποκλειστικά δύο (προσωπική επικοινωνία) ιδίως σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για πολύδυμη εγκυμοσύνη όπως για παράδειγμα νέες γυναίκες με αποδεδειγμένη γονιμότητα στο παρελθόν και με πολύ καλής ποιότητας έμβρυα.

Η εμβρυομεταφορά γίνεται όπως και η ωοληψία στο χειρουργείο κάτω από άσηπτες συνθήκες και σε θέση λιθοτομής. Ο τράχηλος καθαρίζεται επιμελώς με φυσιολογικό ορό ή PBS με προσοχή ώστε να αποφευχθούν μικροτραυματισμοί ή αιμορραγία.

Τα προς τοποθέτηση έμβρυα τοποθετούνται σε μία σταγόνα Earle's που έχει εμπλουτιστεί με 75% ανθρώπινη αλβουμίνη. Ο καθετήρας της εμβρυομεταφοράς είναι ο Wallace. Αποτελείται από ένα εξωτερικό κάλυμμα σκληρότερο από πολυουρεθάνη και ένα εσωτερικό εύκαμπτο από τεφλόν. Στο εμπόριο κυκλοφορεί μια

πλειάδα καθετήρων και αυτό που βασικά τους διαφοροποιεί είναι η ‘σκληρότητα’ τους από την οποία εξαρτάται και ο βαθμός ευκολίας χρήσης τους.

Ο καθετήρας συνδέεται σε μία σύριγγα 1 ml και τα έμβρυα αναροφώνται μαζί με 15-25 μL καλλιεργητικό υλικό. Ο καθετήρας προωθείται στη μήτρα με τελείως ατραυματική διαδικασία και μέχρι βάθους 1 cm από τον πυθμένα. Αυτό σημαίνει ότι έχει ήδη προηγηθεί μηλομέτρηση της μήτρας καθώς και δοκιμασία διαβατότητας του τραχήλου με κενό καθετήρα. Μερικοί συνιστούν τη χρήση της υπερηχογραφίας για την καλύτερη εντόπιση του σημείου της εμβρυομεταφοράς. Η έγχυση του περιεχομένου του καθετήρα στην μήτρα γίνεται πολύ αργά και επίσης αργή είναι η απόσυρσή του ενώ εν συνεχεία ο καθετήρας μεταφέρεται στο εργαστήριο όπου και ελέγχεται ότι δεν έχει κατακρατηθεί κάποιο έμβρυο. Η όλη διαδικασία της εμβρυομεταφοράς πρέπει να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε 2 min. Εάν λόγω τεχνικής δυσκολίας παραταθεί ο χρόνος αυτός τα έμβρυα υφίστανται το shock της πτώσης της θερμοκρασίας με δυσμενείς επιπτώσεις στην βιωσιμότητά τους.

Μετά την εμβρυομεταφορά η ασθενής παραμένει κλινήρης για 1-2 ώρες και εν συνεχεία αποχωρεί αφού λάβει οδηγίες στην ενίσχυση της ωχρινική φάσης με φυσική προγεστερόνη ή με ενέσεις HCG. Το τεστ κύησης ακολουθεί μετά από 15 ημέρες.

Η εμβρυομεταφορά αποτελεί την τελευταία κλινική διαδικασία στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση και απαιτεί υψηλή τεχνική κατάρτιση και ψυχραιμία εκ μέρους αυτού που τη διενεργεί. Είναι πράγματι οδυνηρό για την ασθενή αλλά και την Μονάδα μια τόσο επίπονη και δαπανηρή προσπάθεια που προηγήθηκε να έχει πρόωρο και άδοξο τέλος σε μία άτυχη εμβρυομεταφορά.

4.9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η διάγνωση κύησης γίνεται μετά από 15 ημέρες. Υπάρχουν ευαίσθητες μέθοδοι για τη μέτρηση της HCG στο αίμα και στα ούρα. Θα ήταν σκόπιμο να αναφερθεί ξανά, ότι η HCG παράγεται από την τροφοβλάστη κατά τη διάρκεια της αρχόμενης εγκυμοσύνης και μέχρι να ανιχνευτεί 8-10 ημέρες μετά τη σύλληψη. Η στάθμη της HCG αυξάνει συνεχώς για πέντε εβδομάδες περίπου, φθάνοντας σε ένα πλατό, και στη συνέχεια ελαττώνεται προς το τέλος του πρώτου τρίμηνου. Άνοδος της HCG αποτελεί καλό προγνωστικό σημάδι για την εξέλιξη της κύησης, ενώ εάν

δεν ανέρχεται επαρκώς σημαίνει ότι επίκειται αποβολή. Υπολογίζεται, ότι το 1/3 των κυήσεων, που προέρχονται από IVF, καταλήγουν σε αποβολή, ενώ στην αυτόματη σύλληψη το ποσοστό αποβολών ανέρχεται στο 10-15% των συλλήψεων. Υψηλότερες τιμές HCG από τις κανονικές μπορεί να υποδηλώνουν πολύδυμη εγκυμοσύνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΕΙΣ

5.1. ΟΜΟΛΟΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Η τεχνητή εναπόθεση του σπέρματος επιτρέπει την εισαγωγή του σπέρματος στη μήτρα χωρίς τη σεξουαλική πράξη. Ονομάζεται 'ομόλογη' όταν χρησιμοποιείται το σπέρμα του συντρόφου. Για να έχει επιτυχία η τεχνητή εναπόθεση του σπέρματος, επαναλαμβάνεται από 3 έως 6 φορές. Η μεγαλύτερη επιμονή δεν έχει νόημα.

Πώς πραγματοποιείται:

Είναι μια απλή διαδικασία που πραγματοποιείται σε ένα εργαστήριο μέσα σε λίγα λεπτά και δεν είναι καθόλου επώδυνη.

Ο γυναικολόγος χρησιμοποιεί το σπέρμα που έχει συλλεγεί με αυνανισμό έχοντάς το κάποιες φορές εμπλουτίσει, επομένως το έχει καταστήσει πιο γόνιμο, με κατάλληλη επεξεργασία στο εργαστήριο. Με έναν κατάλληλο σωλήνα, το σπέρμα τοποθετείται στον τράχηλο της μήτρας ή στο βάθος της μήτρας ή ακόμα και κατ' ευθείαν στην κοιλιά μέσω του τοιχώματος του κόλπου.

Όλα πρέπει να πραγματοποιηθούν ενώ η γυναίκα είναι στη διαδικασία της ωορρηξίας. Για να επιβεβαιωθεί εάν είναι η κατάλληλη στιγμή, γενικά η γυναίκα υπόκειται σε έναν έλεγχο με υπερηχογράφημα.

Σε ποιες περιπτώσεις συνίσταται:

Η ομόλογη σπερματέγχυση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν:

- 1) Το σπέρμα περιέχει σπερματοζωάρια που έχουν μειωμένη κινητικότητα
- 2) Το σπέρμα που εξέρχεται σε κάθε εκσπερμάτωση είναι ελάχιστο αλλά πολύ πλούσιο σε σπερματοζωάρια
- 3) Ο άνδρας είναι γόνιμος, αλλά το κοιλιακό έκκριμα της γυναίκας έχει τέτοια χαρακτηριστικά που εμποδίζουν το πέρασμα των σπερματοζωαρίων
- 4) Τα οργανικά ή σεξουαλικά προβλήματα εμποδίζουν τη φυσιολογική εναπόθεση του σπέρματος στον κόλπο (ανικανότητα, πρόωρη εκσπερμάτωση, δυσμορφίες του πέους)
- 5) Η στειρότητα δεν βρίσκει κλινική εξήγηση

5.2. ΕΤΕΡΟΛΟΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Δυστυχώς υπάρχουν πολλοί άνδρες που δεν παράγουν σπέρμα. Στις περισσότερες αυτές περιπτώσεις δεν υπάρχει θεραπεία και ως πρόσφατα η μόνη

επιλογή αυτών των ζευγαριών ήταν η ετερόλογος σπερματέγχυση. Το σπέρμα σ' αυτές τις περιπτώσεις προέρχεται από τράπεζα σπέρματος.

Η ανεύρεση και η επιλογή δότη αποτελεί πιθανώς την πιο σημαντική παράμετρο. Οι δότες συχνά είναι φοιτητές, άνδρες που τεκνοποίησαν σχετικά πρόσφατα, ή γόνιμοι σύζυγοι άγονων ζευγαριών.

Η ηλικία τους δεν πρέπει να υπερβαίνει κατά πολύ τα 30, να παράγουν σπέρμα 1 ή 2 φορές την εβδομάδα, έναντι μιας τυπικής ίσως αμοιβής, μόνο για κάλυψη των σχετικών εξόδων, χωρίς να ενθαρρύνεται η εμπορευματοποίηση της πράξης. Μια άποψη ωστόσο που έστω και σπάνια, αμφισβητείται από ορισμένους. Το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για κληρονομικά νοσήματα πρέπει να είναι ελεύθερο, με φυσιολογικό καρύοτυπο και αρνητικές εξετάσεις για ηπατίτιδα, σύφιλη, μεσογειακή αναιμία και HIV. Σημαντικός 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 συνιστάται ο αποκλεισμός ψυχικών νοσημάτων και η εκτίμηση της καταλληλότητας του χαρακτήρα του υποψήφιου δότη από αντίστοιχο ειδικό. Συγχρόνως βεβαιώνεται ότι ο ίδιος ο δότης κατανοεί τη σημασία και τις συνέπειες της δωρεάς του σπέρματος του, για την οποία θα πρέπει να προσφέρεται οικειοθελώς και ενυπόγραφα. Θα πρέπει να καταγράφονται προσεκτικά κωδικοποιημένα στοιχεία όσον αφορά το όνομα, το ύψος, το χρώμα των μαλλιών και των ματιών, την εθνικότητα και πιθανώς το θρήσκευμα του δότη. Γενικά η ανωνυμία του διατηρείται, είναι όμως τουλάχιστον χρήσιμο, αν όχι επιβεβλημένο, ο θεράπων ιατρός να γνωρίζει τα στοιχεία του για λόγους που ενδιαφέρουν και τον ίδιο το δότη, αν μη τι άλλο. Η γέννηση ενός παιδιού λ.χ. με κληρονομική συγγενή πάθηση επιβάλλει την ενημέρωσή του για την περίπτωση μελλοντικής τεκνοποιίας του ίδιου.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια υπολογίζεται ότι όχι περισσότερο από 30% αυτών που αρχικά προσέρχονται για δότες, μπορούν τελικά να γίνουν αποδεκτοί. Εκτός από τον αριθμό των σπερματοζωαρίων ιδιαίτερη σημασία έχει, η ζωτικότητα και η προωθητική τους κίνηση, κυρίως όμως η γονιμοποιητική τους ικανότητα. Εάν μετά από χρήση 3-4 μηνών του συγκεκριμένου δότη δεν προκύψει, αυτός θα πρέπει να αντικαθίσταται.

Με σκοπό την αποφυγή προβλημάτων αιμομιξίας στο μέλλον, έκαστος δότης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Μετά την

επίτευξη 8 περίπου κυήσεων από τον ίδιο τον δότη, θα πρέπει και πάλι αυτός να αντικαθίσταται.

Παρά τη μείωση της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος και με σκοπό την αποφυγή μετάδοσης AIDS, αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από τρίμηνη τουλάχιστον κατάψυξη, κατά τη διάρκεια της οποίας τρία τουλάχιστον αρνητικά HIV tests στον ίδιο δότη θα πρέπει να επιβεβαιωθούν.

Η κατάψυξη του σπέρματος απαιτεί μία συγκεκριμένη διαδικασία και δοχείο κρυοσυντήρησης. Το σπέρμα μετά την καταμέτρησή του αναμιγνύεται με το υλικό της κατάψυξης, που περιέχει κρόκο αυγού, γλυκερόλη, φρουκτόζη, γλυκόζη, κιτρικό νάτριο, πενικιλίνη και στρεπτομυκίνη. Στη συνέχεια μεταφέρεται σε κωδικοποιημένη ειδική φύσιγγα ή straw. Τοποθετείται σε ατμόσφαιρα υγρού αζώτου για 20 λεπτά και στη συνέχεια εμβυθίζεται σε υγρό άζωτο, για εναποθήκευση στους -196 .

Αν και η μέθοδος της ετερόλογης σπερματέγχυσης δεν είναι αποδεκτή από ορισμένα άτομα ή συγκεκριμένους κύκλους, οι περισσότεροι την κατανοούν ως μη κακόβουλη πράξη, με το επιχείρημα ότι συντάσσεται με το διακαή πόθο τεκνοποίησης και την προσωπική επιλογή των άτεκνων ζευγαριών, η σχετική ενημέρωση των οποίων θα πρέπει να είναι πλήρης. Η ευθύνη του γιατρού και της μονάδας που εφαρμόζει αυτή τη μέθοδο υποβοηθούμενης σύλληψης δεν αφορά μόνο τον ίδιο ή και το ενδιαφερόμενο ζευγάρι με τα προϋπάρχοντα πιθανώς παιδιά, αλλά επίσης τους δότες και το εμπλεκόμενο προσωπικό, νοσηλευτικό ή μη, όπως επίσης τη διεύθυνση του τυχόν νοσηλευτικού ιδρύματος.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι συνήθεις αιτίες αναφοράς των ζευγαριών για ετερόλογη σπερματέγχυση.

Συνήθεις ενδείξεις ετερόλογης σπερματέγχυσης:

- Αζωοσπερμία
- Ασπερμία
- Ολιγοασθενосπερμία (σοβαρή)
- Γενετικές αιτίες
- Ανικανότητα σεξουαλική
- Παραπληγία
- Αντισπερμικά αντισώματα

Αναφορικά με την τεχνική, αυτή μπορεί να είναι ενδοκολπική, ενδοτραχηλική (η συνηθέστερη), ενδομήτρια, ενδοσαλπγγική ή και ενδοπεριτοναϊκή. Συνήθως η γυναίκα τοποθετείται σε θέση γυναικολογική και με τη βοήθεια μητροσκοπίου αποκαλύπτεται ο τράχηλος. Επακολουθεί εναπόθεση του σπέρματος προσεκτικά στην τραχηλική βλέννα ή προωθείται στην κοιλότητα της μήτρας ή στη σάλπιγγα.

Η διαδικασία είναι εύκολη και η ασθενής αποχωρεί μετά δεκαπεντάλεπτου περίπου. Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου για τη διενέργεια της σπερματέγχυσης γίνεται μετά από υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, μετά από προσδιορισμό της προ-ωοθυλακιωρρηκτικής αιχμιακής ανόδου της LH, της ωριμότητας της τραχηλικής βλέννης (εκτασιμότητα, φαινόμενο φέρης, ελάχιστη κυτταροβρίθεια) ή και βάση του θερμοδιαγράμματος. Η σπερματέγχυση είναι προτιμότερο να προηγείται και όχι να έπεται της ωοθυλακιωρρηξίας. Η άνοδος της προγεστερόνης στη δεύτερη περίπτωση, καθιστά τη βλέννη περισσότερο πυκνόρρευστη κι αυτό παρεμποδίζει τη διεισδυτικότητα των σπερματοζωαρίων.

Η ωοθηκική διέγερση μπορεί να καταστεί απαραίτητη σε περιπτώσεις με ακανόνιστους κύκλους, που συχνά συνοδεύονται από σποραδική ή παντελή έλλειψη ωοθυλακιωρρηξίας.

Τα αποτελέσματα που επηρεάζονται ανάλογα απ' τον αριθμό των κύκλων θεραπείας εμφανίζουν ευρύτατη διακύμανση. Αυτό οφείλεται κυρίως στις διαφορετικές ενδείξεις που ισχύουν στα διάφορα κέντρα. Η χρησιμοποίηση κατεψυγμένου σπέρματος, όπως συνηθίζεται τελευταία συνοδεύεται από σαφώς μειωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σχέση με το νωπό σπέρμα.

Η ετερόλογη σπερματέγχυση τείνει να περιορισθεί δραματικά μετά την εισαγωγή πρόσφατα μεθόδων, όπως το ICSI.

ΕΤΕΡΟΛΟΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ Η ΥΙΟΘΕΣΙΑ?

Ένα επιχείρημα που προβάλλεται κατά της ετερόλογης σπερματέγχυσης είναι γιατί δεν προτιμάται η υιοθεσία. Το παιδί, λένε, που θα υιοθετηθεί, δεν ήρθε στον κόσμο με ιατρική ενέργεια, αλλά με φυσιολογικό τρόπο. Βγαίνει από μια οικογένεια και μπαίνει σε μια άλλη. Αγαπάει τους θετούς του γονείς και όταν μεγαλώσει και μάθει πως δεν είναι δικοί του, τους χρωστάει μαζί με την αγάπη του και την ευγνωμοσύνη του. Ύστερα ότι έγινε, έγινε φανερά και κανένα μυστικό δεν κρύβεται πίσω από τη γέννησή του.

Και όμως, η ετερόλογη σπερματέγχυση είναι προτιμότερη, γιατί το παιδί δεν είναι ξένο και για τους δύο γονείς. Ανήκει στον ένα, κι αν τύχει να κληρονομήσει τους χαρακτήρες του, είναι ολότελα δικό τους. Το παιδί της υιοθεσίας είναι ξένο και προέρχεται από ξένους γονείς.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, στην ετερόλογη σπερματέγχυση ο δότης είναι γνωστός στο γιατρό. Ανήκει στην ίδια χώρα, έχει τα ίδια χαρακτηριστικά, έχει υποστεί τις εξετάσεις, που απαιτούνται, και πάνω απ' όλα, το ουσιαστικότερο έχει και αυτός παιδιά, που μεγάλωσαν και έδειξαν την καλή τους υγεία, τις πνευματικές τους ικανότητες και το χαρακτήρα τους.

Ύστερα, η υιοθεσία έρχεται στο φως της δημοσιότητας. Αυτό είναι κατά του ζευγαριού και κατά του ίδιου του παιδιού. Και το ζευγάρι και το παιδί θα κουβαλάνε ισόβια μαζί τους συμπλέγματα, που δεν ξεπερνιούνται όλες τις φορές εύκολα.

Η μυστικότητα της ετερόλογης σπερματέγχυσης εξουδετερώνει τα παραπάνω συμπλέγματα. Κανένας εκτός από το ζευγάρι και το γιατρό, δεν ξέρει τίποτα. Και αν ήταν γνωστή η στειρώση του πατέρα, κανείς δεν μπορεί να αμφισβητήσει, πως αυτή θεραπεύτηκε. Οι γονείς έχουν κάθε λόγο να φυλάξουν το μυστικό τους από τους συγγενείς, τους φίλους, τους γνωστούς και από το παιδί τους. Και ο γιατρός δεν μπορεί παρά να καλύψει το μυστικό αυτό γιατί δεσμεύεται ηθικά και νομικά.

Πρέπει να παραδεχτούμε, πως η σπερματέγχυση είναι μια ψυχρή βιολογική πράξη, που την επιβάλλει η ανάγκη. Ο γιατρός είναι υποχρεωμένος να βοηθήσει το στείρο ζευγάρι και να μην επηρεάζεται από κοινωνιολογικούς ή ηθικούς στοχασμούς, εκκλησιαστικές απόψεις κ.λ.π. Αρκεί να εκτελεί την ετερόλογη σπερματέγχυση κάτω από τις προϋποθέσεις, που αναφέρονται στη Δεοντολογία.

5.3. ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Η μεταφορά σπερματοζωαρίων κατευθείαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συγκεκριμένα στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο επιχειρήθηκε κυρίως σε περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας, όπου είχε προηγηθεί IUI, χωρίς όμως επιτυχία.

Η μέθοδος είναι σχετικά απλή και γίνεται διακολπικά υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Χρησιμοποιώντας τη συσκευή αυτόματης παρακέντησης της Labotect διαπιστώθηκε ότι η τεχνική υπήρξε απόλυτα ανεκτή, χωρίς να απαιτεί οποιαδήποτε νάρκωση ή και τοπική αναισθησία. Η αιφνίδια απελευθέρωση της βελόνης διαπερνά το κολπικό τοίχωμα ταχύτατα χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερη ενόχληση, σε αντίθεση με

την δια χειρός προώθησή της, στην οποία η προκαλούμενη διάταση του κοιλιακού τοιχώματος μπορεί να είναι σχετικά επώδυνη.

Προς αποφυγή πρόκλησης περιτοναϊκής αντίδρασης πρέπει να προηγείται προετοιμασία του σπέρματος. Η χορηγούμενη ποσότητα ευκίνητων σπερματοζωαρίων κυμαίνεται μεταξύ $0,1-0,5 \times 10^6$ και οι περισσότεροι συνιστούν προηγούμενως ωθητική διέγερση με κλοφιμαΐνη, HMG και hCG.

Ο ενθουσιασμός όμως που εκδηλώθηκε με τις πρώτες επιτυχείς προσπάθειες δεν διατηρήθηκε. Μετέπειτα μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, αν και επιβεβαίωσαν τη δυνατότητα σύλληψης με τη μέθοδο αυτή, δεν κατόρθωσαν να δικαιολογήσουν τα υψηλά ποσοστά των πρώτων ανακοινώσεων, που αναφέρονταν όμως σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών.

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

5.4. ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η εφαρμογή της ενδομήτριας ομόλογης σπερματέγχυσης σε περιπτώσεις υπογονιμότητας μη σαλπινγικής αιτιολογίας δεν οδηγεί στο επιδιωκόμενο αποτέλεσμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι ασθενείς αυτές, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και εκείνες με «ανεξήγητη στείρωση», εκπροσωπούν μία «δύσκολη» όσον αφορά την αντιμετώπισή τους, κατηγορία, και συχνά καταλήγουν σε Εξωσωματική Γονιμοποίηση, GIFT ή ZIFT. Οι Row και Lee(1987) παρατήρησαν ότι οι επιτυχίες που σημειώθηκαν μετά από GIFT δείχνουν ότι, η κύρια αιτία του προβλήματος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεξήγητης στείρωσης, ήταν η διαταραχή στην αυτόματη μεταφορά των σπερματοζωαρίων στο περιφερικό τμήμα της σάλπιγγας. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση δεν θα έπρεπε να αναμένεται ότι θα την υπερτερούσε. Αντίθετα η ενδοσαλπινγική, χωρίς οπωσδήποτε 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.

Με τη λογική αυτή, σε ασθενείς που ήδη είχαν υποβληθεί σε ομόλογη IUI ανεπιτυχώς και πριν υποβληθούν, ως συνήθως, σε μία απ' τις περισσότερο περίπλοκες μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης (π.χ. GIFT ή ZIFT), εφαρμόζεται η διακολλική ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση υπό το ακρωνύμιο TV-IFI. Εμπειρία για το διακολλικό καθετηριασμό των σαλπίγγων είχε προηγουμένως αποκτηθεί κατά τη διάρκεια διαγνωστικής υστεροσαλπιγγογραφίας, ύστερα από εξάσκηση σε παρασκευάσματα μήτρας μετά από ολική υστερεκτομία και κατά τη διάρκεια διακολλικού καθετηριασμού των σαλπίγγων υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, στην προσπάθεια αποκατάστασης της βατότητάς τους. Όπως έχουμε αναφέρει οι ασθενείς αυτές είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε IUI με προετοιμασμένο σπέρμα συζύγου, χωρίς αποτέλεσμα, τουλάχιστον για τέσσερις κύκλους, μετά από ωοθηκική διέγερση με HMG ή και σε συνδυασμό με κιτρική κλομιφαίνη.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μόνον ευκίνητα σπερματοζωάρια εξικνούνται στο χώρο γονιμοποίησης δηλ. 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 διπλή φυγοκέντρηση και διαχωρισμό των πλέον ευκίνητων με τη μέθοδο της ανάδυσης (swim-up). Η τελική πυκνότητα των σπερματοζωαρίων κυμαίνεται στα 50.000-100.000/ml θρεπτικού υλικού Earle's ή άλλου συναφούς, το οποίο εμπλουτίζεται με ορό ασθενούς (10%) ή ανθρώπινη λευκοματίνη (2%). Σε κάθε σάλπιγγα μεταφέρονται περί τα 30-50 ml εναιωρήματος σπερματοζωαρίων, 18 και 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG (5.000IU). Η όλη διαδικασία λαμβάνει χώρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, η οποία όμως με την αύξηση της εμπειρίας βαθμιαία καθίσταται λιγότερο απαραίτητη ή μάλλον περιττή.

Σε περίπτωση αδυναμίας καθετηριασμού τουλάχιστον μιας εκ των σαλπίγγων, ακολουθεί υποχρεωτικά ενδομήτρια σπερματέγχυση. Η όλη διαδικασία, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις που απαιτείται ήπια καταστολή, γίνεται χωρίς καμία μορφή αναισθησίας και βέβαια χωρίς εισαγωγή της ασθενούς.

Τα αποτελέσματα ποικίλλουν ανάλογα με την ένδειξη της ενδοσαλπιγγικής σπερματέγχυσης. Θεωρούμε ότι η διακολλική ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση (TV-IFI), παρά τα σχετικά χαμηλά ποσοστά επιτυχίας αποτελεί μία συμπληρωματική μέθοδο στις περιπτώσεις που έχει προηγουμένως αποτύχει η IUI και η εφαρμογή της

ενδείκνυται, πριν οι ασθενείς οδηγηθούν στις περισσότερες περίπλοκες και δαπανηρές μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης όπως IVF και τα συναφή.

Τέλος έχει επίσης περιγραφεί άμεση ενδο-ωοθυλακική σπερματέγχυση.

