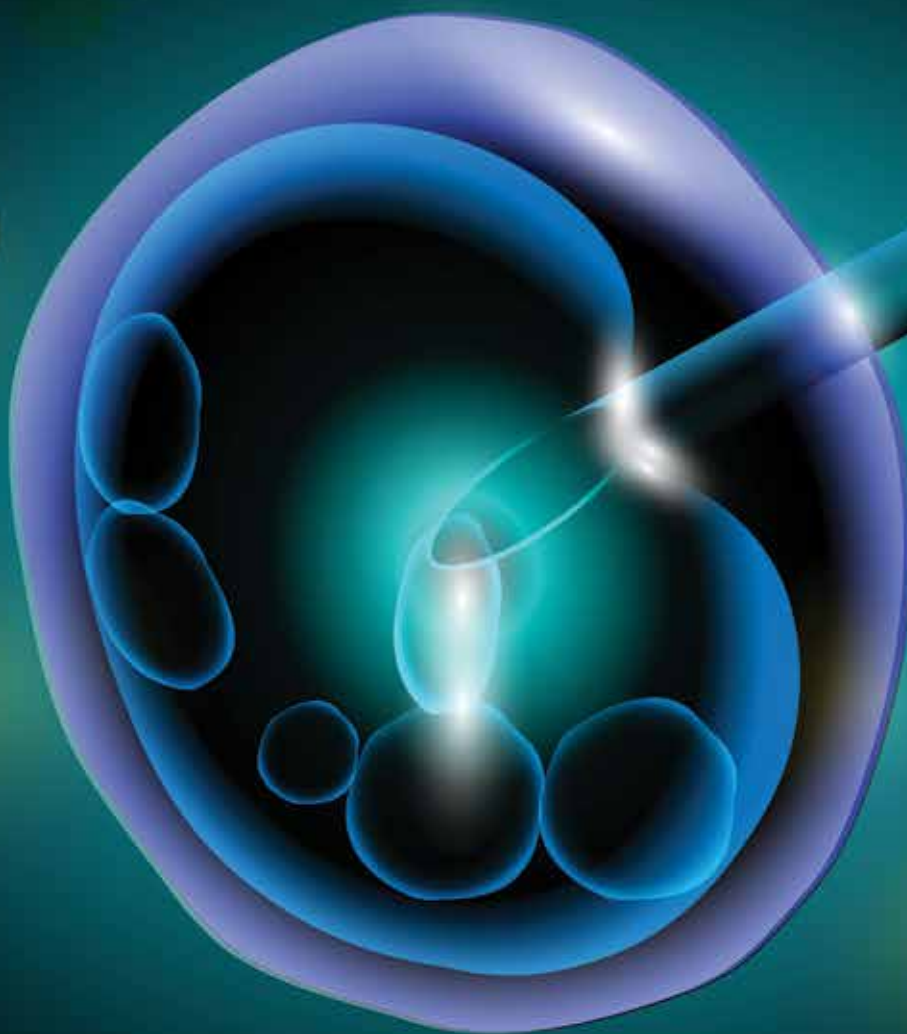


# ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 14 Απρίλιος - Ιούνιος 2019



## Αφιέρωμα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

 **ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ**  
Με ευθύνη για τη ζωή.

 υγεία  ΜΗΤΕΡΑ  Αιτώ

ISSN 1790-4045

Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

# ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ  
του Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
ISSN 1790-4045

## Επιτροπή Σύνταξης

**Κωστής Γεωργιλής**  
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,  
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ  
**Ελπίδοφόρος Δουράτσος**  
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ  
**Γεώργιος Καλλιπολίτης**  
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ  
**Βασίλειος Πρασόπουλος**  
Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος  
Επιστημονικής Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ  
**Ελευθερία Κρικέλη**  
Παθολόγος, Διευθύντρια  
Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ  
**Μένη Σακλαμάκη - Κοντού**  
Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας  
Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

## Διευθυντής Σύνταξης

**Ιωάννης Αποστολάκης**  
Παθολόγος,  
Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
(i.apostolakis@hygeia.gr)

## Βοηθός Διευθυντής Σύνταξης

**Ιωάννης Πατούλης**  
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ  
(ipatoulis@hygeia.gr)  
**Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης**  
Ειδικός Παθολόγος ΥΓΕΙΑ  
(e.papadakis@hygeia.gr)

## Υπεύθυνη Έκδοσης

**Κατερίνα Βασιλάκη**  
(k.vasilaki@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867007)

[www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), [www.mitera.gr](http://www.mitera.gr), [www.letow.gr](http://www.letow.gr)

## Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

## Υπεύθυνος

**Χρήστος Ζαρίφης** (zarifis@media2day.gr)

## Δημιουργικός

**Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου**

## Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.  
Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232  
Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

## Άρθρα

### 668

Υπογονιμότητα  
Δρ Γεώργιος Καλλιπολίτης

### 670

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών:  
αιτιολογία,  
διάγνωση και θεραπεία υπογονιμότητας  
Δρ Λουκάς Κλέντζερης

### 676

Υπογονιμότητα και ινομώματα  
Σταυρούλα Μαραγκού

### 680

Αντιμετώπιση ολιγοσπερμικών ανδρών  
Τριαντάφυλλος Τριανταφύλλου

### 683

Ωοθηκική διέγερση στις πτωχές  
αποκρίτριες;  
Στέλιος Παπαδόπουλος

### 686

Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος  
(PGT)  
και εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)  
Αθανάσιος Κάστορας  
Ιωάννης Μιχαλόπουλος  
Γιώργος Σιγαλός

### 690

Δυνατότητες διατήρησης της γονιμότητας  
σε νεαρής ηλικίας ασθενείς με καρκίνο  
Ιωάννης Χριστόπουλος

Εικόνα εξωφύλλου: Σχηματική απεικόνιση εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)

## Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελμάτων. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κορμό του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, οι επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευούνται προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στο χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: [ΟμιλοςΥΓΕΙΑ Α.Ε., Φλέμινγκ 14, Τ.Κ.15123, Μαρούσι, Αθήνα](mailto:ΟμιλοςΥΓΕΙΑΑ.Ε.,Φλέμινγκ14,Τ.Κ.15123,Μαρούσι,Αθήνα) - υπόψη κ. Κατερίνας Βασιλάκη

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο [www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail [k.vasilaki@hygeia.gr](mailto:k.vasilaki@hygeia.gr)

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: [k.vasilaki@hygeia.gr](mailto:k.vasilaki@hygeia.gr)

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

## Γράμμα από τη σύνταξη

Φαίνεται ότι το πρόβλημα της υπογονιμότητας διαρκώς επιδεινώνεται. Από την πλευρά της αντιμετώπισής του, όσον αφορά στα καθέκαστα ζευγάρια, έχουν υπάρξει τα τελευταία χρόνια σημαντικές πρόοδοι.

Παρότι το θέμα αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένους γυναικολόγους, η Συντακτική Επιτροπή θεώρησε ότι έχει σημασία η ενημέρωση του ευρύτερου ιατρικού κοινού. Ανέθεσε στον κ. Γεώργιο Καλλιπολίτη να συντονίσει την έκδοση ενός αφιερώματος στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Και από τη θέση αυτή ευχαριστούμε τόσο εκείνον όσο και τους υπόλοιπους συγγραφείς.

Στα χέρια σας κρατάτε το αποτέλεσμα αυτής της προσπάθειας.

Ιωάννης Αποστολάκης

## Υπογονιμότητα

Δρ Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΜΗΤΕΡΑ  
gkallipolitis@mitera.gr

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία δεν επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη έπειτα από ένα έτος ελεύθερων σχέσεων, με συχνότητα 2-3 φορές εβδομαδιαίως. Είναι γνωστό ότι η γονιμότητα στις γυναίκες μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, γι' αυτό σε γυναίκες μετά τα 35 η αναμονή για αυτόματη κύηση και ο ορισμός της υπογονιμότητας μειώνεται στους 6 μήνες ελεύθερων σχέσεων. Το πρόβλημα της υπογονιμότητας είναι πρόβλημα ζεύγους και σαν τέτοιο πρέπει να αντιμετωπίζεται από τους ειδικούς.

Είναι δυνατόν συγκεκριμένος άνδρας ή γυναίκα να είναι γόνιμος με άλλον σύντροφο, γι' αυτό ποτέ ο ειδικός δεν πρέπει να καθορίζει ποιος είναι υπεύθυνος για το πρόβλημα εκτός από περιπτώσεις όχι υπογονιμότητας, αλλά στειρότητας, δηλαδή όταν δεν υπάρχουν γεννητικά κύτταρα ή σε σύνδρομο Rokitansky - Kustner Hauser, όπου δεν υπάρχει μήτρα ή έπειτα από υστερεκτομίες, όμως σήμερα υπάρχουν και νομικές λύσεις για το πρόβλημα, με τον θεσμό της δανεικής μήτρας.

Το ποσοστό των υπογόνιμων ζευγών είναι περίπου στο 15% των επιθυμούντων κύηση, αυτό μάλιστα κυμαίνεται ανά χώρα, ηλικιακό και κοινωνικό επίπεδο. Στο 35%-40% των ζευγών με υπογονιμότητα ο άνδρας είναι ο κύριος υπαίτιος του προβλήματος, ενώ στο 8% ο άνδρας είναι ο αποκλειστικά υπεύθυνος. Αντίστοιχα, στις γυναίκες η συμμετοχή τους στην υπογονιμότητα είναι περίπου 40% και ο συνδυασμός παραγόντων είναι περίπου 20%,

### Ανδρική υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα στους άνδρες έχει πολλαπλή αιτιολογία και, εκτός από την κλινική εξέταση, που είναι απαραίτητη, εν ολίγοις καθορίζεται από την ανάλυση του σπέρματος από ειδικό, κατά την οποία ελέγχεται κυρίως η συγκέντρωση, η κινητικότητα και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων.

Βέβαια, εκτός από αυτές τις κύριες παραμέτρους πρέπει να ελεγχθεί η βιοχημεία, οι συγκολλήσεις και τα πυσσφαίρια που πιθανόν να υπάρχουν στο σπέρμα. Στον άνδρα είναι δυνατόν να υπάρχουν διαταραχές στη λειτουργία

των όρχεων ή στην εκσπερμάτιση και να οφείλονται σε:

1. κίρσοκλήλη,
2. τραυματισμούς ή συστροφή των όρχεων,
3. ανθυγιεινές συνθήκες διαβίωσης, (π.χ. υπερκατανάλωση οινόπνευματος, χρήση στεροειδών αναβολικών) ή χρήση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών,
4. αντικαρκινικά φάρμακα ή χειρουργική αφαίρεση των όρχεων,
5. παθολογικό ιστορικό, όπως διαβήτης, κυστική ίνωση, ορισμένα αυτοάνοσα ή κάποιες φλεγμονές,
6. επαγγελμα, ή επαγγελματική επαφή με φυτοοιστρογόνα,
7. ορμονικές διαταραχές που οφείλονται στον υποθάλαμο, στην υπόφυση,
8. ορμονικές διαταραχές από άλλους αδένες, κυρίως από υπερπλασία των επινεφριδίων, υπερβολική χορήγηση οιστρογόνων ή τεστοστερόνης, σύνδρομο Cushing και χρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών, και
9. γενετικές διαταραχές όπως το σύνδρομο Klinefelter, μικροδιαταραχές στο Υ χρωμόσωμα και άλλες σπανιότερες γενετικές διαταραχές, που είναι δυνατόν να προκαλέσουν προβλήματα στη σπερματογένεση.

### Γυναικεία υπογονιμότητα

Η γυναικεία υπογονιμότητα εξαρτάται από τη λειτουργία των ωοθηκών και την παραγωγή ωαρίων, την ακεραιότητα των σαλπίγγων και την ακεραιότητα της μήτρας και των έξω γεννητικών οργάνων. Όλα αυτά ελέγχονται με διάφορες εξετάσεις και δοκιμασίες:

1. Η ωοθυλακιόρρηξη ελέγχεται από το ιστορικό (συχνότητα εμμήνου ρύσεως) και είναι δυνατόν να ελεγχθεί με διάφορες δοκιμασίες είτε στα ούρα είτε στο αίμα. Δεν υπάρχει μόνο μία δοκιμασία που να αποδεικνύει την ωοθυλακιόρρηξη και οι πλέον χρησιμοποιούμενοι δείκτες για την ωοθηκική λειτουργία είναι η μέτρηση της FSH την 3η έως την 5η ημέρα του κύκλου, η τιμή της αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) και η μέτρηση των ωοθυλακίων που έχουν άντρο (AFC), με διακολπικό υπερηχογράφημα. Η έλλειψη ωοθυλακιόρρηξης μπορεί να οφείλεται σε:

- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOs).

- ▶ Σε μειωμένες αποθήκες ωαρίων, που οφείλεται κυρίως στην ηλικία των γυναικών και σπανιότερα σε συγγενείς βλάβες, σε χειρουργικές επεμβάσεις, σε φάρμακα και, ακόμα σπανιότερα, σε άγνωστους παράγοντες.
  - ▶ Σε υποθαλαμικά αίτια, που οφείλονται σε έντονη καταπόνηση, σε stress, σε υπερβολικά χαμηλό βάρος, σε διαταραχές της διατροφής.
  - ▶ Σε πρωτοπαθή δυσλειτουργία του υποθαλάμου ή της υποφύσεως από όγκους, φάρμακα ή παθήσεις άλλων ενδοκρινών αδένων.
  - ▶ Σε εμμηνόπαυση.
2. Ο έλεγχος της διαβατότητας των ωαγωγών είναι απαραίτητη εξέταση και αυτό επιτυγχάνεται με:
- ▶ Υστεροσαλπιγγιογραφία.
  - ▶ Υπερηχογραφική υστεροσαλπιγγιογραφία.
  - ▶ Έγχυση χρωστικής κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπήσεως.
3. Έλεγχος της κοιλότητας της μήτρας με:
- ▶ Υστεροσαλπιγγιογραφία.
  - ▶ Υπερηχογράφημα.
  - ▶ Υστεροσκόπηση.

Αυτά που έχουν σημασία στη γυναικεία υπογονιμότητα είναι:

- ▶ Η ηλικία, η οποία είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες. Στις ΗΠΑ το 20% των γυναικών επιθυμούν να

τεκνοποιήσουν μετά τα 35.

- ▶ Το κάπνισμα και η υπερκατανάλωση οινοπνεύματος.
- ▶ Υπερβολικό βάρος ή, αντίθετα, εξαιρετικά χαμηλό βάρος.
- ▶ Από το ιστορικό, ανωμαλίες στην περίοδο, ενδομητρίωση, πυελικές φλεγμονές.

Η υπογονιμότητα μπορεί να αντιμετωπιστεί ανάλογα με την αιτία, φαρμακευτικά, χειρουργικά, με ενδομητρική σπερματέγχυση ή με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Το φθινόπωρο του 1978 στη Βενετία, στο συνέδριο στειρότητας - γονιμότητας, αναγγέλθηκε από τους Steptoe και Edwards η πρώτη εγκυμοσύνη έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση και μεταφορά του εμβρύου.

Αυτό έμελλε να αλλάξει το τοπίο στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, παρακάμπτοντας τον αγωγό ωοθήκη - σάλπιγξ - ενδομήτριο.

Το 1990, επετεύχθη από «ατύχημα» στο Πανεπιστήμιο των Βρυξελλών από τον Palermo, η ενδοωαριακή τοποθέτηση σπερματοζωαρίου (ICSI) με υγιή κύηση, με αποτέλεσμα να αλλάξει όλη η αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας.

Στα επόμενα άρθρα παρατίθενται αρχές και απόψεις της σύγχρονης υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life του ΜΗΤΕΡΑ.

## Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: αιτιολογία, διάγνωση και θεραπεία υπογονιμότητας

Δρ Λουκάς Κλέντζερης

Μαιευτήρας - Χειρουργός Γυναικολόγος MD (Ath), CCST (UK), DrMed (Sheffield), FRCOG (London), Επιστ. Συνεργάτης Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ

lukasdk99@gmail.com

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι μια «περίπλοκη» ασθένεια, με μεταβολικές, αναπαραγωγικές και ψυχικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την υγεία της γυναίκας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής της.

Το ΣΠΩ αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια της αναπαραγωγικής ηλικίας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός (prevalence) της νόσου, στον γενικό πληθυσμό των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας, κυμαίνεται από 6% έως 13%. Το σύνδρομο όμως είναι πολύ πιο συχνό σε ορισμένες υποομάδες γυναικών και συγκεκριμένα εμφανίζεται στο 30% των γυναικών που είναι παχύσαρκες και στο 70%-80% των γυναικών που πάσχουν από υπογονιμότητα λόγω ανωορρηξίας ή ολιγοορρηξίας. Επίσης, το 80% των γυναικών με ΣΠΩ πάσχουν από υπογονιμότητα ωοθηκικής αιτιολογίας.

Το ευρύ φάσμα των μεταβολικών, αναπαραγωγικών και ψυχικών συμπτωμάτων με τα οποία εμφανίζονται οι γυναίκες που πάσχουν από ΣΠΩ, η πολυπλοκότητα των διαθέσιμων διαγνωστικών κριτηρίων (NIH - Rotterdam - Androgen Excess Society), καθώς και η έλλειψη συμφωνίας σε διεθνές επίπεδο για κατευθυντήριες οδηγίες δημιούργησαν τεράστια προβλήματα για τη σωστή διάγνωση

και αντιμετώπιση του ΣΠΩ.

Πρόσφατα, όμως, τον Σεπτέμβριο του 2018, έπειτα από ομαδική εργασία περίπου 3.000 επαγγελματιών υγείας, από 71 χώρες για 15 μήνες, δημοσιεύθηκαν οι «Διεθνείς, τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση και αντιμετώπιση του ΣΠΩ» (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018).

Στο κείμενο αυτό θα παρουσιαστούν:

1. Οι βασικές αρχές της αιτιολογίας του ΣΠΩ.
2. Τα διαγνωστικά κριτήρια υπό το πρίσμα των νέων κατευθυντήριων οδηγιών.
3. Με λεπτομερή τρόπο, οι θεραπευτικές επιλογές για τις υπογονιμες γυναίκες που πάσχουν από ΣΠΩ.

### Αιτιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών

Αν και η ακριβής αιτιολογία και η παθοφυσιολογία του ΣΠΩ παραμένουν αδιευκρίνιστες, οι δυο κύριες μεταβολικές διαταραχές από τις οποίες προέρχονται τα περισσότερα συμπτώματα του συνδρόμου, είναι:

1. Η αντίσταση στην ινσουλίνη - υπερινσουλιναιμία (insulin resistance-hyperinsulinemia).

Πίνακας 1	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: τα οπρωτόκολλο της θεραπευτικής προσέγγισης
1. Life style changes	Weight loss - Physical exercise - Diet
2. Induction of ovulation	Letrozol (Aromatase inhibitor)
	Clomiphene citrate
	Gonadotrophins
	Laparoscopic ovarian drilling (Laser/diathermy)
	Insulin sensitizers(Metformin)
3. In vitro fertilization	
<i>International evidence-based guideline 2018</i>	

2. Η υπερανδρογοναιμία (hyperandrogenism).

### 1. Η αντίσταση στην ινσουλίνη - υπερινσουλιναίμια (insulin resistance-hyperinsulinemia)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται, κυρίως, στη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και την παραγωγή της ορμόνης adiponectin. Η αντίσταση στην ινσουλίνη δημιουργεί υπερινσουλιναίμια, η οποία ακολούθως προάγει την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Επίσης, η υπερινσουλιναίμια καταστέλλει, μερικώς, την παραγωγή της SHBG (sex hormone binding globulin) από το ήπαρ με αποτέλεσμα να αυξάνεται περαιτέρω η συγκέντρωση των ελεύθερων ανδρογόνων (free androgens) και να επιτείνεται ο ανδρογονικός φαινότυπος στις πάσχουσες γυναίκες.

Υπερινσουλιναίμια εμφανίζεται στο 50%-80% των γυναικών με ΣΠΩ. Παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν το πρόβλημα. Γυναίκες με ΣΠΩ και υπερινσουλιναίμια είναι στο «high risk group» για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη και διαβήτη κύησης.