Τεχνική διακολπικού καθετηριασμού των σάλπιγγων

Για το σκοπό αυτό έχουν κατασκευασθεί και διατίθενται ειδικές συσκευές. Η συσκευή της Labotect συμπεριλαμβάνει ειδικό μητροσκόπιο που διευκολύνει τη διατραχηλική προώθηση του οδηγού. Το μητροσκόπιο φέρει στο οπίσθιο μέρος κατάλληλη υποδοχή, στην οποία καθιλώνεται ειδική μονοδοντωτή λαβίδα για την έλξη του τραχήλου, απ' το οπίσθιο χείλος του, με σκοπό τον ευθείασμό της μήτρας. Στο άνω μέρος της λαβίδας αυτής υπάρχει επίσης υποδοχή η οποία υποδέχεται τον οδηγό, μεταλλικό ή πλαστικό. Ο οδηγός είναι εύκαμπτος, έτσι ώστε να προσαρμόζεται στις καμπές του γεννητικού σωλήνα σχεδόν ατραυματικά, λόγω του λείου και σφαιρικού προσθίου άκρου του. Ο σάλπιγγικός καθετήρας που προωθείται μέσω του οδηγού, είναι ιδιαίτερα λείος και το πρόσθιο του άκρο επίσης αποστρογγυλωμένο. Το αρχικό του τμήμα έχει εξωτερική διάμετρο 0,6 mm και εσωτερική 0,3 mm, ενώ ο υπόλοιπος καθετήρας έχει διάμετρο 1,0 mm εξωτερικά και 0,6 mm εσωτερικά.

Η διαδικασία αφορά την προώθηση του οδηγού, μέχρις ότου το πρόσθιο σφαιρικό του άκρο έρθει σε επαφή με το μητριαίο στόμιο της σάλπιγγας. Ο οδηγός στη συνέχεια καθιλώνεται στη θέση υποδοχής που βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος της μονοδοντωτής λαβίδας, που είναι προσαρμοσμένη στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου και δι' αυτού ο σάλπιγγικός καθετήρας, με τα κατάλληλα προετοιμασμένα σπερματοζώαρια, προωθείται σε βάθος 2-3 εκ. στη σάλπιγγα, με δακτυλική πίεση.

Ο επιτυχής καθετηριασμός της σάλπιγγας χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα κριτήρια. Η διέλευση του καθετήρα για του ενδοτοιχωματικού τμήματος της σάλπιγγας χαρακτηρίζεται συνήθως από μία ήπια διακεκομμένη αντίσταση, συνοδευόμενη συχνά από ετερόπλευρο βραχείας διάρκειας οξύ άλγος. Η περαιτέρω όμως προώθηση του καθετήρα, τουλάχιστον για 2-4 εκ εφ' όσον αυτός βρίσκεται στη σωστή θέση, όπως και η εκκένωση του περιεχομένου του, θα πρέπει να είναι ευχερής. Η ενδοσάλπιγγική πορεία του καθετήρα δυνατόν να είναι υπερηχογραφικά εμφανής, όχι όμως πάντα. Η διάκριση του καθετήρα μπορεί να διευκολυνθεί μετά από πλήρωση του με φυσιολογικό ορό ή θρεπτικό υλικό Earle's. Η έγχυση τους όμως εντός της σάλπιγγας μπορεί να παρασύρει στη συνέχεια τα σπερματοζώαρια προς την

περιτοναϊκή ή την μητριάια κοιλότητα ή να διαταράξει το ενδοσαλπγγικό περιβάλλον μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες γονιμοποίησης. Ο καθετήρας, ύστερα από επιτυχή καθετηριασμό της σάλπιγγας, δεν θα πρέπει να εμφανίζει μετά την αφαίρεσή του αναδίπλωση ή γωνίωση.

Εξ' άλλου η λανθασμένη προώθηση του καθετήρα εκτός σάλπιγγας εκδηλώνεται με σχετική συμπτωματολογία. Συγκεκριμένα η προώθηση του στο ενδομήτριο προκαλεί επίμονο οξύ άλγος και χαρακτηρίζεται από έντονη αντίσταση στην προσπάθεια εκκένωσης του περιεχομένου του. Η αναδίπλωση επίσης του καθετήρα στη μητριάια κοιλότητα, συχνά εκδηλώνεται με σταγονοειδή εκροή του περιεχομένου του απ' το οπίσθιο άκρο του οδηγού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (ICSI)

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η Εξωσωματική Γονιμοποίηση απεδείχθη ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση όλων των αιτιών της υπογονιμότητας συμπεριλαμβανομένου και του ανδρικού παράγοντα. Ιδιαίτερα όμως για τον τελευταίο το ποσοστό γονιμοποίησης ωαρίων είναι μόλις 20-30% σε αντίθεση με το ποσοστό γονιμοποίησης του σαλπγγικού παράγοντα που είναι 60-70%, ενώ σε ποσοστό 30% δεν επιτυγχάνεται καν γονιμοποίηση. Είναι επίσης γνωστό ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ανδρολογικό πρόβλημα δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί με την κλασική Εξωσωματική Γονιμοποίηση ιδιαίτερα εάν το συνολικό ποσό των κινητών σπερματοζωαρίων είναι λιγότερο από 500.000. Τα τελευταία 6 χρόνια αναπτύχθηκαν τεχνικές υποβοηθούμενης γονιμοποίησης σε μία προσπάθεια να υποβοηθηθεί η διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωόπλασμα, παρακάμπτοντας τον φυσικό φραγμό της διαφανούς ζώνης και της κυτταρικής μεμβράνης του ωοκυττάρου. Για τον σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν οι τεχνικές της μερικής διάνοιξης της διαφανούς ζώνης και της τοποθέτησης σπερματοζωαρίων υπό τη διαφανή ζώνη. Και οι δύο όμως αυτές τεχνικές είχαν σοβαρά μειονεκτήματα όπως το χαμηλό ποσοστό γονιμοποίησης, ο σχετικά μεγάλος απαιτούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων με τελικό αποτέλεσμα να τύχουν μικρής αποδοχής από τα ειδικά Κέντρα. Η ‘επανάσταση’ στον τομέα αυτόν ήρθε το 1992 με την πρώτη κύηση μετά από εφαρμογή της τεχνικής της ενδοωαριακής έγχυσης (‘ένεσης’) ενός σπερματοζωαρίου. Πράγματι το ποσοστό γονιμοποίησης ωαρίων με την τεχνική ICSI αυξήθηκε δραματικά και έφτασε ή και ξεπέρασε ακόμη και αυτό των ασθενών με φυσιολογικό σπέρμα (π.χ. ζευγάρια με σαλπγγικό παράγοντα).

Ως αποτέλεσμα η ICSI χρησιμοποιείται παγκοσμίως με μεγάλη επιτυχία για να αντιμετωπίσει την υπογονιμότητα, η οποία οφείλεται σε δυσλειτουργία των όρχεων ή απόφραξη των σπερματοφόρων αγωγών που έχουν αποτέλεσμα σοβαρή oligo-ασθενο-τερατοζωσοσπερμία. Επίσης, μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιτυχία και η πλήρης απουσία σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό. Σ’ αυτές τις περιπτώσεις τα σπερματοζωάρια λαμβάνονται με βιοψία από τον όρχι ή την επιδιδυμίδα.

Τα ποσοστά κήσεων μετά από ICSI, όπως αναφέρονται από διάφορες Μονάδες, είναι συγκρίσιμα και τις περισσότερες φορές μεγαλύτερα από αυτά της κλασικής IVF, ούτως ώστε μερικοί ερευνητές να πιστεύουν ότι πρέπει πλέον να αναθεωρηθούν γενικά οι απόψεις για την τεχνική της *in vitro* γονιμοποίησης. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται αναλυτικά αποτελέσματα ICSI από το Κέντρο των

Βρυξελλών που έχει τη μεγαλύτερη εμπειρία όπως αυτά ανακοινώθηκαν στο πρόσφατο Παγκόσμιο Συνέδριο Γονιμότητας.

Προέλευση σπέρματος και αποτελέσματα ICSI

	Σπέρμα από Εκσπερμάτιση	λήψη από όρχη (TESE)	λήψη από επιδιδυμίδα (MESA)
Κύκλοι	2572	128	120
Αριθμ. Ωαρίων	26343	1628	1444
Ακέραια ωάρια	89	90	89
Μετά ICSI (%)			
Ακέραια έμβρυα	71	58	60
Μετά ICSI (%)			
Κυήσεις ανά Εμβρυομεταφορά (%)	37	43	36

Όπως είναι φυσικό μία νέα τεχνική με πολλές άγνωστες παραμέτρους γεννά ερωτηματικά όσον αφορά την πιθανότητα ανάπτυξης εμβρυϊκών ανωμαλιών. Η ομάδα των Βρυξελλών μέχρι στιγμής σε 669 παιδιά που γεννήθηκαν μετά από ICSI ανέφερε 18 εμβρυϊκές ανωμαλίες δηλ. ποσοστό 2,7%. Το ποσοστό αυτό είναι μέσα στο αναμενόμενο παρατηρούμενο ποσοστό εμβρυϊκών ανωμαλιών μετά από φυσιολογική γονιμοποίηση ή μετά από κλασσική γονιμοποίηση.

Έτσι αν και ακόμα είναι νωρίς για οριστικά συμπεράσματα και μέχρι και άλλα Κέντρα να αναφέρουν τα αποτελέσματά τους σε ειδική για το σκοπό αυτό επιτροπή της ESHRE (Ευρωπαϊκή Επιτροπή Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας), μπορεί να λεχθεί ότι η τεχνική ICSI δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκών ανωμαλιών. Η ανάπτυξη της τεχνικής ICSI άνοιξε το δρόμο για την επίτευξη κυήσεων με την λήψη σπερματοζωαρίων από το ορχικό επιθήλιο ή την επιδιδυμίδα σε αζωσπερμικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα όλων αυτών των τεχνικών είναι τόσο αποτελεσματικά ώστε ένας εκ των πρωτεργατών τους ο Dr Silberg, στο πρόσφατο Παγκόσμιο Συνέδριο για το IVF στην Βιέννη, να δηλώσει ότι είμαστε πλέον μάρτυρες του τέλους της ανδρικής στειρότητας.

Η έρευνα όμως στην ανδρική στειρότητα προχώρησε ακόμη παραπέρα με τη χρησιμοποίηση σπερματίδων που αποσπώνται από το ορχικό επιθήλιο από τις οποίες αφού αφαιρεθεί η κυτταρική μεμβράνη και το κυτταρόπλασμα γίνεται ενδοωαριακή τοποθέτηση του πυρήνα.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ ΚΑΙ ΤΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

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 παραβληθούν κατά τη διάρκεια της εμβρυομεταφοράς. Η σχετική συμβολή των δύο αυτών παραγόντων στη διαδικασία της εμφύτευσης, έχει μελετηθεί εκτεταμένα με τη βοήθεια μαθηματικών υπολογισμών, σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Προέκυψε λοιπόν ότι οι δύο αυτοί παράγοντες είναι οι μοναδικοί που υπεισέρχονται. 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. Η ποιοτική συσχέτιση των εμβρύων με τα ποσοστά εγκυμοσύνης αφορά κυρίως το βαθμό διαίρεσης ή ανάπτυξή τους και τα αδρά μορφολογικά τους χαρακτηριστικά. Είναι διαπιστωμένο ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης αυξάνουν παράλληλα με τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων. Υποστηρίχθηκε όμως ότι τα αυξημένα αυτά ποσοστά μπορεί να μην είναι παρά αντανάκλαση και πάλι της ποιότητας των εμβρύων, αφού όσο περισσότερα μεταφέρονται τόσο αυξάνει η πιθανότητα να συμπεριληφθούν και έμβρυα πρώτης ποιότητας με αυξημένη ικανότητα εμφύτευσης. Η παρουσία απύρηνων στοιχείων στο 20-25%, φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά το δυναμικό εμφύτευσης των εμβρύων.

Για τα αποψυχθέντα έμβρυα υπάρχουν ειδικά μορφολογικά χαρακτηριστικά που αποτελούν προγνωστικούς δείκτες εμφύτευσης, όπως: η ευκρίνεια των οργανυλλίων, το λείον της κυτταρικής τους μεμβράνης, ο βαθμός αλληλοσυσχέτισης των βλαστομεριδίων και το πάχος της Δ.Ζ (λεπτή).

Επίσης πολλοί υποστηρίζουν ότι η «ταχύτητα εμβρυϊκής εξέλιξης» υπερέχει στην επίτευξη εγκυμοσύνης ανεξάρτητα και από τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων, με τα καλύτερα πιθανώς αποτελέσματα, όταν τα κύτταρα είναι 3 ή περισσότερα.. Όπως όμως ισχύει και με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, η σημασία αυτού του παράγοντα είναι επίσης περιορισμένη.

Φαίνεται ότι ο αριθμός πολλών παραμέτρων αποτελεί πιο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη που, όταν στηρίζεται στον αριθμό και το βαθμό των μεταφερόμενων εμβρύων σε συνδυασμό και με τον αριθμό των κυττάρων τους (βλαστομεριδίων), υπερβαίνει το 50%.

Εκτός όμως από τα παραπάνω, υπάρχουν πολλαπλοί άλλοι παράγοντες που έμμεσα επηρεάζουν την ποιότητα των ωαρίων και εμβρύων, όπως και τα ποσοστά κλινικής κύησης. Σ' αυτούς μπορούν να συμπεριληφθούν η αιτιολογία της υπογονιμότητας, η ηλικία των ασθενών, ο τρόπος ωοθηκικής διέγερσης, τα επίπεδα οιστρογόνων στην παραγωγική φάση, όπως επίσης ο αριθμός των ωαρίων που παραλαμβάνονται και γονιμοποιούνται. Ο συνδυασμός με GnRH ανάλογα, αν και επηρεάζει πιθανώς αρνητικά την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων, ασκεί τελικά ευεργητική επίδραση βελτιώνοντας τουλάχιστον την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Μη ικανοποιητική ή και κατιούσα πορεία των οιστρογόνων είναι γνωστό επίσης ότι έχει αρνητική πρόγνωση. Η ενδοκρινική κατά συνέπεια ισορροπία κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης ασκεί άμεση επιρροή στο μετέπειτα δυναμικό των εμβρύων για εμφύτευση και αυτό καθιστά πλέον εμφανή την ανάγκη αναζήτησης καταλληλότερων μεθόδων διέγερσης των ωοθηκών.

Επίσης το υψηλό 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, πιθανότητα να ασκούν άμεση επίδραση. Τα κοκκώδη κύτταρα π.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.

ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΕΚΚΟΛΑΨΗ (ASSISTED HATCHING)

Το έμβρυο περιβάλλεται από ένα πρωτεϊνικό περίβλημα που ονομάζεται Διαφανής Ζώνη. Το αναπτυσσόμενο έμβρυο πρέπει να διαφύγει απ' αυτό το εξωτερικό στρώμα για να εμφυτευτεί στη μήτρα. Έχει προταθεί ότι σε μερικές περιπτώσεις η εμφύτευση IVF εμβρύων μπορεί να βοηθηθεί με τη δημιουργία μιας τρύπας στην Διαφανή Ζώνη (Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη).

Ξέρουμε ότι η καλλιέργεια εμβρύων μπορεί να αυξήσει τη σκληρότητα της Διαφανούς Ζώνης και εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει βελτίωση των αποτελεσμάτων IVF μετά από Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη.

Πολλοί επιστήμονες συνιστούν Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη σε ζευγάρια που η σύζυγος είναι >38 ετών ή σε ζευγάρια στα οποία έχει παρατηρηθεί ότι η Διαφανής Ζώνη έχει μεγαλύτερο πάχος.

Η τρύπα στην Διαφανή Ζώνη γίνεται με μικροχειρισμό του εμβρύου και δημιουργείται είτε μηχανικά με βελόνα, με χημικά μέσα ή με Laser.

Η διαδικασία γίνεται συνήθως ακριβώς πριν την εμβρυομεταφορά και ο κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο έμβρυο είναι πολύ σπάνιος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

Την προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων της κλασικής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και εμβρυομεταφοράς, γνωστής ως IVF-ET, ακολούθησε μία ευρύτατη ποικιλία τεχνικών για υποβοηθούμενη σύλληψη. Μεταξύ αυτών οι σπουδαιότερες είναι οι GIFT, POST, ZIFT, PROST κ.α. Στις δύο πρώτες γίνεται μεταφορά γαμετών, ωαρίων και σπερματοζωαρίων στη σάλπιγγα (GIFT) ή την περιτοναϊκή κοιλότητα (POST), ενώ στο ZIFT και PROST η αντίστοιχη μεταφορά γονιμοποιημένων ωαρίων. Απαραίτητη προϋπόθεση βέβαια είναι η ύπαρξη μίας τουλάχιστον σάλπιγγας.

Από την πληθώρα τέτοιων επιγραμματικών ονομασιών που πλησιάζουν τις 100 αναφέρουμε χαρακτηριστικά μερικές: ART(Assisted Reproduction Technology), OPU(Ovum pick-up), TEST(Tubal embryo stage transfer), MIMIC(Micro-Insemination by Micro-Injection into Cytoplasm), HOP(Hamster Ovum Penetration), MESA(Micro-Epidymal Sperm Aspiration)κ.α

7.1. ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΜΕΤΩΝ (GIFT)

Τα ωάρια παραμένουν στον αυλό της σάλπιγγας τουλάχιστον 72 ώρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, παρέχοντας ,έτσι την ευκαιρία γονιμοποίησής τους στο σημείο αυτό. Από πειραματικά δεδομένα προέκυψε ότι υπάρχει συνέργια μεταξύ μήτρας και σάλπιγγας στην ενεργοποίηση του σπέρματος, φαίνεται όμως ότι η σάλπιγγα διαδραματίζει το σπουδαιότερο ρόλο. Έτσι η εναπόθεση του σπέρματος στη σάλπιγγα μπορεί να επιτύχει επαρκή ενεργοποίησή και κατά συνέπεια γονιμοποίηση των ωαρίων, όταν αμφότεροι οι γαμέτες μεταφερθούν εκεί.

Ο όρος GIFT υιοθετήθηκε απ' τον Ricardo Asch (1984), ο οποίος πρώτος ανακοίνωσε την επιτυχή εφαρμογή της διαλαπαροσκοπικής μεταφοράς ωαρίων και σπερματοζωαρίων στη σάλπιγγα. Στην πραγματικότητα όμως η τεχνική ήταν γνωστή από τη δεκαετία του 1940, οπότε είχε αρχικά δοκιμαστεί σε επίμυες, ενώ είχαν προηγηθεί επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις κυήσεων στον άνθρωπο που προέκυψαν ύστερα από ενδομήτρια ή ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών.

Όπως και με το κλασικό IVF-ET, το GIFT απαιτεί τη διέγερση πολλαπλών ωοθυλακίων με τα ίδια θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η διαφορά είναι ότι τα ωάρια εδώ, για να έχουν περισσότερες πιθανότητες γονιμοποίησης, θα πρέπει να είναι άμεσα

προ-ωοθυλακιορρηκτικά, διότι έρχονται σε επαφή με τα σπερματοζωάρια και μεταφέρονται στη σάλπιγγα αμέσως μετά τη λήψη τους. Αυτό βέβαια είναι υποχρεωτικό στη μέθοδο GIFT που περιέγραψε ο Asch, όπου δηλαδή τόσο η ωοληψία, που για τον παραπάνω λόγο θα πρέπει να γίνεται σχετικά καθυστερημένα, (συνήθως 38 ώρες μετά την hCG), όσο και η μεταφορά των γαμετών, γίνονται λαπαροσκοπικά. Η καθιέρωση στη συνέχεια της διακολπικής ωοληψίας υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, κατέστησε τη λαπαροσκόπηση απαραίτητη μόνο για τη μεταφορά των γαμετών, όχι όμως και για την ωοληψία.

Με την τροποποίηση αυτή, σε περίπτωση παραλαβής σχετικά ανώριμων ωαρίων, η μεταφορά τους στη σάλπιγγα είναι δυνατόν να καθυστερήσει, ώστε να επιτευχθεί προηγουμένως η απαιτούμενη ωριμότητά τους.

Είναι εξάλλου αποδεκτό ότι η πρόωρη διείσδυση σπερματοζωαρίων σε σχετικά ανώριμα ωάρια, πριν αυτά φτάσουν στη μετάφαση της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης, μπορεί να αναστείλει την περαιτέρω εξέλιξή τους.

Η παρατεταμένη εξάλλου επίδραση του 100% CO₂ πνευμοπεριτοναίου και των αναισθητικών παραγόντων στην κλασική μέθοδο GIFT πιθανολογήθηκε, ότι είναι αρνητική λόγω των φυσικών και χημικών μεταβολών τις οποίες προκαλούν. Η ταχεία απορρόφηση του CO₂ από το περιτόναιο και η υψηλή του αιμοδιαλυτότητα, έχει παρατηρηθεί ότι υποβιβάζουν το Ph του ωοθυλακικού υγρού μέχρι και κάτω του 7,0. Ως συνεπακόλουθο υποστηρίχθηκε η πιθανή αρνητική επίδραση του CO₂ πνευμοπεριτοναίου, αλλά και των αναισθητικών παραγόντων στα ποσοστά γονιμοποίησης και διαίρεσης των ωαρίων.

Εκτός από τη μεταβολική οξέωση όμως και το αλκαλικό περιβάλλον (Ph>7,6) ασκεί αρνητική επίδραση επίσης αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των εμβρυϊκών κυττάρων σε ένα μετέπειτα στάδιο, παρεμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό της βλαστοκύστης.

Η παρατεταμένη επίδραση των αναισθητικών παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί επιπρόσθετα και για πιθανή τερατογόνο και αμβλωτική επίδραση, ενώ η γενική νάρκωση μπορεί να διαταράξει την ορμονική ισορροπία της ωχρινικής φάσης, επηρεάζοντας τα επίπεδα κορτιζόλης και προλακτίνης. Τοπικά αναισθητικά εξάλλου, όπως η ξυλοκαΐνη σε υψηλή συγκέντρωση, μέσω της σταθεροποιητικής επίδρασης που ασκεί στην κυτταρική μεμβράνη, καταστέλλει την κινητικότητα του σπέρματος μέχρι και 50%. Πτητικά αέρια επίσης, όπως το φλουοθάνιο, διαπιστώθηκε ότι επιταχύνουν την ακροσωμιακή αντίδραση στα σπερματοζωάρια, κάτι που

αναστέλλεται από την αντίδραση σπερματοζωαρίου-ωαρίου και προδιαθέτουν σε πολυσπερμική γονιμοποίηση,(Hinkle & Wright,1986). Γι' αυτό η χρησιμοποίησή τους είναι λογικό να αποφεύγεται. Αντίστοιχες αρνητικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά από πεθιδίνη, φεντανύλ ή και μυοχαλαρωτικά.

Η διάρκεια της έκθεσης των γαμετών στο CO₂ και τους αναισθητικούς παράγοντες (>10 λεπτά), σχετίστηκε με τα τελικά ποσοστά κλινικών κυήσεων, αν και αυτό αμφισβητήθηκε από άλλους (Boyers et al,1987).

Προς αποφυγή λοιπόν των μειονεκτημάτων που σχετίζονται με την κλασσική μέθοδο, εφαρμόστηκε και καθιερώθηκε πλέον η τροποποιημένη μέθοδος GIFT, στην οποία η ωοληψία γίνεται διακολπικά παρακάμπτοντας τη λαπαροσκόπηση.

Η τελευταία περιορίζεται μόνο για τη μεταφορά των γαμετών στη σάλπιγγα. Η τροποποιημένη αυτή μέθοδος εξυπηρετεί επίσης και άλλους σκοπούς. Η επαρκής διέγερση των ωοθηκών και η προσεκτική παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων δεν εγγυάται οπωσδήποτε την παραλαβή κατάλληλων για μεταφορά ωαρίων (ωοπενία: <2 ωαρίων κακής ποιότητας), ενώ σε σπάνιες έστω περιπτώσεις ωάρια δεν ανευρίσκονται καν.

Παράδειγμα αποτελεί «το σύνδρομο του κενού ωοθυλακίου», η ύπαρξη του οποίου όμως αμφισβητήθηκε και δεν θεωρείται από τους περισσότερους ότι αποτελεί ξεχωριστή κλινική οντότητα.

Έχει ήδη περιγραφεί και χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο ορμονικό προφίλ με την παρουσία ωοθυλακίων, χωρίς όμως την ανεύρεση ωαρίων. Σε τέτοιες περιπτώσεις, όπως γίνεται στην κλασσική μέθοδο GIFT είναι προφανές ότι η λαπαροσκόπηση, θα απέβαινε άκαρπη και ανωφελής. Αντίθετα, με τη διακολπική λήψη των ωαρίων χωρίς γενική αναισθησία, αφενός μεν αποφεύγονται οι πιθανές αρνητικές επιδράσεις του 100% CO₂ πνευμοπεριτοναίου, αφετέρου δε παρέχεται η ευκαιρία επιλογής για GIFT, άμεσα ή μετά παρέλευση ωρών σε περίπτωση ανώριμων ωαρίων, ή ZIFT, όταν τα ωάρια εμφανίζονται αμφιβόλου γονιμοποιητικής ικανότητας και μόνο εάν προηγουμένως επιβεβαιωθεί η γονιμοποίησή τους. Σε περίπτωση βέβαια μη γονιμοποίησης η λαπαροσκόπηση ακυρώνεται, όπως συμβαίνει επίσης και στην περίπτωση της μη ανεύρεσης ωαρίων.

Ενδείξεις και προϋποθέσεις για την εφαρμογή GIFT:

Πρωταρχική προϋπόθεση για την ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών είναι η πλήρης διερεύνηση των ζευγαριών, η διαπίστωση της παρουσίας τουλάχιστον μιας

«φυσιολογικής σάλπιγγας» και η έλλειψη προοπτικής για εγκυμοσύνη με μέθοδο άλλη, λιγότερο επεμβατική.