### 2. Η υπερανδρογοναιμία (hyperandrogenism)

Η υπερανδρογοναιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην αιτιολογία και τον φαινότυπο του ΣΠΩ. Απαντάται στο 60%-80% των γυναικών που έχουν ΣΠΩ. Γενετικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες (HPO) ενοχοποιούνται για την υπερέκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Η δυσλειτουργία του HPO άξονα εκδηλώνεται κυρίως με υπερέκκριση LH (persistently rapid LH pulse frequency), η οποία, σε συνεργασία με την ινσουλίνη, προάγει την υπερπαραγωγή τεστοστερόνης από τα «theca cells» των ωοθηκών.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες που δείχνουν ότι η απορρύθμιση και η δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες πιθανόν να οφείλεται στην έκθεση του εμβρύου σε υπερβολική συγκέντρωση ανδρογόνων (fetal hyperandrogenism) κατά τη διάρκεια της κύησης.

► Η αυξημένη εξω-ωοθηκική συγκέντρωση των ανδρογόνων προκαλεί ακμή, υπερτρίχωση, αλωπεκία και το μεγάλο φάσμα των ψυχικών διαταραχών.

► Η αυξημένη ενδο-ωοθηκική συγκέντρωση των ανδρογόνων προκαλεί διαταραχή στην ωοθυλακιογένεση, πρόωρη ατρησία του ωοθυλακίου, με αποτέλεσμα ανωορρηξία ή oligoωορρηξία και ανωμαλίες στην περίοδο.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επηρεάζεται αρνητικά

το ωάριο σε περίπτωση ΣΠΩ, έχουν γίνει αντικείμενο πολλών ερευνών. Συνοψίζονται οι εξω- και οι ενδο-ωοθηκικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για τη χαμηλή ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων στις γυναίκες με ΣΠΩ.

### Διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (2018) συνιστούν τη χρήση των κριτηρίων του Rotterdam με μικρές τροποποιήσεις [European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus statement (Rotterdam criteria)].

Δυο από τα τρία κριτήρια είναι απαραίτητα για τη διάγνωση:

1. Κλινικά συμπτώματα/σημεία υπερανδρογονισμού (ακμή, υπερτρίχωση, αλωπεκία, oligo- ή αμηνόρροια, oligo- ή ανωορρηξία).
2. Βιοχημικά σημεία υπερανδρογοναιμίας (και εξαίρεση άλλων αιτιών υπερανδρογονισμού).
3. Υπερηχογραφικά σημεία πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών: USS  $\geq 20$  small follicles (2-9 mm) σε κάθε ωοθήκη ή και όγκος ωοθήκης  $\geq 10$  ml.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν αρκετές σημαντικές συμβουλές, οι κυριότερες των οποίων αναφέρονται στη συνέχεια:

- Μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης (free testosterone) και του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (free androgen index) αποτελούν την πρώτη επιλογή.
- Androstendione και DHEA-S χρησιμοποιούνται όταν η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι φυσιολογική.
- Υπέρηκος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση των πολυκυστικών ωοθηκών τα πρώτα 8 χρόνια μετά την έναρξη της εμμηνου ρύσεως, διότι στη φάση αυτή μεγάλο ποσοστό των ωοθηκών έχει πολυωοθυλακική (multi-follicular) μορφολογία.
- Η μέτρηση της αντιμυλλερίου ορμόνης (AMH) στον ορό του αίματος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται, προς το παρόν, σαν μοναδικό test για τη διάγνωση του ΣΠΩ.

### Θεραπεία υπογονιμότητας

Οι θεραπείες υπογονιμότητας για γυναίκες με ΣΠΩ πρέπει να έχουν επιστημονική βάση, τεκμηριωμένη προσέγγιση και σταδιακή (step by step) εφαρμογή. Το φάσμα των θεραπευτικών επιλογών και η χρονολογική σειρά με την οποία πρέπει να εφαρμόζονται, αποτυπώνονται στον Πίνακα 1.

### Αλλαγές στον τρόπο ζωής (Life style changes)

Η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελεί την αρχική θεραπευτική προσέγγιση που πρέπει να ακολουθεί κάθε γόνιμη ή υπογόνιμη γυναίκα με ΣΠΩ. Αυτό σημαίνει απώλεια βάρους, σωματική άσκηση και δίαιτα.

Η ελάττωση του σωματικού βάρους κατά 5%-10% εντός 6 μηνών βελτιώνει σημαντικά την ανωμαλία στην περίοδο, το ποσοστό των ωορρηκτικών κύκλων, τον υπερανδρογονισμό, την αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσικά την ψυχική κατάσταση της ασθενούς.

Η καθημερινή σωματική άσκηση για 30-40 λεπτά αυξάνει τον ρυθμό απώλειας βάρους και συμβάλλει στη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων.

Καλοριμετρικές δίαιτες με περίπου 1.000 calories/ημέρα και δίαιτες που περιέχουν φυτικές ίνες (55%), χαμηλά λιπαρά (20%) και πρωτεΐνη (25%) έχουν προταθεί. Η συμβολή του διαιτολόγου είναι σημαντική.

### Θεραπίες πρώτης γραμμής

► **Λετροζόλη:** Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές (International Evidence-Based Guideline 2018) η λετροζόλη αποτελεί τη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόκληση ωορρηξίας σε υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ. Η λετροζόλη αναστέλλει τη δράση του ενζύμου αρωματάση, το οποίο συμβάλλει στη μετατροπή των ανδρογόνων (androstendione and testosterone) σε οιστρογόνα (estrone and estradiol). Με αυτό τον μηχανισμό η λετροζόλη καταστέλλει την παραγωγή οιστρογόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της εκκρίσεως της FSH. Η κιτρική κλομιφαΐνη αντιθέτως μπλοκάρει τους υποδοχείς οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση της FSH. Η αρωματάση βρίσκεται σε πολλούς ιστούς του σώματος, όπως στον ωοθηκικό, τον μυϊκό, τον λιπώδη ιστό, και στους μαστούς. Υπάρχουν διάφορα δοσολογικά σχήματα για τη χορήγηση της λετροζόλης. Σχήματα με σταθερή δόση περιλαμβάνουν 2,5-7,5 mg (1-3 tablets) λετροζόλης ημερησίως από την 3η ως και την 7η μέρα του κύκλου. Σε γυναίκες με ΣΠΩ, λόγω oligομηνόρροιας, θα χρειαστεί η δημιουργία «προκλητικής περιόδου» με προγεστερόνη πριν τη χορήγηση λετροζόλης. Η λετροζόλη σε γυναίκες με ΣΠΩ επιτυγχάνει ποσοστό ωορρηξίας 70%-80% ανά κύκλο θεραπείας και ποσοστό εγκυμοσύνης 20%-27% ανά κύκλο θεραπείας. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (Cochrane Systematic Review May 2018) δείχνει στατιστικά σημαντική υπεροχή της λετροζόλης έναντι της

κλομιφαΐνης όσον αφορά ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και πιθανότητας γεννήσεως ζώντος νεογνού. Αντιθέτως, δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων στην πιθανότητα αποβολής, πολύδουμου κύησης ή εμφανίσεως OHSS.

► **Κιτρική κλομιφαΐνη (Clomiphene citrate):** Η κιτρική κλομιφαΐνη ήταν η φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με ΣΠΩ από το 2008 (ASRM/ESHRE Consensus Group 2008). Τα νέα δεδομένα, όμως, που προέκυψαν από τις πολλές συγκριτικές μελέτες (κλομιφαΐνη vs λετροζόλη) έφεραν, ως αναφέρεται ανωτέρω τη λετροζόλη στην πρώτη γραμμή. Η αρχική δόση της κλομιφαΐνης είναι 50 mg/ημέρα για 5 μέρες (από 2η ως και 6η μέρα του κύκλου). Η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 150 mg/ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 6 μήνες. Η χορήγηση της hCG στο μέσο του κύκλου δεν αυξάνει την πιθανότητα ωορρηξίας ή κλινικής εγκυμοσύνης και δεν είναι, από πλευράς φυσιολογίας, απαραίτητη.

► **Μετορμίνη (Metformin):** Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Η metformin, ως «insulin-sensitizer» έχει θέση στη θεραπεία των γυναικών με ΣΠΩ και παχυσαρκία (BMI >30) για τη μείωση του βάρους, τη μερική διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών και τη βελτίωση της εμμήνου ρύσεως. Βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων γραμμών, η metformin αποτελεί επικουρικό φάρμακο για την πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με ΣΠΩ και όχι φάρμακο πρώτης γραμμής.

► **Metformin vs metformin and clomiphene citrate:** Σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ και υπογονιμότητας λόγω ανωορρηξίας, ο συνδυασμός μετορμίνης και κιτρικής κλομιφαΐνης δίνει καλύτερα ποσοστά ωορρηξίας και κλινικής εγκυμοσύνης σε σύγκριση με αυτά που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση μετορμίνης μόνο. Σε γυναίκες με ΣΠΩ που είναι ανθεκτικές στην κλομιφαΐνη, η προσθήκη της μετορμίνης μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Βέβαια σε αυτές τις γυναίκες, η χρήση γοναδοτροφινών για πρόκληση ωορρηξίας είναι πιο αποτελεσματική από τον συνδυασμό μετορμίνης και κλομιφαΐνης.

► **Gonadotrophins vs Gonadotrophins and metformin:** Η συγχορήγηση γοναδοτροφινών και μετορμίνης σε ανθεκτικές στην κλομιφαΐνη παχύσαρκες, υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ δίνει καλύτερα ποσοστά ωορρηξίας και κλινικής εγκυμοσύνης.



► **Gonadotrophins and metformin in IVF/ICSI cycles:** Σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ που θα υποστούν IVF/ICSI θεραπεία, η μετφορμίνη μπορεί να χορηγηθεί πριν ή κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών με γοναδοτροφίνες. Αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι η συχορήγηση γοναδοτροφινών και μετφορμίνης σε κύκλους IVF/ICSI βελτιώνει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης OHSS. Μετφορμίνη (από 1.000 mg και με σταδιακή αύξηση ως 2.500 mg) μπορεί να χορηγηθεί σε IVF/ICSI κύκλους, ανεξαρτήτως του τρόπου καταστολής της υποφύσεως GnRH agonist / GnRH-antagonist.

#### *Θεραπίες δεύτερης γραμμής*

► **Γοναδοτροφίνες:** Οι γοναδοτροφίνες Urine-HMG ή recombinant (ανασυνδυασμένη) FSH αποτελούν τη φαρμακευτική θεραπεία δεύτερης γραμμής για την πρόκληση ωορρηξίας σε υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ. Χρησιμοποιούνται όταν η χορήγηση της λετροζόλης ή κλομιφαίνης δεν έχει φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα ή εμφανίζεται ανθεκτικότητα των ωοθηκών στα φάρμακα. Η χορήγηση των γοναδοτροφινών μπορεί να συνδυαστεί με προγραμματισμένη σεξουαλική επαφή (timed intercourse) ή ενδομήτρια σπερματέγχυση (intrauterine insemination). Είναι σημαντικό να έχει ελεγχθεί η κατάσταση των σαλπίγγων και η ποιότητα του σπέρματος πριν από την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για πρόκληση ωορρηξίας. Υπάρχουν δύο πρωτόκολλα για τη σωστή χρήση των γοναδοτροφινών με σκοπό την πρόκληση ωορρηξίας σε υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ.

1. **Step-Up πρωτόκολλο:** Χαμηλή αρχική δόση HMG/rFSH (37,5-50-75) IU. Διατήρηση της αρχικής δόσεως για 7 ημέρες και υπέρηχος την 7η μέρα της διεγέρσεως. Προσαρμογή της δόσεως ανάλογα με την απάντηση των ωοθηκών. Η αύξηση της HMG, αν χρειαστεί, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 50% της προηγούμενης δόσεως.

2. **Step-down πρωτόκολλο:** Σχετικά υψηλή αρχική δόση HMG (75-100) IU και σταδιακή μείωση ανάλογα με την απάντηση των ωοθηκών. Δεν υπάρχει διαφορά στα ποσοστά επιτυχίας μεταξύ των δυο πρωτοκόλλων. Επίσης, δεν υπάρχει διαφορά στα ποσοστά επιτυχίας μεταξύ των διαφόρων γοναδοτροφινών (recombinant FSH-highly purified urine HMG). Η χορήγηση των γοναδοτροφινών για πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με ΣΠΩ σε συνδυασμό με «προγραμματισμένη σεξουαλική επαφή» επιτυγχάνει

ποσοστό ωορρηξίας 70%, ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης 20% ανά κύκλο θεραπείας και πιθανότητα πολυδύμου κύησης 5%-7%.

Ο συνδυασμός γοναδοτροφινών με GnRH αγωνιστή προς αποφυγή πρόωρου ωχρινιοποίησης δεν συνιστάται διότι η προσθήκη του GnRH όχι μόνο δεν βελτιώνει τα ποσοστά επιτυχίας, αλλά αυξάνει την πιθανότητα υπερδιεγέρσεως των ωοθηκών. Ο συνδυασμός γοναδοτροφινών με GnRH ανταγωνιστή μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης πρόωπης ωχρινιοποίησης, αλλά δεν βελτιώνει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, αποβολής ή γεννήσεως ζώντος νεογνού.

► **Λαπαροσκοπική χειρουργική των ωοθηκών:** Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει «drilling» των ωοθηκών, λαπαροσκοπικά, με τη βοήθεια μονοπολικού ηλεκτροκαυτηριασμού ή laser. Δεν θα πρέπει να γίνονται περισσότερες από 4 έως 8 είσοδοι στην ωοθήκη, διότι υπάρχει κίνδυνος η υπερβολική ενέργεια που απελευθερώνεται στις ωοθήκες να προκαλέσει πρόωπη ωοθηκική ανεπάρκεια. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσεως της μεθόδου είναι ότι η μείωση των ενδοωοθηκικών ανδρογόνων, που συμβαίνει μετά το «drilling», κάνει το «ωοθυλακικό μικροπεριβάλλον» πιο οιστρογονικό και έτσι ευνοείται η ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο, η αναγκαιότητα για γενική αναισθησία, το σχετικά μεγάλο κόστος και η πιθανότητα δημιουργίας πυελικών συμφύσεων, μετεγχειρητικώς, καθιστούν τη χειρουργική μέθοδο διορθώσεως της oligoωορρηξίας σε ασθενείς με ΣΠΩ λιγότερο «δημοφιλή» σε σύγκριση με τη χρήση γοναδοτροφινών. Σε περιπτώσεις, όμως, υπογόνιμων γυναικών με ΣΠΩ, στις οποίες συνυπάρχει πυελικό άλγος, δυσπαρευνία ή εξαρτηματικός όγκος, η χειρουργική αντιμετώπιση είναι προτιμητέα ως πρώτη επιλογή. Ανεξαρτήτως της μεθόδου για το «drilling» των ωοθηκών (laser ή καυτηριασμός), οι μελέτες δείχνουν πιθανότητα ωορρηξίας 30%-80% μετά τη διαδικασία και πιθανότητα εγκυμοσύνης 30%-60% εντός 6 μηνών. Αν δεν εμφανιστούν σημεία ωορρηξίας εντός τριών μηνών μετά την επέμβαση, οι εναλλακτικές λύσεις είναι γοναδοτροφίνες με IUI ή IVF. Δεν υπάρχει διαφορά στα ποσοστά ωορρηξίας και εγκυμοσύνης μεταξύ λετροζόλης, γοναδοτροφινών και «drilling» των ωοθηκών. Η πιθανότητα, όμως, πολυδύμου κύησης είναι χαμηλότερη έπειτα από «ovarian drilling».

#### *Θεραπίες τρίτης γραμμής*

Η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί τη θεραπεία

τρίτης γραμμής για τις υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ. Θα πρέπει να εφαρμόζεται στις ασθενείς που έχουν υποστεί πρόκληση ωορρηξίας, με τα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής, χωρίς όμως την εμφάνιση του επιθυμητού αποτελέσματος.

Βεβαίως, αν εκτός του ΣΠΩ συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες υπογονιμότητας, όπως σαλπινγιτικός ή και ανδρικός, η θεραπεία με IVF/ICSI γίνεται θεραπεία πρώτης γραμμής για το ζευγάρι. Η αρχική δόση των γοναδοτροφινών για τη διέγερση των ωοθηκών δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 100-150IU, προς αποφυγήν του συνδρόμου υπερδιεγέρσεως των ωοθηκών (OHSS).

Τα IVF πρωτόκολλα, σε περιπτώσεις ΣΠΩ, έχουν αρκετές «ιδιορρυθμίες» και χρήζουν ιδιαίτερας προσοχής. Στη συνέχεια παρατίθενται τα πιο σημαντικά διλήμματα, με τις τεκμηριωμένες απαντήσεις, που εμφανίζονται πριν από την εφαρμογή IVF/ICSI θεραπείας σε γυναίκες με ΣΠΩ. Οι τεκμηριωμένες απαντήσεις βασίζονται στις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύθηκαν το 2018.

1. Τι είναι σημαντικό να γνωρίζουν ιδιαίτερα οι γυναίκες με ΣΠΩ πριν από την έναρξη θεραπείας με IVF/ICSI;

**Σύσταση:** Α. Την αυξημένη πιθανότητα για OHSS. Β. Τις διαθέσιμες επιλογές για την πρόληψη του OHSS

2. Ποιο πρωτόκολλο έχει τις περισσότερες πιθανότητες επιτυχίας; Το Μακρύ Πρωτόκολλο (Gonadotrophins and long down-regulation with GnRH-agonist) ή το Βραχύ Πρωτόκολλο (Gonadotrophins and GnRH-antagonist)

**Σύσταση:** Το Βραχύ Πρωτόκολλο (short protocol) με ανταγωνιστή πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με ΣΠΩ για τους εξής λόγους: η διάρκεια της διεγέρσεως των ωοθηκών είναι βραχύτερη, η ολική δόση των γοναδοτροφινών είναι χαμηλότερη και η πιθανότητα OHSS είναι μικρότερη σε σχέση με το Μακρύ Πρωτόκολλο. Δεν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο πρωτοκόλλων όσον αφορά ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, αποβολής, αριθμού συλλεγομένων ωαρίων ή πολύδυμης κύησης.

3. Σε IVF/ICSI κύκλους με ανταγωνιστή, ποια από τις δυο μεθόδους «ενάρξεως της τελικής ωριμάνσεως των ωαρίων» (triggering of final oocyte maturation) έχει καλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης; Η χορήγηση χοριακής γοναδοτροφίνης (HCG trigger) ή η χορήγηση GnRH αγωνιστή (GnRH-agonist trigger);

**Σύσταση:** Η χορήγηση της HCG σε χαμηλή δόση (HCG Trigger) πρέπει να προτιμάται για την τελική ωριμάνση των ωαρίων, διότι συνοδεύεται με υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης και γεννήσεως ζώντος νεογνού σε σύγκριση με GnRH-agonist trigger. Η χορήγηση GnRH αγωνιστή, όμως, «for triggering» εμποδίζει την εμφάνιση OHSS.

Σε γυναίκες με ΣΠΩ, όταν ο κίνδυνος για OHSS είναι υψηλός, «triggering» με τη χορήγηση GnRH-αγωνιστή (συνήθης δόση 0,3-0,4 mg) και κατάψυξη όλων των εμβρύων είναι η πιο ασφαλής θεραπευτική επιλογή. Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, αυτό βέβαια είναι εφικτό σε κύκλους που έχει χρησιμοποιηθεί GnRH ανταγωνιστής για καταστολή της υποφύσεως. «Triggering» με GnRH αγωνιστή μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από την ωοληψία και σε περιπτώσεις δοτριών, προς αποφυγή εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιεγέρσεως των ωοθηκών(OHSS).

4. Σε γυναίκες με ΣΠΩ επηρεάζει η επιλογή της FSH που χρησιμοποιείται για διέγερση των ωοθηκών σε IVF/ICSI κύκλους τα ποσοστά επιτυχίας;

**Σύσταση:** Τα ποσοστά επιτυχίας σε IVF/ICSI κύκλους είναι τα ίδια ανεξαρτήτως της επιλογής της FSH (urinary FSH or recombinant - ανασυνδυασμένη FSH). Το κόστος του φαρμάκου, η διαθεσιμότητα και η ευκολία στη χρήση, αποτελούν κριτήρια επιλογής.

5. Σε γυναίκες με ΣΠΩ, βελτιώνει η εξωγενής χορήγηση της ανασυνδυασμένης LH τα ποσοστά επιτυχίας σε IVF/ICSI κύκλους;

**Σύσταση:** Α. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιτυχίας μεταξύ των διάφορων γοναδοτροφινών που χρησιμοποιούνται για διέγερση των ωοθηκών σε IVF/ICSI κύκλους (HMG, highly purified urine FSH, recombinant FSH). Β. Η εξωγενής χορήγηση ανασυνδυασμένης LH σε συνδυασμό με FSH δεν αλλάζει τα ποσοστά επιτυχίας σε IVF/ICSI κύκλους και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

**Abstract**

Klentzeris L. Polycystic ovary syndrome. Etiology-diagnosis and therapeutic management of subfertility. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 670-675

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy of women of reproductive age. Approximately, 80% of women who suffer from PCOS will have subfertility due to oligo-ovulation. Resistance to insulin, hyperinsulinemia and hyperandrogenemia are the factors responsible for the clinical symptom and signs of women with PCOS. The diagnosis of PCOS should be based on Rotterdam criteria and must include two of the following three: 1. Clinical symptom of hyperandrogenism, oligomenorrhea, oligo-ovulation, acne, hirsutism, alopecia. 2. Hyperandrogenemia. 3. Ultrasound features of polycystic ovaries. In subfertile women with PCOS, provided that all the other causes of subfertility have been excluded and the only remaining cause is the oligo/an-ovulation, the evidence-based therapeutic approach must include: Induction of ovulation, initially, with the first line drugs, letrozole or clomiphene citrate. If there is no success, the second line methods must be applied, laparoscopic ovarian drilling or administration of gonadotrophins with or without intrauterine insemination. Finally, if all the other methods have failed, then In-Vitro-Fertilization treatment should be the preferred therapeutic option.

**Βιβλιογραφία**

1. Teedy H, Misso M, Costello M, et al. *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod 2018; 33(9): 1.602-1.618.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod 2004; vol.19: 41-47.
3. Luo S, Li S, Li X, et al. *Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonists on intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis*. Gynecol Endocrinol. 2014; 30(4): 255-259.
4. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. *Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5: CD010287.
5. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. *Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 7.
6. Dahan MH, Reaven G. *Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome*. Endocrine, 2019; doi 10.1007/s12020-019-01899-9.
7. Rosenfield RL, Ehrmann DA. *The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited*. Endocr Rev. 2016; 37(5): 467-520.
8. Mourad S, Brown J, Farquhar C. *Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1: CD012103.
9. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop. *Group Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 2008; 23(3): 462-477.
10. Abbott D, Dumesic D, Levine J. *Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy*. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019; 14(2): 131-143. doi: 10.1080/17446651.2019.1576522.
11. Teede H, Zoungas S, Deeks A, et al. In: *Check: independent learning program for GPs. Polycystic ovary syndrome*. Royal Australian College of General Practitioners, editor. Unit 432. South Melbourne, Victoria: Royal Australian College of General Practitioners; 2008.
12. Qiao J, Feng HL. *Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence*. Hum Reprod Update, 2011; 17(1): 17-33.

## Υπογονιμότητα και ινομυώματα

Σταυρούλα Μαραγκού

Μαιευτήρας - Χειρουργός Γυναικολόγος Γονιότητας, Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ

s.maragkou@gmail.com

Τα ινομυώματα της μήτρας είναι η πιο κοινή μορφή καλοήθων όγκων της μήτρας. Αποτελούνται από εξωκυττάριο υλικό, που περιέχει κολλαγόνο, φιμπρονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες. Στο 30% των περιπτώσεων προκαλούν νοσηρότητα εξαιτίας της αυξημένης αιμορραγίας της μήτρας (βαριά μηνόρραγια προκαλώντας αναιμία), πυελικής πίεσης (συμπτώματα από το ουροποιητικό, δυσκοιλιότητα και τεινεσμός) και πυελικού άλγους. Μπορεί να είναι ασυμπτωματικά με τυχαίο εύρημα ως πυελική μάζα. Εμφανίζονται στο 20%-50% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, προκαλώντας ενίοτε υπογονιμότητα και στην εγκυμοσύνη μαιευτικές επιπλοκές.

### Παράγοντες κινδύνου

- ▶ Φυλή: Στις γυναίκες αφρικανικής καταγωγής έχουν μεγαλύτερη επίπτωση.
- ▶ Ηλικία: Ο μέσος ρυθμός αύξησης των ινομυωμάτων είναι 9% σε διάστημα 6 μηνών. Στην ηλικία κάτω των 35 ετών τα ινομυώματα έχουν ταχύτερη ανάπτυξη απ' ό,τι άνω των 45 ετών. Καθυστέρηση της πρώτης εγκυμοσύνης μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής θέτει τις γυναίκες σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ινομυωμάτων.
- ▶ Πρόωρη εμμηνарχή: Αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης.
- ▶ Μητρότητα: Η εγκυμοσύνη έχει προστατευτική επίδραση, αλλά ο μηχανισμός παραμένει ασαφής. Μετά τον τοκετό, κατά την επαναφορά της μήτρας, κύτταρα μικρών πυρήνων υπόκεινται σε απόπτωση. Επίσης, τα ινομυώματα είναι ευπαθή στην ισχαιμία κατά τη διάταση της μήτρας στην εγκυμοσύνη και κατά τον τοκετό. Κατά την κύηση αυξάνεται το μέγεθός τους, κυρίως στο πρώτο τρίμηνο, και η παρουσία τους διπλασιάζει την πιθανότητα αποβολής.
- ▶ Καφεΐνη και αλκοόλ: Η κατανάλωσή τους συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής τους.
- ▶ Γενετικοί παράγοντες: Συγκεκριμένες γενετικές τροποποιήσεις συνδέονται με την εμφάνισή τους.
- ▶ Άλλοι παράγοντες: Η γενική κατάσταση της υγείας, η παχυσαρκία, η υψηλή πίεση του αίματος, διατροφή πλούσια σε κόκκινο κρέας φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ινομυωμάτων, ενώ το κάπνισμα μειώνει τον κίν-

δυνο, για άγνωστους λόγους.

### Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση της FIGO περιγράφει οκτώ τύπους ινομυωμάτων, καθώς και μια υβριδική κλάση (σύνδεση δύο μορφών ινομυωμάτων). Καθώς διαφορετικοί τύποι ινομυωμάτων συνυπάρχουν, η κατηγοριοποίηση αυτή παρέχει μια πιο αντιπροσωπευτική χαρτογράφηση τους (γράφημα 1).

### Επίδραση στη γονιμότητα

#### Φυσικοί παράγοντες

Μηχανικά, με την πίεση, εμποδίζουν τη μεταφορά σπέρματος, ωαρίου ή εμβρύου. Ωστόσο, το μικροσκοπικό μέγεθος των γαμετών, η διπλή οδός (δύο σάλπιγγες) και η ελαστικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος υποδηλώνουν ότι η εξήγηση αυτή από μόνη της είναι απίθανο να αποτελεί μοναδικό μηχανισμό στη πλειονότητα των περιπτώσεων.

#### Συσταλτικότητα μήτρας

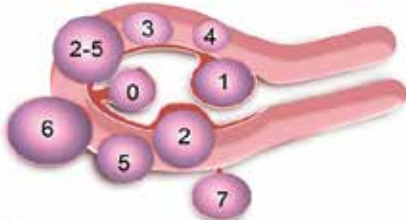
Εμποδίζουν την εμφύτευση επηρεάζοντας τη συσταλτικότητα του μυομητρίου και προκαλώντας μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση. Παρατηρείται αύξηση της συσταλτικότητας του μυομητρίου στη μέση ωχρινική φάση του κύκλου και μείωσή της κατά την ωοθυλακιορρηξία. Πιθανοί μηχανισμοί για την αύξηση της μυομητρικής συσταλτικότητας ίσως είναι η αύξηση κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, νευροτενσίνης, νευροεπεπιδίων, εγκεφαλίνης και ρυθμιστών ωκυτοκίνης στην ινώδη κάψα.

#### Κυτοκίνες

Ορισμένες ενδομήτριες κυτοκίνες είναι υπεύθυνες για την εμφύτευση στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης και την αρχική εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στη μέση ωχρινική φάση η παρουσία ινομυωμάτων προκαλεί σημαντική μείωση των επιπέδων ορισμένων κυτοκινών κυρίως IL10 και γλυκοδελίνης (που προάγει την αγγειογένεση και καταστέλλει τα κύτταρα NK).

#### Γενετικοί παράγοντες

Οι γονιδιακοί παράγοντες που εκφράζονται στο ενδομήτριο HOXA10, HOXA11 και BTEB1 έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Η μείωση

Γράφημα 1	Ταξινόμηση κατά FIGO των μητρικών ινομωμάτων
	
<p><b>Leiomyoma subclassification system</b></p>	
<p>0 = Μισχωτό, ενδοκοιλιακό.            1 = Υποβλεννογόνιο, &lt;math&gt;&lt;50\%&lt;/math&gt; ενδοτοιχωματικό.            2 = Υποβλεννογόνιο, &gt;math&gt;50\%&lt;/math&gt; ενδοτοιχωματικό.            3 = Επαφή με το ενδομήτριο, 100% ενδοτοιχωματικό.            4 = Ενδοτοιχωματικό.            5 = Υπορογόνιο, &gt;math&gt;50\%&lt;/math&gt; ενδοτοιχωματικό.            6 = Υπορογόνιο, &lt;math&gt;&lt;50\%&lt;/math&gt; ενδοτοιχωματικό.            7 = Υπορογόνιο, μισχωτό.            8 = Άλλο (π.χ. τραχηλικό, παρασιτικό).</p>	
<p>Όταν δίνονται δύο αριθμοί (π.χ. 2-5), ο πρώτος αριθμός αναφέρεται στη σχέση με το ενδομήτριο, ενώ ο δεύτερος αριθμός αναφέρεται στη σχέση με τον ορογόνιο, π.χ. 2-5 = Υποβλεννογόνιο και υπορογόνιο, καθένα με λιγότερο από το ήμισυ της διαμέτρου στις ενδομήτριες και περιτοναϊκές κοιλότητες αντίστοιχα.</p>	

ή η απουσία HOXA10 συνδέεται με δυσκολία εμφύτευσης του εμβρύου. Σε υπογονιμότητα με υποβλεννογόνια ινομώματα (FIGO κατηγορίας 0 έως 2) υπήρχε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης αυτών των γονιδίων κατά την ωοθυλακική φάση και η μείωση ήταν παρούσα σε ολόκληρη την επιφάνεια του ενδομητρίου και όχι μόνο στο ενδομήτριο που επικάλυπτε το ινομώμα. Σε υπογονιμότητα με ενδοτοιχωματικά ινομώματα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων του HOXA10 κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Η μειωμένη γονιδιακή έκφραση του ενδομητρίου HOXA 1 έχει ως αποτέλεσμα την υπολειπόμενη φθαρτοποίηση.

#### Μεταβολές στη ζώνη μετάβασης ενδομητρίου-μυομητρίου

Η ζώνη μετάβασης ενδομητρίου-μυομητρίου που αντιπροσωπεύει το εσωτερικό 1/3 του μυομητρίου που καταλήγει στο ενδομήτριο, συνεισφέρει μακροφάγα και κύτταρα NK στη μήτρα, τα οποία είναι απαραίτητα για τη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου κατά το παράθυρο εμφύτευσης της μέσης ωχρινικής φάσης. Η παρουσία τους μειώνει τη συγκέντρωση τόσο των μακροφάγων όσο και των κυττάρων NK στη ζώνη μετάβασης, επηρεάζοντας έτσι αρνητικά την εμφύτευση. Επίσης, είναι πιθανό ότι, καθώς η παρουσία ενδοτοιχωματικών ή υποβλεννογόνιων ινομωμάτων διαταράσσει τη συνέχεια της ζώνης μετάβασης, μεταβάλλει τους στεροειδείς υποδοχείς, οδηγώντας σε αποτυχία εμφύτευσης.

## Διάγνωση

- ▶ Κλινική διάγνωση: Ψηλαφητά τα μεγάλα ινομώματα, μειωμένος αιματοκρίτης σε πολυμυνόρροια.
- ▶ Υπερηχογράφημα: Εξέταση εκλογής για τη διάγνωσή τους και τη χαρτογράφησή τους. Ιδιαίτερα βοηθητικά για διάγνωση εγγύτητας στο ενδομήτριο των ενδομυϊκών ινομωμάτων είναι το υδατοϋπερηχογράφημα (με έγχυση φυσιολογικού ορού στην κοιλότητα) και το υπερηχογράφημα τριών διαστάσεων (3D).
- ▶ Υστεροσκόπηση: Διαφορική διάγνωση από πολύποδες και επεμβατική θεραπεία ταυτόχρονα.
- ▶ Μαγνητική τομογραφία (MRI): Δίνει πληροφορίες για τον αριθμό, το μέγεθος, την αγγείωση, τη θέση σε σχέση με ενδομήτριο ή ορογόνιο, διαφοροδιαγιγνώσκει αδενομύωση. Δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει κακοήθεια.

## Διαχείριση ινομωμάτων

### Χειρουργική θεραπεία

Η ινομωματαεκτομή σε περιπτώσεις υπογονιμότητας σχεδόν τετραπλασιάζει την πιθανότητα κύησης. Η πλειονότητα των γυναικών συλλαμβάνει στον πρώτο χρόνο μετά τη χειρουργική επέμβαση και η πιθανότητα τελειώμνης κύησης μετά την ινομωματαεκτομή είναι 40%-50%.

Τα υποβλεννογόνια ινομώματα έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη γονιμότητα και την πρώιμη εγκυμοσύνη λόγω της προβολής τους στην ενδομητρική κοιλότητα. Τα υποβλεννογόνια ινομώματα (FIGO 0 έως 2), που προκαλούν παραμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας, μειώνουν το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης, εμφύτευσης, συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντων νεογνών, καθώς και αύξηση της πιθανότητας αποβολής.

Όσον αφορά τα ενδοτοιχωματικά ινομώματα, δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις τόσο για την παρεμβολή τους στην υπογονιμότητα όσο και την αποτελεσματικότητα της εκτομής τους. Παρατηρείται μείωση κατά 21% του ποσοστού ζώντων νεογνών έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) σε γυναίκες με ενδοτοιχωματικά ινομώματα (που δεν προβάλλουν στην κοιλότητα), σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ινομώματα. Έπειτα από θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης η παρουσία ινομωμάτων στο βασικό υπερηχογράφημα μείωσε την πιθανότητα εμφύτευσης και τα ποσοστά ζώντων νεογνών κατά 18% και 27% αντίστοιχα. Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής νοσηρότητας έπειτα από χειρουργική επέμβαση, όπως μετεγχειρητικές συμφύσεις, ιδιαίτερα αυτών που εκτελούνται με τομές οπισθίας της μήτρας, χρειάζεται κάθε περίπτωση να εξετασθεί. Αν δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις, η αφαίρεση υπορογόνιων ινομωμάτων μόνο για υπογονιμότητα είναι αβάσιμος.

### Υστεροσκοπική ινομωματαεκτομή

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, η πρόοδος

στα μέσα και τις τεχνικές έχουν καθιερώσει την υστεροσκοπική ινομυωματοεκτομή ιδανική τεχνική για υποβλεννογόνια ινομυώματα αφού είναι ελάχιστα επεμβατική. Μικρά ινομυώματα (<2 cm) εξαιρούνται και η ασθενής εξέρχεται αυθημερόν.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση υπάρχει κίνδυνος βλάβης του ενδομητρίου και δημιουργίας ενδομήτριων συμφύσεων, με επακόλουθες συνέπειες στη σύλληψη και στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι ενδομήτριες συμφύσεις έχουν αναφερθεί ότι εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 7,5% των υστεροσκοπικών ινομυωματοεκτομών. Στοιχεία που πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή κατά τη διάρκεια της προχειριστικής παροχής συμβουλών.

Στα μισχωτά ινομυώματα (κατηγορία 0 κατά FIGO) που προβάλλουν στην κοιλότητα απολινώνεται ο μίσχος τους. Στην κατηγορία 1 κατά FIGO ινομυωμάτων προτείνεται η τεχνική τεμαχισμού. Αν το ινομύωμα είναι μεγαλύτερο από 3 cm, υπάρχει ο κίνδυνος διάτρησης, αιμορραγίας, ενδαγγείωσης υγρών. Στα μεγάλα ινομυώματα κατηγορίας 1-2 κατά FIGO, ο τεμαχισμός γίνεται σε δύο χρόνους. Μετά την εξαίρεση του προβάλλοντος τμήματος στην κοιλότητα, το υπολειπόμενο ενδομητρικό τμήμα μεταναστεύει στην ενδομητρική κοιλότητα και εκτέμνεται σε δεύτερο χρόνο τελείως και με ασφάλεια. Ο κίνδυνος ενδαγγείωσης υγρών κατά τη χειρουργική επέμβαση μειώνεται με τη χρήση διπολικής διαθερμίας, laser και αλατούχου διαλύματος. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα ποσοστά κύησης κυμαίνονται από 16,7% έως 76,9%, με μέσο ποσοστό 45%.

#### Λαπαροσκοπική - λαπαροτομική ινομυωματοεκτομή

Όλα τα ινομυώματα κατηγορίας κατά FIGO 3 και άνω (και >5cm κατηγορίας 2) εξαιρούνται καλύτερα με λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία. Αναφέρεται αθροιστικό ποσοστό κύησης 49%-57% έπειτα από λαπαροσκοπική ινομυωματοεκτομή. Αν η αφαίρεση ινομυωμάτων γίνει είτε με λαπαροτομία είτε με λαπαροσκόπηση, δεν διαφέρουν τα αθροιστικά ποσοστά κύησης, τα μαιευτικά ή τα περιγεννητικά αποτελέσματα.

#### Συντηρητική αγωγή

##### Φυτικά παρασκευάσματα και οι αναστολές αρωματάσης

Εργασίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση φυτικών παρασκευασμάτων ή αναστολέων αρωματάσης ως ιατρική θεραπεία ινομυωμάτων.

##### GnRH -αγωνιστές

Προκαλούν προσωρινή εμμηνόπαυση με αμνόρροια και χρησιμοποιήθηκαν για τη συρρίκνωση των ινομυωμάτων και αποκατάσταση επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε συμπτωματικές γυναίκες. Η συρρίκνωση είναι παροδική και το ινομύωμα επανέρχεται στο αρχικό μέγεθος μετά την

έναρξη της εμμηνου ρύσεως. Δεν μπορούν και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για μεγάλες χρονικές περιόδους λόγω των παρενεργειών τους, όπως εξάψεις και απώλεια οστικής μάζας, και συνδυασμός με οξική μεδροξυπρογεστερόνη μετριάζει τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Η χρήση των GnRH-αναλόγων προ χειρουργείου είναι μάλλον αμφιλεγόμενη.

##### Επιλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέα προγεστερόνης (selective progesterone receptor modulator-SPRM) - οξική ουλιπριστάλη

Παράγοντας για την ανάπτυξη του ινομυώματος δεν είναι μόνο τα οιστρογόνα, αλλά και η προγεστερόνη με έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης A και B στον ιστό ινομυώματος. Έτσι, διαμορφώθηκε η χρήση των επιλεκτικών διαμορφωτών υποδοχέων προγεστερόνης (selective progesterone receptor modulators SPRMs), που ασκούν είτε αγωνιστικό είτε ανταγωνιστικό αποτέλεσμα στους υποδοχείς προγεστερόνης, επηρεάζοντας την ανάπτυξη του ινομυώματος. Διαρκεί 6 μήνες η συρρίκνωση του ινομυώματος και το μέγιστο διάστημα θεραπείας είναι 3 μήνες. Συνιστάται διακεκομμένη θεραπεία για επαναφορά στο φυσιολογικό των μη φυσιολογικών αλλαγών του ενδομητρίου (non-physiological endometrial changes - PAEC) που σχετίζονται με τη λήψη SPRM. Ενώ τα δεδομένα υποδεικνύουν ασφάλεια της σύλληψης έπειτα από θεραπεία με οξική ουλιπριστάλη, υπογραμμίζεται το υψηλό ποσοστό αποβολών παρουσία ινομυωμάτων παρά τη μείωση του μεγέθους (2/3 έναντι 4/15 σε γυναίκες που δεν υπεβλήθησαν σε ινομυωματοεκτομή έναντι αυτών που υπεβλήθησαν) και ως εκ τούτου την ανωτερότητα της ινομυωματοεκτομής έναντι των θεραπειών συρρίκνωσης.