Αντίθετα προς την ασθenoσπερμία που αποτελεί αντένδειξη για GIFT, ή το πολύ ένδειξη για ZIFT, η oligoσπερμία συμπεριλαμβάνεται στις ενδείξεις του. Προϋπόθεση βέβαια είναι η ύπαρξη του ελάχιστου απαραίτητου αριθμού σπερματοζωαρίων ($>5 \times 10^6$ με κινητικότητα $>30\%$). Ιδιαίτερα μετά τη διαδικασία της έκπλυσης, τουλάχιστον ένα εκατομμύριο κινητών σπερματοζωαρίων θα πρέπει να έχουν επιβιώσει. Λόγω της σχετικά μειωμένης γονιμοποιητικής ικανότητας των oligoσπερμικών, συγκριτικά μεγαλύτερος του συνήθους αριθμός σπερματοζωαρίων θα πρέπει να μεταφέρεται (διπλάσιος ή τριπλάσιος). Ο αυξημένος όμως αυτός αριθμός σπερματοζωαρίων ($>100.000/\kappa.ε.$) στα νορμοσπερματικά ζευγάρια δεν φαίνεται να ωφελεί, ενώ παράλληλα σχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά πολυσπερμίας και αποβολών.

Κλινικά αποτελέσματα του GIFT:

Τα ποσοστά κλινικών κήσεων μετά από GIFT ποικίλλουν ευρύτατα. Στα υψηλά ποσοστά που προβάλλονται από την ομάδα του Alan (47,4%) αξίζει να αναφερθεί ότι η μεταφορά έγινε μετά από μίνι-λαπαροτομία, τοποθέτηση 2-5 ωαρίων και 300-500 χιλ. κινητών σπερματοζωαρίων ανά κ.ε, σε βάθος 3-4 εκ. στη λήκυθο.

Η ηλικία (<40), ο αριθμός των μεταφερομένων ωαρίων (παράλληλη αύξηση ποσοστών κήσης αλλά και πολυδυμίας) και η εμπειρία σχετίζονται άμεσα με το τελικό αποτέλεσμα.

Σε περιπτώσεις oligoσπερμίας, συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα του GIFT έναντι IUI, το πρώτο φαίνεται να υπερέχει σαφώς. Αντίθετα σε περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας πολλοί αμφισβητούν την υπεροχή αυτή, με την προϋπόθεση ότι της ενδομήτριας σπερματέγχυσης προηγείται αντίστοιχη ωοθηκική διέγερση, οπότε τα αποτελέσματα μπορεί να αποδειχθούν εφάμιλλα (υπερβαίνοντας το 25%). Σε παρόμοιες περιπτώσεις με ανεξήγητη στειρότητα, το GIFT δεν είναι βέβαιο ότι υπερτερεί και αυτής ακόμα της αυτόματης σύλληψης, ύστερα βέβαια από παρόμοια ωοθηκική διέγερση και χρονικό προγραμματισμό της σεξουαλικής επαφής. Συμπεραίνεται, κατά συνέπεια ότι σε περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας, πριν από το GIFT, θα πρέπει να προηγείται μία επαρκής προσπάθεια με IUI (3-6 κύκλοι) και ύστερα από αντίστοιχη ωοθηκική διέγερση.

Έχει ήδη διαπιστωθεί ότι οι μέθοδοι αυτές της υποβοηθούμενης σύλληψης, σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά έκτοπης κύησης (περίπου 5%), τα οποία είναι διπλάσια στο GIFT από την κλασική Εξωσωματική Γονιμοποίηση με ενδομήτρια εμβρυομεταφορά.

Όσον αφορά τα ποσοστά αυτόματων αποβολών είναι παρόμοια με εκείνα του IVF-ET και αυξάνουν εντυπωσιακά μετά την ηλικία των 40.

Τα αυξημένα αυτά ποσοστά των 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 του Ph και η έκθεση στο φως, όπως επίσης ο τραυματισμός των ωαρίων ή των εμβρύων. Το τελευταίο μπορεί να προκληθεί από μεταβολές της θερμοκρασίας ή να οφείλεται σε χημικό τραυματισμό κατά τη μεταφορά των γαμετών στο θρεπτικό υλικό, όπως επίσης στην επιμόλυνση των εργαλείων και των αντίστοιχων καθετήρων.

Οι συγγενείς διαμαρτίες των παιδιών που προέρχονται από τη μέθοδο GIFT, όπως και οι επιπλοκές της κύησης, δεν φαίνεται να υπερτερούν σε σχέση με το IVF-ET ή τις εγκυμοσύνες από αυτόματη σύλληψη, εάν ληφθεί υπόψη βέβαια το αυξημένο ποσοστό πολύδυμων κυήσεων και προωρότητας στις υποβοηθούμενες μεθόδους.

Με τη διάδοση του GIFT πολλοί, ανανεώνοντας την ιδέα ότι η σάλπιγγα αποτελεί το ευνοϊκότερο περιβάλλον για να συντελεστεί η γονιμοποίηση, πίστεψαν ότι η μέθοδος αυτή αποτελεί την περαιτέρω και πλέον επιτυχημένη εξέλιξη του IVF-ET. Άλλοι όμως αμφισβήτησαν την υπεροχή του ενδοσαλπιγγικού περιβάλλοντος έναντι των θρεπτικών υλικών του εργαστηρίου. Μετά τον αρχικό ενθουσιασμό αποδεικνύεται στα περισσότερα κέντρα ότι τα αποτελέσματα μεταξύ των δύο αυτών μεθόδων είναι εφάμιλλα, με την προϋπόθεση βέβαια ότι αναφερόμαστε στην ίδια κατηγορία ασθενών.

Προετοιμασία και μεταφορά των γαμετών για GIFT:

Η προετοιμασία του σπέρματος δεν συμπίπτει ακριβώς με αυτήν του IVF-ET. Στο GIFT θα πρέπει να προηγείται τουλάχιστον κατά 2 ώρες αφού όπως είχε προκύψει παλαιότερα σε πειραματόζωα, ο χρόνος αυτός είναι απαραίτητος για τα σπερματοζωάρια να αποκτήσουν τη γονιμοποιητική τους ικανότητα. Η

αποτελεσματικότητα όμως των διαφόρων μεθόδων προετοιμασίας του σπέρματος προς την κατεύθυνση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Σκοπός της προετοιμασίας του σπέρματος στο GIFT είναι να επιτευχθεί ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων, χωρίς να εκδηλωθεί ακροσωμιακή αντίδραση. Μετά την ενεργοποίησή τους (capacitation) τα σπερματοζωάρια εμφανίζουν αυξημένη κινητικότητα και αναπτύσσουν την ικανότητα να προσκολλώνται στη διαφανή ζώνη, οπότε θα πρέπει να εκδηλωθεί η ακροσωμιακή αντίδραση και να επακολουθήσει η διείσδυσή τους στο ωοκύτταρο.

Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων που μεταφέρεται σε κάθε σάλπιγγα, είναι περίπου 100.000 σε συνολικό όγκο εναιωρήματος 20-30ml. Για τη μεταφορά των γαμετών χρησιμοποιούνται ειδικοί καθετήρες μήκους περί τα 60 εκ. στο οπίσθιο άκρο των οποίων εφαρμόζεται μικρή σύριγγα ινσουλίνης. Προηγείται έκπλυση του καθετήρα με θρεπτικό υλικό και στη συνέχεια γίνεται η παραλαβή των γαμετών με την εξής σειρά: θρεπτικό υλικό, σπερματοζωάρια, θρεπτικό υλικό, 2-3 ώρια και θρεπτικό υλικό. Υπό λαπαροσκοπική καθοδήγηση αναζητείται το κωδωνικό στόμιο της σάλπιγγας, το οποίο και ακινητοποιείται με ατραυματική λαβίδα. Ο καθετήρας προωθείται μέσα στον αυλό της σάλπιγγας, (2-6 εκ) και επακολουθεί η βραδεία και προσεκτική εναπόθεση του περιεχομένου του καθετήρα. Η κομβολογιοειδής πορεία της σάλπιγγας καθιστά δυσχερή την σε βάθος προσπέλασή της που, ενώ δεν είναι απαραίτητη, συχνά μπορεί να προκαλέσει τραυματισμούς του βλεννογόνου.

GIFT Ή IVF;

Το παραπάνω ερώτημα αποτελεί πάντοτε ένα δίλημμα για τις περιπτώσεις εκείνες των ζευγαριών όπου ενδείκνυνται και οι δυο τεχνικές, με αποτέλεσμα οι θιασώτες της κάθε τεχνικής να προωθούν, όπως είναι φυσικό εκείνη που στα δικά τους χέρια έχει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Είναι γεγονός ότι σύμφωνα με προοπτικές- τυχαιοποιημένες μελέτες από μεγάλες Μονάδες και οι δυο τεχνικές έχουν παρόμοια ποσοστά κηύσεων. Από την άλλη πλευρά σε κάποιες Μονάδες το GIFT έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την Εξωσωματική Γονιμοποίηση και επομένως είναι λογικό να 'προωθούνται' προς αυτό τα κατάλληλα ζευγάρια. Οι περισσότερες όμως Μονάδες έχουν παρόμοια ποσοστά κηύσεων και με τις δυο τεχνικές και έτσι έχουν την τάση να προτιμούν την

Εξωσωματική Γονιμοποίηση ιδίως εάν πρόκειται για πρώτη προσπάθεια. Αυτό γιατί η Εξωσωματική Γονιμοποίηση προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τον κύκλο όπως είναι η πιστοποίηση της γονιμοποίησης των ωαρίων, το ποσοστό της γονιμοποίησης, η ποιότητα των εμβρύων κ.τ.λ. ενώ παράλληλα είναι πιο αποδεκτή από τον ασθενή αφού δεν έχει την ανάγκη της λαπαροσκόπησης.

7.2. ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΖΥΓΩΤΩΝ (ZIFT)

Ένα από τα μειονεκτήματα του GIFT είναι ότι μετά τη μεταφορά των γαμετών στη σάλπιγγα, η γονιμοποίηση δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί, εκτός βέβαια εάν επακολουθήσει κύηση. Η πληροφορία αυτή είναι ιδιαίτερης σημασίας σε περιπτώσεις υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας και όχι μόνο, αφού η γονιμοποίηση εξαρτάται από τη γονιμοποιητική ικανότητα αμφοτέρων των γαμετών.

Για συγκεκριμένες κατηγορίες ζευγαριών επομένως, στα οποία η γονιμοποιητική ικανότητα των γαμετών αμφισβητείται, η διαπίστωση του κατά πόσον η γονιμοποίηση συντελείται ή όχι, πριν τα ωάρια μεταφερθούν στη σάλπιγγα, είναι ιδιαίτερης διαγνωστικής σημασίας.

Μετά από αυτόματη σύλληψη, το γονιμοποιημένο ωάριο παραμένει στη σάλπιγγα, πλησίον του ισθμού, περίπου για 80 ώρες, μέχρι το στάδιο των 8 κυττάρων ή και περισσότερο, σε αντίθεση με το κλασικό IVF-ET, όπου τα έμβρυα τοποθετούνται στη μήτρα πολύ νωρίτερα, στη φάση των 2-4 κυττάρων. Αυτό μπορεί να έχει βλαπτική επίδραση, επειδή τα έμβρυα έτσι δεν εκτίθενται στην επίδραση των παραγόντων του σαλπιγγικού επιθηλίου, οι οποίοι πιστεύεται ότι αυξάνουν την ικανότητά τους για εμφύτευση στη συνέχεια και περιορίζουν την πιθανότητα αποβολής τους,

Η μεταφορά επομένως των γονιμοποιημένων ωαρίων κατ' ευθείαν στη σάλπιγγα και όχι στη μητριαία κοιλότητα, δεν στερείται λογικής βάσης. Γι' αυτό και επινοήθηκε η μέθοδος της μεταφοράς in vitro γονιμοποιημένων ωαρίων στο στάδιο του προπυρήνα ή του ζυγωτού.

Τόσο η διέγερση των ωοθηκών όσο και η ωοληψία είναι όπως και στο GIFT. Η μέθοδος ενδείκνυται περισσότερο σε ζευγάρια με γαμέτες, (σπερματοζωάρια ή ωάρια), χαμηλής ή αμφιβόλου γονιμοποιητικής ικανότητας (ολιγοασθενοασπερμία ή

κακής ποιότητας ωάρια). Επίσης σε περιπτώσεις που ο ένας από τους δύο, ο άνδρας ή η γυναίκα, εμφανίζει αυξημένα επίπεδα αντισπερμικών αντισωμάτων.

Προκύπτει λοιπόν ότι πέραν της θεραπευτικής, είναι εμφανής και η διαγνωστική σημασία του ZIFT, για την εκτίμηση της, όχι σπάνια, απρόβλεπτης γονιμοποιητικής ικανότητας των διατιθέμενων γαμετών.

7.3. ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΜΕΤΩΝ (GIPT)

Με την επωνυμία αυτή περιγράψαμε την τεχνική της κατ' ευθείαν μεταφοράς γαμετών στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συγκεκριμένα στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο διακολπικά.

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 (ΟΔΧ) στην περικωδωνική περιοχή, δηλαδή κοντά στο σημείο, όπου η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Απαραίτητη προϋπόθεση βέβαια, όπως και στο GIFT, είναι η παρουσία τουλάχιστον μίας φυσιολογικής σάλπιγγας. Οι ενδείξεις είναι παρεμφερείς με εκείνες του GIFT, όπως επίσης είναι και η ωθηκική διέγερση, η προετοιμασία του σπέρματος και η περαιτέρω παρακολούθηση.

Τα ωάρια έχουν τη δυνατότητα να δεσμεύουν έναν αριθμό σπερματοζωαρίων στο κολλώδη ωοφόρο δίσκο και στις κρύπτες της διαφανούς ζώνης, ανάλογα με το βαθμό ωριμότητάς τους. Γι' αυτό, πριν από τη μεταφορά τους στον ΟΔΧ, θεωρούμε σκόπιμη την πρόσμιξη των ωαρίων με τα σπερματοζωάρια και τη διατήρησή τους στον κλίβανο για βραχύ χρονικό διάστημα, διευκολύνοντας έτσι τη δέσμευση ενός αριθμού των σπερματοζωαρίων απ' τη διαφανή ζώνη και την «παθητική» κατά τον τρόπο αυτό μεταφορά τους στη σάλπιγγα. Για μεταφορά επιλέγονται ωάρια με ικανή ποσότητα ωοφόρου δίσκου, έτσι ώστε να μπορούν να επιπλέουν στο ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό και να παραλαμβάνονται ευκολότερα από την υπερκείμενη σάλπιγγα. Η παρουσία αυτού του ωοφόρου δίσκου ασκεί συγχρόνως προστατευτική για τα ωάρια επίδραση, έναντι επιβλαβών περιβαλλοντολογικών παραγόντων στο χώρο αυτό.

Η μέθοδος δεν απαιτεί αναισθησία και είναι σαφώς λιγότερο περίπλοκη και δαπανηρή έναντι του λαπαροσκοπικού GIFT. Δυστυχώς όμως τα ποσοστά κύησης που προέκυψαν δεν είναι ενθαρρυντικά, πλην μεμονωμένων ανακοινώσεων που υποστήριζαν το αντίθετο και συνεπώς η μέθοδος δεν καθιερώθηκε (από τους 44 κύκλους θεραπείας στους οποίους εφαρμόστηκε η τεχνική προέκυψαν μόνο 3 κυήσεις).

7.4. ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΜΕΤΩΝ (TV-GIFT) Η ΕΜΒΡΥΩΝ (TV-ZIFT)

Μετά την ανακοίνωση της επιτυχούς εφαρμογής του «λαπαροσκοπικού» GIFT, η μέθοδος αυτή δημιούργησε πολλές ελπίδες ιδίως για περιπτώσεις ανεξήγητης ανδρικής στειρότητας και καθιερώθηκε στην τελευταία δεκαετία ως μία προσφιλής μέθοδος, εναλλακτική προς το IVF και την IUI. Προϋπόθεση βέβαια αποτελεί πάντα η ύπαρξη μιας μορφολογικά και λειτουργικά «ακέραιης σάλπιγγας».

Όμως η λαπαροσκόπηση την οποία περιλαμβάνει η τεχνική αυτή, αποτελεί αναμφίβολα ένα εμπόδιο τόσο μάλλον, αφού συχνά χρειάζεται να επαναληφθεί, ένα εμπόδιο που καθίστανται περισσότερο δυσχερές σε παχύσαρκα και σε υψηλού χειρουργικού κινδύνου άτομα. Επιπλέον η γενική αναισθησία και το 100% CO₂ πνευμοπεριτόναιο πιθανολογείται ότι ασκούν αρνητικές επιδράσεις στη γονιμοποίηση και τη διαίρεση των ωαρίων και σύμφωνα με ενδείξεις αυξάνουν τα ποσοστά των αποβολών.

Από τη στιγμή που οι Anderson και Jansen, το 1987 απέδειξαν ότι ο μη χειρουργικός διακολπικός καθετηριασμός των σαλπίγγων είναι εφικτός, δημιουργήθηκαν νέες προοπτικές που σύντομα οδήγησαν στην επίτευξη κυήσεων μετά από διακολπική μεταφορά γαμετών ή εμβρύων.

Η τεχνική του διακολπικού καθετηριασμού των σαλπίγγων είναι όμοια με την τεχνική που περιγράψαμε για τη διακολπική ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση και η επιλογή μεταξύ TV-GIFT και TV-ZIFT βασίζεται στη βιολογική κατάσταση και πάλι των γαμετών.

Αν και δεν έχουν επακριβώς εκτιμηθεί τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και το αβλαβές της τεχνικής αυτής, σε σύγκριση με την αντίστοιχη λαπαροσκοπική τεχνική, οπωσδήποτε αυτή εμφανίζει καθοριστικά πλεονεκτήματα που την καθιστούν

περισσότερο αποδεκτή, ιδιαίτερα από ασθενείς που δεν είναι διατεθειμένες να υποβληθούν σε επαναληπτική λαπαροσκόπηση. Εκτός αυτού η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί και σε ασθενείς με λαπαροσκοπικά απρόσιτες σάλπιγγες, λόγω ενδοκοιλιακών συμφύσεων, που αποδείχτηκαν όμως ανοιχτές βάσει προηγηθείσης υστεροσαλπιγγογραφίας.

Η πιθανότητα βέβαια ενδομητρίου ή ενδοσαλπιγγικού τραυματισμού ή και κάκωσης στους ίδιους τους γαμέτες ή και τα έμβρυα, δεν μπορεί να αποκλεισθεί με επιβαρυντικές επιπτώσεις στο προσδοκώμενο τελικό αποτέλεσμα, το οποίο φαίνεται, επί του παρόντος τουλάχιστον, υποδεέστερο εκείνου της λαπαροσκοπικής μεθόδου. Συνεκτιμώντας όμως την ευκολία και την ασφάλεια της τεχνικής, αφού παρακάμπτεται η αναισθησία και η λαπαροσκόπηση με το σχετικό τους κόστος, η περαιτέρω εφαρμογή της έχει οπωσδήποτε θέση. Οι αναμενόμενες εξάλλου τεχνολογικές και μεθοδολογικές εξελίξεις ελπίζεται ότι θα βελτιώσουν ακόμα περισσότερο τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής στο μέλλον. Όσον αφορά την τεχνική είναι η ίδια με εκείνη για τη διακολπική-ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση (TV-IFI).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ - ΕΜΒΡΥΩΝ ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΜΕΙΩΣΗ

8.1. ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ Ή ΕΜΒΡΥΩΝ ΚΑΙ «ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΑΣ»

Η δωρεά ωαρίων δημιουργεί προοπτικές επίτευξης εγκυμοσύνης και τεκνοποιίας σε γυναίκες οι οποίες παραδοσιακά και μέχρι 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, όπως έχει ήδη διαπιστωθεί, να επιτευχθούν συγκριτικά 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) με το ιστορικό ανεπιτυχών προσπαθειών IVF με ομόλογα ωάρια στο παρελθόν, επιβεβαιώνει την καλύτερη βιολογική συμπεριφορά ωαρίων που προέρχονται από άλλες νεότερες (δότες).

Με την δωρεά ωαρίων (ή εμβρύων σπανιότερα), καθιστάτε πλέον εφικτός ο διαχωρισμός των σταδίων της εμβρυϊκής ανάπτυξης από εκείνα της ωρίμανσης του ενδομητρίου. Πέραν του θέματος της αντιμετώπισης της υπογονιμότητας με την 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 διάφορων βιολογικών αντιδράσεων μεταξύ του κυήματος και του ενδομητρίου και των ορμονικών συνθηκών που επικρατούν πριν και μετά την εμφύτευση.

Κατά την διάρκεια των δυο εβδομάδων που έπονται της εμφύτευσης (3-5 εβδομάδες από την ΤΕΡ) τα επίπεδα οιστρογόνων υπερτερούν ελαφρώς εκείνων της εκκριτικής φάσης ενός φυσιολογικού εμμηνορροϊακού κύκλου, ενώ η δραστηριότητα του ωχρού σωματίου στη φάση αυτή περιορίζεται. Η συνεχόμενη αύξηση των 17β-οιστραδιόλης και οιστρόνης μετά την 5^η εβδομάδα οφείλεται πρωταρχικά στην

δραστηριότητα της νεαρής τροφοβλάστης, με ελάχιστη συμμετοχή του ωχρού σωματίου πλέον. Για τον ίδιο λόγο παρατηρείται μείωση στα επίπεδα 17 α -υδροξυπρογεστερόνης. Η πλήρης αποκατάσταση της λειτουργίας του πλακούντα χαρακτηρίζεται απ' τα ανερχόμενα επίπεδα προγεστερόνης (κυρίως μετά τη 9^η εβδομάδα). Η αλλαγή αυτή 'σκυτάλης' στην ορμονική υποστήριξη της εγκυμοσύνης είναι γνωστή ως ωχρινοπλακουντιακή μετάπτωση (Ryan 1980).

Προκύπτει λοιπόν ότι στις περιπτώσεις δωρεάς ωαρίων, λόγω ωοθηκικής ανεπάρκειας, η διάρκεια της απαιτούμενης εξωγενούς υποστήριξης είναι βραχεία και η παρατεταμένη χορήγησή της διαδραματίζει επικουρικό μονό ρόλο.

Η διαπίστωση εξάλλου υψηλής HCG, 10-12 ημέρες μετά την εμφυτευση πιστοποιεί ότι η εμφύτευση έχει ήδη συντελεστεί.

Δεν είναι γνωστό ποιες είναι οι ημερήσιες απαιτήσεις οιστρογόνων και προγεστερόνης για την επίτευξη της εμφύτευσης και την περαιτέρω διατήρηση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ωοθηκική ανεπάρκεια. Θεωρήθηκε όμως λογικό ότι αυτά θα πρέπει να διατηρούνται σε ένα επίπεδο παρεμφερές με εκείνο της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, όπως πρότεινε ο Lutjen που μαζί με τον Trounson, ήταν από τους πρώτους που ανακοίνωσαν και περιέγραψαν την μέθοδο αυτή. Συγκεκριμένα τα επίπεδα 17 β - οιστραδιόλης θα πρέπει να κυμαίνονται στα 100-500 pmol/l και της προγεστερόνης στα 100-200 nmol/l.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Bourne Hall, η χορηγούμενη δοσολογία είναι σταθερή απ' την αρχή της ορμονικής υποστήριξης και συνεχίζεται για την κάλυψη των απαιτήσεων της εγκυμοσύνης στα αρχικά της στάδια (βαλεριακή οιστραδιόλη 2mg τρεις φορές ημερησίως και προγεστερόνη από του στόματος 100 mg τρεις φορές ημερησίως ή 100 mg άπαξ ενδομυϊκώς). Αντίθετα οι ερευνητές Trounson & Lutjen συνιστούν αύξηση της χορηγούμενης οιστραδιόλης από 2 mg στα 8-9 mg μετά την διάγνωση της εγκυμοσύνης.

Όσον αφορά το χρόνο διακοπής της εξωγενούς ορμονικής υποστήριξης δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία. Σύμφωνα με μελέτες του Csapo (1973) σε γυναίκες με αυτόματες αποβολές λόγω ανεπάρκειας ή εξαιρέσεις του ωχρού σωματίου, η ανάληψη της ορμονικής υποστήριξης της εγκυμοσύνης εκ μέρους του πλακούντα δηλαδή η 'ωχρινοπλακουντιακή μετάπτωση', λαμβάνει χώρα μεταξύ 50^{ης} και 60^{ης} ημέρας από την τελευταία εμμηνορρυσία. Η μετάπτωση αυτή υποστηρίχθηκε από άλλους ότι συμβαίνει πολύ νωρίτερα , ή κατά πολύ αργότερα μέχρι και την 11^η-12^η εβδομάδα.

Για πραγματικούς όμως λόγους ενόψει αυτής της αβεβαιότητας για την διάρκεια της απαιτούμενης εξωγενούς ορμονικής υποστήριξης, η οποία πιθανώς ποικίλει κατά περίπτωση, η διακοπή της μπορεί να γίνει την 14^η εβδομάδα. Ο χρόνος αυτός θεωρείται ασφαλής και δεν απαιτεί την συνεχή παρακολούθηση των ορμονικών επιπέδων. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας η δοσολογία πρέπει να αυξάνεται.

Σε αντίθεση με τη δωρεά σπέρματος, η οποία είναι από 100ετίας και πλέον γνωστή ως μέθοδος αντιμετώπισης της, κατά τα αλλά, μη επανορθώσιμης υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας, η δωρεά ωαρίων εμφανίστηκε στο προσκήνιο μόνο μετά την εμφάνιση της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και των εναλλακτικών της μεθόδων. Έκτοτε ένας σταδιακά αυξανόμενος αριθμός κέντρων υιοθέτησε τη θεραπεία αυτή για ζευγάρια που απαιτούν δωρεά ωαρίων και τα οποία χωρίς αυτήν θα θεωρούνταν οριστικά άγονα. Η μήτρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών έχει παρατηρηθεί ότι παρά την ατροφία της, διατηρεί πράγματι την ικανότητα ανταπόκρισης στην εξωγενή ορμονική διέγερση, έτσι ώστε να επιτρέπει την εμφύτευση.

Μάλιστα τόσο ο Edwards (1993) όσο και ο Asch (1993) υποστήριξαν ότι η γονιμότητα αυξάνει πιθανώς, επειδή διάφοροι οιστρογονοεξαρτώμενοι τοξικοί παράγοντες στις γυναίκες αυτές καταστέλλονται ή εξαιτίας της μεταβολής των ανοσοβιολογικών συνθηκών που εμπλέκονται στις φυσιολογικές και προεμμηνοπαυσιακές περιπτώσεις.

Το 1983 ο Trounson με τους συνεργάτες του ανακοίνωσαν την πρώτη επιτυχή μεταφορά *in vitro* γονιμοποιηθέντος ωαρίου δότριας σε γυναίκα με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία. Τον επόμενο χρόνο επακολούθησε το ίδιο επίτευγμα με την διαφορά όμως ότι η γυναίκα αποδέκτης είχε ωοθηκική ανεπάρκεια και ως εκ τούτου απαιτήσε εξωγενή υποστήριξη με στεροειδή. Η μέθοδος στη συνέχεια έγινε όλο και περισσότερο αποδεκτή με συγκριτικά υψηλά ποσοστά κύησης και μικρά ποσοστά αποβολών, υποδηλώνοντας έτσι την καλύτερη βιολογική συμπεριφορά ωαρίων που προέρχονται από δότριες νεαρής ηλικίας, όπως έχει ήδη αναφερθεί..

8.1.α. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΩΡΕΑΣ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΩΑΡΙΟΥ

Ανάλογα με την ύπαρξη ή μη επαρκούς ωοθηκικής λειτουργίας οι γυναίκες που έχουν ένδειξη δωρεάς ωαρίων θα μπορούσαν να διαιρεθούν σε δυο κατηγορίες:

A) Γυναίκες με ωοθηκική ανεπάρκεια, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή.

- 1) Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια
- 2) Εμμηνόπαυση, αυτόματη ή μετεγχειρητική
- 3) Χρωματοσωμικές ανωμαλίες
- 4) Προηγηθείσα χημειο-ή ακτινοθεραπεία.

B) Γυναίκες με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο.

1) Ανεπιτυχής επανειλημμένη προσπάθεια IVF λόγω 'ωοπενίας' (απουσία ωαρίων ή λήψη 1-2 ωαρίων κακής ποιότητας), παθολογικών ωαρίων και εμβρύων ή και λόγω επίμονης δημιουργίας ωοθηκικών κύστεων.

2) Οικογενείς παθήσεις που δεν είναι εύκολο να διαγνωσθούν προγεννητικά.

Αρχικά, τα προς δωρεάν ωάρια ήταν ωάρια πλεονάζοντα από ασθενείς που υποβάλλονταν σε Εξωσωματική Γονιμοποίηση και μετά από τη σύμφωνη γνώμη τους, με την καθιέρωση όμως της κατάψυξης αυτών των ωαρίων σε όλο και περισσότερα κέντρα, και με σκοπό την μελλοντική χρησιμοποίησή τους από το ίδιο άτομο, η δυνατότητα αυτή περιορίστηκε. Μια άλλη συνήθης προέλευση ωαρίων είναι από νέα άτομα του άμεσου περιβάλλοντος της ενδιαφερόμενης π.χ. αδελφές, φίλες κ.τ.λ.

Έχουν επίσης υπάρξει περιπτώσεις ανώνυμων εθελοντριών που για αλτρουιστικούς λόγους επιθυμούν να βοηθήσουν άτεκνα ζευγάρια, όπως επίσης γυναίκες που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική στειροποίηση. Τελευταία έχει επίσης συζητηθεί ευρύτατα η δωρεά ωοθηκικού ιστού, με σκοπό την παραλαβή ωαρίων για τον ίδιο σκοπό. Στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων σε αντίθεση με τους δότες σπέρματος δεν δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην διατήρηση της ανωνυμίας της δότριας και μέχρι τώρα τουλάχιστον δεν έχουν παρουσιαστεί σχετικά προβλήματα.

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, ηλεκτροφόριση αιμοσφαιρίνης, HbsAg, HIV, VDRL και χρωματοσωμική ανάλυση.

Ενόψει της επεκτεινόμενης εφαρμογής της δωρεάς ωαρίων τα τελευταία χρόνια η Αμερικανική Εταιρία Γονιμότητας εξέδωσε λεπτομερή κατάλογο σχετικών οδηγιών, όπως επίσης και για την δωρεά σπέρματος. Ενόψει της διάχυτης ανησυχίας για διάδοση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και ιδιαίτερα AIDS. Προς αποφυγή παρανοήσεων από πλημμελή πληροφόρηση του ενός ή και των δυο μερών, συνιστάται μεταξύ άλλων ότι, τόσο οι δότριες όσο και οι λήπτριες θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για το εκάστοτε ισχύον νομικό καθεστώς ή ακόμα και για τη νομική αβεβαιότητα που συχνά ακόμα επικρατεί στις διάφορες χώρες και σε ποικίλο βαθμό.

8.1.β. ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η φυσιολογική ανάπτυξη του ωοθυλακίου στην παραγωγική φάση και η φυσιολογική λειτουργία του ωχρού σωματίου στη συνέχεια εξασφαλίζουν μία επαρκή και ισορροπημένη επίδραση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Αυτή είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου και την εμφύτευση και αργότερα για την υποστήριξη της εγκυμοσύνης μέχρι την 8^η περίπου εβδομάδα, οπότε το ρόλο αυτό αναλαμβάνει ο πλακούντας.

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

Ορμονική προετοιμασία και υποστήριξη κύησης.

Οιστρογόνα. Η προετοιμασία του ενδομητρίου, όπως είναι λογικό, αποτελεί το πρώτο βήμα και αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 17-β οιστραδιόλης (E2) που είναι το κυρίαρχο οιστρογόνο της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η από του στόματος χορήγηση E2, παρά το γρήγορο μεταβολισμό της στο εντεροηπατικό σύστημα, επαρκεί για την προετοιμασία του ενδομητρίου. Η κρυσταλλική μορφή της εμφανίζει μεγαλύτερη απορροφητικότητα. Η υπό μορφή υπογλώσσιων δισκίων βαλεριακή οιστραδιόλη, παρακάμπτοντας την εντεροηπατική κυκλοφορία, επιτυγχάνει υψηλότερα επίπεδα στο αίμα, όπως όμως συμβαίνει και με

την από του στόματος χορήγηση της, συνεπάγεται αύξηση της σχέσης E1 (οιστρόνης): E2 κι αυτό έχει αρνητικές για την εμφύτευση επιπτώσεις. Η κολπική χορήγηση E2 υπό μορφή κολπικών πεσσών, παρακάμπτει την εντεροηπατική κυκλοφορία, χωρίς να συνοδεύεται από υπερβολική αύξηση της E1. Το ίδιο επιτυγχάνεται και με τη διαδερμική χορήγηση υπό μορφή αυτοκόλλητων τα οποία εξασφαλίζουν συγχρόνως μια σταθερή, χωρίς ευρείες διακυμάνσεις, απορρόφηση. Συγκριτικά, υψηλότερα ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης επιτυγχάνονται και έχουν ανακοινωθεί μετά από ενδομυϊκή χορήγηση μικρών ποσοτήτων βαλεριακής οιστραδιόλης (2-6 mg δις εβδομαδιαίως) τα οποία εξασφαλίζουν ικανοποιητικά και σταθερά επίπεδα 17-β-οιστραδιόλης στο αίμα.

Κατά τη διάρκεια της οιστρογονικής προετοιμασίας η ασθενής παρακολουθείται υπερηχογραφικά και ελέγχεται το πάχος και η ηχογένεια του ενδομητρίου, όπως επίσης ελέγχεται και η τραχηλική βλέννη. Η διάρκεια της προετοιμασίας κυμαίνεται μεταξύ μιας εβδομάδας τουλάχιστον, μέχρι και περισσότερο από μήνα, διευκολύνοντας έτσι και το συγχρονισμό μεταξύ δότριας και λήπτριας. Η συνήθης όμως διάρκεια της θεραπείας είναι περί τις δυο εβδομάδες.

Προγεστερόνη. Επαρκής εκκριτική διαφοροποίηση του ενδομητρίου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφύτευση και αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 'φυσικής' προγεστερόνης από του στόματος, κολπικά ή ενδομυϊκά. Το τελευταίο χορηγείται κατά προτίμηση σε μικρές δόσεις 2-3 φορές ημερησίως, με σκοπό την εξασφάλιση σχετικά σταθερών επιπέδων.

Η χορήγηση της προγεστερόνης αρχίζει συνήθως την παραμονή της λήψης των ωαρίων απ' τη δότρια. Τα 19-νορστεροειδή ως παράγωγα της τεστοστερόνης ασκούν ανδρογονική επίδραση και θα πρέπει να αποφεύγονται.

Γενικά για την ορμονική υποστήριξη των γυναικών αυτών υπάρχει ποικιλία θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Ο Lutgen συνέστησε αυξανόμενη χορήγηση των στεροειδών διαδοχικά και βαθμιαία σε μία προσπάθεια απομίμησης του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου, ενώ άλλοι όπως ήδη αναφέρθηκε, χορηγούν σταθερή δοσολογία.

Η υπερηχογραφική παρακολούθηση του ενδομητρίου έχει σημασία να έχει υποστηριχθεί ότι πάχος 9-12 χιλ. παρουσία 300 pg/ml οιστραδιόλης στο αίμα σχετίστηκε με τα καλύτερα ποσοστά εμφύτευσης.

Κατά την άποψη ορισμένων, τα ποσοστά εγκυμοσύνης μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας των γυναικών με ωθηκική ανεπάρκεια. Άλλοι όμως

διαπίστωσαν ότι παραμένουν ανεπηρέαστα, όπως επίσης και τα ποσοστά αποβολών. Αναφορικά με την ηλικία της δότριας δεν διαπιστώθηκε ότι επηρεάζει το αποτέλεσμα, εφόσον αυτή δεν υπερβαίνει το 35^ο έτος.

Οι εξελίξεις αυτές στον τομέα της αναπαραγωγής ανατρέπουν την μέχρι πρόσφατα αναμφισβήτητη αδυναμία τεκνοποίησης, μετά την παύση της ωοθηκικής λειτουργίας. Μάλιστα σύμφωνα με εμπειρία πολλών, οι γυναίκες αυτές, όπως ήδη αναφέραμε, εμφανίζουν μεγαλύτερη γονιμότητα σε σχέση με νεότερες υπογόνιμες, που διαθέτουν ακόμα ενεργό ωοθηκική λειτουργία και υποβάλλονται σε IVF ή ακόμα και σε σύγκριση με φυσιολογικές γυναίκες, ύστερα από αυτόματη σύλληψη. Εν όψει λοιπόν μίας τέτοιας προοπτικής δημιουργείται μια νέα φιλοσοφία όσον αφορά την αφαίρεση της μήτρας στην περίπτωση που, για άλλη συγκεκριμένη αιτία, αφαιρεθούν οι ωοθήκες. Η καθιερωμένη μέχρι τώρα αφαίρεση της μήτρας σε τέτοιες περιπτώσεις δεν κρίνεται πλέον επιβεβλημένη, αφού και απουσία ωοθηκών, η κυοφορία είναι πιθανή, εάν οι συνθήκες το απαιτήσουν αργότερα.

8.1.γ. ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟ ΚΥΚΛΟ

Η προετοιμασία των γυναικών που εμφανίζουν ακόμα εμμηνορρυσιακό κύκλο για δωρεά ωαρίων εμφανίζει ιδιαίτερη περιπλοκότητα, εξ' αιτίας της συνεχιζόμενης κυκλικής ορμονικής δραστηριότητας της υπόφυσης και των ωοθηκών τους.

Κατ' αρχήν είναι απαραίτητος ο εμμηνορρυσιακός και ορμονικός συγχρονισμός μεταξύ δότριας και λήπτριας και αυτό επιχειρείται με διάφορες μεθόδους, όπως με :

1) χορήγηση αντισυλληπτικού χαπιού απ' το μέσο της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου αποβλέποντας στον συντονισμό της προ-ωοθυλακιορρηκτικής αιχμιακής ανόδου της LH μεταξύ των δύο

2) καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας με GnRH ανάλογα και προετοιμασία του ενδομητρίου της λήπτριας στη συνέχεια με οιστρογόνα, μόλις αρχίσει ο εμμηνορρυσιακός κύκλος της δότριας

3) συγχρονισμός της LH. Συγκεκριμένα η προ-ωοθυλακιορρηκτική αιχμιακή άνοδος της LH μεταξύ δότριας και λήπτριας, όταν υπάρχει και στις δύο, δεν θα πρέπει να αποκλίνει περισσότερο του ενός έως δύο εικοσιτετραώρων.

Η μέθοδος αυτή συγχρονισμού της LH είναι περίπλοκη και χρονοβόρα και απαιτεί επαναληπτικούς προσδιορισμούς της στο αίμα ή στα ούρα.

Αντίθετα η μέθοδος της καταστολής της υπόφυσης της λήπτριας εμφανίζεται περισσότερο ευέλικτη και απλή και γίνεται ευκολότερα αποδεκτή. Επιπρόσθετα δεν απαιτεί την κοπιώδη προσπάθεια συγχρονισμού της LH μεταξύ των δύο.

Βέβαια η χρησιμοποίηση κατεψυγμένων εμβρύων είναι μία εναλλακτική οδός, για να παρακαμφθεί η ανάγκη ορμονικού συντονισμού. Το μόνο που απαιτείται είναι η παρακολούθηση και ο χρονικός προσδιορισμός της αιχμιακής ανόδου της LH στη λήπτρια, ώστε να προγραμματισθεί η απόψυξη και η μεταφορά του ή των εμβρύων.

Εγκυμοσύνες ύστερα από τη μεταφορά in vivo γονιμοποιημένων ωαρίων έχουν επίσης ανακοινωθεί. Τα γονιμοποιημένα ωάρια είχαν προληφθεί μετά από έκπλυση της μήτρας της δότριας, στην οποία είχε προηγηθεί τεχνική σπερματέγχυση με σπέρμα προερχόμενο απ' το σύζυγο της λήπτριας. Βέβαια με τη μέθοδο αυτή η κατά άλλα καθ' όλα καλοπροαίρετη δότρια, εκτίθεται στους όποιους κινδύνους απ' την επαφή της με το σπέρμα του συζύγου της λήπτριας, συμπεριλαμβανομένης και της έκτοπης κύησης.

Η πατρότητα εξάλλου του προς μεταφορά εμβρύου σ' αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι πάντα διευκρινισμένη, παρά τη συνιστώμενη αποχή από μέρους της δότριας για τις πέντε ημέρες που προηγούνται της σπερματέγχυσης.

8.1.δ. ΔΩΡΕΑ ΕΜΒΡΥΩΝ

Με τον όρο αυτό εννοούμε τη μεταφορά in vitro γονιμοποιηθέντων ωαρίων (μέχρι και το στάδιο της βλαστοκύστης), τα οποία γενετικά δεν σχετίζονται άμεσα με οποιοδήποτε άτομο του ζεύγους-αποδέκτη. Παρ' ότι για τον άνθρωπο δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, θα ανέμενε κανείς ότι η αυξανόμενη δυσχέρεια ανεύρεσης παιδιών για υιοθεσία θα ενθάρρυνε την εφαρμογή αυτής της μεθόδου, κάτι όμως που δεν έχει συμβεί, σε αντίθεση με την αυξανόμενη απαίτηση για IVF.

Οι πραγματικές ενδείξεις για την δωρεά 'εμβρύων' είναι περιορισμένες και συνοψίζονται στις περιπτώσεις τις οποίες ο μεν σύζυγος δεν διαθέτει γόνιμο σπέρμα ή αυτό είναι ακατάλληλο για ιατρικούς λόγους, η δε σύζυγος εμπίπτει επίσης στην κατηγορία των γυναικών που έχουν ανάγκη δωρεάς ωαρίων.

Η προέλευση των προς δανεισμό εμβρύων ποικίλει. Μπορεί να είναι πλεονάζοντα έμβρυα, που έχουν καταψυχθεί για μελλοντική ομόλογη χρήση, που δεν χρειάστηκε όμως λόγω εγκυμοσύνης της δότριας, ή που αυτό κατέστη αδύνατο λόγω έκτακτου συμβάντος (ατύχημα, σοβαρή ασθένεια κ.τ.λ.). 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 βέβαια του ζεύγους απ' το οποίο αυτά προέρχονται.

Το ίδιο δεν ισχύει βέβαια για έμβρυα που παραμένουν αζήτητα, επειδή για τη δωρεά των απαιτείται η συγκατάθεση των 'βιολογικών γονέων'. Σε ορισμένες χώρες τουλάχιστο, προβλέπεται η καταστροφή αυτών των εμβρύων μετά την προέλευση συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, που καθορίζεται απ' την αντίστοιχη εθνική νομοθεσία.

Οι επιπτώσεις απ' τη δωρεά εμβρύων τόσο για τους ίδιους τους αποδέκτες όσο και για το κοινωνικό σύνολο δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί. Η πράξη αυτή έχει παραλληλιστεί με την πράξη της υιοθεσίας, με τη διαφορά ότι η τελευταία συμβαίνει σε ένα πολύ μεταγενέστερο στάδιο. Στην περίπτωση δωρεάς εμβρύων, η πρόθεση και η επιθυμία εκ μέρους της ίδιας της δότριας για κυοφορία και τεκνοποιία εκδηλώνεται σαφώς, μία πρόθεση, που όσον αφορά τη φυσική μητέρα στην περίπτωση της υιοθεσίας, δεν υπάρχει, στη φάση αυτή τουλάχιστον. Η σύλληψη του παιδιού που υιοθετείται κατά κανόνα είναι ανεπιθύμητη.

Θεωρώντας το θέμα απ' τη σκοπιά του ζεύγους - αποδέκτη, η δωρεά εμβρύων πρόσκειται περισσότερο στη φυσιολογική αναπαραγωγή παρά στην υιοθεσία.

Σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία στην Ελλάδα όσο και στο Εξωτερικό, πλην σπανίων περιπτώσεων το ζεύγος - αποδέκτης θεωρείται ως νόμιμο ζεύγος γονέων και διατηρεί όλα τα απορρέοντα δικαιώματα για κάθε περίπτωση. Δηλαδή το παιδί ανήκει στους φυσικούς γονείς (στη γυναίκα που το κυοφορεί και το τίκτει) και όχι στους βιολογικούς του γονείς απ' τους οποίους προήλθε αρχικά το έμβρυο.

Επειδή είναι δυνατόν να γίνουν παραλληλισμοί ανάμεσα στη δωρεά γαμετών και στη δωρεά εμβρύων, η νομοθεσία που ισχύει για την πρώτη και πιθανό να επεκταθεί τελικά και στη δεύτερη.

Η ανωνυμία που συνήθως ακολουθείται στην περίπτωση της υιοθεσίας, δεν φαίνεται τόσο επιτακτική στην περίπτωση της δωρεάς εμβρύων. Η ενυπόγραφη όμως προκαταρκτική συγκατάθεση εκ μέρους του ζεύγους - δότη θεωρείται σκόπιμη για ευνόητους λόγους.

8.1.ε. «ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΑΣ» ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ (ΦΙΛΟΞΕΝΟΥΜΕΝΗ ΚΥΗΣΗ)

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση οδηγεί στην ύπαρξη του εμβρύου, έστω και παροδικά, έξω από το σώμα της βιολογικής μητέρας, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα μεταφοράς του στη μήτρα μιας άλλης. Η τελευταία θα το κυοφορήσει, αλλά με σκοπό μετά τον τοκετό να το επιστρέψει στο ζεύγος από το οποίο προήλθαν αρχικά οι γαμέτες, δηλαδή στους βιολογικούς γονείς. Τη μέθοδο αυτή εφάρμοσε πρώτος ο Utian το 1985 και έκτοτε καθιερώθηκε σε αρκετά μεγάλο βαθμό.

Η κυοφορούσα γυναίκα στην προκειμένη περίπτωση παρέχει τα απαραίτητα στοιχεία για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη του εμβρύου (π.χ. πλακούντα, υμένες θρεπτικά υλικά κ.λ.π.), δε σχετίζεται όμως με το καθ' αυτό γενετικό υλικό των εμβρύων.

Ενδείξεις δανεισμού μήτρας για κυοφορία ετερόλογων εμβρύων

- 1) Απουσία μήτρας (σύνδρομο Rokitansky-Kuster Hauser, υστεροκτομία)
- 2) Ανατομικές διαμαρτίες μήτρας ασυμβίβαστες με επιτυχή κυοφορία (δίδελφος, ατροφική, μονόκερως μήτρας, σύνδρομο Ashermam).
- 3) Σοβαρή πάθηση λ.χ. σοβαρή υπέρταση ή διαβήτης, επικίνδυνα για τη μητέρα ή το έμβρυο.

Η κυοφορία βέβαια του ή των εμβρύων από μήτρα μιας άλλης γυναίκας, συνοδεύεται από ηθικά, νομικά κοινωνικά και ψυχολογικά προβλήματα. Κατ' αρχήν η φιλοξενούσα γυναίκα εκτίθεται στους κινδύνους της εγκυμοσύνης και του τοκετού, χωρίς να ανταμείβεται τελικά με την απόκτηση του παιδιού, αφού αυτό θα επανέλθει στους γενετικούς του (βιολογικούς) γονείς.

Όταν η αιτία για μια τέτοια πράξη είναι συγγενείς ανωμαλίες της βιολογικής μητέρας π.χ. συγγενής έλλειψη ή διαμαρτία μήτρας, η πιθανότητα αντίστοιχης κληρονομικής επιβάρυνσης των παιδιών που θα γεννηθούν, με τη βοήθεια της ξένης μήτρας είναι αυξημένη και αυτό θα πρέπει να συνεκτιμάται.

Παρά το γεγονός βέβαια ότι η φιλοξενούσα γυναίκα δεν είναι δυνατόν να μεταβιβάσει κάποιο γενετικό της πρόβλημα, ο βαθμός της φροντίδας για την κύηση

κατά τη διάρκειά της δεν είναι δυνατόν να προδικαστεί, με τις ανάλογες για το έμβρυο επιπτώσεις, όπως επίσης και οι ψυχολογικές και συναισθηματικές της αντιδράσεις και εκείνες του ή των παιδιών αργότερα. Η φιλοξενούσα (φυσική μητέρα) μπορεί να αναπτύξει μητρικό δεσμό, αρνούμενη τελικά να παραδώσει το παιδί στους γενετικούς του γονείς. Σε περίπτωση άρνησης για μεταβίβαση του παιδιού παρά την αρχική συμφωνία, ο σύζυγος της άγονης γυναίκας μπορεί να υποχρεωθεί να συμμετάσχει στα έξοδα διατροφής αυτού του παιδιού, αφού είναι δεδομένο ότι αυτός είναι ο βιολογικός ή γενετικός πατέρας και παρά το γεγονός ότι το παιδί θα παραμείνει με τη φυσική του μητέρα, με αυτή δηλαδή που το γέννησε.

Το αντίθετο είναι επίσης δυνατόν να συμβεί. Η φιλοξενούσα δηλαδή γυναίκα να υποχρεωθεί να κρατήσει ένα παιδί που βιολογικά δεν της ανήκει ή εξ αιτίας αυτού να εξαναγκασθεί σε μία λύση υιοθεσίας, αφού δεν ήταν στις προθέσεις της να αναλάβει γονικές ευθύνες. Τέτοια εξέλιξη μπορεί να υπάρξει λ.χ. εάν αποδειχθεί ότι γενετικά το παιδί δεν προέρχεται τελικά απ' τον ενδιαφερόμενο άνδρα, που μέχρι τότε υποτίθεται ότι ήταν ο βιολογικός πατέρας. Αντίστοιχη και περισσότερο δυσάρεστη εξέλιξη μπορεί να σημειωθεί, όταν το νεογέννητο εμφανίζει σοβαρή συγγενή πάθηση και το ενδιαφερόμενο άγονο ζευγάρι αρνηθεί να επωμισθεί τελικά τη γονική ευθύνη. Και στις περιπτώσεις ακόμα που ο αρχικός σκοπός ευοδωθεί και η αρχική συμφωνία τηρηθεί, υπάρχει ο κίνδυνος συνεχιζόμενης ανάμιξης εκ μέρους της γυναίκας που το γέννησε, δημιουργώντας έτσι προβλήματα σχέσεων στο ζεύγος αποδεκτή και ένταση, ιδιαίτερα εάν τα δυο ζευγάρια σχετίζονται φιλικά ή συγγενικά, όπως και συχνά συμβαίνει.