##### Εμβολισμός μητριάσις αρτηρίας

Προκαλείται παροδική ισχαιμία στο σώμα της μήτρας και το ενδομήτριο, που τυπικά διαρκεί έως και 72 ώρες στον μητρικό μυ και το ενδομήτριο, ενώ είναι μη αναστρέψιμη μόνο μέσα στον ινομυωματώδη ιστό. Όμως, προκαλεί ανησυχίες σχετικά με την επίδρασή της στην ολική λειτουργία της μήτρας και του ενδομητρίου και η αναστόμωση αρτηριών μήτρας και ωθηκών μπορεί να προκαλέσει ακούσια εμβολή του ωθηκικού ιστού και να οδηγήσει σε πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια και αποτυχία, ειδικά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας ή σε άτομα με χαμηλό αρχικό απόθεμα ωθηκών. Σύμφωνα με την τρέχουσα βάση στοιχείων, ο εμβολισμός μητριάσις αρτηρίας δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής για τις γυναίκες με υπογονιμότητα ή εκείνες που επιθυμούν μελλοντική γονιμότητα.

##### Χειρουργική με κατευθυνόμενη δέσμη υπερήχων υπό μαγνητικό τομογράφο (Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery)

Εναλλακτική μέθοδος θεραπείας, η οποία έχει δείξει

ενθαρρυντικά προκαταρκτικά αποτελέσματα. Η θεραπεία περιλαμβάνει την εφαρμογή δέσμης υπερήχων κατευθυνόμενη από μαγνητικό τομογράφο, ικανή να θερμάνει μια περιοχική ινώδους ιστού σε θερμοκρασία μέχρι 70°C και να προκαλέσει καταστροφή μέσω θρομβωτικής νέκρωσης. Τα περιστατικά είναι λίγα, αλλά η προκαταρκτική πείρα είναι ενθαρρυντική, με υψηλό ποσοστό γεννήσεων και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης.

### Συμπέρασμα

Τα στοιχεία για την επίδραση των ινομυωμάτων στην υπογονιμότητα και τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα χρειάζονται περαιτέρω μελέτη. Στις υπογόνιμες γυναίκες είναι απαραίτητη η κατάλληλη αξιολόγηση και ταξινόμηση των ινομυωμά-

των, ιδιαίτερα εκείνων που προβάλλουν ή υπάρχει υποψία πως προβάλλουν στην ενδομητρική κοιλότητα. Τα υποβληνογόνια ινομυώματα (FIGO 0-2) πρέπει να υποβληθούν σε αφαίρεση υστεροσκοπική (ή λαπαροσκοπική για μεγάλα, κατηγορίας 2) για να βελτιωθούν τα ποσοστά σύλληψης. Η διαχείριση των ενδοτοικωματικών ινομυωμάτων θα πρέπει να εξετασθεί κατά περίπτωση, ενώ τα υπορογόνια είναι απίθανο να έχουν αντίκτυπο στη γονιμότητα. Συντηρητική θεραπεία (φαρμακευτικά σκευάσματα, εμβολισμός μητριάς, χειρουργική με κατευθυνόμενη δέσμη υπερήχων από μαγνητικό τομογράφο) δεν πρέπει να προσφέρεται συνήθως σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν ή να βελτιώσουν τη γονιμότητά τους, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

### Abstract

**Maragkou S. Uterine fibroids during subfertility. Iatrika Analekta, 2019; 14: 676-679**

Fibroids affect 20%-50% of reproductive age women. They are monoclonal tumors of uterine smooth muscle. Estrogen, progesterone and local growth factors promote their growth. Usually they are asymptomatic but a pelvic pain, dysmenorrhea or heavy menstrual bleeding might be present. The main reasons that fibroids cause infertility is the distortion of the uterine cavity that compromises the implantation of the fetus due to endometrial atrophy or venous ectasia, the disruption of blood flow of the uterus, the inflammation of the genital tract and the occlusion of the tubes due to external pressure. During pregnancy their size increase, especially in the first trimester and their presence doubles the possibility of miscarriage. Their diagnosis is based on fertility testing of ultrasound scan and hysterosalpingography done before fertility treatment. A current management with surgical intervention is surgical hysteroscopy and myomectomy if the fibroid is involving the endometrial cavity more than 50% of its volume. Not only the submucosal but the intramural as well, especially if they are greater than 5cm, cause infertility. Myomectomy quadruples the chance of pregnancy in cases of infertility. After the myomectomy for the majority of the patients the chance of conception is increased within the first year with a delivery rate at term of 40-50%. Shrinkage of fibroids with medical therapy of GnRH analogs, that cause amenorrhea, is transient and the fibroid returns to the previous size after menstruation. Medical intervention is preferred before surgery either to diminish the volume of the fibroid or to improve the low hematocrit. The future of the treatment is the selective progesterone receptor modulators (SPRMs) which offer extended shrinkage for 6 months after cessation of treatment.

### Βιβλιογραφία

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 1-2.
2. Feinberg EC, Larsen FW, Catherino WH, et al. Comparison of assisted reproductive technology utilization and outcomes between Caucasian and African American patients in an equal-access-to-care setting. *Fertil Steril*. 2006; 85: 888-894.
3. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*, 2016; 22: 665-686.
4. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, et al. What does "diagnostic hysteroscopy" mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 303-308.
5. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod* 2010; 25: 418-429.
6. Kim J, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 358: 223-231.
7. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease are two different entities. *Reprod Biomed Online*, 2008; 17: 281-291. doi: 10.1016/j.rbmo.2008.05.011
8. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009; 91: 1.215-1.223.
9. Casini ML, Rossi F, Agostini R, et al. Effects of position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22: 106-109.
10. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD003857.
10. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and Infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016; 5: 81-88.

## Αντιμετώπιση ολιγοσπερμικών ανδρών

Τριαντάφυλλος Τριανταφύλλου

Κλινικός Εμβρυολόγος, Διευθυντής του Εμβρυολογικού Εργαστηρίου της Μονάδας Υποβοηθούμενης

Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ

TTriantafillou@mitera.gr

Το 1992 ανακοινώθηκε η γέννηση του πρώτου παιδιού με την τεχνική της μικρογονιμοποίησης (Intracytoplasmic Sperm Injection - ICSI) από την ομάδα του Palermo. Η ανακοίνωση αυτή αποτέλεσε τη σημαντικότερη εξέλιξη στον τομέα της εξωσωματικής γονιμοποίησης έπειτα από τη γέννηση του πρώτου παιδιού από εξωσωματική γονιμοποίηση από τους Steptoe και Edwards το 1978.

Η τεχνική ICSI, η οποία εφαρμόζεται πλέον σε κάθε εμβρυολογικό εργαστήριο, περιλαμβάνει την έγχυση ενός μόνο σπερματοζωαρίου εντός του κυτταροπλάσματος του ωαρίου, οδηγώντας κατ' αυτόν τον τρόπο στη γέννηση εκατοντάδων χιλιάδων παιδιών από άντρες με σοβαρές διαταραχές στο σπέρμα τους.

Είναι πλέον γνωστό ότι μπορούμε να επιτύχουμε γονιμοποίηση και υγιή εμβρυϊκή ανάπτυξη χρησιμοποιώντας σπερματοζωάρια χωρίς κίνηση, αλλά και πρόδρομες μορφές τους, όπως επιμηκυμένες σπερματίδες που λαμβάνονται μετά από επέμβαση βιοψίας όρχεως, ενώ γεννήσεις έχουν αναφερθεί και έπειτα από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση στρογγυλών σπερματιδών.

Ενώ η αποτελεσματικότητα της τεχνικής της εξωσωματικής γονιμοποίησης με μικρογονιμοποίηση είναι αναμφισβήτητη, κατά την καθημερινή πρακτική στο εργαστήριο ερχόμαστε συχνά στο δίλημμα πώς θα διαχειριστούμε έναν ολιγοσπερμικό ασθενή. Κατά τη γνώμη μας, είναι χρήσιμο να διαχωριστούν οι υπογόνιμοι άνδρες σε επιμέρους κατηγορίες, ανάλογα με τη βαρύτητα των διαταραχών του σπέρματος. Σε κάθε περίπτωση, στην απόφαση του θεράποντος ιατρού για την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση του

κάθε ζευγαριού, πρέπει να συνυπολογιστεί η αναπαραγωγική υγεία και η ηλικία της συντρόφου.

### Νορμοζωοσπερμικοί άνδρες

Οι νορμοζωοσπερμικοί άνδρες, σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), είναι αυτοί με παραμέτρους σπέρματος εντός των ορίων που φαίνονται στον πίνακα 1.

Στατιστικά, το 95% των ανδρών αυτών αναμένεται να επιτύχουν κύηση μέσα σε ένα χρόνο μετά από ελεύθερες επαφές. Αν αυτό δεν συμβεί, οι επιλογές είναι η αναμονή, η ενδομήτριος σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination - IUI) και η εξωσωματική γονιμοποίηση.

Μια επιπλέον παράμετρος που μπορεί να διευκολύνει τον θεράποντα στην απόφασή του είναι η σχετικά νέα εξέταση του κατακερματισμού (fragmentation) του σπερματικού DNA. Φαίνεται ότι άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους αριθμού, κινητικότητας και μορφολογίας σπέρματος έχουν χαμηλή πιθανότητα επίτευξης κύησης όταν το ποσοστό κατακερματισμού υπερβαίνει το 30%. Σε αυτά τα ζευγάρια συνιστάται θεραπεία με εξωσωματική γονιμοποίηση με τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης.

Πρόσφατη είναι και η εφαρμογή της μέτρησης του οξειδωτικού στρες στο σπερματικό πλάσμα. Το αυξημένο οξειδωτικό δυναμικό στο σπερματικό πλάσμα φαίνεται ότι προκαλεί αύξηση στον κατακερματισμό του σπερματικού DNA. Συνεπώς, άνδρες με υψηλό ποσοστό κατακερματισμού και αυξημένο οξειδωτικό στρες μπορεί να ωφεληθούν από θεραπεία με αντιοξειδωτικά. Αντίθετα, αν το

Πίνακας 1	Οι παράμετροι σπέρματος για τους νορμοζωοσπερμικούς άνδρες σύμφωνα με τον ΠΟΥ
Ολικός όγκος (ml)	1,5
Αριθμός σπερματοζωαρίων ( $10^6/ml$ )	15
Ολικός αριθμός ( $10^6/εκσπερμάτιση$ )	39
Ολική κινητικότητα (%)	40
Φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων (%)	$\geq 4$
Συνήθη αίτια	Παρακεταμόλη, ηπατίτιδα A & E



οξειδωτικό φορτίο του σπερματικού πλάσματος είναι σε φυσιολογικά επίπεδα, τότε η χορήγηση αντιοξειδωτικών μπορεί να είναι επιβλαβής.

Η κλινική πράξη έχει δείξει ότι δεν υπάρχει ακόμη καμία εξέταση που να μπορεί με ασφάλεια να διαγνώσει τη γονιμοποιητική ικανότητα ενός σπέρματος. Κατά την καθοδήγηση των ενδιαφερόμενων ζευγαριών πρέπει να αξιοποιούνται όλες οι διαγνωστικές τεχνικές, γνωρίζοντας, όμως, ότι τελικά ένα σημαντικό ποσοστό των ζευγαριών θα υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση με μοναδική ένδειξη την ανεξήγητη υπογονιμότητα.

### Ολιγοσθενοσπερμία και τερατοσπερμία

Παρότι άνδρες με τιμές κινητικότητας, συγκέντρωσης και μορφολογίας εκτός των προαναφερθέντων ορίων φαίνεται ότι δυσκολεύονται να έχουν φυσιολογική σύλληψη, οι διαταραχές αυτές από μόνες τους δεν δικαιολογούν την έντασή τους σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Σε σπέρματα με χαμηλό αριθμό, αλλά ικανοποιητικές τιμές κινητικότητας και μορφολογίας, οι προγραμματισμένες επαφές ή η ενδομήτριος σπερματέγχυση σε συνδυασμό με ήπια ωθητική διέγερση μπορεί να είναι θεραπεία επιλογής. Αν και δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των συγγραφέων, φαίνεται ότι, όταν ο αριθμός των κινούμενων σπερματοζωαρίων μετά την επεξεργασία (total motile sperm count - TMSC) υπερβαίνει τα  $5 \times 10^6$  σπερματοζωάρια, τότε το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης είναι ικανοποιητικό, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει αύξηση της πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης όταν το TMSC είναι μεγαλύτερο από  $10 \times 10^6$ . Συγκριτικά, η οριακή τιμή του TMSC, σύμφωνα με την τελευταία αναθεώρηση του ΠΟΥ, είναι  $15,6 \times 10^6$ . Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι ο αριθμός των ταχέως κινούμενων σπερματοζωαρίων έπειτα από επεξεργασία (total progressively motile sperm count - TPMSC) μπορεί να έχει ακόμη μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ από το TMSC, με τιμές έως και  $0,5 \times 10^6$  να δίνουν καλά ποσοστά κύησης (>10%).

Η προγνωστική αξία της μορφολογίας του σπέρματος επίσης αμφισβητείται, αφού φαίνεται ότι η τερατοσπερμία, όταν δεν συνυπάρχει με ολιγοσθενοσπερμία, δεν φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την επίτευξη εγκυμοσύνης μετά από σπερματέγχυση.

Φαίνεται λοιπόν ότι σε άντρες με ελαφράς μορφής ολιγοσθενοσπερμία η ενδομήτρια σπερματέγχυση μπορεί να δώσει ικανοποιητικά ποσοστά εγκυμοσύνης.

### Βαριά ολιγοσθενοτερατοσπερμία και κρυπτοζωοσπερμία

Σε άνδρες με βαριές διαταραχές στο σπέρμα ή αζωοσπερμικούς άνδρες, η εξωσωματική γονιμοποίηση με μικρογονιμοποίηση είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή.

Για τη διάγνωση της αζωοσπερμίας, απαιτείται η προσεκτική εξέταση του δείγματος σε εξειδικευμένο ανδρολογικό ή εμβρυολογικό εργαστήριο. Επίσης, είναι απαραίτητο να εξεταστούν περισσότερα του ενός δείγματα του ασθενούς, με αρκετή χρονική διαφορά μεταξύ των εκσπερματώσεων. Οι φυσιολογικές διακυμάνσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων που παρατηρούνται σε όλους τους άνδρες, έχουν ως αποτέλεσμα άνδρες με πολύ χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων να εμφανίζονται κάποια στιγμή και ως αζωοσπερμικοί. Άρα, η αρχική διάγνωση αζωοσπερμίας πρέπει να επιβεβαιωθεί με επιπλέον εξετάσεις, που να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 3 μήνες.

Είναι επίσης σημαντικό να διακριθούν οι περιπτώσεις κρυπτοζωοσπερμίας από αυτές της αζωοσπερμίας. Ως κρυπτοζωοσπερμία ορίζεται η παρουσία ελάχιστων σπερματοζωαρίων στο σπέρμα, τα οποία βρίσκονται μόνο στο ίζημα που προκύπτει έπειτα από φυγοκέντρηση του συνολικού όγκου του δείγματος. Στις περιπτώσεις αυτές, ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι πολύ μικρός, μετρούμενος σε λίγες δεκάδες.

Η εύρεση έστω και ελάχιστων ζωντανών (κινητών ή ακινήτων) σπερματοζωαρίων στο σπέρμα ολιγοσπερμικών ασθενών επιτρέπει την εφαρμογή της μικρογονιμοποίησης, με πολύ καλά ποσοστά εγκυμοσύνης.

Το πρωτόκολλο που ακολουθούμε στο Εμβρυολογικό Εργαστήριο του ΜΗΤΕΡΑ σε περιπτώσεις βαριάς ολιγοσθενοσπερμίας είναι περιληπτικά το παρακάτω:

- ▶ Μετά τη διάγνωση, ο ασθενής καλείται να δώσει δείγμα σπέρματος σε διαδοχικές ημέρες και για περίοδο που μπορεί να διαρκέσει λίγους μήνες.
- ▶ Το δείγμα καταψύχεται αφού διαμοιραστεί σε πολλές αμπούλες κρυοσυντήρησης.
- ▶ Μέρος του δείγματος αποψύχεται αμέσως μετά την κατάψυξη, ώστε να επιβεβαιωθεί η επιβίωση κάποιων σπερματοζωαρίων μετά τη διαδικασία κατάψυξης-απόψυξης.
- ▶ Αφού έχει συλλεχθεί ικανός αριθμός δειγμάτων με επιβεβαιωμένη επιβίωση μετά την απόψυξη, η σύντροφος υποβάλλεται σε ωοληψία και γίνεται μικρογονιμοποίηση των ωαρίων.

Με τη χρήση κατάλληλων πρωτοκόλλων κρυοσυντή-

ρσις είναι πλέον δυνατή η κρυοσυντήρηση ακόμη και μεμονωμένων σπερματοζωαρίων.

### Αζωοσπερμία

Αν δεν βρεθούν σπερματοζώαρια στο σπέρμα μετά από επανειλημμένες λήψεις, η λήψη ορχικού ιστού με βιοψία (Testicular Sperm Extraction - TESE) είναι η πλέον ενδειγμένη λύση. Εναλλακτικά, μπορεί να ληφθούν σπερματοζώαρια μετά από παρακέντηση της επιδιδυμίδας σε περιπτώσεις αποφρακτικής αζωοσπερμίας (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration - MESA). Σε περιπτώσεις

αποφρακτικής αζωοσπερμίας, σπερματοζώαρια ανευρίσκονται σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων, ενώ σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας το ποσοστό αυτό κυμαίνεται στο 50% περίπου. Προγνωστικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αποτυχία εύρεσης σπερματίδων έπειτα από βιοψία ορχικού ιστού είναι οι υψηλές τιμές FSH και LH, χαμηλές τιμές τεστοστερόνης ορού, καθώς και με παρουσία μικροελλείψεων AZF (azoospermia factor) στο χρωμόσωμα Y. Οι μικροελλείψεις αυτές διακρίνονται σε 3 τύπους (AZFa, AZFb και AZFc) και είναι υπεύθυνες για την έκφραση σημαντικών γονιδίων κατά τη σπερματογένεση.

### Abstract

Triantafyllou T. Male factor infertility treatment in the IVF lab. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 680-682

The widespread use of ICSI during the last 25 years has led to thousands of healthy live births, even in cases of severe male factor infertility. The usual parameters of sperm count, motility and morphology are still used to decide upon the appropriate fertility treatment, but many studies question their prognostic value, as it has been shown that men with pathological sperm parameters according to the WHO classification can achieve pregnancies without help from fertility treatments. Sperm DNA fragmentation index and seminal plasma oxidative stress measurement are additional examinations that may help access male fertility potential. Advances in cryopreservation and micromanipulation techniques have enabled successful retrieval and cryostorage of single spermatozoa, enabling the application of ICSI in the most difficult cases of Cryptozoospermia or Azoospermia, using surgically retrieved sperm cells.

### Βιβλιογραφία

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. *Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte*. *Lancet* 1992; 340:17-18.
2. Goswami G, Singh S, Gouri Devi M. *Successful fertilization and embryo development after spermatid injection: A hope for nonobstructive azoospermic patients*. *J Hum Reprod Sci*, 2015; 8: 175-177.
3. Ganzera LM, Sad Larcher JM, Avramovich VI, et al. *Relationship between semen parameters and sperm DNA fragmentation*. *Fertility and Sterility*, 2017, P-79.
4. Libby V, Reeda B, Babayeva SN, et al. *Predictive value of postwashed total progressively motile sperm count using Casa estimates in 1524 donor and 6871 non-donor intrauterine insemination cycles*. *Fertility and Sterility*, 2015, P-400
5. Kohn TP, et al. *Effect of strict sperm morphology on intrauterine insemination pregnancy success: a systematic review and meta-analysis*. *Fertility and Sterility* 2016; 106: e91- e92.
6. Yang C, Zhou ZH, Zheng DN, et al. *Sperm origins and concentration do not impact the clinical outcomes in intracytoplasmic sperm injection cycles*. *Asian J Androl*. 2018; 20: 454-458.
7. Awaga HA, et al. *Testicular versus ejaculated spermatozoa for ICSI in patients without azoospermia: A systematic review*. *Reproductive BioMedicine Online* 2018; 37: 573-580.
8. Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, et al. *Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia*. *Human Reproduction*, 2016; 31: 1.934-1.941.

## Ωθηκική διέγερση στις πτωχές αποκρίτριες

Στέλιος Παπαδόπουλος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Ειδικός στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση,  
Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life -ΜΗΤΕΡΑ  
stelios@steliospapadopoulos.gr

Μεγάλο ερώτημα ακόμη και σήμερα, 8 χρόνια μετά τα κριτήρια που έθεσε η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής(ESHRE) το 2011, παραμένει ποια πρέπει να θεωρούμε πτωχή αποκρίτρια στην εξωσωματική. Η εύκολη απάντηση είναι «οι γυναίκες πάνω από 40 ετών», αλλά τελικά είναι μόνο αυτές οι δύσκολες ασθενείς στην εξωσωματική ή πρέπει το όριο αυτό να αλλάξει; Το 60% των γυναικών που προσέρχονται για θεραπεία είναι πάνω από 35 χρονών, οπότε το πρόβλημα της πτωχής απόκρισης στην εξωσωματική είναι πλέον πολύ συχνό. Εκτός από την ηλικία, άλλες αιτίες είναι η προηγηθείσα επέμβαση στις ωοθήκες, οι πυελικές συμφύσεις, η αυξημένη μάζα σώματος και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η διάγνωση της πτωχής αποκρίτριας γίνεται πιο εύκολα πλέον με την Αντι-Μυλλέριο ορμόνη (AMH<1,1ng/ml), συνηυπολογίζοντας την ηλικία και τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων (AFC 2-7) στο διακολλητικό υπερηχογράφημα. Επίσης, πολύ σημαντικό ρόλο έχει μια προηγουμένη προσπάθεια εξωσωματικής που κατέληξε σε λιγότερα από 3 ωάρια ή είχε πολύ κακή γονιμοποίηση.

Η επιτυχία στην πτωχή αποκρίτρια είναι πολύ χαμηλή. Στην ηλικία 40-41 η πιθανότητα γέννησης ενός παιδιού με εξωσωματική είναι 16%, ενώ στην ηλικία 42-43 το ποσοστό είναι 7%. Επίσης, είναι σημαντική η ύπαρξη έστω και ενός ωαρίου για να αυξηθούν τα ποσοστά κύησης σε όλες τις ηλικίες. Υπάρχει επομένως άμεση σχέση του αριθμού ωαρίων με την επιτυχία στον κύκλο εξωσωματικής (πίνακας 1).

Πολλά και διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα έ-

χουν προταθεί, στοχεύοντας στην αύξηση της ωθηκικής απόκρισης.

Αύξηση της δόσης FSH είναι η πιο εύκολη μεταβολή που μπορούμε να κάνουμε κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Αυτή μπορεί να έχει αποτέλεσμα στην ασθενή που πήρε χαμηλή δόση και δεν είχε την αναμενόμενη ωθηκική αντίδραση βάσει του δυναμικού της. Στην ήδη διαγνωσμένη πτωχή αποκρίτρια που έχει πάρει την μεγαλύτερη δόση FSH (300iu-450iu) η αύξηση της δόσης της FSH δεν πρόκειται να αποδώσει περισσότερα ωάρια. Επίσης, η μακράς δράσης FSH (corifollitropin-a) σε σχέση με την καθημερινή δόση FSH δεν προσφέρει διαφορά στο αποτέλεσμα της εξωσωματικής. Η ανασυνδυασμένη FSH σε σχέση με την FSH ούρων μπορεί να δώσει περισσότερα ωάρια, αλλά δεν υπερέρχει στα ποσοστά κύησης.

Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες έγιναν για να συγκρίνουν το μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή με το βραχύ πρωτόκολλο και το πρωτόκολλο ανταγωνιστή. Φαίνεται ότι το μακρύ πρωτόκολλο στον γενικό πληθυσμό υπερτερεί από το βραχύ και τον ανταγωνιστή, αλλά στις πτωχές αποκρίτριες το πρωτόκολλο ανταγωνιστή και το μακρύ έχουν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας και καλύτερα από το βραχύ. Η πλειονότητα των ιατρών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προτιμούν για τις πτωχές αποκρίτριες το πρωτόκολλο ανταγωνιστή, αφού προσφέρει μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων με λιγότερες ημέρες διέγερσης, που σημαίνει συνολικά μικρότερη δόση FSH.

Ο φυσικός κύκλος χρησιμοποιείται ευρέως στις πολύ πτωχές αποκρίτριες σαν εναλλακτική της διέγερσης με

Πίνακας 1	Ποσοστά επιτυχούς εξωσωματικής ανά ηλικία και αριθμό ωαρίων		
	Ηλικία (έτη)	Αριθμός ωαρίων	
	4	8	12
38-39	16%	27%	36%
40-41	12%	19%	24%
42-43	5%	8%	12%
44 και άνω	1%	2%	2%

Πίνακας 2						Αποτελέσματα μετααναλύσεων στα στατιστικά κύψης με τη χρήση αυξητικής ορμόνης	
GH		Control			Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI		
Events	Total	Events	Total	Weight			
0	7	0	7	9,7%	0,00 (-0,24, 0,24)		
10	31	5	30	42,3%	0,16 (-0,06, 0,37)		
4	13	0	12	17,3%	0,31 (0,04, 0,57)		
2	16	0	6	12,1%	0,13 (-0,13, 0,38)		
4	12	2	15	18,5%	0,20 (0,12, 0,52)		
<b>20 total</b>		<b>70 total</b>	<b>100,0%</b>		<b>0,17 (0,05, 0,30)</b>		
Heterogeneity: Chi2=3,19, df=4 (P=0,53); I2=0% test for overall effect: Z=2,67 (P=0,008)							

φάρμακα, αφού η παραγωγή ωαρίων σε αυτήν την κατηγορία ασθενών θα είναι πολύ χαμηλή. Ο Polyzos et al (2012) απέδειξε ότι τα ποσοστά κύψης στον φυσικό κύκλο είναι πολύ χαμηλότερα σε σχέση με τη συμβατική διέγερση.

Τελευταία, μεγάλο ενδιαφέρον υπάρχει για το πρωτόκολλο διπλής διέγερσης, όπου έπειτα από κανονική διέγερση στην ωοθυλακική φάση ακολουθεί δεύτερη διέγερση με εκκίνηση 5 ημέρες από την πρώτη ωοληψία. Οι μελέτες δείχνουν ότι τα ωάρια που θα πάρουμε μετά τη διέγερση στην ωοθυλακική φάση είναι παρόμοιας ποιότητας με την πρώτη ωοληψία, με παρόμοια ποσοστά δημιουργίας ευπλοιδικών βλαστοκύστεων. Σε μακρύ πρωτόκολλο η προσθήκη r-LH για 4 ημέρες πριν από την έναρξη της διέγερσης με r-FSH, προκάλεσε μεγάλη διαφορά στα ποσοστά κύψης. Αυτό εξηγείται από την αύξηση των ανδρογόνων στην ωοθήκη που δημιουργεί η r-LH.

Στη διέγερση της πτωχής αποκρίτριας, εκτός από τις αλλαγές στο πρωτόκολλο, μπορούμε να αυξήσουμε την ευαισθησία στην FSH προσθέτοντας ανδρογόνα. Αυξάνοντας τη συγκέντρωση ανδρογόνων στην ωοθήκη, αυξάνουμε τους υποδοχείς FSH στα κοκκώδη κύτταρα.

Επίσης, τα ανδρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων και ενισχύουν την ανάπτυξή τους στα αρχικά στάδια. Η προσθήκη τεστοστερόνης στη διέγερση της πτωχής αποκρίτριας αυξάνει τον αριθμό των ώριμων ωαρίων κατά την ωοληψία με συνέπεια την αύξηση της

πιθανότητας εγκυμοσύνης. Οι αναστολές αρωματάσης και η DHEA απέτυχαν να φέρουν τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα στις πτωχές αποκρίτριες παρά τις αρχικές προβλέψεις. Η ανασυνδυασμένη LH χρησιμοποιείται ευρέως στη διέγερση της εξωσωματικής, αυξάνοντας τον αριθμό των ωαρίων, χωρίς όμως να αυξήσει ανάλογα και τα ποσοστά κύψης.

Τελευταία έχει αναζωπωρωθεί το ενδιαφέρον για τη χρήση της αυξητικής ορμόνης (GH) κατά τη διέγερση. Η GH μπορεί να αυξήσει την ενδοωοθηκική παραγωγή του IGF-1 (insulin growth factor-1), που θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των ωοθηκών, ενίσχυση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, παραγωγή οιστρογόνων και ωρίμανση των ωαρίων. Οι μετααναλύσεις έχουν δείξει σημαντική στατιστική διαφορά στα ποσοστά κύψης με τη χρήση της αυξητικής ορμόνης στη διέγερση της πτωχής αποκρίτριας (πίνακας 2).

Το αποτέλεσμα στην πτωχή αποκρίτρια θα είναι πάντα πτωχό! Οι μεταβολές στα πρωτόκολλα εξωσωματικής ή η προσθήκη ενισχυτικών στη διέγερση μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά κύψης, αλλά η γέννηση ενός υγιούς παιδιού στις μεγάλης ηλικίας γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική, παραμένει δύσκολος στόχος. Η δωρεά ωαρίων καταλήγει να είναι η μόνη λύση για την απόκτηση ενός παιδιού έπειτα από αρκετές προσπάθειες εξωσωματικής για τις πτωχές αποκρίτριες.

## Abstract

**Papadopoulos S. Ovarian stimulation in poor responders. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 683-685**

Poor ovarian response (POR) remains one of the most challenging problems in reproductive medicine. It is present in a variable proportion of women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF), ranging from 9 to 24%. POR has been associated with several factors, including female age, previous ovarian surgery, abnormal karyotype and high body mass index. However, not infrequently poor ovarian response occurs unexpectedly. Over the years, various interventions have been proposed for the management of POR. In this respect, several comparisons between stimulation protocols have been performed such as:

- ▶ short versus long gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist protocol,
- ▶ GnRH antagonist protocol versus short / long GnRH agonist protocols,
- ▶ combination of clomiphene citrate with recombinant follicle stimulating hormone (FSH) in a flexible GnRH antagonist protocol versus a long GnRH agonist protocol,
- ▶ stop versus non-stop long GnRH agonist protocol,
- ▶ short versus GnRH agonist protocol versus natural cycle IVF
- ▶ and recombinant versus urinary FSH.

Furthermore, addition of pyridostigmine, oral L-arginine, transdermal testosterone, letrozole, and growth hormone (GH) have also been proposed. Limited data originating from randomized clinical trials (RCTs) indicated a potential benefit from growth hormone (GH) addition to follicle stimulating hormone (FSH), as well as from testosterone administration prior to ovarian stimulation.

## Βιβλιογραφία

1. Bosdou, et al. *The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction update, 2012.
2. Kolibianakis, et al. *Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction update, 2009.
3. Papathanasiou, et al. *Trends in "poor responder" research: lessons learned from RCTs in assisted conception*. Human reproduction update, 2016.
4. Oudendijk, et al. *The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review*. Human reproduction update, 2011.
5. La Marca A, Sunkara SK. *Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice*. Human Reproduction Update, 2014; 20: 124-140.
6. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, et al. *Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?* Human Reproduction, 2016; 31: 370-376.
7. Ferraretti AP, Gianaroli L. *The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision?* Human Reproduction, 2014; 29: 1.842-1.845.
8. Garcia Velasco JA, Bosch E. *The necessity to define the sub-optimal responders*. Human Reproduction, 2015; 30: 2.958.

## Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (PGT) και εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

**Αθανάσιος Κάστορας**

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος MD, Μονάδα Αναπαραγωγικής Ιατρικής, Συνεργάτης ΛΗΤΩ  
info@fertility.gr

**Ιωάννης Μιχαλόπουλος**

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος MD, Μονάδα Αναπαραγωγικής Ιατρικής, Συνεργάτης ΛΗΤΩ  
info@fertility.gr

**Γιώργος Σιγαλός**

Ανώτερος Κλινικός Εμβρυολόγος Msc, PhD, Μονάδα Αναπαραγωγικής Ιατρικής, Συνεργάτης ΛΗΤΩ  
info@fertility.gr

Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος είναι μια επεμβατική μέθοδος που περιλαμβάνει την ανάλυση του γενετικού προφίλ των εμβρύων που προκύπτουν από την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση, είναι απαραίτητο να μεσολαβήσουν δύο επιπλέον στάδια πριν από την εμβρυομεταφορά. Το πρώτο περιλαμβάνει τη βιοψία του εμβρύου για την αφαίρεση ενός ή μερικών κυττάρων, που είναι αντιπροσωπευτικά ολόκληρου του εμβρύου, και το δεύτερο τη μοριακή ή κυτταρογενετική ανάλυση των κυττάρων αυτών.

Η ιδέα για την απομόνωση κυττάρων από το έμβρυο με επακόλουθη ανάλυση του γενετικού υλικού των κυττάρων αυτών πιστώνεται στους Gardner και Edwards. Οι δύο επιστήμονες κατάφεραν να προσδιορίσουν το φύλο εμβρύων κουνελιού έπειτα από βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστης. Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 τόσο η δυνατότητα απομόνωσης του DNA κυττάρων όσο και η δυνατότητα πολλαπλασιασμού του DNA με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR - Polymerase Chain Reaction) άνοιξε την πόρτα για την εφαρμογή του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου (PGT) στον άνθρωπο. Η πρώτη κλινική εφαρμογή της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis) πραγματοποιήθηκε το 1990 από την ομάδα του Handyside et al για φυλοσύνδετο νόσημα. Η βιοψία πραγματοποιήθηκε σε τρίτης ημέρας έμβρυα και, έπειτα από έλεγχο για το φύλο του εμβρύου, πραγματοποιήθηκε μεταφορά στην ενδομητρική κοιλότητα μόνο των θηλυκών-υγιών εμβρύων. Από αυτή τη μελέτη προέκυψαν οι πρώτες επιβεβαιωμένες κυήσεις έπειτα από προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο. Εκτός από την ανίχνευση μονογονιδιακών νοσημάτων στα έμβρυα, αναπτύχθηκε παράλληλα η αντίληψη ότι θα μπορούσε να πραγματο-

ποιηθεί έλεγχος του γενετικού προφίλ του εμβρύου (PGS - Preimplantation Genetic Screening). Η μεταφορά ευλοειδικών εμβρύων θα μείωνε την πιθανότητα αποβολής και τη μείωση του ψυχικού stress από επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης. Η τεχνική FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) έδωσε τη δυνατότητα ανίχνευσης μερικών από τα χρωμοσώματα που εμπλέκονται σε σύνδρομα και επαναλαμβανόμενες αποτυχίες, ωστόσο σε μετέπειτα μελέτες αποδείχθηκε η αποτυχία της μεθόδου να αυξήσει τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η τεχνική της ενίσχυσης ολόκληρου του γονιδιώματος (WGA - Whole Genome Amplification) ευνόησε την εφαρμογή νέων τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας για τη μελέτη της συνολικής πλοειδίας του εμβρύου και τη δομή των χρωμοσωμάτων. Μερικές από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη μελέτη αριθμητικών και δομικών χρωσωμικών αλλαγών είναι οι μικροσυστοιχίες συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού (array CGA) και αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS).

### Κριτήρια εφαρμογής προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου

Τα κριτήρια εφαρμογής του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου καθορίζονται στην αντίστοιχη νομοθεσία που διέπει την εξωσωματική γονιμοποίηση (Τεύχος Β' 1511/02.05.2018 τροπ. ΦΕΚ Β' 4875/2017). Πιο συγκεκριμένα, PGT μπορεί να πραγματοποιηθεί σε υπογόνιμα ή μη υπογόνιμα ζευγάρια που είναι φορείς φυλοσύνδετου ή αυτοσωμικού μονογονιδιακού νοσήματος (PGT-M) ή φορείς κάποιας χρωσωμικής ανωμαλίας (PGT-SR). Επίσης, μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις πολλαπλών αποβολών πρώτου τριμήνου, σε ζευγάρια με πολλαπλούς αποτυχημένους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης,

καθώς και σε ζευγάρια όπου η γυναίκα είναι προχωρημένης ηλικίας (>40 έτη) για έλεγχο ολόκληρου του χρωμοσωμικού προφίλ του εμβρύου (PGT-A). Τέλος, ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος μπορεί να εφαρμοστεί για έλεγχο εμβρύων για νοσήματα όψιμης εμφάνισης και για την επιλογή εμβρύων που είναι ελεύθερα του γενετικού νοσήματος της οικογένειας και ταυτόχρονα ιστοσυμβατά με ήδη πάσχον παιδί (HLA-typing).

### Επιλογή σταδίου για βιοψία εμβρύων

Η βιοψία μπορεί να πραγματοποιηθεί στο στάδιο του ζυγώτη, σε τρίτης ημέρας έμβρυα (στάδιο αυλάκωσης) και σε πέμπτης ημέρας έμβρυα (στάδιο βλαστοκύστης). Η βιοψία των πολικών σωματίων στο στάδιο του ζυγώτη είναι πιο αποδεκτή από ηθικής πλευράς, εφόσον δεν αφαιρείται υλικό από το μελλοντικό έμβρυο, αλλά παραπροϊόντα της μείωσης, τα οποία είναι αντιπροσωπευτικά του μητρικής προέλευσης γονιδιώματος. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση δεν ελέγχεται το πατρικής προέλευσης γονιδίωμα, καθώς και πιθανές βλάβες που είναι πιθανό να προκύψουν κατά τις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις. Η βιοψία πολικών σωματίων είναι ευρέως διαδεδομένη σε κράτη όπου απαγορεύεται η βιοψία σε έμβρυα σταδίου αυλάκωσης ή βλαστοκύστης. Η δυσκολία αφαίρεσης και των δύο πολικών σωματίων σε σύγκριση με τις άλλες δύο τεχνικές, αλλά και η δυσκολία ερμηνείας των αποτελεσμάτων σε μερικές περιπτώσεις, έχουν οδηγήσει στον παραγκωνισμό της τεχνικής.

Η βιοψία τρίτης ημέρας εμβρύων ήταν η πιο διαδεδομένη μέθοδος και σήμερα υπάρχει αρκετή πείρα με αρκετά καλά αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση αφαιρείται ένα κύτταρο από το σύνολο των 8 κυττάρων που απαρτίζουν το έμβρυο σε αυτό το στάδιο. Η ανάλυση του DNA από ένα και μοναδικό κύτταρο, καθώς και η αφαίρεση ενός σχετικά μεγάλου μέρους από το έμβρυο (1/8) θεωρούνται μερικά από τα αρνητικά της βιοψίας στο στάδιο της αυλάκωσης. Επίσης, δεν γνωρίζουμε ποια είναι η συνεισφορά του κυττάρου που αφαιρούμε στο σύνολο του εμβρύου, με αποτέλεσμα να αγνοούμε και την πιθανή επίπτωση της βιοψίας στην εξέλιξη και ικανότητα εμφύτευσης του συγκεκριμένου εμβρύου.

Η βιοψία κυττάρων τροφοεκτοδέρματος από έμβρυο σταδίου βλαστοκύστης έχει αρχίσει να εφαρμόζεται σε επίπεδο ρουτίνας στην πλειονότητα των εργαστηρίων, καθώς προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με

τις άλλες δύο τεχνικές. Σε αυτή την περίπτωση η βιοψία πραγματοποιείται σε έμβρυα που έχουν αποδεδειγμένα τη μεγαλύτερη δυναμική εφόσον έχουν εξελιχθεί μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης. Η αφαίρεση ενός μικρού ποσοστού κυττάρων από το σύνολο της βλαστοκύστης (5/150) και η αφαίρεση κυττάρων που προορίζονται να δώσουν μόνο εξωεμβρυϊκούς ιστούς (τροφοεκτόδερμα) είναι μερικά από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, η βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστης δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το ποσοστό εμφύτευσης των εμβρύων σε αντίθεση με τη βιοψία τρίτης ημέρας εμβρύων. Η λήψη επαρκούς DNA για την επακόλουθη μοριακή ανάλυση οδηγεί σε πιο ακριβή και αξιόπιστα αποτελέσματα, με μεγαλύτερη επαναληψιμότητα, καθώς και σε δυνατότητα πιο αποτελεσματικής ανίχνευσης μωσαϊκών εμβρύων.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ελέγχου εμβρύων με μη επεμβατικές μεθόδους, όπως η ανάλυση του υγρού της βλαστικής κοιλότητας, καθώς και του καλλιεργητικού υγρού που περιβάλλει το έμβρυο. Και στις δύο περιπτώσεις το DNA που λαμβάνεται, είναι χαμηλής ποιότητας είτε γιατί εμφανίζει υψηλό βαθμό κατακερματισμού είτε γιατί μπορεί να εμφανίζει υψηλό βαθμό πρόσμιξης με μητρικό DNA. Υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν ότι το DNA αυτό προκύπτει από απόπτωση κυττάρων που φέρουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ωστόσο αυτό αμφισβητείται από πιο πρόσφατες μελέτες. Προς το παρόν τα αποτελέσματα από την ανάλυση του DNA με τις υπάρχουσες τεχνικές τίθενται σε αμφισβήτηση και δεν μπορούν να συσχετιστούν με την ικανότητα εμφύτευσης των εμβρύων.