Απ' την πλευρά του παιδιού εξάλλου, δεν είναι βέβαιο ποιες θα είναι οι αντιδράσεις του, όταν πληροφορηθεί ότι η γενετική του μητέρα, (βιολογική) με την οποία ζει, δεν είναι και η φυσική του μητέρα, δηλαδή αυτή που το γέννησε, όπως επίσης δεν είναι βέβαιο ποια συναισθήματα θα αναπτύξει και για τις δύο. Απ' την άλλη πλευρά η όλη προσπάθεια μπορεί να βλάψει ψυχολογικά την ίδια τη γυναίκα που 'δανείζει τη μήτρα της'. Μερικές από αυτές διέρχονται περίοδο λύπης και 'πένθους' μετά τον αποχωρισμό τους από το παιδί που γέννησαν, έστω και αν βιολογικά δεν τους ανήκει. Σχολιάζοντας αυτή τη μέθοδο αναπαραγωγής, μερικοί εξέφρασαν περαιτέρω ανησυχίες στις περιπτώσεις που υπεισέρχεται οικονομική αμοιβή, ένα κίνητρο που δεν θεωρείται πιθανό για άτομα της δικής μας κοινωνίας, τουλάχιστον για το ορατό μέλλον. Σε αντίθετη περίπτωση έχουν ήδη εκφρασθεί ανησυχίες ότι το θέμα της ανθρώπινης αναπαραγωγής θα μπορούσε να

εμπορευματοποιηθεί με τον κίνδυνο τα παιδιά να θεωρηθούν πλέον ως καταναλωτικό είδος. Παρά τα μειονεκτήματά της όμως, η μέθοδος του δανεισμού της μήτρας φαίνεται να μη στερείται, κατά την άποψη πολλών, ιατρικού και ανθρωπιστικού υπόβαθρου, αφού για ένα αριθμό ζευγαριών είναι ο μοναδικός τρόπος τεκνοποίησης. Παράλληλα, για τη γυναίκα που προσφέρεται να φιλοξενήσει τα έμβρυα, παρέχεται κατά μια άποψη η ευκαιρία έκφρασης των αλτρουιστικών της συναισθημάτων. Όπως η κοινωνία αποδέχεται και επικροτεί τη δωρεά οργάνων για τη διάσωση ζωής συνανθρώπων, η δανεική κυοφορία, κατά μία άποψη, θεωρείται σαν μια αντίστοιχη δωρεά – στην προκειμένη περίπτωση λειτουργική – που δημιουργεί τις προϋποθέσεις όχι για τη διάσωση αλλά για τη γένεση μίας ζωής, δίνοντας έτσι σε ένα άγονο ζευγάρι την απέραντη χαρά της δημιουργίας.

8.1.στ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ «ΔΑΝΕΙΣΜΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΔΩΡΕΑΣ ΩΑΡΙΩΝ»

Ο δανεισμός της μήτρας μιας γυναίκας από άλλη μπορεί να συνδυασθεί επίσης με τη σύγχρονη δωρεά ωαρίου εκ μέρους της ίδιας. Το δωριζόμενο ωάριο γονιμοποιείται μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση ή ευκολότερα μετά από σπερματέγχυση, χρησιμοποιώντας και στις δύο περιπτώσεις το σπέρμα του συζύγου της άγονης γυναίκας.

Αν και δεν υπάρχουν αρκετές σχετικές μελέτες, φαίνεται ότι οι γυναίκες προσφέρονται περισσότερο για τον απλό δανεισμό της μήτρας των και λιγότερο για σύγχρονη δωρεά ωαρίου. Στην πρώτη περίπτωση ο φόβος για την μετέπειτα ανάπτυξη μητρικού δεσμού είναι μικρότερος, αφού γενετικά το παιδί δεν τους ανήκει.

Η γονιμότητα μειώνεται σταδιακά μετά την ηλικία των 20 και σχεδόν εκμηδενίζεται μετά τα 45. Η εμπειρία απ' την ετερόλογη σπερματέγχυση σε γυναίκες με αζωοσπερμικούς συζύγους έδειξε ότι η δυνατότητα σύλληψης μειώνεται κατά 50% περίπου μετά τα 35 κι αυτό επιβεβαιώθηκε επίσης στα προγράμματα IVF.

8.1.ζ. ΤΕΚΝΟΠΟΙΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙ – ΚΑΙ ΜΕΤΑ – ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Αντίστοιχη μείωση της γονιμότητας συμβαίνει βέβαια και στον άνδρα κι αυτό διαπιστώθηκε και πάλι στα προγράμματα ετερόλογης σπερματέγχυσης. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης μειώνονται παράλληλα με την ηλικία του άνδρα – δότη, με ανάλογες επιπτώσεις στη μορφολογία και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Οι μεταβολές αυτές αρχίζουν από την ηλικία των 30 ετών και καθίσταται ιδιαίτερα εμφανείς μετά τα 35. Η προϊούσα αυτή έκπτωση της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος σχετίζεται με αλλαγές στην αγγειώδη και αιμάτωση των όρχεων, προκαλώντας μείωση στον αριθμό των τριχοειδών αγγείων, πάχυνση του τοιχώματος των σπερματικών σωληναρίων και μείωση των κυττάρων του Sertoli.

Στις τελευταίες δεκαετίες η κοινωνική μεταμόρφωση που παρατηρήθηκε και στην κοινωνία μας, συνέβαλε πρωταρχικά στη μετατόπιση της ηλικίας του γάμου και κυρίως της ηλικίας απόκτησης οικογένειας. Η εμπλοκή της γυναίκας όλο και περισσότερο σε επαγγελματική καριέρα, σε συνδυασμό με τη διάθεση αποτελεσματικότερων αντισυλληπτικών μεθόδων, έπαιξαν πρωτεύοντα ρόλο προς την κατεύθυνση αυτή, επικυρώνοντας έτσι το σλόγκαν που κυριάρχησε στη δεκαετία του 1960: *it's great to be born when wanted*.

Βέβαια, χωρίς να παραβλέπει κανείς τη σημασία αυτής της φιλοσοφίας, το ερώτημα που τέθηκε πρόσφατα και που συνεχίζει να προκαλεί προβληματισμό και αντιπαραθέσεις, κρίνοντας το από βιοηθική άποψη είναι: μέχρι πότε να επεκτείνεται η αναπαραγωγική ηλικία στη γυναίκα; Και συγκεκριμένα, η τεκνοποιία μετά τα 50, αποτελεί ανθρώπινο δικαίωμα ή ιατρική κατάχρηση;

Έχει ήδη αποδειχθεί ότι, από καθαρά ιατρικής πλευράς, η δωρεά ωαρίων σε περί- και μετά- εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να οδηγήσει σε σχετικά υψηλά ποσοστά κήσεων. 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 των και όχι στην ελάττωση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου. Τα αυξημένα επίσης 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.

Αναμφίβολα, όμως δύσκολα ηθικά διλήμματα εμφανίζονται απ' την τεκνοποιία μετά τα 50, ύστερα από δωρεά ωαρίων και ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Η ηλικία των 50, επειδή συμπίπτει με τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης των γυναικών στο δυτικό κόσμο, φαίνεται να είναι γενικά αποδεκτή ως ανώτερο όριο για δωρεά ωαρίων και τεκνοποιία. Σε ιατρική όμως βάση τέτοιο όριο είναι δύσκολο να προσδιορισθεί, αφού η μαιευτική εμπειρία σε περί και μετά εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι περιορισμένη. Η ηλικία των 50 πράγματι θεωρείται ως αυστηρό και απαράβατο όριο από αρκετούς, οι οποίοι προβάλλουν μία πολλαπλή επιχειρηματολογία για το αντίθετο.

Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα δημοσκοπήσεις, οι θιασώτες αυτής της άποψης δεν αποτελούν παρά τη μειοψηφία, πιθανολογείται όμως ότι η γενική αντίληψη του κοινού δεν αποκλείεται να διαφοροποιηθεί προς την κατεύθυνση αυτή μελλοντικά.

Η διάθεση λ.χ. όλο και περισσότερων κατεψυγμένων εμβρύων στο μέλλον είτε επειδή θα έχει ολοκληρωθεί η αναπαραγωγική αποστολή των ζευγαριών που τα διέθεσαν, ή επειδή θα έχει συμπληρωθεί ο μέγιστος χρόνος κρυοσυντήρησής τους, που σε ορισμένες χώρες έχει ήδη καθορισθεί, πιθανώς να υποθάλψει την επιθυμία και να διευκολύνει την απαίτηση για τεκνοποιία μετά την εμμηνόπαυση.

Ο προβληματισμός όμως απ' τις σχετικά μειωμένες πιθανότητες επιβίωσης των γονέων αυτών μέχρις ενηλικίωσης των παιδιών τους, παραμένει σοβαρός. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, μία στις πέντε μητέρες και ένας στους τρεις πατέρες που θα αποκτήσουν παιδί στα 50 δε θα επιβιώσουν μέχρι την ενηλικίωσή του. Όταν αυτό συμβεί στα 55, οι αναλογίες θα είναι μία στις τρεις και ένας στους δύο αντίστοιχα.

Επιχειρήματα υπέρ και κατά της τεκνοποιίας μετά τα 50.

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

- 1) κίνδυνος για την υγεία των γυναικών
- 2) παραγνώριση των ενδιαφερόντων του παιδιού
- 3) προβλήματα κόστους.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι κίνδυνοι από διάφορες παθήσεις μετά τα 50, όπως είναι η υπέρταση, ο διαβήτης και τα ινομώματα είναι αυξημένοι. Όμως πολλά ζευγάρια θεωρούν ότι αποτελεί δικό τους δικαίωμα να επιλέξουν αν θα διακινδυνεύσουν ένα μέρος της δικής τους υγείας προκειμένου, έστω και καθυστερημένα, να απαλλαγούν απ' τη μακροχρόνια δυστυχία που τους προκαλεί η

ανεπιθύμητη ατεκνία των. Αυτόματα όμως τίθεται το ευαίσθητο και σε μεγάλο βαθμό αναπάντητο ερώτημα που αφορά τα ενδιαφέροντα του ίδιου του παιδιού που θα γεννηθεί κάτω από τέτοιες συνθήκες.

Και σ' αυτό βέβαια έχουν αντιπροταθεί συγκεκριμένα επιχειρήματα όπως: γιατί οι άνδρες να διατηρούν τη δυνατότητα της αναπαραγωγής αργά στη ζωή τους, σε αντίθεση με τις γυναίκες. Ίσως υποστηρίζουν άλλοι, επειδή αυτό θα ήταν ενάντια στη φύση των γυναικών. Ο άνθρωπος όμως παρενέβη στη φύση από τότε που επινόησε τον τροχό και θα συνεχίσει να το κάνει. Η φυσική αυτή απόκλιση που υφίσταται μεταξύ των δύο φύλων θα μπορούσε ίσως υποθετικά να αποκατασταθεί με τον ευνουχισμό των ανδρών στα 51. Τότε δηλαδή που επέρχεται ο φυσικός ευνουχισμός στη γυναίκα λόγω της εμμηνόπαυσης. Αφού όμως είναι πλέον εφικτό γιατί να μην παρατείνεται η αναπαραγωγική ζωή και στη γυναίκα όπως στον άνδρα. Η κυκλική χορήγηση εξωγενών ορμονών μετά την παύση της ωοθηκικής λειτουργίας αποκαθιστά συνήθως την εμμηνορρυσία έπ' αόριστον και επαναφέρει την ικανότητα της μήτρας για κυοφορία, ύστερα βέβαια από δανεισμό ωαρίων. Κάτω απ' το φως των πρόσφατων αυτών εξελίξεων τίθεται πλέον το ερώτημα: ποιο είναι το πέρας της αναπαραγωγικής ηλικίας στη γυναίκα και πόσο αυτό ταυτίζεται υποχρεωτικά με την εμμηνόπαυσή της;

Έχει ήδη λεχθεί ότι τα παιδιά που θα γεννηθούν μετά τα 50 – 55 είναι υποψήφια ορφανά. Στην εποχή μας όμως το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών υπερβαίνει τα 80. Πόσα χρόνια ζούσαν τα παιδιά μαζί με τις μητέρες των π.χ. το 1700 ή στις αρχές του 20ου αιώνα, οπότε η μέση επιβίωση της γυναίκας ήταν μόνο 25 και 45 χρόνια αντίστοιχα: πόσο μάλλον εάν ληφθούν υπόψη τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας απ' τις κακές τότε συνθήκες στον τοκετό. Θα μπορούσαν άραγε οι γυναίκες εκείνες να κατηγορηθούν για ανευθυνότητα;

Μια πάγια τακτική που επικρατεί είναι, σε σχετικά νέες υπανδρες γυναίκες των οποίων η μελλοντική επιβίωση είναι αμφίβολη εξαιτίας κάποιου νοσήματος, να ενθαρρύνεται η επίσπευση της τεκνοποιίας. Πόσο λογικό όμως είναι αυτό να απορρίπτεται για άλλες γυναίκες απλά επειδή έχουν υπερβεί τα 50, η υγεία όμως των οποίων παραμένει εξαιρετικά καλή;

Ένα εύλογο και αρκετά διαδεδομένο επιχείρημα είναι αυτό της διαφοράς ηλικίας μητέρας και παιδιού αργότερα, όταν το παιδί διανύει της εφηβεία και εκείνη την δεκαετία των 60 και βέβαια υπάρχει ο πάλι αντίλογος: τι συνέβη στα τόσα παιδιά που μεγάλωσαν με τις γιαγιές τους. Και τι συμβαίνει με τα παιδιά που γεννιούνται

από λάθος ή απροσεξία και που όχι σπάνια εγκαταλείπονται στη φροντίδα του 'κανενός'. Επίσης πόση θαλπωρή, γαλήνη και ευημερία άραγε θα μπορούσε να προσμένει ένα παιδί από μια νέα μητέρα, με υψηλές κοινωνικές ή επαγγελματικές φιλοδοξίες και υποχρεώσεις εξαιτίας των οποίων η παρουσία της στο σπίτι είναι ελάχιστη και αυτή συχνά χωρίς την απαραίτητη ηρεμία;

Μια τέτοια νέα μητέρα πόσα άραγε εγγυάται περισσότερα από την ηλικιωμένη μητέρα, η οποία είναι έτοιμη να δώσει τα πάντα για την ανατροφή του κατά πολύ νεότερου παιδιού της και με ένα πολύ πιο επιτυχημένο τρόπο που της επιτρέπει η ενσυνείδητη μητρότητα και η ωριμότητα που και η ίδια ίσως δεν διέθετε 20-30 χρόνια πριν.

Θα πρέπει να συνεκτιμηθεί ότι οι γυναίκες που προσέρχονται για όψιμη τεκνοποιία χαρακτηρίζονται συνήθως από συγκριτικά υψηλή διανοητική στάθμη, ευαισθησία και ρεαλισμό. Χαρακτηριστικά που τις καθιστούν περισσότερο υπεύθυνες για το πώς θα μεγαλώσουν, θα εκπαιδεύσουν και θα διαμορφώσουν το παιδί αυτό σε ένα υπεύθυνο πολίτη. Το να χαρακτηρίσει λοιπόν κανείς, όπως συνηθίζεται, όλες αυτές τις γυναίκες 'ατομίστριες' και 'παρανοϊκές', είναι κατά την άποψη πολλών άδικο και λάθος.

Βέβαια, το εγχείρημα της τεκνοποιίας μετά τα 50, προϋποθέτει το δανεισμό ωαρίων και αυτό με τη σειρά του εγείρει, κατά μία άποψη, ηθικό θέμα παρεμφερές με εκείνο της ετερόλογης σπερματέγχυσης.

Αποτελούν όμως τα επιχειρήματα αυτά στο σύνολό τους αιτία αρκετή για συνολική απόρριψη της όλης προσπάθειας; Όπως φαίνεται δεν βρισκόμαστε μακριά από την ημέρα που η έπ' αόριστον κρυσυντήρηση των ωαρίων θα καταστεί εφικτή όπως ήδη συμβαίνει με τα έμβρυα ηλικίας 2-3 ημερών. Με τον τρόπο αυτό πιθανολογείται ότι θα παρακαμφθεί το παραπάνω ηθικό δίλημμα του δανεισμού ωαρίων. Κάθε γυναίκα, εφόσον το επιθυμεί, θα είναι μάλλον σε θέση να καταψύξει τα δικά της ωάρια κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας για πιθανή μελλοντική χρήση μετά τα 40-50, εάν οι συνθήκες το απαιτήσουν.

Καθίσταται προφανές ότι είμαστε μάρτυρες θεμελιωδών αλλαγών στην κλασική αντίληψη περί τεκνοποιίας και μητρότητας, οι οποίες τείνουν να τοποθετηθούν σε νέα βάση, που θα είναι συγκερασμός κοινωνικών πεποιθήσεων, αλλά και βιολογικών δεδομένων.

8.2. ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η μεταφορά μεγάλου αριθμού εμβρύων στη μήτρα απεδείχθη ότι οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής κύησης, παράλληλα όμως αυξάνει και τα ποσοστά πολυδυμίας, όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Αυτή η πολυδυμία, που συχνά είναι υψηλής συχνότητας (τρίδυμα περισσότερο), όπως είναι φυσικό οδηγεί σε αυτόματες αποβολές ή απαιτεί «εμβρυϊκή μείωση», μία παρέμβαση όμως που χαρακτηρίζεται από σοβαρές αδυναμίες. Λόγω του μεγάλου αριθμού εμβρύων που προκύπτουν σε κάθε κύκλο, οι επιστήμονες οδηγήθηκαν στην αναζήτηση μεθόδων συντήρησης των «πλεοναζόντων» εμβρύων ή ωαρίων για πιθανή χρησιμοποίησή τους σε επόμενους κύκλους.

Πράγματι η συντήρηση εμβρύων ύστερα από κατάψυξη (κρυοσυντήρηση) συνέβαλε στη βελτίωση των τελικών αποτελεσμάτων μέχρι και 10% ανά κύκλο θεραπείας. Τα έμβρυα διατηρούνται σε υγρό άζωτο στους 196⁰ C και παραμένουν αναλλοίωτα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ενδείξεις κρυοσυντήρησης εμβρύων:

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. Έτσι για να αποφευχθεί 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. Αυτή η δυνατότητα συντήρησης των υπεράριθμων εμβρύων αυξάνει και την προοπτική δωρεάς εμβρύων στην περίπτωση που η ασθενής καταστεί έγκυος σ' αυτόν τον κύκλο θεραπείας και αφού η

κύηση περατωθεί επιτυχώς. Προϋπόθεση για μια τέτοια δωρεά βέβαια είναι ότι η ίδια δεν επιθυμεί περαιτέρω τεκνοποΐα.

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

Κατά κοινή ομολογία, η κατάψυξη εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστης, φαίνεται λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με προϋμότερα στάδια εξέλιξης ή και με κατάψυξη γονιμοποιημένων ωαρίων στο στάδιο των δύο προκυρήνων.

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

Ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στα έμβρυα αποτελεί πρωταρχικό μέλημα κι αυτό τεκμηριώνεται απ' το ότι μόνο το 50% με 70% επιβιώνουν. Δεν είναι όμως βέβαιο κατά πόσο 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. Τέτοιες παρατηρήσεις βέβαια γεννούν πάντα το ερώτημα του κατά πόσον η κατάψυξη και η απόψυξη των εμβρύων δεν οδηγεί σε αύξηση των συγγενών διαμαρτιών τους. Μέχρι τώρα αυτή η ανησυχία δεν έχει επιβεβαιωθεί, 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 το θέμα της «νομικής υπόστασης» των εμβρύων αυτών. Η περίπλοκη αυτή τεχνολογική μέθοδος αποτελεί μια «αφύσικη» μεν παρέμβαση στη διαδικασία της αναπαραγωγής, συμβάλλει όμως κατά την άποψη πολλών, στην αποτελεσματικότερη λειτουργία μιας μονάδας Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, αναπόσπαστο μέρος της οποίας και θα πρέπει να

είναι. Αυτή η μέθοδος δημιούργησε μία σειρά ερωτημάτων που δεν έχουν ακόμα απαντηθεί από νομική, ηθική, δεοντολογική αλλά και από θρησκευτική άποψη.

Η ανάγκη για πλήρη 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.

8.2.α. Η ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΔΙΑΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΘΕΝΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων 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), και αυτό αποφασίζει για την περαιτέρω τύχη τους, στα πλαίσια βέβαια των κειμένων κανονισμών της πολιτείας και των αρχών του αντίστοιχου ιδρύματος.

Οι βιολογικοί γονείς, μετά από σοβαρή ενημερωτική συζήτηση, θα επιλέξουν εάν τα περίσσεια έμβρυα τους θα αποψυχθούν για μεταφορά στους ίδιους, για δωρεά σε τρίτους ή για έρευνα- όπου και όσο αυτό είναι επιτρεπτό- ή θα αχρηστευθούν. Οι επιλογές αυτές μελλοντικά θα πρέπει να διέπονται από κάποιο πολιτειακό θεσμικό πλαίσιο.

Σε περίπτωση μελλοντικής διαφωνίας του ζευγαριού-δότη θα πρέπει να λαμβάνεται φροντίδα για την τύχη των καταψυχθέντων εμβρύων, ύστερα π.χ. από διαζύγιο ή σε περίπτωση θανάτου του ενός ή και των δύο. Στην πρώτη περίπτωση, κατά μία άποψη, υπερισχύει τελικά η θέση της γυναίκας και αυτό απορρέει απ' το δεδομένο ότι σ' αυτή ήδη αναγνωρίζεται το νομικό δικαίωμα να αποφασίζει για τη συνέχιση ή διακοπή της εγκυμοσύνης, χωρίς να απαιτείται η επίσημη συγκατάθεση του συζύγου. Παράλληλα σε περίπτωση διαζυγίου θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα 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.

Βέβαια, μπορεί να ανακύψουν και άλλα προβλήματα, όπως π.χ. σε περίπτωση αδυναμίας κάλυψης των εξόδων κρυοσυντήρησης, η χρονική διάρκεια της οποίας θα πρέπει επίσης να καθορίζεται ή και να ανανεώνεται ανάλογα.

Ένα άλλο σοβαρό πρόβλημα που μπορεί να προκύψει, είναι όταν μετά την παρέλευση μακράς περιόδου κρυοσυντήρησης, τα έμβρυα παραμένουν αζήτητα, αφού χωρίς τη συγκατάθεση των βιολογικών γονέων, αυτά δεν μπορούν να διατεθούν σε τρίτους. Παρά τις έντονες αντιδράσεις που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένες χώρες, 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.

Επομένως ενόψει της σοβαρότητας των προβλημάτων που μπορεί να ανακύψουν, οι υπεύθυνοι μίας τέτοιας μονάδας ή ενός ιδρύματος που προσφέρει δυνατότητες κρυοσυντήρησης εμβρύων, είναι υποχρεωμένοι να ενημερώνουν τους ενδιαφερόμενους για την πιθανότητα τέτοιων εξελίξεων. Μετά από επιθυμία των ενδιαφερομένων θα πρέπει, μέσα στα πλαίσια του δυνατού, να προκαθορίζεται η λύση επιλογής κατά περίπτωση, παρέχοντας επίσης σ' αυτούς το δικαίωμα της από κοινού διαφοροποίησης της αρχικής τους 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 φυσικά θα παραμείνει ένα εξαιρετικά ευαίσθητο ηθικό θέμα με ακαθόριστα ψυχολογικά, κοινωνικά και νομικά συνεπακόλουθα, προσκαλώντας όλους όσους εμπλέκονται να δείξουν ιδιαίτερη προσοχή και ευαισθησία.

8.2.β. ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ

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 τους επιβιώνει (<10%). Οι εγκυμοσύνες που προέκυψαν μετά από τέτοια διαδικασία περιορίζονται σε ανακοινώσεις μεμονωμένων περιπτώσεων, ενώ παράλληλα οι δεοντολογικοί προβληματισμοί είναι έντονοι.

Ενδείξεις κρυοσυντήρησης ωαρίων:

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

Επίσης σε περιπτώσεις περίσσειας ωαρίων η κατάψυξή τους για μελλοντική χρήση, ομόλογη ή ετερόλογη, θα ήταν προτιμότερη έναντι των εμβρύων. Η μελλοντική διάθεση των εμβρύων, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε περισσότερες περιπλοκές εξ' αιτίας 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.

Επιφυλάξεις και μειονεκτήματα της κρυοσυντήρησης ωαρίων:

Πρωταρχικό μέλημα στον τομέα αυτό είναι ότι από την διαδικασία κατάψυξης – απόψυξης, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στα ωάρια.

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 απ' 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 4⁰ C μειώνει τη γονιμοποιητική ικανότητα των ωαρίων. Όπως συμβαίνει και με άλλες κρυοπροστατευτικές ουσίες το DMSO, λόγω της υψηλής προς τα ιόντα υδρογόνου δεσμευτικής του ικανότητας, 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 απ' την περιφέρεια προς το κέντρο του ωοκυττάρου, μια μετατροπή που δεν είναι απόλυτα αναστρέψιμη. Όπως έδειξε ο Pickering (1990) η μείωση της θερμοκρασίας απ' τους 37⁰ 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.

Εκδηλώθηκε μεγάλο ενδιαφέρον για τη μέθοδο της ταχείας κατάψυξης χρησιμοποιώντας DMSO σε υψηλή συγκέντρωση (2,8-4,2M) και σουκρόζη (0,375-0,5M), ύστερα από ανακοίνωση ότι έτσι διατηρείται η φυσιολογική μορφολογία των ωαρίων. Όμως η γονιμοποιητική τους ικανότητα, όπως και η περαιτέρω επιβίωσή τους, δεν έχουν εκτιμηθεί επαρκώς. Πράγματι η διείσδυση των σπερματοζωαρίων στη διαφανή ζώνη έχει διαπιστωθεί ότι επιβραδύνεται, όπως επίσης ανευπλοειδισμός και χρωματοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να προκληθούν ύστερα από ταχεία κατάψυξη απουσία κρυοπροστατευτικών. Η έλλειψη τεκμηριωμένης ασφάλειας από την εφαρμογή των μεθόδων αυτών, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, τις καθιστούν επισφαλείς και όχι κατάλληλες μέχρι στιγμής για κλινική εξέταση.

8.3. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ

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

Παρά την ακριβέστερη παρακολούθηση της διέγερσης των ωοθηκών με τη βοήθεια υπερήχων υψηλής συχνότητας (10% δίδυμα και 1% τρίδυμα ή περισσότερα) συνεχίζουν και σήμερα να αποτελούν μία 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.

Στις πολύδυμες κυήσεις το τελικό μαιευτικό αποτέλεσμα είναι ιδιαίτερα πενιχρό, ενώ στην περίπτωση των εξαδύμων φθάνει στο 100% της περιγεννητικής θνησιμότητας.