### Ποσοστό επιτυχίας έπειτα από προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο

Ο PGT για έλεγχο κληρονομούμενων μονογονιδιακών νοσημάτων και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών ανεξαρτήτως παράγοντα υπογονιμότητας θεωρείται σήμερα επιβεβλημένος για την αποφυγή πιθανής διακοπής της κύησης.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής (ESHRE) σε περιπτώσεις που οι γονείς φέρουν κάποια δομική χρωμοσωμική ανωμαλία (PGT-SR), ένα μικρό μέρος (~60%-65%) από το σύνολο των ωοληψιών θα καταλήξει σε μεταφορά φυσιολογικού εμβρύου. Σύμφωνα πάντα με αυτά τα δεδομένα, αναμένουμε ένα συνολικό ποσοστό κύησης 18% ανά ωοληψία και 28% ανά εμβρυομεταφορά. Νοείται ότι μικρές αποκλίσεις μπορούν να

παρατηρηθούν ανάλογα με τον τύπο της χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Σε περίπτωση μονογονιδιακού νοσήματος τα αποτελέσματα είναι σαφώς καλύτερα. Πιο συγκεκριμένα, αναμένουμε σε ποσοστό >90% των εμβρύων που υπόκεινται σε βιοψία να έχουμε διάγνωση, κάτι που εξαρτάται από την ποιότητα των εμβρύων. Επίσης, το 80% κύκλων PGT-M θα καταλήξουν σε εμβρυομεταφορά με ποσοστά επιτυχίας -25% ανά ωληψία και -30% ανά εμβρυομεταφορά.

Η ανάλυση ολόκληρου του χρωμοσωμικού προφίλ του εμβρύου (PGT-A) έπειτα από βιοψία βλαστοκύστης αποτελεί σήμερα την πιο αποτελεσματική μέθοδο επιλογής εμβρύων προς μεταφορά. Με αυτή την τεχνική είναι δυνατό να επιλεγούν ευπλοειδικά έμβρυα, τα οποία έχουν και τη μεγαλύτερη δυνατότητα εμφύτευσης. Το ποσοστό εμφύτευσης ευπλοειδικών εμβρύων είναι >60%, όταν το αντίστοιχο ποσοστό στην απλή εξωσωματική γονιμοποίηση είναι περίπου 25%. Σε μια προσπάθεια εξωσωματικής, περίπου 45%-50% των εμβρύων είναι ευπλοειδικά, ποσοστό όμως που είναι άμεσα εξαρτώμενο από την ηλικία της γυναίκας. Η εισαγωγή της μεθόδου αλληλούχισης νέας γενιάς (Next Generation Sequencing - NGS) για την ανίχνευση αριθμητικών και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών έχει βοηθήσει σημαντικά στην αναγνώριση μωσαϊκών εμβρύων. Τα μωσαϊκά έμβρυα προκύπτουν από λάθη που πραγματοποιούνται κατά τις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις, ενώ η συμβολή των λαθών αυτών στο χρωμοσωμικό προφίλ του εμβρύου εξαρτάται από τη χρονική στιγμή κατά την οποία πραγματοποιούνται. Θεωρητικά, όσο πιο νωρίς συμβαίνει ένα λάθος στον κύκλο των μιτωτικών διαιρέσεων του εμβρύου τόσο μεγαλύτερη είναι η συμβολή του στο γονιδίωμά του. Εάν ένα μωσαϊκό έμβρυο κρίνεται κατάλληλο για μεταφορά ή όχι, εξαρτάται από το πόσα και ποια χρωμοσώματα εμπλέκονται στον μωσαϊκισμό, αλλά και το ποσοστό της μωσαϊκότητας. Ενδεικτικά, έμβρυα

που εμφανίζουν μωσαϊκότητα 20%-40% εμφανίζουν ποσοστό εμφύτευσης 56%, ενώ έμβρυα με ποσοστό 40%-80% σαφώς μικρότερο ποσοστό 22%. Συνήθως, δίνεται προτεραιότητα στα ευπλοειδικά έμβρυα, ενώ τα έμβρυα που εμφανίζουν μικρού ρίσκου μωσαϊκότητα μεταφέρονται σε δεύτερο χρόνο.

Η βιβλιογραφία για αυτό το θέμα δυστυχώς παρέχει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πλειονότητα των μελετών αφορούν συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες και καλής πρόγνωσης ασθενείς, ενώ τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ανά κύκλο εμβρυομεταφοράς αντί για αρχόμενο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε παρερμηνείες των αποτελεσμάτων. Επίσης, το ποσοστό εμφύτευσης ευπλοειδικών εμβρύων δεν είναι 100%, ενώ το ποσοστό αποβολών έπειτα από PGT-A είναι περίπου 6%. Είναι παραδεκτό ότι η μέθοδος αυτή οδηγεί σε μείωση του χρόνου απόκτησης παιδιού, στη μείωση των πολύδυμων κυήσεων και στη μείωση των αποβολών σε σύγκριση με την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση. Ωστόσο, η μέχρι σήμερα τεχνολογία έχει αποτύχει να βελτιώσει τα αθροιστικά ποσοστά επιτυχίας ανά αρχόμενο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, ενώ παράλληλα το κόστος παραμένει αρκετά μεγάλο. Σύμφωνα με τη μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη μελέτη που έχει δημοσιευθεί μέχρι σήμερα και αφορά σε PGT-A σε πολικά σωματάρια ωαρίων γυναικών προχωρημένης ηλικίας (36-40), υποστηρίζεται ότι η μέθοδος αυτή απέτυχε να αυξήσει το ποσοστό ζώντων γεννήσεων σε σύγκριση με την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση, ωστόσο βοήθησε στη μείωση των αποβολών και των κύκλων θεραπείας. Τέλος, σύμφωνα με ανακοίνωση της Αμερικάνικης Ένωσης Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συνιστούν την εφαρμογή βιοψίας βλαστοκύστης σε συνδυασμό με έλεγχο όλων των χρωμοσωμάτων σε όλα τα υπογόνημα ζευγάρια.



**Abstract**

Kastoras A, Michalopoulos I, Sigalos G. Preimplantation Genetic Testing and In Vitro Fertilization. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 686-689

Preimplantation Genetic Testing (PGT) is one of the most invasive techniques applied to test oocyte/embryo genetic content in In Vitro Fertilization (IVF) programs. Embryo biopsy and subsequent molecular analysis are required to detect with high precision the affected embryos in case of inherited monogenic diseases (PGT-M) or in case of numerical/structural chromosomal defects (PGT-A, PGT-SR). PGT in IVF cycles leads to significantly reduced chance of pregnancy termination due to genetic disorders and reduced time to achieve a healthy live birth when compared to IVF cycles without any embryo testing. Despite the importance of PGT in IVF programs strict criteria should be implemented to select patients who can effectively benefit from this method.

**Βιβλιογραφία**

- Gardner RL, Edwards RG. *Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts*. Nature, 1968; 218: 346-349.
- Saiki RK, et al. *Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia*. Science, 1985; 230: 1.350-1.354.
- Li HH, et al. *Amplification and analysis of DNA sequences in single human sperm and diploid cells*. Nature, 1988; 335: 414-417.
- Handyside AH, et al. *Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification*. Nature, 1990; 344: 768-770.
- Wells D, et al. *Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation*. Nucleic Acids Res, 1999; 27: 1.214-1.218.
- Fiorentino F., et al. *Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos*. Fertil Steril, 2014; 101: 1.375-1.382.
- Handyside AH. *24-chromosome copy number analysis: a comparison of available technologies*. Fertil Steril, 2013; 100: 595-602.
- Scott RT Jr, et al. *Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial*. Fertil Steril, 2013; 100: 624-630.
- Liu W, et al. *Non-invasive pre-implantation aneuploidy screening and diagnosis of beta thalassemia IVSII654 mutation using spent embryo culture medium*. Ann Med, 2017; 49: 319-328.
- Vera-Rodriguez M, et al. *Origin and composition of cell-free DNA in spent medium from human embryo culture during preimplantation development*. Hum Reprod, 2018; 33: 745-756.
- Hammond ER, Shelling AN, Cree LM. *Nuclear and mitochondrial DNA in blastocoele fluid and embryo culture medium: evidence and potential clinical use*. Hum Reprod, 2016; 31: 1.653-1.661.
- De Rycke M, et al. *ESHRE PGD Consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013*. Hum Reprod, 2017; 32: 1.974-1.994.
- Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. *Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2015; 104: 1.503-1.512.
- Munne S, et al. *Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing*. Fertil Steril, 2017; 108: 62-71 e8.
- Munne S, Wells D. *Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing*. Fertil Steril, 2017; 107: 1.085-1.091.
- Verpoest W, et al. *Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial*. Hum Reprod, 2018; 33: 1.767-1.776.
- Practise Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. *The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion*. Fertil Steril, 2018; 109: 429-436.

## Δυνατότητες διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρής ηλικίας ασθενείς με καρκίνο

Ιωάννης Χριστόπουλος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Επιστ. Υπεύθυνος Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ

igchristop@yahoo.gr

Στις μέρες μας η πιθανότητα επιβίωσης και θεραπείας από τον καρκίνο είναι σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με παλαιότερες εποχές και η ομάδα των νέων ηλικιακά ασθενών που επιβιώνει από τον καρκίνο, αυξάνεται συνεχώς. Αυτή η αξιοσημείωτη πρόοδος οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση, αλλά και στα καλύτερα και αποτελεσματικότερα αντικαρκινικά σχήματα χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας, τα οποία όμως έχουν το ρίσκο ανεπιθύμητων παρενεργειών, λόγω της γοναδοτοξικής τους επίδρασης.

Η διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες και σε νέους άνδρες που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, είναι σήμερα κεντρικό ζητούμενο για τους ασθενείς και τους θεράποντες και οι διάφορες στρατηγικές αντιμετώπισης του προβλήματος θα συζητηθούν σε αυτό το άρθρο.

### Το μέγεθος του προβλήματος

Περίπου το 2% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας θα διαγνωστούν με καρκίνο και έτσι διατρέχουν τον κίνδυνο της ωοθηκικής ανεπάρκειας μετά την αντικαρκινική θεραπεία. Σε αντίθεση με τους όρχεις, οι ωοθήκες είναι εφοδιασμένες με συγκεκριμένο-πεπερασμένο αριθμό ωαρίων, γεγονός που δεν επιτρέπει τη δυνατότητα αναπλήρωσης της δεξαμενής των ωαρίων στην ωοθήκη.

Οι συχνότεροι τύποι καρκίνου που προσβάλλουν νεαρά άτομα περιλαμβάνουν καρκίνο του μαστού, αιματολογικές κακοήθειες (λευχαιμίες, λεμφώματα), κακοήθειες όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, σεμίνωμα στους άνδρες και σάρκωμα (π.χ. Ewing).

### Επίδραση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στην ωοθήκη

Τα περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα ασκούν τη δράση τους κυρίως στα υπό διαίρεση κύτταρα. Τα τοξικά επακόλουθα της χημειοθεραπείας μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης, να παραβιάσουν τη λειτουργία του DNA των κοκκιωδών κυττάρων και των κυττάρων της θήκης, καθώς επίσης και του ίδιου του ωαρίου.

Έχει διαπιστωθεί ότι, κατά την έκθεση σε αλκυλιωτικούς παράγοντες στη διάρκεια της χημειοθεραπείας (όπως κυκλοφωσφamide, προκαρβαζίνη), ο βαθμός της γοναδοτοξικότητας εξαρτάται και από την ηλικία της ασθενούς, καθώς η εγκατάσταση μόνιμης αμηνόρροιας και η ωοθηκική ανεπάρκεια είναι συχνότερη σε γυναίκες άνω των 40 ετών.

Η ακτινοθεραπεία στην πύελο μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στις ωοθήκες, στο μυομήτριο και στο ενδομήτριο. Η δε ακτινοβολία στο κρανίο μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβες στην υπόφυση και διαταραχή στην παραγωγή και έκκριση των αντίστοιχων υποφυσιακών ορμονών, όπως των γοναδοτροπινών FSH και LH.

Η επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως μετά το πέρας της αντικαρκινικής θεραπείας οδηγεί συχνά τόσο τους ασθενείς όσο και τους θεράποντες ιατρούς σε εφσυχασμό, ενώ η μελλοντική γονιμότητα, η ελάττωση της ωοθηκικής εφεδρείας παραβλέπεται και οι ασθενείς καταλήγουν σε πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, όπως δείχνουν οι υπερηχογραφικές μετρήσεις του αριθμού των ωοθυλακίων που έχουν άντρο και οι μετρήσεις της FSH και κυρίως της AMH (αντι-μυλλέριος ορμόνη) στο αίμα.

### Δυνατότητες προστασίας και διατήρησης της γονιμότητας

Οι σημερινές δυνατότητες διατήρησης της γονιμότητας είναι περισσότερο εκτεταμένες από ποτέ και περιλαμβάνουν τη διατήρηση ωαρίων, σπέρματος, εμβρύων ή ωοθηκικού ιστού πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς επίσης και της προστασίας των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη χρήση GnRH αναλόγων.

### Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Η κατάψυξη εμβρύων μετά από κύκλο IVF προσφέρει και τη μεγαλύτερη δυνατότητα επίτευξης εγκυμοσύνης στο μέλλον. Το ποσοστό επιβίωσης των εμβρύων μετά την κατάψυξη και απόψυξη φτάνει στο 95% με τη μέθοδο ταχείας κατάψυξης (υαλοποίηση - vitrification) και το ποσοστό κύησης για κάθε μεταφερόμενο έμβρυο είναι όμοιο

με τα ποσοστά επίτευξης σε γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Αθροιστικά, μέσω διαδοχικών εμβρυομεταφορών, το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης μπορεί να υπερβεί το 60%, ιδιαίτερα σε γυναίκες που κατέψυξαν έμβρυα σε ηλικία κάτω των 35 ετών.

Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου καθορίζεται από σημαντικές προϋποθέσεις. Από την έναρξη του κύκλου IVF μέχρι την ωοληψία συνήθως απαιτούνται 12-14 ημέρες. Είναι σημαντικό να τονίσουμε πως, στο πλαίσιο της διατήρησης της γονιμότητας, μπορούμε να ακολουθήσουμε πρωτόκολλα random start, στα οποία η ωοθηκική διέγερση μπορεί να ξεκινήσει με μικρές τροποποιήσεις σε οποιαδήποτε ημέρα του κύκλου και χωρίς να απαιτείται η αναμονή μέχρι την επόμενη περίοδο. Επιπροσθέτως, οι νεαρές γυναίκες μπορεί να μην έχουν σταθερό σύντροφο, ενώ στην απόψυξη των εμβρύων απαιτείται η ρητή συγκατάθεση και του συντρόφου ώστε τα έμβρυα να χρησιμοποιηθούν.

Η φάση της ωοθηκικής διέγερσης χαρακτηρίζεται από παροδική υπεροιστρογοναιμία, η οποία μπορεί θεωρητικά να επιβαρύνει την πρόγνωση ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων, όπως του καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς. Η χρήση ενός αναστολέα αρωματάσης, όπως η λετροζόλη, περιορίζει τα επίπεδα οιστραδιόλης σε αυτά ενός φυσιολογικού κύκλου και προσφέρει την απαραίτητη προστασία. Μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία, η χρήση λετροζόλης σε κύκλο IVF δεν αλλάζει την πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Πρόσφατα, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν πως η χρήση GnRH αναλόγων κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορούν να ασκήσουν προστατευτικό ρόλο μειώνοντας το ποσοστό μόνιμης αμηνόρροιας έπειτα από χημειοθεραπεία

### **Κρυοσυντήρηση ωαρίων**

Μια εναλλακτική λύση αποτελεί η κατάψυξη ωαρίων μετά την ωοληψία και χωρίς να γίνει γονιμοποίηση σε αυτό το στάδιο. Για πολλά χρόνια, η ευθραυστότητα των ωαρίων και η ευαισθησία τους στις παραδοσιακές μεθόδους κρυοσυντήρησης επηρέαζε αρνητικά τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου.

Σήμερα με τη μέθοδο της υαλοποίησης το ποσοστό επιβίωσης των ωαρίων μετά την απόψυξη κυμαίνεται μεταξύ 85% και 95% και τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης προσομοιάζουν αυτά της συμβατικής IVF. Η μέθοδος αυτή προϋποθέτει φάση ωοθηκικής διέγερσης με όποιους

περιορισμούς αναφέρθηκαν παραπάνω.

### **Κατάψυξη ωοθηκικού ιστού**

Σε εξειδικευμένα κέντρα είναι δυνατή η λήψη και κατάψυξη ωοθηκικού ιστού πριν από την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας. Ο ωοθηκικός ιστός λαμβάνεται λαπαροσκοπικά και περιλαμβάνει τμήματα του φλοιού της ωοθήκης που είναι πλούσια σε ωογόνια και ωοθυλάκια. Ο ωοθηκικός ιστός τεμαχίζεται σε μικρά τμήματα και στη συνέχεια καταψύχεται. Τα τμήματα που αποψύχονται μεταμοσχεύονται λαπαροσκοπικά κάτω από το περιτόναιο των πλάγιων πυελικών τοιχωμάτων (ορθότοπη μεταμόσχευση) και εναλλακτικά σε περιοχές μακριά της πυέλου (ετερότοπη μεταμόσχευση). Μετά τη μεταμόσχευση, η ενδογενής παραγωγή οιστραδιόλης επανέρχεται έπειτα από διάστημα περίπου 6 μηνών.

Η πρώτη γέννηση έπειτα από μεταμόσχευση ωοθηκικού ιστού αναφέρθηκε το 2004, ενώ μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί πάνω από 100 γεννήσεις. Η μέθοδος αυτή έχει το πλεονέκτημα της άμεσης εφαρμογής χωρίς καθυστέρηση σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα που απαιτείται για ωοθηκική διέγερση πριν από την κατάψυξη ωαρίων ή εμβρύων. Το μεγαλύτερο εμπόδιο στην επιτυχία είναι η μεγάλη φθορά του ωοθηκικού ιστού, ο περιορισμένος όγκος του μοσχεύματος και η ισχαιμική βλάβη των ωοθυλακίων και του στρώματος έως την επίτευξη αποτελεσματικής επαναιμάτωσης.

Αν και ο ωοθηκικός ιστός ελέγχεται με ιστολογικές και ανοσο-ιστοχημικές μεθόδους, η πιθανότητα μεταμόσχευσης και καρκινικών κυττάρων με αυτή τη μέθοδο δεν μπορεί να αποκλειστεί, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αιματολογικών νεοπλασιών, αν και στη βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί τέτοιες περιπτώσεις.

### **Διατήρηση της ανδρικής γονιμότητας**

Ο ορχικός ιστός είναι ιδιαίτερα ευπαθής στην τοξική δράση της χημειο- και ακτινοθεραπείας. Η βλαπτική επίδραση της χημειοθεραπείας εξαρτάται από τη δόση και το θεραπευτικό σχήμα που επιλέγεται. Οι σύγχρονες δυνατότητες για τη διατήρηση της ανδρικής γονιμότητας περιλαμβάνουν συνήθως την κρυοσυντήρηση του σπέρματος έπειτα από εκσπερμάτιση, κάτι που μπορεί να είναι πολύ δύσκολο σε νεότερους ασθενείς εφηβικής ηλικίας. Στα αγόρια και στους άνδρες, τμήματα ορχικού ιστού μπορεί να κρυοσυντηρηθούν, ωστόσο εάν αυτό γίνει πριν από

τη φάση της σπερματογένεσης, η οποία προσπάθεια για μεταμόσχευση δεν θα καρποφορήσει.

### Συμπέρασμα

Η συνεχιζόμενη έρευνα και η στενή συνεργασία στην κλινική πράξη μεταξύ ογκολόγων και ειδικών στην αναπαραγωγική ιατρική μας επιτρέπουν να παράσχουμε στους

ασθενείς μας σωστή και πλήρη ενημέρωση που θα τους βοηθήσει να αποφασίσουν σωστά για το αναπαραγωγικό τους μέλλον.

Ταυτόχρονα, οι μέθοδοι κρυοσυντήρησης γαμετών ή εμβρύων συνδέονται με καλά ποσοστά επιτυχίας, ενώ παράλληλα εμφανίζουν καλό προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς.