Επομένως μπροστά στον θεράποντα γυναικολόγο, όσο και στο ίδιο το ζευγάρι, ορθώνεται ένα πολύ σοβαρό δίλημμα. 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.

Βέβαια και από κοινωνική πλευρά οι επιπτώσεις είναι πολλές, οικονομικές και συναισθηματικές. Η φροντίδα τριών ή και περισσότερων παιδιών της ίδιας ηλικίας μπορεί να έχει πολύ σοβαρές επιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν το ένα ή και περισσότερα απ' αυτά, εμφανίζουν διανοητικές ή φυσικές βλάβες, όπως είναι συχνά η περίπτωση, λόγω εκσεσημασμένης προωρότητας.

Η χειρουργική μείωση των εμβρύων από την άλλη πλευρά, αν και είναι περισσότερο ελκυστική από τις εναλλακτικές της λύσεις, όπως είναι η συνολική διακοπή της εγκυμοσύνης, συνοδεύεται από πολλά 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 σειράς επιπλοκών δύσκολων στην αντιμετώπισή τους.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ

Την τελευταία 10ετία έχει εφαρμοστεί μια ποικιλία τεχνικών για το σκοπό αυτό που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τους κινδύνους.

Μέθοδοι εκλεκτικής μείωσης των εμβρύων σε εγκυμοσύνες υψηλής συχνότητας

1. Χειρουργική αφαίρεση μετά από υστεροτομία
2. Καρδιακός επιπωματισμός
3. Εμβρυϊκή αφαίμαξη
4. Πρόκληση εμβολής αέρα
5. Πρόκληση υδροθώρακα ή πολλαπλών νυγμών στο θώρακα του εμβρύου

6. Διατραχηλική αναρρόφηση
7. Ενδοκαρδιακή ένεση KCL 10%, διακοιλιακά ή διακολπικά

Η χειρουργική αφαίρεση εμβρύων ύστερα από υστεροτομία μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο στο 2^ο τρίμηνο (1989), ενώ ο καρδιακός επιποματισμός 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 της διατραχηλικής αναρρόφησης (Dumez & Aury 1986) δεν είναι κατάλληλη μετά τη 10^η εβδομάδα. Μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία και ανιούσα φλεγμονή και αναπόφευκτα αφορά τα προσκείμενα προς τον τράχηλο έμβρυα.

Η πλέον καθιερωμένη μέθοδος είναι η ενδοκαρδιακή ένεση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου καλίου 10% (1-2 κ.ε. ανά έμβρυο). Είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τη μητέρα.

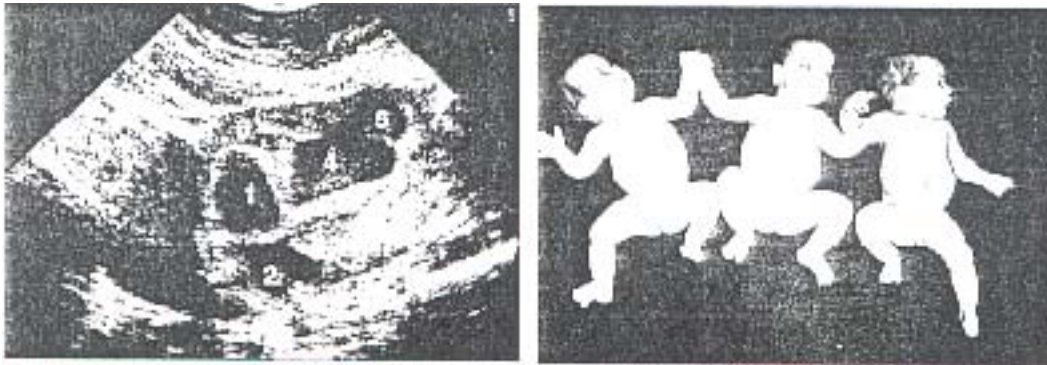
Με τη βοήθεια υπερήχων υψηλής ευκρίνειας γίνεται η προώθηση της βελόνης στην καρδιακή κοιλότητα. Η προσπέλαση μπορεί να είναι διακοιλιακή ή διακολπική.

Ένα σοβαρό πρόβλημα που τίθεται με τη μέθοδο της εκλεκτικής μείωσης των εμβρύων είναι το ποια έμβρυα θα «επιλεγούν» για μείωση. Η διαλογή μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιτυχής με τη βοήθεια μοντέρνων τεχνικών, όπως είναι η βιοψία χορίου για κυτταρογενετική, βιοχημική και μοριακή ανάλυση, καθιστώντας τη διάγνωση παθήσεων ή διαμαρτιών δυνατή από πολύ νωρίς στην κύηση.

Επειδή τέτοιου είδους επιβεβαίωση δεν είναι εύκολα διαθέσιμη, άλλα γενικότερα κριτήρια μπορεί να χρησιμοποιηθούν, όπως η φυσιολογική υπερηχογραφική απεικόνιση του κάθε εμβρύου π.χ. η μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού.

Η 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 τους για μείωση.

Νεκρωτικά στοιχεία που παραμένουν κοντά στο έσωτραχηλικό στόμιο, ύστερα από τη νέκρωση εμβρύων προσκείμενων προς αυτό, μπορεί να διεγείρουν την απελευθέρωση προσταγλανδινών και την πρόκληση αποβολής ή πρόωρης ρήξης του θυλακίου αργότερα, τόσο μάλλον αν συνυπάρξει φλεγμονή λόγω εφαρμογής της τραχηλικής τεχνικής.



Έμβρυα με εφαπτόμενους εμβρυϊκούς σάκκους μπορεί να μοιράζονται έναν κοινό πλακούντα, έστω και εάν κάθε έμβρυο βρίσκεται στο δικό του ξεχωριστό σάκο (μονοαμνιακά). 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 θα πρέπει να μην ολοκληρώνεται σε ένα χρόνο. Μ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται και η αιφνίδια μείωση του περιεχομένου της μήτρας, που από μόνη της είναι δυνατόν να προκαλέσει αυτόματη αποβολή.

Το στάδιο της εγκυμοσύνης, στο οποίο αυτή η επέμβαση θα πρέπει να εφαρμόζεται, είναι περί την 10-11^η εβδομάδα. Και αυτό γιατί πριν την 11^η εβδομάδα είναι δυνατόν ο αριθμός των εμβρύων να μειωθεί αυτόματα, καθιστώντας έτσι την επέμβαση εν μέρει ή εν όλω περιττή.

ΚΙΝΔΥΝΟΙ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

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

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με την ενδομήτρια χειρουργική μείωση των εμβρύων

Άμεσοι:

- Ανεπιτυχής προσπάθεια και επιβίωση εμβρύου με προκληθείσα βλάβη
- Ανεπιθύμητος θάνατος άλλων εμβρύων (μονοχοριακά)

- Αυτόματη αποβολή

Απώτεροι:

- Πρόωρος τοκετός
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη στη μητέρα ή σε άλλο έμβρυο
- Εγκεφαλική, νεφρική ή δερματολογική βλάβη στα επιβιούντα έμβρυα

Ο κίνδυνος διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης στη μητέρα, εξ' αιτίας της παραμονής ενός ή περισσότερων νεκρών εμβρύων στη μήτρα της για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, είναι 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 τους μέχρι σημείου βιωσιμότητας των εμβρύων είναι ελάχιστη ή ανύπαρκτη, η εκλεκτική μείωση του αριθμού των εμβρύων (στα δύο συνήθως), φαίνεται αναπόφευκτη επιλογή. Μπορεί πράγματι να έχει τεχνικές και ιατρικές δυσχέρειες, αλλά είναι γενικά αποδεκτή, αφού είναι η μόνη που μπορεί να οδηγήσει σε αίσιο αποτέλεσμα. Συνδυάζει το μέγιστο δυνατό όφελος με τις ελάχιστες δυνατές απώλειες απ' την πλευρά των ενδιαφερόμενων. Η επιθυμία του ζευγαριού αναντίρρητα έχει βαρύνουσα σημασία στη διαμόρφωση της τελικής απόφασης.

Βέβαια, στην περίπτωση της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης, η μεταφορά στη μήτρα ή στη σάλπιγγα (ZIFT) όχι περισσότερων από δυο έμβρυα – και στην περίπτωση του GIFT δύο ωάρια – αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αποφυγής της δυσάρεστης και δυνητικά επικίνδυνης αυτής επιλογής. Αυτή η τακτική έχει καθιερωθεί από αρκετούς. Η δυνατόν να αντιρροπισθεί μεταφέροντας δύο έμβρυα ή ωάρια υψηλής ποιότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μέχρι τώρα η πρόληψη της γέννησης παιδιών με γενετικό νόσημα στηρίζεται στην προγεννητική διάγνωση της πάθησης και σε περίπτωση επιβεβαίωσής της, στην εφαρμογή διακοπής της κύησης, μία κατάλληλη δυσάρεστη και σαφώς μειονεκτική. Η εφαρμογή της προεμφυτευτικής διάγνωσης πρόσφατα, 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 αυτή η μέθοδος 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 μία τέτοια εμπειρία μπορεί να είναι ιδιαίτερα δυσάρεστη και τραυματική, η προοπτική πιθανής άμβλωσης μπορεί να αποτελέσει αιτία για άρνηση της προγεννητικής διάγνωσης (βιοψία χορειακής 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.

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).

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 τους 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.

Οι αδυναμίες 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 φαινυλκετανουρίας (PKU) και του συγγενούς υποθυρεοειδισμού, καθώς και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, στην έλλειψη G6PD, στη συγγενή κατ' ισχύον άρθρωση και ιδιαίτερα στην κυστική ίνωση.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πριν απ' αυτή, διατίθεται μία ποικιλία διαγνωστικών μεθόδων για τον ίδιο σκοπό όπως: υπερηχογραφικός έλεγχος ειδικές εξετάσεις στον ορό της μητέρας, τόσο για συγγενείς διαμαρτίες όσο και για χρωματοσωμικές 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). Οι υπέρηχοι αποτελούν πάγια διαγνωστική μέθοδο στην κύηση.

Οποσδήποτε 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

Η αξιολόγηση της ασφάλειας των χρησιμοποιούμενων μεθόδων (προεμφυτευτική διάγνωση, βιοψία λάχνης και αιμοληψία εμβρύου) σε μακροπρόθεσμη βάση, θα επηρεάσει μάλλον το βαθμό εφαρμογής της προγεννητικής διάγνωσης.

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 τουλάχιστον σε άτομα που υποβάλλονται στη

μέθοδο της Εξωσωματικής γονιμοποίησης και που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο κληρονομικής πάθησης, φαίνεται απόλυτα αιτιολογημένη.

9.1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Θεωρητικά οι ενδείξεις για προεμφυτευτική διάγνωση γενετικού νοσήματος ταυτίζονται με εκείνες της προγεννητικής διάγνωσης δηλ. της βιοψίας, της λάχνης, της ομφαλιδοπερακέντησης, της αμνιοπαρακέντησης κ.λ.π.

Στην πραγματικότητα όμως, τουλάχιστον επί του παρόντος περιορίζονται μόνο σε περιπτώσεις ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου. Δεν περιλαμβάνουν π.χ. περιπτώσεις για ανοιχτές βλάβες του νωτιαίου σωλήνα ή χρωματοσωμικές βλάβες σχετιζόμενες με την ηλικία της υποψήφιας μητέρας.

Τα όρια του κλάδου της προεμφυτευτικής ιατρικής δεν έχουν καθοριστεί ακόμα. Ο κλάδος αυτός συνεχίζει να θεωρείται σαν μια προέκταση της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και της προγεννητικής διάγνωσης. Όπως έχουμε όμως τονίσει, η τελευταία, προϋποθέτει αποδοχή της διακοπής της κύησης εάν χρειασθεί. Σε αντίθετη περίπτωση η ΠΕΔ αποτελεί την εναλλακτική λύση. Μία 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 του 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 μία 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 έμβρυο-μητρικής ιατρικής έχοντας ως βάση την Εξωσωματική Γονιμοποίηση με την ανάλογη υποδομή.

Το υψηλό κόστος οπωσδήποτε αποτελεί ανασχετικό παράγοντα. Μ ε τις βελτιώσεις όμως στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση και τη γενετική ανάλυση που αναμένονται, προβλέπεται ότι αυτό θα μειωθεί.

9.2. Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ(ΠΕΔ):

Οι πρώτες προσπάθειες για ΠΕΔ επιχειρήθηκαν στα θηλαστικά μετά το 1987 (Monk & Handyside 1988), αποδεικνύοντας ότι η αφαίρεση γενετικού υλικού απ' το έμβρυο για ανάλυση δεν επηρεάζει αρνητικά την περαιτέρω ανάπτυξή του. Η βιοψία αυτή του εμβρύου, που εφαρμόστηκε στον άνθρωπο μετά το 1989 για φυλοσύνδετα ή μη νοσήματα, οδήγησε στη γέννηση παιδιών χωρίς εμφανή διαμαρτία αποδεικνύοντας έτσι ότι είναι μια ασφαλής παρέμβαση.

Η ΠΕΔ μπορεί να διεκπεραιωθεί με δύο διαφορετικές διαδικασίες:

- 1) την ΠΕΔ που στηρίζεται στη γενετική ανάλυση των γαμετών (πριν τη γονιμοποίηση) και
- 2) στην ΠΕΔ που βασίζεται στη βιοψία του εμβρύου.

1) Προεμφυτευτική ανάλυση πριν τη γονιμοποίηση (ΠΕΔ γαμετών):

Η μέθοδος αυτή αποσκοπεί στη «βιοψία» και την επιλογή γαμετών με φυσιολογικά αλλήλια, για μετέπειτα γονιμοποίησή τους και εμβρυομεταφορά. Έτσι όχι μόνο αποφεύγεται μία πιθανή διακοπή κύησης αλλά ακόμα και η γονιμοποίηση γενετικά παθολογικών γαμετών.

2) Ανίχνευση Μικροελλειμάτων στο χρωμόσωμα Y (Y Microdeletions):

Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη μεθοδολογία PCR και χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό μεγάλου αριθμού μικροελλειμάτων στο Y χρωμόσωμα. Σε πολλές περιπτώσεις οι ίδιες ελλείψεις δεν φαίνονται στο πατέρα του υπογόνιμου ατόμου. Είναι πολύ βασικό να σημειωθεί, ότι η κατάσταση αυτή μπορεί να κληρονομηθεί στα άρρενα παιδιά των υπογόνιμων ανθρώπων όταν η γονιμοποίηση γίνει με τη μέθοδο ICSI.

ΤΕΧΝΙΚΗ- ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

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 μικροπιπέττα, στην προσπάθεια απόσπασης του πολικού σωματίου, τα οποία κύτταρα δυνατόν να «επιμολύνουν» το προς εξέταση υλικό με μητρικό DNA. Η απόσπαση των κυττάρων αυτών απ' το ωοκύτταρο διευκολύνεται με την προσθήκη ναλουρονιδάσης στο θρεπτικό υλικό της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και τελικά απομακρύνονται μηχανικά με τη βοήθεια οξύαιχμης πιπέττας.

Οι μικροχειρισμοί στη διαδικασία της προεμφυτευτικής διάγνωσης απαιτούν κατ' αρχήν την προπαρασκευή των ειδικών μικροβελόνων (πιπέττας) από γυάλινα μικροσωληνάκια 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 την 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. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή δημιουργίας μικροφυσσαλίδων αέρος.

Μετά την ακινητοποίηση του ωαρίου με την πιπέττα συγκράτησής του (διάμετρος περί τα 200mm) το ωάριο, κάτω από ελαφρά αναρρόφηση, στρέφεται έτσι ώστε το πολικό του σωματίο να βρίσκεται στη δωδέκατη ώρα. Στη συνέχεια αφού προηγουμένως εξασφαλιστεί καλή κάτοψη της διαφανούς ζώνης και του πολικού σωματίου, η βελόνη βιοψίας συνδεδεμένη 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 εργαστηρίου.

Μετά την παραλαβή του πολικού σωματίου το ωάριο απελευθερώνεται από την πιπέττα 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 την παρέλευση ενός ακόμα 24ώρου 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 αφαίρεσή 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 μικροπιπέττα 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 (βλαστομερίδια) μειώνοντας το Ph. 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, πληρούνται με πυκνόρρευστο διάλυμα σιλικόνης ώστε, υπό μορφή «υδραυλικού συστήματος», η αναρρόφηση του γενετικού υλικού να είναι ελεγχόμενη.

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

PCR και FISH: Οι κλασσικές κυταρογενετικές μέθοδοι επιτρέπουν τη μελέτη του χρωματοσωμικού συμπλέγματος ενός ατόμου με μεγάλη λεπτομέρεια για κάθε είδος κυττάρου ή ιστού που υφίσταται μειωτική διαίρεση.

Για να εντοπισθεί όμως η μορφολογία των διαφόρων χρωματοσωμάτων στα ωάρια και σπερματοζωάρια που δεν υφίστανται τέτοια διαίρεση, απαιτείται η χρησιμοποίηση άλλων εναλλακτικών μεθόδων.

Η τεχνική πολυχρωματικού F.I.S.H (φθορίζουσα υβριδίωση in-situ) έχει χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του φύλου, για την διάγνωση παθήσεων που οφείλονται σε φυλοσύνδετα υπολειπόμενα γονίδια π.χ. αιμορροφιλία, ανευπλοειδών π.χ. σύνδρομο Down και χρωμοσωμικών μετατοπίσεων. Οι παθήσεις που οφείλονται σε μεταλλάξεις υπολειπόμενων φυλοσύνδετων γονιδίων που εδράζονται στο X χρωμόσωμα συνήθως κληροδοτούνται από τη μητέρα στο γιο. Υπάρχει 50% πιθανότητα ο γιος να είναι ημίζυγος για τη συγκεκριμένη μετάλλαξη, οπότε και θα εκδηλώσει τα συμπτώματα της ασθένειας. Έτσι αν προσδιορίσουμε το φύλο των εμβρύων και μεταφέρουμε μόνο τα θηλυκά, υπάρχει 50% πιθανότητα να μεταφέρουμε ένα φυσιολογικό θηλυκό έμβρυο και 50% πιθανότητα να μεταφέρουμε ένα θηλυκό έμβρυο φορέα της μετάλλαξης που όμως δεν θα εκδηλώσει τα συμπτώματα της ασθένειας.

Χρωμοσομο-ειδικοί έγχρωμοι δείκτες: Εφαρμόζοντας την τεχνική πολυχρωματικού F.I.S.H και χρησιμοποιώντας δείκτες για τα χρωμοσώματα X,Y,18 και 13/21 έχει αποδειχτεί ότι περίπου 40% των ωοκυττάρων προερχόμενα από γυναίκες άνω των 40 ετών είναι ανευπλοειδικά. Τελευταία αναπτύχθηκαν χρωμοσωμικοί δείκτες με 5 διαφορετικά χρώματα που επιτρέπουν τον έλεγχο για ανευπλοειδία σε 4 έως 5 ώρες. Σε συνδυασμό με τους 5 αυτούς δείκτες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλοι 2 για τον έλεγχο των χρωμοσωμάτων 16 και 22. Έτσι τα χρωμοσώματα που μπορούν να ελεγχθούν για ανευπλοειδία ανέρχονται σε 7.

Με τη μέθοδο PCR είναι δυνατή η εντόπιση σε μη γονιμοποιηθέντα ωάρια, σε πολικά σωματίδια και σε μεμονωμένα βλαστομερίδια, της μετάλλαξης ΔF508 που είναι υπεύθυνη για την κυστική ίνωση.

Παρ' ότι οι μέθοδοι PCR και FISH αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα γέννησης ενός φυσιολογικού παιδιού από ζευγάρια υψηλού κινδύνου για συγκεκριμένη συγγενή πάθηση, η αξιοπιστία τους κυμαίνεται γύρω στο 80-90%. Γι' αυτό πολλοί, σε άτομα υψηλού κινδύνου συνιστούν την ακόλουθη τακτική. Κατ' αρχήν προβαίνουν σε PCR ανάλυση του πολικού σωματίου και επιλογή των

κατάλληλων ωαρίων για γονιμοποίηση in vitro. Μετά τη γονιμοποίηση δύο βλαστομερίδια μπορούν να αναλυθούν με τη μέθοδο PCR και πάλι για επιβεβαίωση της διάγνωσης που είχε προηγηθεί με το πολικό σωματίο, ενώ παράλληλα 1-2 βλαστομερίδια μπορούν να υποβληθούν σε in situ υβριδισμό για να ελεγχθεί το φύλο και ο πλοειδισμός του προεμβρύου.

Σε περίπτωση που η εμφύτευση που θα επακολουθήσει είναι επιτυχής, η εναπομένουσα ακόμη μικρή πιθανότητα λάθους (1% περίπου) ή η εμφάνιση άλλων μη σχετικών προς την αναζητούμενη πάθηση γενετικών ανωμαλιών, ελέγχονται περαιτέρω με υπερήχους, βιοχημικές εξετάσεις στον ορό της μητέρας, βιοψία χορειακής λάχνης ή αμνιοπαρακέντηση.

Είναι αυτονόητο ότι, παρά τη σημαντική πράγματι μείωση της πιθανότητας μιας παθολογικής σύλληψης ύστερα από προεμφυτευτική διάγνωση και επιλογή των «κατάλληλων» προς εμφύτευση εμβρύων, η επιβεβαίωση της αρχικής αυτής διάγνωσης, με κάθε άλλη επιπρόσθετη μέθοδο, δικαιολογείται προς αποφυγή, σπάνια, μιας απογοήτευσης που στις περιπτώσεις αυτές, είναι ιδιαίτερη αισθητή, εξ' αιτίας της περίπλοκης διαδικασίας που έχει προηγηθεί πριν την εμφύτευση. Η προεμφυτευτική διάγνωση δεν αποτελεί θεραπευτική μέθοδο. Μειώνει όμως σημαντικά την πιθανότητα μιας παθολογικής σύλληψης και κατά συνέπεια την ανάγκη διακοπής της κύησης, που προκύπτει σε μία συχνότητα 1 προς 4 ή 1 προς 2 κύσεις, σε ζευγάρια υψηλού κινδύνου, όταν χρησιμοποιηθούν οι κλασικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου.

Ο ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Η σωστή ψυχολογία της γυναίκας, η καλή σχέση του ζευγαριού αλλά και η καλή σχέση της γυναίκας με τον γιατρό είναι στοιχεία που επηρεάζουν την επιτυχή ή μη έκβαση της Εξωσωματικής γονιμοποίησης, εκτός από διάφορους άλλους παράγοντες που η επιστήμη ακόμα δεν έχει καταφέρει να αποκωδικοποιήσει.

Μια γυναίκα που αποφασίζει να στραφεί στη μέθοδο της Εξωσωματικής γονιμοποίησης πρέπει να είναι προετοιμασμένη κατάλληλα, να έχει πλήρη ενημέρωση για το τι πρόκειται να συμβεί αλλά και να ξέρει πως η Εξωσωματική δεν είναι μια απλή υπόθεση. Ο χαρακτήρας της, η ψυχολογία της, η σχέση της με τον

σύντροφό της και κυρίως η θέλησή της να αποκτήσει παιδί είναι στοιχεία που θα επηρεάσουν δραστικά την έκβαση της προσπάθειάς της. Κλινικοί ψυχολόγοι αναφέρουν σχετικά: «Η γυναίκα από ένστικτο ή ανάγκη για βίωση της μητρότητας, αφού προσπαθήσει πολλές φορές με το φυσιολογικό τρόπο να γίνει μητέρα και δεν τα καταφέρει, στρέφεται στη μέθοδο Εξωσωματικής ή άλλων μεθόδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σε μια ηλικία που, συνήθως, κρίνεται από την ίδια οριακή. Αυτόματα βιώνει την πίεση του χρόνου που της δημιουργεί άγχος. Ωστόσο, αυτή η πρώτη σκέψη, συνήθως είναι ψευδαίσθηση, ειδικά αν είναι μέχρι τριάντα έξι ετών. Η ίδια πάντως εγκλωβίζεται σ' αυτήν την ιδέα πιστεύοντας πως δεν έχει όλο το χρόνο που χρειάζεται προκειμένου να προσπαθήσει ξανά και ξανά να γίνει μητέρα»

Μόλις η γυναίκα πληροφορηθεί από τον γιατρό τη διαδικασία και ξεκινήσει την πρώτη προσπάθεια, εμφανίζεται το άγχος του πόνου. Αν και ο πραγματικός πόνος, χάρη στις εξελίξεις της επιστήμης, δεν είναι πολύς, επειδή η γυναίκα φοβάται, τον βιώνει έντονα και πολλές φορές τον διογκώνει λόγω της ήδη πεσμένης ψυχολογίας της. Η συγκεκριμένη αίσθηση σε συνδυασμό με την πίεση του χρόνου είναι δύο ανασταλτικοί παράγοντες που μπορεί να αποτρέψουν την επιτυχία της προσπάθειάς της.

Στη διάρκεια εφαρμογής της Εξωσωματικής ή άλλης μεθόδου, και επειδή ο γιατρός έχει την υποχρέωση να αναλύσει κάποια πράγματα και να αναφέρει την εξέλιξη της διαδικασίας η γυναίκα αρχίζει να σκέφτεται τα ποσοστά επιτυχίας. Πρόκειται για μια εμμονή σε νούμερα, που δημιουργεί μεγάλη πίεση και κάνει επώδυνη τη διαδικασία αφού η γυναίκα μπορεί να ξεχάσει το σκοπό της και να μείνει στις στατιστικές. Ο χαρακτήρας της, η θέλησή της να γίνει μητέρα και η δυναμικότητά της είναι τα στοιχεία αυτά που πρέπει να πρωταγωνιστούν σε κάθε προσπάθεια εξωσωματικής. Η γυναίκα δεν θα πρέπει να σκέφτεται τίποτα το αρνητικό. Πρέπει μόνο να πιστεύει πως πρόκειται για μια φυσιολογική διαδικασία, πως τα νούμερα δεν παίζουν κανένα ρόλο, αφού ακόμα και αν προσπαθούσε μόνη της τα ποσοστά επιτυχίας δεν θα ήταν μεγάλα, ενώ ο πόνος οφείλεται κυρίως στην ψυχολογία της. Εάν τα καταφέρει αυτά, τότε όλα θα είναι ευκολότερα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ · ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ · ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

10.1. ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Με την ανάπτυξη εθνικών καταγραφών κατέστη δυνατή η συγκέντρωση αποτελεσμάτων από διάφορες χώρες και Μονάδες ούτως ώστε σήμερα να είναι γνωστά τα αποτελέσματα και οι προοπτικές των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχει ομοφωνία για το πώς θα πρέπει να παραθέτονται τα αποτελέσματα των κήσεων μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση και ιδιαίτερα ποιος θα είναι ο ονομαστής (κύηση) και ποιος ο παρονομαστής (κύκλοι IVF).

Η κύηση μπορεί να είναι βιοχημική (παροδική αύξηση της β- HCG χωρίς κλινική επιβεβαίωση) κλινική (υπερηχογραφική επιβεβαίωση) η οποία με την σειρά της μπορεί να εξελιχθεί σε αυτόματη έκτρωση, εξωμήτρια κύηση ή τελειόμηνη εγκυμοσύνη. Η τελευταία εξέλιξη όπως είναι φυσικό ενδιαφέρει τα περισσότερα ζευγάρια. Αυτό γιατί το ποσοστό των αυτομάτων εκτρώσεων φαίνεται να είναι ελαφρώς αυξημένο μετά από IVF φτάνοντας το 20% περίπου σε σχέση με 15% που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό, πιθανώς λόγω μεγαλύτερης ηλικίας των γυναικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Παρατηρείται επίσης ένα ποσοστό εξωμήτριων κήσεων 5% περίπου και εκ τούτου λιγότερο από το 75% των αρχικών κλινικών κήσεων θα γίνουν τελειόμηνες.

Από την άλλη πλευρά ο παρονομαστής μπορεί να είναι όλοι οι κύκλοι που ξεκίνησαν ή μόνο αυτοί που οδήγησαν σε ωοληγία ή μόνο αυτοί που οδήγησαν σε εμβρυομεταφορά. Φαίνεται πάντως ότι ο πλέον αποδεκτός τρόπος παρουσίασης των αποτελεσμάτων είναι το αθροιστικό ποσοστό κήσεων σε δεδομένο χρονικό διάστημα. Σύμφωνα με έρευνα του Tan, μελέτη σε 4777 κύκλους, σε 2500 ζευγάρια έδειξε αθροιστικό ποσοστό κήσεων μετά από 6 προσπάθειες (6 μήνες για το γενικό πληθυσμό), παρόμοιο με αυτό του γενικού πληθυσμού. Έτσι για ηλικίες γυναικών 25-35 ετών το ποσοστό είναι 25% τον πρώτο μήνα / προσπάθεια που φθάνει το 60% περίπου σε 6 μήνες / προσπάθειες.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα είναι οι παρακάτω:

1) ηλικία του ασθενούς:

Ο παράγων αυτός είναι εξαιρετικά σημαντικός τόσο για την επίτευξη όσο και για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Τα ποσοστά κήσεων μετά από υποβοηθούμενη

αναπαραγωγή για γυναίκες 40-45 ετών είναι μικρότερα από το μισό από τα αντίστοιχα ποσοστά γυναικών 25-35 ετών, ενώ το ποσοστό αποβολών φθάνει το 48%. Οι ίδιες γυναίκες όμως με δανεικά ωάρια επιτυγχάνουν τα ίδια αποτελέσματα με τις δότριες γεγονός που εστιάζει το πρόβλημα στην ποιότητα των ωαρίων σε γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας.

2) αιτιολογία της υπογονιμότητας:

Η αιτιολογία της υπογονιμότητας δεν φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία για το αποτέλεσμα, και έτσι όλες οι αιτίες υπογονιμότητας πλην του ανδρικού παράγοντα προσφέρουν παρόμοια ποσοστά κήσεων. Σήμερα με τις τεχνικές της μικρογονιμοποίησης και ο ανδρικός παράγων προσφέρει εξ' ίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα με τις υπόλοιπες αιτίες υπογονιμότητας.

3) αριθμός μεταφερομένων εμβρύων:

Είναι γνωστό ότι αυξάνοντας τον αριθμό των μεταφερομένων εμβρύων αυξάνονται και τα ποσοστά κήσεων. Εξ' άλλου μεταφέροντας περισσότερα από τρία έμβρυα δεν αυξάνεται αντίστοιχα και το ποσοστό κήσεων αλλά μόνο το ποσοστό υψηλά πολύδυμων εγκυμοσύνων με τις γνωστές μαιευτικές συνέπειες. Όπως ήδη ελέγχθη στις περισσότερες χώρες δια νόμου επιβάλλεται η μεταφορά μέχρι το πολύ τριών εμβρύων.

4) ποσοστά που παρέχει η συγκεκριμένη Μονάδα:

Όπως είναι φυσικό υπάρχει μια μεγάλη διακύμανση όσον αφορά τα αποτελέσματα που παρουσιάζουν οι διάφορες Μονάδες. Είναι χαρακτηριστικό ότι σύμφωνα με τα επίσημα αποτελέσματα από όλες τις Μονάδες των ΗΠΑ που δημοσίευσε η Αμερικανική Εταιρία Γονιμότητας για τον χρόνο 1990 υπάρχουν δυο Μονάδες με μηδενικά αποτελέσματα κήσεων ενώ άλλες παρουσιάζουν ποσοστά άνω των 45 %. Πάντως ο μέσος όρος που φαίνεται να αντανακλά και την πραγματικότητα σύμφωνα με το επίσημο Αμερικανικό Ευρωπαϊκό και Αυστραλιανό καταγραφέα όπως ανακοινώθηκαν στο πρόσφατο VIII Παγκόσμιο Συνέδριο IVF στην Βιέννη (Απρίλιος 1995) βρίσκεται στο ποσοστό 25% περίπου ανά εμβρυομεταφορά.

10.2. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ–ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ– ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση έχει πλέον ‘ενηλικιωθεί’ και από μία πειραματική διαδικασία εξελίχθηκε σε μία τυποποιημένη κλινική εφαρμογή με καλά γνωστές ενδείξεις, αντενδείξεις και επιπλοκές.

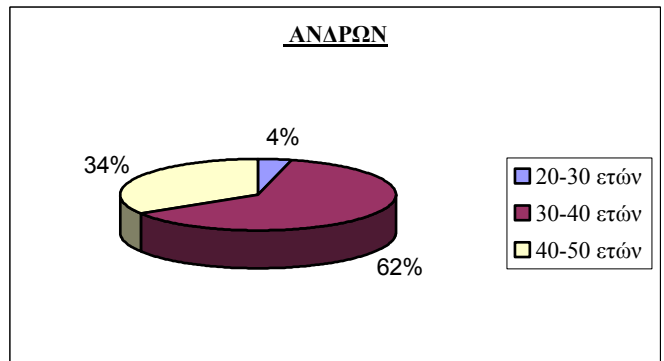
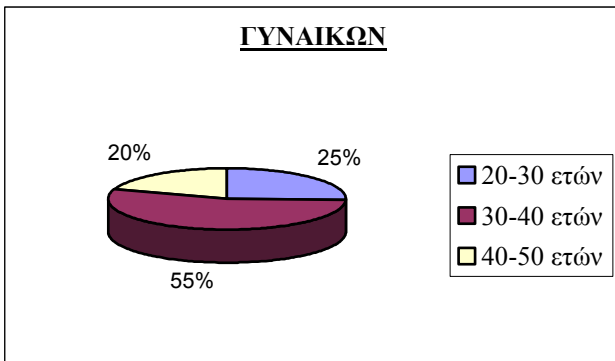
Σήμερα τα περισσότερα καλά κέντρα εξωσωματικής λειτουργούν με ποσοστά που κυμαίνονται από 25-45% κυήσεων ανά εμβρυομεταφορά. Η κατάψυξη εμβρύων είναι πλέον διαδικασία ρουτίνας, ενώ η δυνατότητα χρήσης ‘δανεικών’ ωαρίων ή εμβρύων ή ακόμη και η χρήση δανεικής μήτρας έδωσαν λύση σε ζευγάρια που μέχρι πριν λίγα χρόνια ήταν αδιανόητο να φανταστεί κανείς. Τα τελευταία 3 χρόνια επίσης αναπτύχθηκαν επαναστατικές τεχνικές για την αντιμετώπιση του σοβαρού αντρικού παράγοντα ούτως ώστε να μην υφίσταται σήμερα θεωρητικά τουλάχιστον ανδρική στειρότητα.

Με την βοήθεια της γενετικής και της μοριακής βιολογίας είναι δυνατόν να εξεταστεί γενετικά το έμβρυο πριν την εμβρυομεταφορά (προεμφυτευτική διάγνωση) για την παρουσία ή μη κληρονομικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και να γίνει επιλεκτικά μεταφορά υγιών εμβρύων. Στο μέλλον προσδοκάται η ανάπτυξη ιδανικότερων καλλιεργητικών μέσων που θα επιτρέψουν τα έμβρυα να μεταφέρονται στο στάδιο βλαστοκύστης με παράλληλη βελτίωση των αποτελεσμάτων. Η καλλιέργεια και ωρίμανση *in vitro* ανώριμων ωαρίων που λαμβάνονται από ωοθήκες στην διάρκεια κάποιου χειρουργείου μπορεί να δώσει σύντομα λύση στην εξεύρεση ωαρίων για δανεισμό.

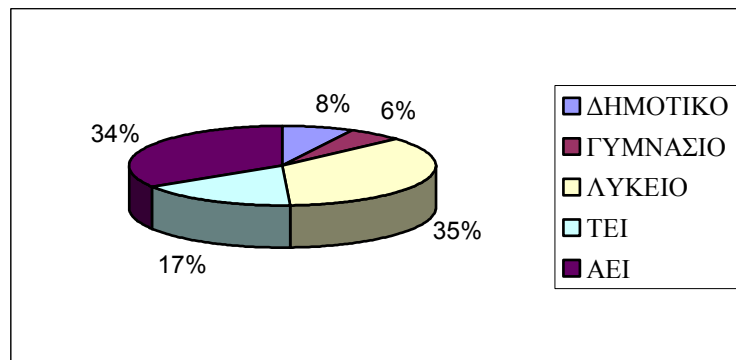
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο

ΕΡΕΥΝΑ

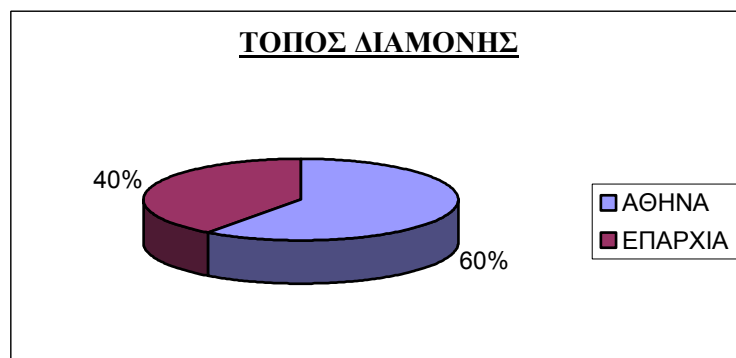
1. ΗΛΙΚΙΑ



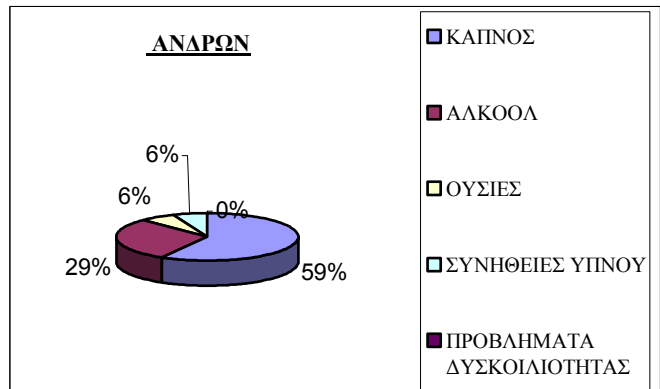
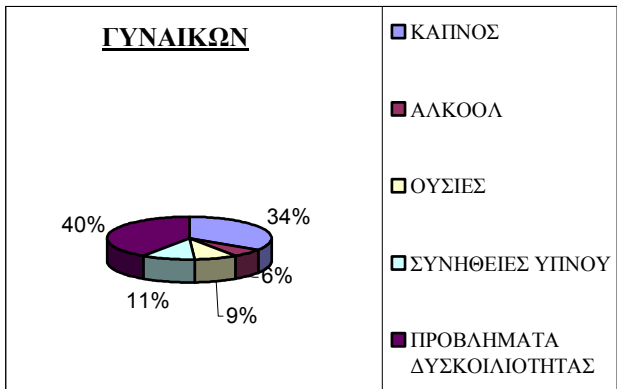
2. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ



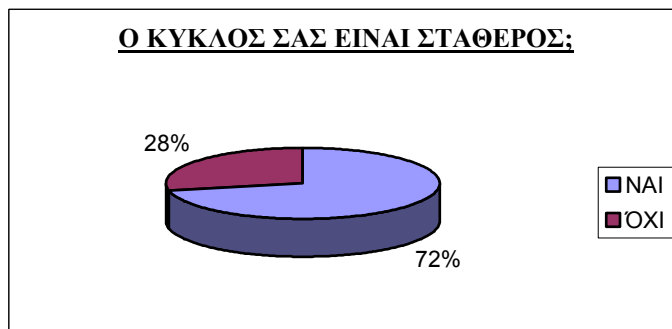
3. ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ



4. ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ



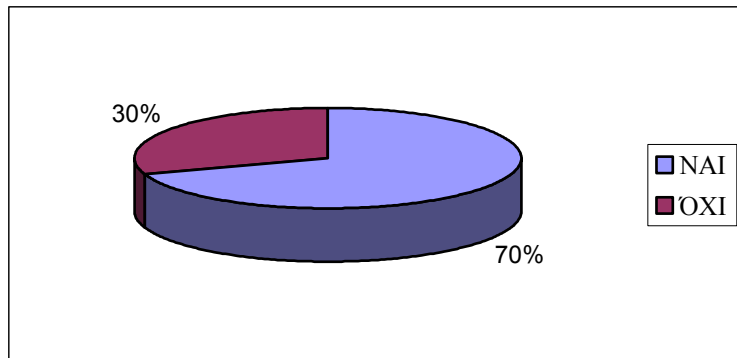
5. Ο ΚΥΚΛΟΣ ΣΑΣ ΕΙΝΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΣ;



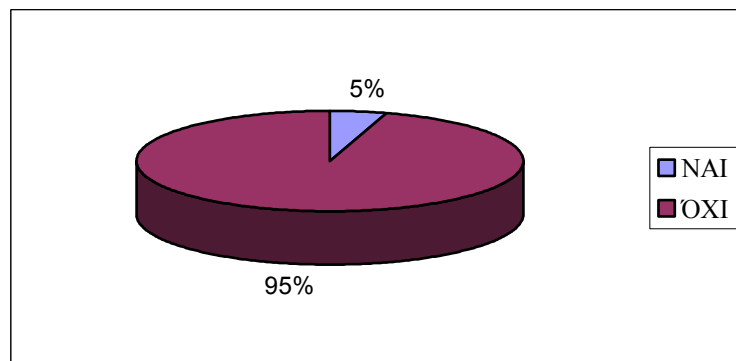
6. ΓΝΩΡΙΖΕΤΑΙ ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΓΟΝΙΜΕΣ ΜΕΡΕΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΣΑΣ;



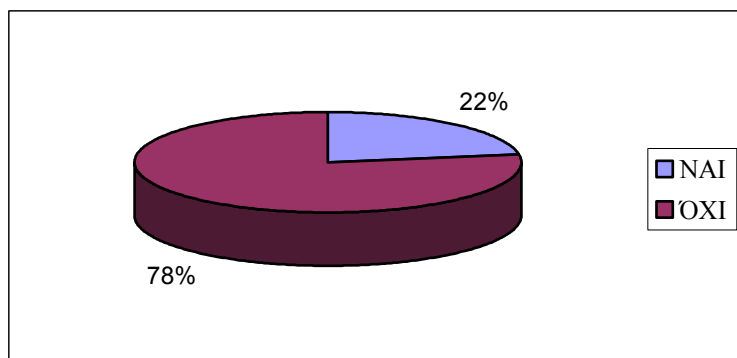
10. ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΕΠΑΦΩΝ ΕΙΧΑΤΕ ΑΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ;



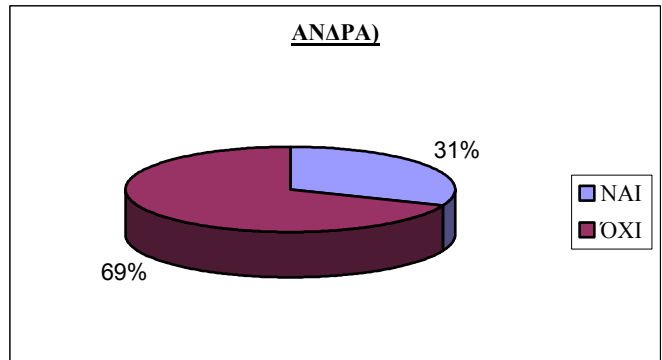
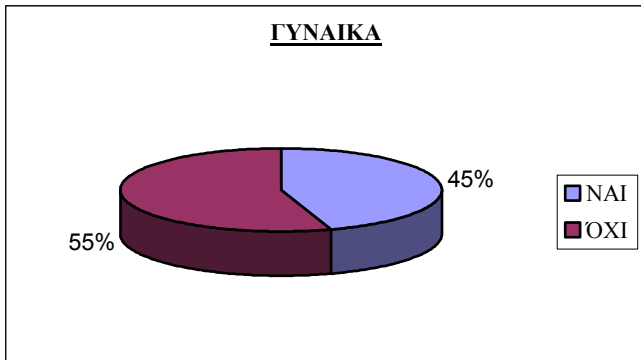
11. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΑΤΕ ΠΟΤΕ ΤΟ ΧΑΠΙ ΤΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΗΜΕΡΑΣ;



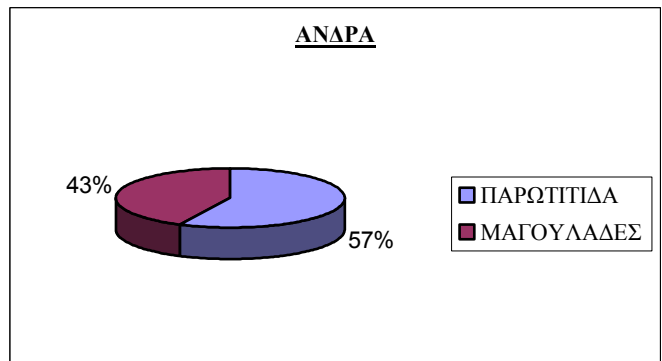
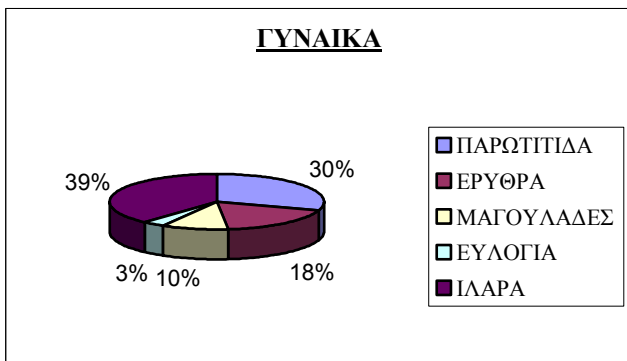
12. ΕΙΧΑΤΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟΥΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΤΟΚΕΤΟΥΣ Α.Ε – Τ.Ε;



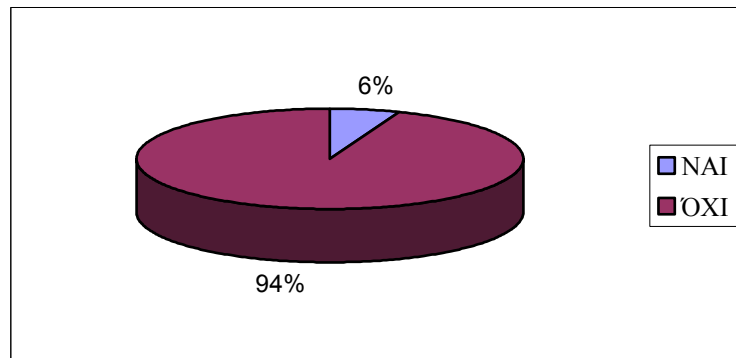
13. ΕΧΕΤΕ ΚΑΝΕΙ ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ;



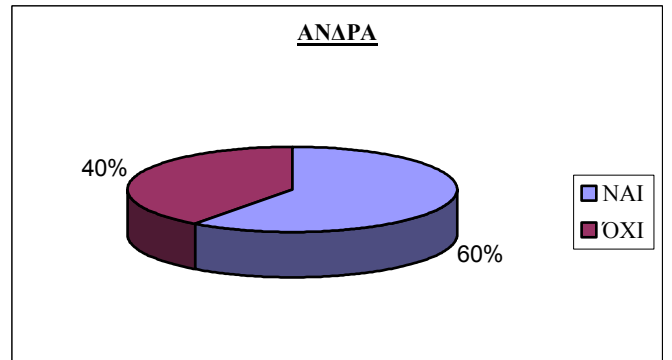
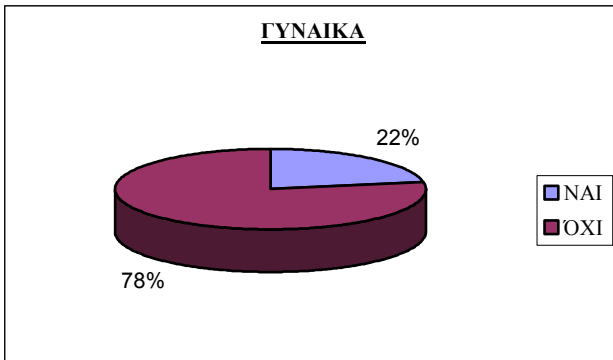
14. ΤΙ ΠΑΙΔΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΕΧΕΤΕ ΠΕΡΑΣΕΙ;



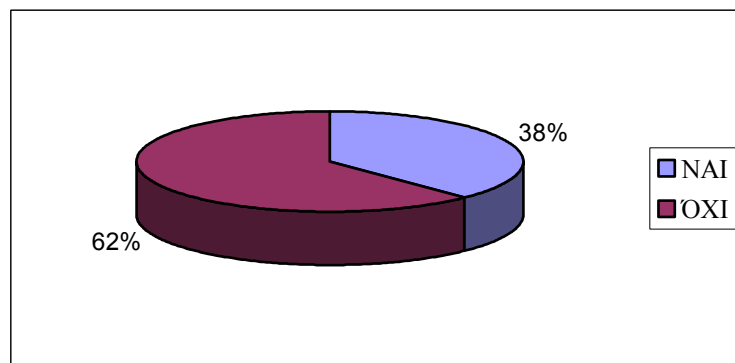
15. ΕΙΧΑΤΕ ΠΟΤΕ ΠΥΕΛΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ;



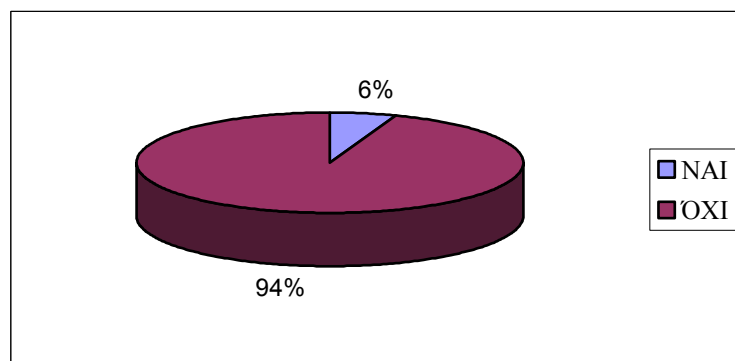
16. ΕΧΕΤΕ ΥΠΟΣΤΕΙ ΠΟΤΕ ΚΑΠΟΙΟ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ ΕΣΕΙΣ Ή Ο ΣΥΖΥΓΟΣ ΣΑΣ;



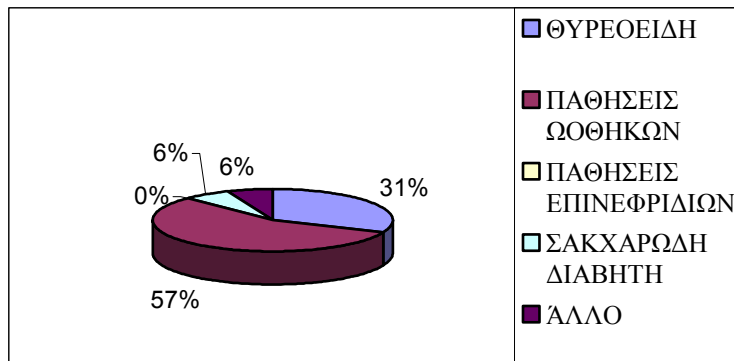
17. ΕΙΧΑΤΕ ΠΟΤΕ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ;



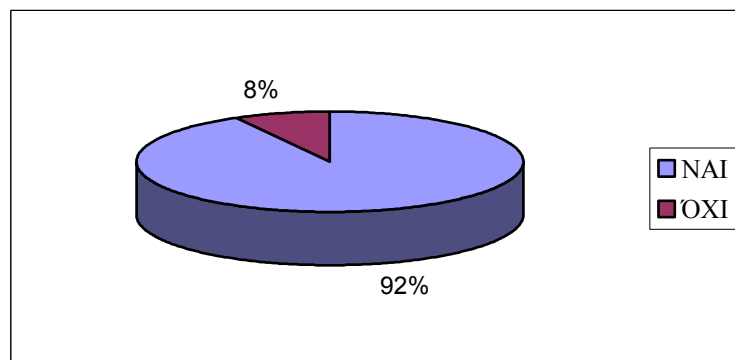
18. ΝΟΣΗΣΑΤΕ ΠΟΤΕ ΑΠΟ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟ ΝΟΣΗΜΑ;



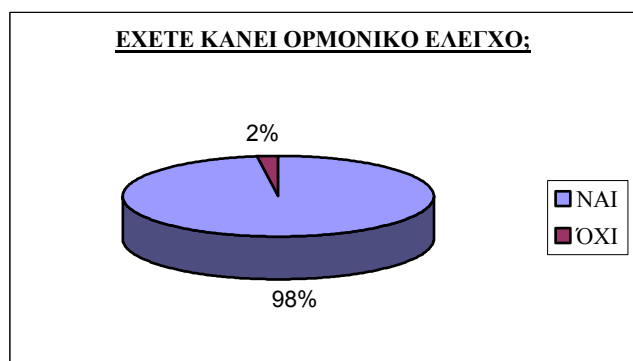
19. ΕΙΧΑΤΕ ΟΡΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ;



20. ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ Ο ΣΥΖΥΓΟΣ ΣΑΣ ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ;

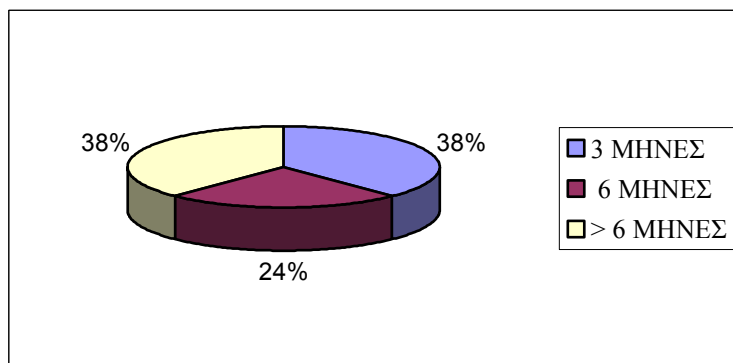


21. ΤΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΕΧΕΤΕ ΚΑΝΕΙ, ΤΙ ΠΡΟΕΚΥΨΕ ΑΠΟ ΑΥΤΕΣ ΚΑΙ ΤΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΟΛΟΥΘΗΣΑΤΕ;

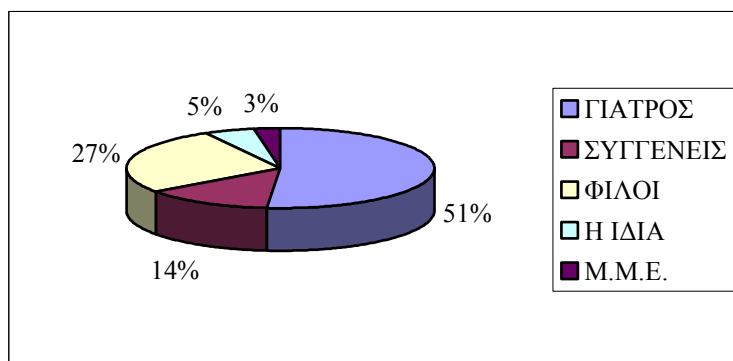




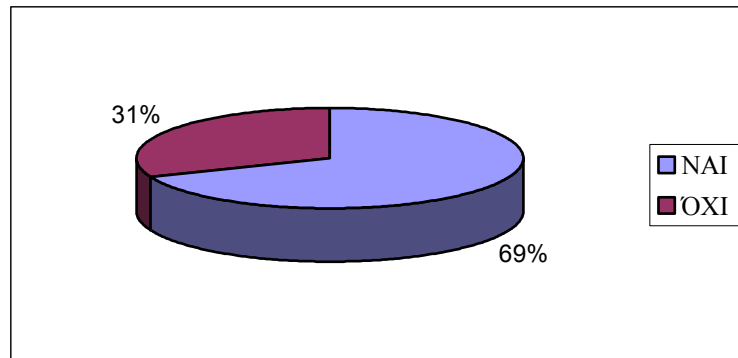
22. ΠΟΣΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ (ΠΕΡΙΠΟΥ) ΜΕΣΟΛΑΒΗΣΕ, ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΙΓΜΗ ΠΟΥ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΑΤΕ ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΜΕΧΡΙ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΚΕΝΤΡΟ;



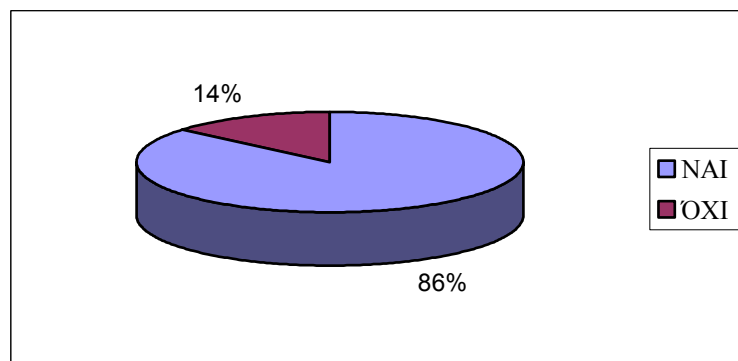
23. ΠΟΙΟΣ ΣΑΣ ΠΑΡΟΤΡΥΝΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΚΕΝΤΡΟ;



24. ΕΧΕΤΕ ΞΑΝΑΚΑΝΕΙ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΣΥΛΛΗΨΗΣ ΜΕ ΤΕΧΝΗΤΑ ΜΕΣΑ;



25. ΘΑ ΞΑΝΑΔΟΚΙΜΑΣΕΤΕ ΠΟΤΕ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΜΕΘΟΔΟ;



11.1. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

A) Επιλογή ερευνητικού εργαλείου

Δειγματοληψία

Η δειγματοληψία (sampling) αποτελεί ένα ζωτικό μέρος της ερευνητικής διαδικασίας και οι στρατηγικές επιλογής ενός δείγματος επηρεάζουν τα αποτελέσματα και την ερμηνεία τους από τον ερευνητή.

Δείγμα είναι ένα μέρος του πληθυσμού της ερευνητικής μελέτης. Πληθυσμός είναι όλη η ομάδα μελέτης και συχνά αναφέρεται σαν το σύμπαν (universe) ή πληθυσμός στόχος (target population). Το να μπορέσει ένας ερευνητής να εντοπίσει και να έρθει σε επαφή με όλους τους ανθρώπους που αποτελούν τον πληθυσμό είναι αδύνατο, γι' αυτό και θα πρέπει να διαλέξει μια μικρή ομάδα με την οποία θα εργαστεί. Το δείγμα θα το πάρει από προσβάσιμο πληθυσμό, ο οποίος αποτελείται από οποιοδήποτε από τα άτομα προσφέρεται για υποκείμενο της μελέτης.

Όλοι οι ερευνητές χρησιμοποιούν δειγματοληψία, διότι είναι ένας εφικτός και λογικός τρόπος να γίνονται εκθέσεις για μια μεγαλύτερη ομάδα στηριγμένες σε μια μικρότερη ομάδα. Οι ερευνητές μπορούν να βγάλουν συμπεράσματα από το δείγμα για τον πληθυσμό, μόνον εφόσον η διεργασία επιλογής του δείγματος γίνει προσεκτικά και συστηματικά. Ο ερευνητής ενδιαφέρεται ιδιαίτερα να πάρει από τον πληθυσμό το πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα. Για το σκοπό αυτό μπορεί να χρησιμοποιήσει διάφορες προσεγγίσεις στη δειγματοληψία.

Στη δική μας ερευνητική μελέτη, δείγμα είναι οι γυναίκες που απευθύνθηκαν στα Κέντρα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής των Νοσοκομείων Μητέρα, Ασκληπιείο και σε ένα Κέντρο Ανθρώπινης Αναπαραγωγής Ιδιωτικού Δικαίου Αθηνών. Πληθυσμός είναι όλες οι γυναίκες που έχουν πρόβλημα υπογονιμότητας και ζητούν ιατρική βοήθεια στα ειδικά Κέντρα.

B) Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Μέθοδος του Δείγματος

Δεν υπάρχουν απαράβατοι και σύντομοι κανόνες που καθορίζουν το μέγεθος του δείγματος. Οι παράγοντες από τους οποίους αυτό εξαρτάται είναι ο ερευνητικός

σκοπός, το είδος του ερευνητικού σχεδίου και η φύση και το μέγεθος του πληθυσμού. Στην πραγματικότητα, ωστόσο, με εξαίρεση τις μελέτες περίπτωσης, όσο πιο μεγάλο είναι το δείγμα τόσο πιθανότερο είναι να αντιπροσωπεύσει τον πληθυσμό.

Στη δική μας ερευνητική μελέτη το δείγμα ήταν μικρό, εξ' αιτίας των λιγοστών Κέντρων Ανθρώπινης Αναπαραγωγής στην Αθήνα και λόγω της άρνησης των γυναικών –πληθυσμού να λάβει μέρος στην έρευνά μας.

Αν ο πληθυσμός της μελέτης είναι ομοιογενής, ο ερευνητής μπορεί να χρησιμοποιήσει μικρότερο δείγμα από ό,τι αν είναι ετερογενής. Μια μελέτη που εξετάζει τις εμπειρίες των μητέρων που θηλάζουν, π.χ. περιλαμβάνει ετερογενή πληθυσμό. Θηλάζουν μητέρες όλων των ηλικιών, όλων των κοινωνικοοικονομικών ομάδων και όλων των εθνοτήτων, θα χρειαστεί επομένως ένα μεγάλο δείγμα. Αντίθετα, μια μελέτη των υγιεινών συνηθειών των μαθητριών της τελευταίας τάξης λυκείου, έχει πιο ομοιογενή πληθυσμό, έτσι ένα μικρότερο δείγμα είναι πιθανό να δώσει τυπικά άτομα.

Τα πειραματικά ερευνητικά σχέδια που χρησιμοποιούν πολλές ομάδες χρειάζονται περισσότερα άτομα από τα σχέδια που χρησιμοποιεί μια ομάδα. Εξ' άλλου, τα ερευνητικά σχέδια επισκόπησης χρησιμοποιούν πολύ μεγαλύτερα δείγματα από ό,τι οι πειραματικές μελέτες.

Γ) Αρχές δεοντολογίας της έρευνας

Ηθικά Ζητήματα στη Νοσηλευτική Έρευνα

Μια καλή έρευνα πρέπει να συμμορφώνεται με τα ηθικά και νομικά κριτήρια της επιστημονικής έρευνας. Ο νοσηλευτής μπορεί να είναι ερευνητής, συμμετοχος ή υποκείμενο μιας έρευνας. Ακόμα, όπως συμβαίνει και με άλλες εφαρμοσμένες επιστήμες, μπορεί να είναι χρήστης μιας έρευνας όταν αυτή ενδιαφέρεται για πιο αποδοτική πρακτική. Για τους παραπάνω λόγους, πρέπει να αναπτύξει ένα τρόπο σκέψης για τα σύνθετα ηθικά θέματα και διλήμματα που σχετίζονται με τις ανθρώπινες επιστήμες.

Η ηθική της έρευνας είναι προϊόν των τελευταίων χρόνων. Στο όχι και πολύ μακρινό παρελθόν η καταπάτηση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων με το πρόσχημα της επιστημονικής προόδου ήταν συχνό φαινόμενο. Για την προστασία και ακεραιότητα των δικαιωμάτων των ατόμων και των κοινωνικών ομάδων θεσπίστηκαν: 1) ο Κώδικας της Νυρεμβέργης και 2) η Διακήρυξη του Ελσίνκι. Ο Κώδικας της

Νυρεμβέργης συντάχθηκε από ομάδα γιατρών του Αμερικανικού Ιατρικού Συνδέσμου, με βάση τον οποίο θα κρίνονταν τα σαδιστικά πειράματα των Ναζί στους κρατούμενους των στρατοπέδων συγκέντρωσης. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι, εκδόθηκε το 1964 από το Διεθνή Ιατρικό Σύνδεσμο προκειμένου να χρησιμοποιείται σαν οδηγός από τους γιατρούς που εμπλέκονται σε έρευνες.

Η διατήρηση ισορροπίας ανάμεσα στην υποχρέωση εκτέλεσης πολύτιμων ερευνών και στην υποχρέωση φρούρησης των ανθρωπίνων δικαιωμάτων, δεν είναι εύκολο έργο. Ωστόσο, σ' όλες τις έρευνες με ανθρώπους, πρέπει να προστατεύονται τέσσερα βασικά δικαιώματα, από ηθική άποψη α) Το δικαίωμα να μην υποστεί ο άνθρωπος βλάβη φυσική, β) συγκινησιακή, γ) οικονομική και δ) κοινωνική.

Η στέρηση θεραπείας από ένα άτομο για παρακολούθηση της πορείας μιας νόσου, αποτελεί σαφώς φυσικό κίνδυνο. Ωστόσο, οι κίνδυνοι που διατρέχουν να υποστούν βλάβη τα άτομα που εμπλέκονται σε νοσηλευτικές μελέτες είναι πιο ασαφείς. Οι γονείς που προτρέπονται να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο μετά το θάνατο του παιδιού τους, μπορεί να βιώνουν ανεπίτρεπτο άγχος και αισθήματα ενοχής, αν περιλαμβάνονται σ' αυτό ευαίσθητα θέματα.

Δ) Ανάλυση αποτελεσμάτων

Ανάλυση Ποσοτικών Δεδομένων

Μετά τη συλλογή των δεδομένων, μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης αποτελούν τα αρχικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τη διερμηνεία τους, σε σχέση με το θεωρητικό πλαίσιο της μελέτης και το συγκεκριμένο ερευνητικό πρόβλημα.

Στατιστική είναι μια τυποποιημένη σειρά αναλυτικών μεθόδων οι οποίες είναι διαθέσιμες στον ερευνητή που θέλει να εξετάσει μια σειρά δεδομένων. Είναι θέμα ικανότητας του ερευνητή να διαλέξει την κατάλληλη στατιστική μέθοδο και να τη χρησιμοποιήσει σωστά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην προσανατολισμένη προς τους Η/Υ κοινωνία μας στην οποία οι ερευνητές, μερικές φορές, νομίζουν, λαθεμένα, ότι η ανάλυση δεδομένων συνίσταται απλά στην «εκφόρτωση» τους μέσα στον Η/Υ.

Η στατιστική αποτελείται από δυο κύρια αλληλοσυμπληρωμένα μέρη την περιγραφική και την εισαγωγική στατιστική. Η νοσηλευτική πρακτική όλο και περισσότερο στηρίζεται στα εμπειρικά ερευνητικά δεδομένα, γι' αυτό η γνώση της

βασικής στατιστικής είναι απαραίτητη αν πρέπει να αξιολογούμε γνωστικά τη δυνατότητα κλινικής εφαρμογής των ερευνητικών αποτελεσμάτων, ή να κάνουμε δικές μας ερευνητικές μελέτες. Είναι σημαντικό, όχι μόνο να κατανοούμε τι σημαίνουν τα αποτελέσματα μιας στατιστικής ανάλυσης αλλά, επίσης, να εκτιμούμε αν οι στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν ήταν σωστές.

11.2.α. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

A) Καταγραφή των απόμων- ζευγαριών που ζητούν ιατρική βοήθεια για να αποκτήσουν παιδί.

B) Περιγραφή των παραγόντων που επηρεάζουν τη γονιμότητα.

11.2.β. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό:

A) Ο πληθυσμός της έρευνας είναι όλες οι γυναίκες που έχουν πρόβλημα υπογονιμότητας και ζητούν ιατρική βοήθεια στα Ειδικά Κέντρα.

B) Το δείγμα ήταν οι γυναίκες (55) που ζήτησαν βοήθεια για την απόκτηση παιδιού, στα Κέντρα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής των Νοσοκομείων Μητέρα, Ασκληπιείο και σε ένα Κέντρο Ανθρώπινης Αναπαραγωγής Ιδιωτικού Δικαίου Αθηνών.

Μέθοδος:

Ερωτηματολόγιο μη σταθμισμένο, που ελήφθη με προσωπική συνέντευξη του ερευνητή. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε:

- 3 ερωτήσεις δημογραφικού χαρακτήρα
- 5 ερωτήσεις προκωδικοποιημένου χαρακτήρα ως προς το πλήθος των απαντήσεων.
- 2 ελεύθερες απαντήσεις
- και 15 δυνωμικής μορφής

11.2.γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ηλικία: Από τις 55 γυναίκες που έλαβαν μέρος στην έρευνά μας, οι 30 είναι ηλικίας 30- 40 ετών, ποσοστό 55%, όπως επίσης το ίδιο βλέπουμε και για τους άνδρες σε ποσοστό 62%.

Τρόπος ζωής - Διατροφικές συνήθειες: Από τις 55 γυναίκες που έλαβαν μέρος στην έρευνά μας, οι 19 έχουν προβλήματα δυσκοιλιότητας, σε ποσοστό 40%, ενώ στους 55 άνδρες, οι 28 είναι καπνιστές, ποσοστό 59%.

Γνωρίζετε τις γόνιμες μέρες του κύκλου σας; Από τις 55 γυναίκες, οι 34 γνώριζαν ποιες είναι οι γόνιμες μέρες του κύκλου τους, ποσοστό 67%, ενώ αντιθέτως, οι υπόλοιπες 17 δεν τις γνώριζαν (33%).

Χρησιμοποιούσατε αντισυλληπτικά μέτρα; Οι 37 από τις 55 γυναίκες (64%), δεν χρησιμοποιούσαν κανένα αντισυλληπτικό μέτρο στις επαφές τους.

Για πόσο διάστημα δεν παίρνατε αντισυλληπτικά μέτρα προτού απευθυνθείτε σε γιατρό; Οι 14 γυναίκες από τις 55 (50%) δεν χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά μέτρα 1 χρόνο προτού απευθυνθούν σε γιατρό.

Κατά τη διάρκεια των επαφών είχατε άγχος για τη σύλληψη; Από τις 55 γυναίκες, οι 37 δηλαδή το 70% αυτών, είχαν άγχος για τη σύλληψη κατά τη διάρκεια των επαφών τους.

Είχατε προηγούμενους φυσιολογικούς τοκετούς (Φ.Τ)- αυτόματες αποβολές (Α.Ε) – τεχνητές εκτρώσεις (Τ.Ε); Το 78% των γυναικών δηλαδή οι 38 στις 55 γυναίκες δεν είχαν προηγούμενους Φ.Τ, Α.Ε, Τ.Ε ενώ αντίθετα είχαν οι υπόλοιπες 11, ποσοστό 22%.

Ποιος σας παρότρυνε να απευθυνθείτε σε ειδικευμένο κέντρο; Από τις 55 γυναίκες, τις 19 τις παρότρυνε ο γιατρός να απευθυνθούν σε κάποιο ειδικευμένο κέντρο (51%), ενώ σε 10 γυναίκες (27%) τις παρότρυναν οι φίλοι.

Έχετε ξανακάνει προσπάθεια σύλληψης με τεχνητά μέσα; Οι 31 στις 55 γυναίκες (69%) που έλαβαν μέρος στην έρευνά μας έχουν ξανακάνει προσπάθεια σύλληψης με τεχνητά μέσα.

Θα δοκιμάσετε ξανά την ίδια μέθοδο; Σε ποσοστό 86% (38 γυναίκες) θα ξαναδοκίμαζαν την ίδια μέθοδο, ενώ ένα 14% όχι (6 γυναίκες).

11.2.δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΧΟΛΙΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που απευθύνονται στα Κέντρα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, είναι ηλικίας 30-40 ετών. Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στο άγχος από το οποίο διακατέχονται τα ζευγάρια, λόγω του ότι τα χρόνια περνούν και οι πιθανότητες τεκνοποίησης μειώνονται.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα από τον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών, συμπεραίνουμε ότι οι γυναίκες έχουν προβλήματα δυσκοιλιότητας, πράγμα που σημαίνει ότι δεν είχαν σωστές διατροφικές συνήθειες. Θα πρέπει να τονισθεί στις γυναίκες ότι η σωστή διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία τους και γι' αυτό είναι πολύ σημαντικό να την προσέξουν. Ενώ σε αρκετά μεγάλο ποσοστό τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες είναι καπνιστές, πράγμα που μας κάνει να συμπεράνουμε ότι ίσως η νικοτίνη να επιδρά αρνητικά στη γονιμότητα. Κατά τη γνώμη μας θα πρέπει να υπάρξουν περισσότερα προγράμματα ενημέρωσης των πολιτών για τους κινδύνους που επιφέρει η νικοτίνη τόσο στην υγεία όσο και στη γονιμότητα τους.

Όπως προκύπτει από την έρευνα, ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των γυναικών (67%) γνωρίζει ποιες είναι οι γόνιμες μέρες του κύκλου τους. Απ' αυτό συμπεραίνουμε ότι οι περισσότερες γυναίκες ενδιαφέρονται και έχουν γνώση των γυναικολογικών θεμάτων. Όμως δεν μπορούμε να μη σχολιάσουμε το γεγονός ότι και ένα 33% των γυναικών δεν έχει γνώση αυτών των θεμάτων. Γι' αυτό κατά τη γνώμη μας θα πρέπει να υπάρξουν περισσότερα προγράμματα οικογενειακού προγραμματισμού, ώστε οι γυναίκες να παρακινούνται να ενημερώνονται από τον γυναικολόγο τους γι' αυτά τα ζητήματα.

Από την έρευνά προκύπτει ότι ένας μεγάλος αριθμός γυναικών (50%) δεν άργησε να καταλάβει ότι έχει πρόβλημα γονιμότητας και περίμενε ένα χρόνο προτού απευθυνθεί στο γιατρό. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, ένα ζευγάρι θεωρείται υπογόνιμο

όταν ύστερα από διάστημα ενός χρόνου σεξουαλικής επαφής χωρίς αντισυλληπτικά μέτρα δεν συλλαμβάνει.

Από την ερευνητική μελέτη, κατά την άποψή μας, προέκυψε ένα πολύ σημαντικό στοιχείο. Το 70% των γυναικών που έχουν πρόβλημα γονιμότητας, είχαν άγχος κατά τη διάρκεια των επαφών τους. Αυτό δείχνει ότι οι φορείς της υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν τις γυναίκες ότι το άγχος αποτελεί ανασταλτικός παράγοντας που επηρεάζει τη γονιμότητα.

Η έρευνα έδειξε ότι τα μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών (78%) είχε πρόβλημα γονιμότητας χωρίς να έχει προηγούμενους φυσιολογικούς τοκετούς, Α.Ε, Τ.Ε, ενώ δεν μπορούμε να παραλείψουμε το γεγονός ότι ένας ανησυχητικός αριθμός γυναικών (22%) είχε προηγούμενους φυσιολογικούς τοκετούς, Α.Ε, Τ.Ε και το πρόγραμμα προέκυψε αργότερα. Οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να παρακολουθούν προβλήματα Οικογενειακού Προγραμματισμού, έτσι ώστε να ενημερωθούν για τα αντισυλληπτικά μέτρα που θα πρέπει να λαμβάνουν ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες. Όπως επίσης θα πρέπει να ενημερωθούν κατάλληλα ώστε σε μία επιθυμητή εγκυμοσύνη να αποφευχθούν οι αποβολές.

11.2.ε. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Για να ολοκληρώσουμε την ερευνητική μας μελέτη, ήρθαμε σε επαφή με αρκετές γυναίκες που είχαν προβλήματα γονιμότητας. Πολλές απ' αυτές τις γυναίκες δεν θέλησαν να λάβουν μέρος στην έρευνά μας, για προσωπικούς τους λόγους, και εμείς οφείλαμε να το σεβαστούμε. Γι' αυτό και το δείγμα μας ήταν μικρό.

Από τις συζητήσεις μας μ' αυτές τις γυναίκες διαπιστώσαμε το πόσο μεγάλη είναι η επιθυμία τους ν' αποκτήσουν αυτό το υπέρτατο αγαθό της ζωής, ένα παιδί. Αυτό το καταλάβαμε από την επιμονή τους ύστερα από τις επαναλαμβανόμενες προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δείχνοντας επίσης την μεγάλη τους εμπιστοσύνη στους γιατρούς που τις παρακολουθούν.

Η δική μας θέση για την επιστήμη αυτή που όλο και εξελίσσεται, είναι πολύ θετική. Δεν μπορούμε να παραβλέψουμε ότι η Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, χάρισε πολλές ελπίδες απόκτησης παιδιού σε ζευγάρια που είχαν απογοητευτεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. Εξωσωματική Γονιμοποίηση και συναφείς μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής**
I.M. Τζαφέττας, 1996 Θεσσαλονίκη
- 2. Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (Εξωσωματική Γονιμοποίηση και συναφείς τεχνικές)**
Μηνάς Ι. Μαστρομηνάς, 1996
- 3. Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή**
Γεωργίου Α. Μακέδου, 1995 Θεσσαλονίκη
- 4. Το χρυσό μου παιδί**
Καζλάρης Χάρης Ε., 1996 Αθήνα
- 5. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα**
W. Kahle – H. Leonhardt – W. Platzer
Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας
- 6. Η φυσιολογία του ανθρώπου**
Guyton, 1990 Αθήνα
- 7. Στείρωση**
Νίκου Παπανικολάου, 1986 Θεσσαλονίκη
- 8. Γινόμαστε γονείς**
Οδηγοί Prenatal, 2001 Μιλάνο
- 9. Ενημερωτικά φυλλάδια, αποκόμματα εφημερίδων και περιοδικών**
- 10. Μεθοδολογία και Δεοντολογία της έρευνας**
Σαχίνη