### Abstract

Christopoulos I. Current options for fertility preservation in young patients with cancer. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 690-692

About 2% of young people of reproductive age will suffer from cancer. The commonest malignancies include breast cancer, hematological malignancies such as Hodgkin's lymphoma and leukemia, Ewing sarcoma, central nervous system tumours and seminoma. Due to the toxicity of chemotherapy and radiotherapy on the gonadal tissue with the subsequent risk of temporary or permanent ovarian or testicular failure, the availability of options for preservation or protection of fertility is of utmost importance for the young patients and their families. Current options to preserve fertility in this group of people about to undergo chemotherapy or radiotherapy include cryopreservation of oocytes, ovarian tissue, sperm or testicular tissue as well as gonadal protection through the suppression of ovarian function by GnRH analogues.

### Βιβλιογραφία

1. Soares M, Saussoy P, Maskens M, et al. *Eliminating malignant cells from cryopreserved ovarian tissue is possible in leukaemia patients*. *Br J Haematol*. 2017; 178: 231-239. doi: 10.1111/bjh.14657.
2. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, et al. *Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application*. *Fertil Steril*. 2015;104:1.097-1.098. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.005.
3. Donnez J, Dolmans MM. *Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice*. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32: 1.167-1.170. doi: 10.1007/s10815-015-0544-9.
4. Lambertini M, Richard F, Nguyen B, et al. *Ovarian Function and Fertility Preservation in Breast Cancer: Should Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist be administered to All Premenopausal Patients Receiving Chemotherapy?* *Med Insights Reprod Health*. 2019; 9: 13. doi: 10.1177/1179558119828393.
5. Holman DA. *Fertility Preservation in Gynecologic Cancer*. *Semin Oncol Nurs*, 2019; pii: S0749-2081(19)30018-X. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.007.

## Διατήρηση της γονιμότητας με κρυοσυντήρηση ωαρίων για κοινωνικούς λόγους: επιλογή ή δικαίωμα;

Δρ Γεώργιος Ιωαννίδης

Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος MD, DFFP, BSCCP, Ειδικός στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, Αναπληρωτής Επιστ. Υπεύθυνος Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ  
gioannidis@mitera.gr

Οι στατιστικές για τις γεννήσεις με βάση τον πληθυσμό καταδεικνύουν συνεχή αύξηση του αριθμού των γυναικών που επιλέγουν να επιβραδύνουν τις αναπαραγωγικές διαδικασίες σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η τάση αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση του ποσοστού των γυναικών που παρακολουθούν μεταπτυχιακούς τίτλους σπουδών ή βάζουν ως πρώτη προτεραιότητα την επαγγελματική καριέρα συγκριτικά με τη δημιουργία οικογένειας.

Επειδή η ικανότητα μιας γυναίκας να συλλάβει επηρεάζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την ηλικία της, πολλές γυναίκες που καθυστερούν την τεκνοποίηση έρχονται αντιμέτωπες με την υπογονιμότητα από τη στιγμή που είναι έτοιμες να μείνουν έγκυες. Η συχνότητα της υπογονιμότητας αυξάνεται σημαντικά μετά την ηλικία των 35 ετών και από την ηλικία των 45 ετών το 99% των γυναικών δεν μπορούν να μείνουν έγκυες.

Οι νέες αυτές συνθήκες έχουν αυξήσει το ενδιαφέρον για τις τεχνολογίες διατήρησης της γονιμότητας. Παλαιότερα, οι τεχνικές αυτές απευθύνονταν σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπείες για καρκίνο (π.χ. χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία). Τα τελευταία χρόνια, όμως, όλο και περισσότερες γυναίκες ηλικίας 30-40 ετών αναζητούν διαδικασίες διατήρησης της γονιμότητας με κρυοσυντήρηση ωαρίων για κοινωνικούς λόγους και όχι ιατρικούς.

### Υπογονιμότητα και ηλικία της γυναίκας

Η αρνητική επίδραση της ηλικίας της γυναίκας στη γονιμότητα έχει σαφώς αποδειχθεί από μεγάλες μελέτες, οι οποίες δείχνουν μείωση των ποσοστών εγκυμοσύνης και υψηλότερα ποσοστά αποβολών όσο η γυναίκα μεγαλώνει.

Με την πάροδο του χρόνου μειώνεται τόσο ο αριθμός των ωαρίων όσο και η ποιότητά τους και τελικά φθάνει ένα κρίσιμο κατώφλι κάτω από το οποίο η εγκυμοσύνη δεν είναι πλέον δυνατή. Η αιτία της μείωσης της ποιότητας των ωαρίων είναι κυρίως η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και της μιτωτικής ατράκτου, με αποτέλεσμα να προκύπτουν σφάλματα στη μειωτική διαίρεση με επακόλουθες

χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα έμβρυα που προκύπτουν και συνεπώς υψηλότερα ποσοστά αποβολής και χαμηλότερες πιθανότητες εγκυμοσύνης. Εκτιμάται ότι η συχνότητα των ωαρίων με παθολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων πλησιάζει το 100% μετά την ηλικία των 45 ετών.

Η εμπειρία της εξωσωματικής γονιμοποίησης μέσω δωρεάς ωαρίου απέδειξε ότι η αναπαραγωγική γήρανση σχετίζεται κυρίως με την «ηλικία» του ωαρίου και επηρεάζεται ελάχιστα από την «ηλικία» της μητέρας. Η ικανότητα της μητέρας να φιλοξενήσει επιτυχώς μια εγκυμοσύνη διατηρείται παρά την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας. Παρότι η εγκυμοσύνη σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας συνδέονται με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών (π.χ. υπέρταση, διαβήτη κύησης), η πλειονότητα των κύσεων σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας έχει εξαιρετική έκβαση.

### Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Η επιτυχής κρυοσυντήρηση ωαρίων βελτιώθηκε θεαματικά την τελευταία δεκαετία και δεν θεωρείται πια πειραματική από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) και το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Για τις γυναίκες που δεν έχουν σύντροφο και δεν ενδιαφέρονται να χρησιμοποιήσουν σπέρμα δότη, η κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι η επιλογή που μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχή εγκυμοσύνη στο μέλλον με πολύ καλά ποσοστά επιτυχίας. Βιβλιογραφικά δεδομένα που συγκρίνουν τα αποτελέσματα μεταξύ των κρυοσυντηρημένων ωαρίων και εμβρύων δείχνουν παρόμοια ποσοστά γεννήσεων μεταξύ των ομάδων.

Η διαδικασία προετοιμασίας των ωθηκών περιλαμβάνει τη διέγερσή τους με ενέσιμη θεραπεία γοναδοτροπικών προκειμένου να αναπτυχθούν πολλαπλά ωάρια και να γίνει ωοληψία υπό ελαφρά αναισθησία. Τα ώριμα ωάρια κρυοσυντηρούνται λίγο μετά την ανάκτησή τους.

Τι άλλαξε τα τελευταία χρόνια; Παρότι η πρώτη εγκυμοσύνη από την κρυοσυντήρηση ωαρίων δημοσιεύθηκε το 1986, το συνολικό ποσοστό επιτυχίας (δηλαδή η επιβίω-

ση των ωαρίων, τα ποσοστά γονιμοποίησης, τα ποσοστά εγκυμοσύνης) παρέμενε χαμηλό για πολλά χρόνια, αποθαρρύνοντας την τακτική εφαρμογή της μεθόδου. Ωστόσο, οι τροποποιήσεις των μεθόδων κρυοσυντήρησης έχουν οδηγήσει σε σημαντικές βελτιώσεις κατά την τελευταία δεκαετία. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες για την επιτυχή κρυοσυντήρηση των ωαρίων είναι η αποφυγή κρυστάλλων πάγου, που μπορεί να βλάψουν τα ενδοκυτταρικά στοιχεία και ο περιορισμός της τοξικότητας των ηλεκτρολυτών κατά τη μετάβαση από την υγρή στη στερεή φάση.

### Υαλοποίηση (Vitrification)

Η τεχνική της υαλοποίησης (vitrification) έφερε επανάσταση στην κατάψυξη των ωαρίων. Βασίζεται στην αρχή ότι τα μεταβολικά δραστικά κύτταρα μπορούν να ψυχθούν τόσο γρήγορα ώστε ο πάγος να μην έχει το χρόνο να σχηματιστεί. Κατά την υαλοποίηση προστίθενται κρυοπροστατευτικά σε υψηλές συγκεντρώσεις και χρησιμοποιείται ένας εξαιρετικά γρήγορος ρυθμός ψύξης. Η πρώτη γέννηση από υαλοποιημένα ανθρώπινα ωάρια αναφέρθηκε το 1999. Έκτοτε η τεχνική αυτή αντικατέστησε όλες τις προηγούμενες, μια και τα ποσοστά γονιμοποίησης, τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης ανά μεταφορά και το ποσοστό γεννήσεων ανά μεταφορά είναι συγκρίσιμα με εκείνα που επιτυγχάνονται χρησιμοποιώντας κατεψυγμένα και αποψυγμένα έμβρυα.

Συγκριτικά με την αργή κατάψυξη, η υαλοποίηση φαίνεται να έχει υψηλότερα ποσοστά συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης, εμβρύων υψηλής ποιότητας και υγιών γεννημένων παιδιών.

### Συμβουλευτική

Η συμβουλευτική σχετικά με την κρυοσυντήρηση των ωαρίων πρέπει να εστιάζεται στις γυναίκες με ηλικίες έως 36 ετών ή και σε αρκετά νεότερες γυναίκες αν υπάρχει γυναικολογική πάθηση που οδηγεί σε μείωση του αποθέματος των ωαρίων, όπως είναι η ενδομητρίωση.

### Σημεία προσοχής

Πρόσθετοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι οι εξής:

► Ηλικία τη στιγμή της διαδικασίας: Όσο μικρότερη είναι η γυναίκα τη στιγμή της κρυοσυντήρησης των ωαρίων, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα γεννήσεως υγιούς παιδιού στο μέλλον, όταν χρησιμοποιήσει τα ωάρια αυτά. Όταν οι γυναίκες επιλέγουν την κρυοσυντήρηση ωαρίων σε μεγαλύτερες ηλικίες, θα πρέπει να αναμένουν ότι θα έχουν μικρότερη πιθανότητα επιτυχίας στο μέλλον απ' ό,τι αν το είχαν κάνει σε νεότερη ηλικία. Ωστόσο, μπορεί να επιτευχθεί κλινική εγκυμοσύνη από την κρυοσυντήρηση

των ωαρίων σε γυναίκες ηλικίας 41-43 ετών, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η τεχνολογία θα μπορούσε να είναι ευεργετική ακόμη και σε αυτήν την ομάδα αναπαραγωγικής ηλικίας.

► Μέγιστη ηλικία για την κρυοσυντήρηση των ωαρίων: Η μέγιστη ηλικία για την κρυοσυντήρηση των ωαρίων μπορεί να φθάσει τα 45 χρόνια, με βάση μια μελέτη που αξιολόγησε την επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες >44 ετών. Σε αυτή τη μελέτη, η εξωσωματική γονιμοποίηση έδωσε ζωντανές γεννήσεις μέχρι την ηλικία των 45 ετών, αλλά η επιτυχία περιορίστηκε σε εκείνες τις ασθενείς που παρήγαγαν >5 ωάρια κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών. Αν και τα ποσοστά εγκυμοσύνης για ασθενείς ηλικίας 46 και 47 ετών σε αυτή τη μελέτη ήταν 17% και 9% αντίστοιχα, καμία από αυτές τις εγκυμοσύνες δεν είχε ως αποτέλεσμα τη γέννηση. Επομένως, μπορεί να είναι λογικό να εξεταστεί η κρυοσυντήρηση των ωαρίων για τη διατήρηση της γονιμότητας μέχρι την ηλικία των 45 ετών, εφόσον η ασθενής ενημερωθεί ενδελεχώς την πολύ χαμηλή πιθανότητα επιτυχίας. Η ελληνική νομοθεσία επιτρέπει την χρήση των ωαρίων μέχρι το πεντηκοστό έτος ηλικίας των γυναικών

### Πόσο ασφαλής είναι η μέθοδος

#### 1. Κίνδυνος αποβολής

Τα ποσοστά αποβολών ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών, κυμαινόμενα από 15% έως 50%. Ο παράγοντας που επηρεάζει τον κίνδυνο αποβολής είναι η ηλικία της γυναίκας όταν κρυοσυντηρεί τα ωάρια της, και όχι η διαδικασία της κρυοσυντήρησης.

#### 2. Περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα για την υγεία των παιδιών που προέρχονται από κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι πολύ ενθαρρυντικά, κάτι που επιβεβαιώνει την ασφάλεια αυτών των τεχνικών. Τα παιδιά αυτά έχουν τα ίδια ποσοστά περιγεννητικής θνητότητας και νοσηρότητας σε σύγκριση με τις άλλες θεραπείες γονιμότητας. Σε μια μεγάλη σειρά με πάνω από 1.000 γεννήσεις ζώντων παιδιών μετά τη χρήση αποψυγμένων ωαρίων για την επίτευξη εγκυμοσύνης, τα μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε γεννήσεις που προέρχονταν από τη χρήση νωπών ωαρίων.

#### 3. Ανευλοειδισμός

Η διαδικασία της κρυοσυντήρησης ωαρίων δημιουργούσε ανέκαθεν ανησυχία στην ιατρική κοινότητα για την πιθανή επίπτωσή της στην ακεραιότητα των χρωμοσωμάτων λόγω της ευθραυστότητας της μιτωτικής ατράκτου. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι τα χρωμοσώματα των κατεψυγμένων - αποψυγμένων ωαρίων είναι φυσιολογικά τόσο στον αριθμό όσο και τη δομή. Επιπλέον, δεν έχουν αναφερθεί

περιπτώσεις αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ανευπλοειδών μεταξύ γεννήσεων ζώντων που προέρχονται από κρυοσυντηρημένα ωάρια.

#### 4. Συγγενείς ανωμαλίες

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά που γεννιούνται από κρυοσυντηρημένα ωάρια. Η μεγαλύτερη ανασκόπηση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων μετά από κρυοσυντήρηση ωαρίων ανέλυσε αποτελέσματα σε 936 νεογνά, όπου διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών (1,3%) δεν διαφέρει σε σύγκριση με αυτή των βρεφών που προέρχονται από αυτόματες συλλήψεις.

#### Συμπεράσματα

Πολλές γυναίκες που αναβάλλουν την τεκνοποίηση σε

μεγαλύτερες ηλικίες ενδέχεται να αντιμετωπίσουν υπογονιμότητα όταν τελικά το επιθυμήσουν. Οι γυναίκες αυτές επιβάλλεται να εξετάσουν μεθόδους διατήρησης της γονιμότητας με κρυοσυντήρηση των ωαρίων τους.

Η αναπαραγωγική γήρανση στη γυναίκα σχετίζεται κυρίως με την «ηλικία» του ωαρίου και επηρεάζεται ελάχιστα, αν όχι καθόλου, από την «ηλικία» της μητέρας.

Η μέθοδος της κρυοσυντήρησης των ωαρίων είναι απόλυτα ασφαλής όσον αφορά την υγεία των παιδιών που γεννιούνται όταν αυτά χρησιμοποιηθούν.

Όλοι οι γιατροί που παρέχουν πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη πρέπει να εντάξουν στη συμβουλευτική τους την ενημέρωση των γυναικών στην επιλογή και το δικαίωμα που έχουν να μπορούν να παρατείνουν την αναπαραγωγική τους ηλικία.

#### Abstract

Ioannidis G. *Fertility preservation by egg-freezing for social reasons. Iatrika Analekta, 2019; 14: 693-695*

Many women who delay childbearing may face infertility by the time they are ready to become pregnant. Reproductive aging is primarily related to the "age" of the oocyte, and is influenced very little, if at all, by the "age" of the uterus. Women who wish to delay childbearing may consider oocyte cryopreservation as the best method of fertility preservation. Data regarding the success rates for a future pregnancy and safety of cryopreserved oocytes are very encouraging, as they are similar to those in children born from fresh oocytes.

#### Βιβλιογραφία

1. National Center for Health Statistics. *Birth rate for women age 15-44*. www.cdc.gov/nchs/pressroom/04facts/birthrates.htm
2. Menken J, et al. *Age and infertility*. Science 1986; 233: 1.389.
3. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, et al. *Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss*. Hum Reprod 2012; 27: 1.231.
4. Lockwood GM. *Social egg freezing: the prospect of reproductive 'immortality' or a dangerous delusion?* Reprod Biomed Online 2011; 23: 334.
5. Pellestor F, et al. *Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes*. Hum Genet 2003; 112: 195.
6. Stolwijk AM, et al. *The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization*. Fertil Steril 1997; 67: 702.
7. Paulson RJ, et al. *Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity*. Hum Reprod 1997; 12: 835.
8. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. *Mature oocyte cryopreservation: a guideline*. Fertil Steril 2013; 99: 37.
9. Ho JR, et al. *A comparison of live birth rates and perinatal outcomes between cryopreserved oocytes and cryopreserved embryos*. J Assist Reprod Genet 2017; 34: 1.359.
10. Jain JK, Paulson RJ. *Oocyte cryopreservation*. Fertil Steril 2006; 86: 1.037.
11. Kuleshova L, et al. *Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report*. Hum Reprod 1999; 14: 3.077.
12. Cobo A, Diaz C. *Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Fertil Steril 2011; 96: 277.
13. Boldt J, et al. *Human oocyte cryopreservation: 5-year experience with a sodium-depleted slow freezing method*. Reprod Biomed Online 2006; 13: 96.
14. Levi Setti PE, et al. *Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles*. Hum Reprod 2006; 21: 370.
15. Cobo A, et al. *Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes*. Fertil Steril 2014; 102: 1.006.
16. Pickering SJ, et al. *Transient cooling to room temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte*. Fertil Steril 1990; 54: 102.
17. Noyes N, et al. *Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies*. Reprod Biomed Online 2009; 18:769.
18. Porcu E, et al. *Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation*. Mol Cell Endocrinol 2000; 169: 33.
19. Chian RC, et al. *Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes*. Reprod Biomed Online 2008; 16: 608.

# Η χρήση του εμπλουτισμένου με αιμοπετάλια πλάσματος στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Χάρης Χ. Χηνιάδης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Ειδικός στην Αναπαραγωγική Γυναικολογία και Ενδοσκόπηση, Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ  
hiniadis@gmail.com

Η χρήση του εμπλουτισμένου με αιμοπετάλια πλάσματος (Platelet-Rich Plasma - πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια) γίνεται όλο και πιο συχνή ως μη επεμβατική μέθοδος θεραπείας που αφορά ένα ευρύ φάσμα ειδικοτήτων. Από το 1980 χρησιμοποιείται στην ορθοπεδική χειρουργική, την πλαστική, την ουρολογία, την οδοντιατρική και τα τελευταία πέντε χρόνια στη γυναικολογία.

Το αυτόλογο PRP προέρχεται από ολικό αίμα της ασθενούς, το οποίο φυγοκεντρείται για να αφαιρεθούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και πιστεύεται ότι έχει 5-10 φορές μεγαλύτερη πυκνότητα αυξητικών παραγόντων. Φαίνεται ότι αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες βοηθούν στη φυσική επούλωση.

Η θεωρία είναι πως τα αιμοπετάλια, που αποτελούν την πρώτη αντίδραση του σώματος σε ιστική βλάβη, έλκουν βλαστοκύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους επιταχύνουν την επούλωση των ιστών.

Επιχειρούμε μια σύντομη αναδρομή της βιβλιογραφίας που αφορά τη χρήση του PRP στην αναπαραγωγική γυναικολογία και ιδιαίτερα στο ενδομήτριο και τις ωοθήκες.

Τα αιμοπετάλια προέρχονται από διπλή φυγοκέντρηση περιφερικού αίματος προκειμένου να απομονωθούν σε θερμοκρασία 21°C, έτσι ώστε να αποφευχθεί η συγκόλλησή τους. Περίπου 30 ml περιφερικού φλεβικού αίματος αποδίδουν 3-5 ml PRP, το οποίο στη συνέχεια ενίεται στον ιστό που θέλουμε να θεραπεύσουμε.

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι PRP, οι οποίοι διαχωρίζονται ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής και τη συγκέντρωσή τους σε αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα ή αυξητικούς παράγοντες.

## PRP: Σύνθεση ενεργοποίησης και μηχανισμός δράσης

Οι κυριότεροι δραστικοί παράγοντες του PRP είναι: platelet derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor beta (TGF-β), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin like growth

factor (IGF 1 & IGF 2), platelet derived angiogenic factor (PDAF), fibroblast growth factor (FGF), connective tissue growth factor (CTGF), interleukin 8 (IL 8), fibronectin και sphingosine 1-phosphate, με τους 4 πρώτους να παίζουν πιθανότατα τον σημαντικότερο ρόλο. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην απελευθέρωση αυτών των παραγόντων, με τη βοήθεια ουσιών όπως η θρομβίνη, το κολλαγόνο και το κλωριούχο ασβέστιο.

Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, αλλά πιστεύεται ότι οι αυξητικοί παράγοντες επιταχύνουν τη διαδικασία επούλωσης μέσα από τα γνωστά στάδιά της.

## 1. PRP στην πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια

Σε παλαιότερες μελέτες έγινε έγχυση αυξητικών παραγόντων σε ωοθήκες πειραματόζων και φάνηκε ότι ώριμα ωοθυλάκια και ωάρια αναπτύχθηκαν από ωοθηκικά κύτταρα. Σε νεότερες μελέτες έχει βρεθεί πως, όταν τοποθετήθηκε PRP στις ωοθήκες 8 περιεμμηνοπαισιακών γυναικών με μειωμένη ωοθηκική ανταπόκριση, υπήρξε επιτυχής αναζωογόνηση 1-3 μήνες μετά την έγχυση. Ακολούθησε εξωσωματική γονιμοποίηση με φυσική διέγερση και τα ωάρια που παρήχθησαν υποβλήθηκαν σε ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). Τα έμβρυα που προέκυψαν από τη γονιμοποίηση των ωαρίων κρυσσοσυντηρήθηκαν.

Το 2018 έγινε ωοθηκική έγχυση PRP σε 4 εμμηνοπαισιακές ασθενείς και συλλέχθηκαν κατά μέσο όρο 5 ώριμα ωάρια (MII), που απέδωσαν τουλάχιστον 1 βλαστοκύστη σε κάθε γυναίκα.

Το 2019 σε μια νεότερη μελέτη, 3 μήνες μετά την έγχυση του PRP, η τιμή της FSH μειώθηκε κατά 67%, της AMH αυξήθηκε κατά 75% και προέκυψε αυτόματη σύλληψη, που οδήγησε σε επιτυχή γέννησή παιδιού.

Τέλος σε ακόμα μία μελέτη του 2019 από το ίδιο κέντρο, αναφέρεται εγκυμοσύνη έπειτα από έγχυση PRP στις ωοθήκες, η οποία ύστερα από εξωσωματική γονιμοποίηση οδήγησε σε εγκυμοσύνη σε εμμηνοπαισιακή



γυναίκα. Παρότι η εγκυμοσύνη διεκόπη αυτόματα την 5η εβδομάδα της κύησης λόγω αποβολής, θεωρείται η πρώτη αναφορά χρήσης PRP που οδηγεί σε εγκυμοσύνη ενώ έχει εγκατασταθεί η εμμηνόπαυση.

## 2. PRP σε παθολογικό ενδομήτριο

Το ενδομήτριο παίζει έναν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και μπορεί να είναι ανεπαρκές ακόμα και έπειτα από μια επιτυχημένη ωθηκική διέγερση. Το PRP φαίνεται να έχει επιτυχημένη δράση πάνω σε παθολογικά λεπτό ενδομήτριο.

Σε μια μελέτη του Colombo et al. έγινε θεραπεία σε 8 ασθενείς όπου το ενδομήτριο ήταν λεπτότερο από 6 mm και δεν είχε βρεθεί κανένας άλλος παθολογικός παράγοντας σε καλλιέργεια ή υστεροσκόπηση. Μετά τη θεραπεία, το ενδομήτριο είχε φυσιολογικό πάχος σε 7 ασθενείς και 6 από αυτές είχαν θετικό τεστ κύησης. Αντίστοιχα ο Zadehmodarres et al. σε μια πιλοτική μελέτη περιέλαβε 10 ασθενείς, οι οποίες είχαν ματαιώσει τις εμβρυομεταφορές λόγω ανεπαρκούς ενδομητρίου (<7 mm). 48 ώρες μετά την θεραπεία με PRP, το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε και ξεπέρασε τα 7 mm μετά τη δεύτερη έγχυση. Πέντε ασθενείς έμειναν έγκυες (50%) και στις τέσσερις από αυτές η εγκυμοσύνη εξελίχθηκε φυσιολογικά.

Επίσης, το 2018 ο Wang με ενδομήτρια έγχυση PRP σε 20 ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο πέτυχε 60% ποσοστό κλινικής κύησης (CPR - Clinical Pregnancy Rate). Τέλος, ο Kim σε 22 ασθενείς με παθολογικά λεπτό ενδομήτριο και έπειτα από έγχυση PRP 2-3 φορές ξεκινώντας από τη 10η ημέρα μετά την έμμηνο ρύση πέτυχε 30% CPR.

## 3. PRP σε επανειλημμένες αποτυχίες εμφύτευσης

Ως επανειλημμένη αποτυχία εμφύτευσης (Repeated Implantation Failure - RIF) ορίζεται η αδυναμία να εμφυτευθεί το έμβρυο έπειτα από συνεχόμενες εμβρυομεταφορές στη διάρκεια κύκλου εξωσωματικής. Αρκετοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της εμφύτευσης, όπως η ποιότητα του εμβρύου, η δεκτικότητα του ενδομητρίου και ανοσιακοί παράγοντες.

Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του προβλήματος, όπως η υστεροσκόπηση, η βλάβη

του ενδομητρίου (endometrial scratching) και ανοσοθεραπείες. Υπάρχουν αρκετές πρόσφατες μελέτες που υποστηρίζουν πως η θεραπεία με PRP οδηγεί στην αύξηση της δεκτικότητας του ενδομητρίου.

Ο Nazari et al. σε 20 ασθενείς με ιστορικό επανειλημμένων αποτυχιών εμφύτευσης πέτυχε 90% ποσοστό κύησης. Εξ αυτών, οι 16 εξελίσσονταν ομαλά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε μια νεότερη μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό, 123 ασθενών, οι οποίες είχαν δύο ή περισσότερες προσπάθειες αποτυχημένης εμφύτευσης, χορηγήθηκαν είτε PRP είτε αυξητικοί παράγοντες (GSCF). Το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό και έδειξε ποσοστό εγκυμοσύνης 40,3% των ασθενών με έγχυση PRP έναντι 21% αυτών με GSCF.

Τέλος, σε ακόμα μία μελέτη των Pantos et al. του 2019, επετεύχθη γέννηση υγιούς παιδιού σε ασθενή με χρόνια ενδομητρίτιδα και ιστορικό πολλαπλών αποβολών έπειτα από έγχυση PRP.

## Συμπέρασμα

Η χρήση του PRP είναι μια πρωτοποριακή, οικονομική, απλή, εύκολη και αποτελεσματική θεραπεία για πολλές παθήσεις που αφορούν την ιατρική και σε ένα μεγάλο εύρος ειδικοτήτων. Όσον αφορά την εξωσωματική γονιμοποίηση και την αναπαραγωγική γυναικολογία, τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες και έχουν παρουσιαστεί περιστατικά, όπου η χρήση του PRP φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα.

Ειδικά όσον αφορά το λεπτό ή παθολογικό ενδομήτριο, οι μελέτες μέχρι στιγμής έχουν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σχετικά με την πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια και εμμηνόπαυση, τόσο οι μελέτες όσο και οι αριθμοί των ασθενών που συμμετέχουν σε αυτές είναι περιορισμένοι. Επίσης, χρειάζονται ανάλογες μελέτες και από άλλα κέντρα για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Είναι προφανές ότι χρειάζονται περισσότερες τυχαίοι μελέτες για να αποδειχθεί και στατιστικά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης του PRP στην εξωσωματική γονιμοποίηση, παρότι μέχρι στιγμής φαίνεται ότι δεν υπάρχουν επιπλοκές (φλεγμονή, αιμορραγία, βλάβη ιστών) από τη χρήση του.

## Abstract

Hiniadis H. Use of platelet rich plasma in assisted reproduction techniques. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 696-698

The use of PRP (Platelet Rich Plasma) is common in a great variety of medical treatments including orthopedics and dermatology. The application of this method in infertility treatment includes injection to uterus and ovaries in order to improve endometrial thickness and ovarian function. In the present article we review recent literature in order to obtain an updated view in both aspects of this application in IVF. Although no large studies are available to ensure the statistically robust data that evidence-based medicine requires, there are results which may assist us in having a justified opinion. It appears that endometrial application is easy, cost effective and with promising results. As it concerns application for premature ovarian insufficiency, further studies are needed to ensure that the use of PRP is evidence-based.

## Βιβλιογραφία

1. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy: future or trend? *Arthritis Res Ther*. 2012; 14: 219. [PMC free article] [PubMed].
2. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, et al. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13: 1.163-1.172. [PubMed].
3. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013; 4: 67. [PMC free article] [PubMed].
4. Anitua E, Sanchez M, Orive G. The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011; 20: e23-e24. [PubMed].
5. Jo CH, Roh YH, Kim JE, et al. Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *J Oral Implantol*. 2013; 39: 525-532. [PubMed].
6. International Cellular Medicine Society. Platelet Rich plasma (PRP) guidelines. [Internet] Las Vegas: International Cellular Medicine Society; 2011 [cited 2018 Jun 18]. Available from: <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines/guidelines>.
7. Pantos K, Nitsos N, Kokkali G, et al. Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet-rich plasma treatment; Proceedings of the 32nd Annual Meeting of ESHRE; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland
8. Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Sep;34:756-760.
9. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. A Case Series on Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder Patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2019; 84: 99-106.
10. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment Enables Pregnancy for a Woman in Premature Menopause. *J Clin Med*. 2019 Jan; 8: 1.
11. Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016; 32: 474-489. [PubMed].
12. Colombo GV, Fanton V, Sosa D, et al. Use of platelet rich plasma in human infertility. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017; 31 (2 Suppl. 2): 179-182. [PubMed].
13. Wang X, Liu L, Mou S, et al. Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium. *J Cell Biochem*. 2018.
14. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo*. 2019; 33: 515-521. doi: 10.21873/invivo.11504.
15. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2018; 45: 67-74.
16. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, et al. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Asist Reprod*. 2017; 21: 54-56.
17. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: a pilot study. *Int J Reprnd Biomed (Yard)* 2016; 14: 625-628..

## Freeze All: Η σύγχρονη πλευρά της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Γεώργιος Παρτσινέβελος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος MD, PhD, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, εξειδικευθείς στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή & Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Επιστ. Συνεργάτης Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ partsiobgyn@yahoo.com

Η ιστορία της εξωσωματικής γονιμοποίησης μετρά ήδη τέσσερις δεκαετίες από την πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια το 1978, που κατέληξε στη γέννηση του πρώτου «παιδιού του σωλήνα». Η προσπάθεια αυτή πραγματοποιήθηκε σε φυσικό κύκλο, δηλαδή χωρίς φαρμακευτική ωθητική διέγερση. Κατά την ωληψία ελήφθη το ένα και μοναδικό ωάριο που προοριζόταν για ωορρηξία, και αφού γονιμοποιήθηκε με το σπέρμα του συντρόφου, το έμβρυο που προέκυψε μεταφέρθηκε στη μήτρα, επιτυγχάνοντας την κύηση και τη γέννηση του πρώτου παιδιού με εξωσωματική γονιμοποίηση. Στα χρόνια που ακολούθησαν, η εξωσωματική γονιμοποίηση γνώρισε τεράστια άνθηση, με τεχνολογικές εξελίξεις και καινοτόμες πρακτικές, που συνέβαλαν στο να τεκνοποιήσουν ζευγάρια τα οποία λίγα χρόνια νωρίτερα θα έμεναν άτεκνα. Βασικό άξονα σήμερα αποτελεί η φαρμακευτική ωθητική διέγερση, με στόχο τη λήψη ικανού αριθμού ωαρίων και κατά συνέπεια τη δημιουργία ικανού αριθμού εμβρύων, τα οποία θα αυξήσουν την πιθανότητα επίτευξης κύησης.

### Κρυοσυντήρηση Εμβρύων και Freeze All

Μία από τις πρακτικές που κερδίζει συνεχώς έδαφος, είναι η τεχνική της κρυοσυντήρησης όλων των εμβρύων που

θα προκύψουν κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση και η μεταφορά τους στην ενδομητρική κοιλότητα έπειτα από απόψυξη σε επόμενο κύκλο. Πρόκειται για την πρακτική Freeze All, η οποία τα τελευταία χρόνια τείνει να γίνει η πρώτη επιλογή σε πολλά Κέντρα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Ιστορικά, η πρώτη γέννηση παιδιού από κρυοσυντηρημένο έμβρυο επιτεύχθηκε το 1984. Έκτοτε, οι τεχνικές της κρυοσυντήρησης έχουν εξελιχθεί περνώντας από τη βραδεία τεχνική (slow freezing) στην υαλοποίηση (vitrification), η οποία εξασφαλίζει την ανάκτηση σχεδόν όλων των εμβρύων μετά την απόψυξη. Η πρώτη γέννηση παιδιού από κρυοσυντηρημένο έμβρυο με τη μέθοδο της υαλοποίησης επιτεύχθηκε το 1990.

### Επιπτώσεις της φαρμακευτικής ωθητικής διέγερσης

Η λογική, πίσω από τη σύγχρονη αυτή πρακτική είναι ότι η φαρμακευτική διέγερση των ωθηκών με στόχο την πολλαπλή ωοθυλακική ανάπτυξη, οδηγεί σε αύξηση των ορμονών, των ιοτρογόνων και της προγεστερόνης. Η αύξηση αυτή σε ένα σημαντικό ποσοστό κύκλων θα έχει ως αποτέλεσμα την επιταχυνόμενη και ασύγχρονη ανάπτυξη του ενδομητρίου και αυτό με τη σειρά του την πιθανή α-

#### Συνομογραφίες και Ξένοι όροι

Freeze All:	Κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά σε επόμενο κύκλο
OHSS:	Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωθηκών
uNK-cells:	Μητρικά κύτταρα φυσικοί φονείς (uterine Natural Killer cells)
ART:	Μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology)
VEGF:	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor)
LIF:	Ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας (Leukemia Inhibiting Factor)
RCT:	Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (Randomized Control Trial)
Cumulative live birth rate:	Συσσωρευτικό ποσοστό κύησης
Slow freezing:	Βραδεία κατάψυξη
Vitrification:	Υαλοποίηση (ταχεία κατάψυξη)

πώλεια του παραθύρου εμφύτευσης. Βιβλιογραφικά έχει δειχθεί ότι, αν αυτός ο ασυγχρονισμός ξεπερνά τις 3 μέρες, η εμφύτευση -και άρα η κύηση- είναι καταδικασμένη να αποτύχει.

Επιπλέον, η φαρμακευτική ωθητική διέγερση σε μοριακό επίπεδο τροποποιεί τη γονιδιακή έκφραση στο ενδομήτριο, ενώ προκαλεί ανοσολογικές αλλαγές με μείωση των μητρικών κυττάρων φυσικών φονέων (uNK-cells), που εκκρίνουν παράγοντες που σχετίζονται με την εμφύτευση, μεταξύ των οποίων προεξάρχουν οι αγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), οι κυτταροκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο LIF (Leukemia Inhibiting Factor).

Ακόμα, η φαρμακευτική ωθητική διέγερση συνδέεται με επιγενετικές επιδράσεις, με το ανεπαρκές ενδομητρικό περιβάλλον να οδηγεί σε απώλεια της εκλεκτικής μεθυλίωσης γονιδίων αποτύπωσης, η οποία δύναται να έχει επιδράσεις στην πλακουντοποίηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Επιδημιολογικά, η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει συσχετιστεί με αύξηση στην επίπτωση των περιγεννητικών επιπλοκών, όπως η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών, η προωρότητα, η αιμορραγία στην κύηση, η αποκόλληση του πλακούντα και ο προδρομικός πλακούντας. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 2010 στις ΗΠΑ το 1,5% των γεννήσεων προέρχονταν από τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ το 5,6% των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών και το 4,4% των πρόωρων νεογνών προέρχονταν από τις μεθόδους αυτές! Η εφαρμογή της πρακτικής Freeze All φαίνεται πως ελαττώνει την εμφάνιση των περιγεννητικών επιπλοκών συγκριτικά με την άμεση εμβρυομεταφορά.

### Ενδείξεις Freeze All

Μεγάλη ώθηση στην πρακτική Freeze All έδωσε η πρόοδος των μεθόδων κρυοσυντήρησης με την υλοποίηση να ελαχιστοποιεί τις απώλειες εμβρύων μετά την απόψυξη. Αν και η αρχική ένδειξη ήταν η μείωση του κινδύνου εκδήλωσης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθητικών (OHSS), σύντομα στις ενδείξεις προστέθηκαν η διατήρηση της γονιμότητας, κυρίως σε ογκολογικές ασθενείς, η συλλογή εμβρύων σε πτωχές απαντήσεις για τη διενέργεια μίας εμβρυομεταφοράς δύο, τριών ή και τεσσάρων εμβρύων αναλόγως της ηλικίας της ασθενούς στο εγγύς ή απόπειρο μέλλον, η βιοψία εμβρύων για προεμφυτευτικό έλεγχο με κρυοσυντήρησή τους αναμένοντας το αποτέλεσμα για εμβρυομεταφορά σε επόμενο κύκλο και αύξηση της

προγεστερόνης, που οδηγεί σε ένα πιθανά δυσμενές ενδομητρικό περιβάλλον. Η σύνδεση δε της τεχνικής Freeze All με τη μείωση των περιγεννητικών επιπλοκών αποτέλεσε ακόμη έναν λόγο για τη στήριξή της στην καθημερινή κλινική πράξη.

### Βιβλιογραφική τεκμηρίωση

Η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) για την αποτελεσματικότητα της πρακτικής Freeze All δημοσιεύθηκε το 1999 από τους Ferraretti και συνεργάτες και αφορούσε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του OHSS. Όπως αναμενόταν, η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τη μείωση του κινδύνου με την εφαρμογή της. Η πρώτη μετασύνθεση RCT μελετών που πραγματοποιήθηκαν την τεχνική Freeze All δημοσιεύθηκε το 2013 από τους Roque και συνεργάτες, συμπεριέλαβε 3 RCT μελέτες (μία με φυσιολογικές απαντήσεις και δύο με υπεραπαντήσεις στη φαρμακευτική ωθητική διέγερση) και 633 συνολικά γυναίκες. Η μετασύνθεση αυτή βρήκε αύξηση 31% της κλινικής και 32% της συνεχιζόμενης κύησης με την εφαρμογή της τεχνικής. Ωστόσο, η 1 RCT μελέτη με υπεραπαντήσεις αποσύρθηκε από τη βιβλιογραφία μετά τη δημοσίευση της μετασύνθεσης και οι ερευνητές έκαναν μια νέα προσέγγιση με τις εναπομείνουσες 2 RCT μελέτες και 259 γυναίκες, βρίσκοντας αύξηση 28% μόνο της κλινικής κύησης.

Έκτοτε έχουν ακολουθήσει τρεις μετασυνθέσεις (RCT) μελετών στο θέμα αυτό. Το 2017, οι Wong και συνεργάτες, εργαζόμενοι για την Cochrane Collaboration, συμπεριέλαβαν 4 RCT με 1.892 γυναίκες και κατέληξαν ότι η τεχνική Freeze All δεν αυξάνει το συνολικό ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού, ούτε την κλινική ή συνεχιζόμενη κύηση. Βρήκαν όμως μείωση 76% του OHSS και μείωση 33% της αποβολής. Το 2018, οι Zhang και συνεργάτες συμπεριέλαβαν 7 RCT με 2.220 γυναίκες και βρήκαν αύξηση 18% της γέννησης ζώντος νεογνού, 10% της κλινικής κύησης και μείωση 38% της αποβολής και 78% του OHSS. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η τεχνική Freeze All είναι πιο αποτελεσματική και πιο ασφαλής συγκριτικά με την εμβρυομεταφορά στον ίδιο κύκλο. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση το τρέχον έτος από τους Bosdou και συνεργάτες, συμπεριέλαβε 8 RCT μελέτες με 5.265 γυναίκες και προσέγγισε το θέμα χωριστά για τις υπεραπαντήσεις και τις φυσιολογικές απαντήσεις. Συμπεριέλαβε τις 5 από τις 7 RCT μελέτες, που ανέλυσαν προηγουμένως οι Zhang και συνεργάτες, καθώς οι άλλες 2 κρίθηκαν ακατάλληλες λόγω μεθοδο-

λογικών σφαλμάτων. Επιπλέον, συμπεριέλαβε 3 νέες RCT μελέτες δημοσιευμένες το 2018. Στις υπεραπαντήτριες βρέθηκε σαφές όφελος από την εφαρμογή της τεχνικής Freeze All με αύξηση 18% της γέννησης ζώντος νεογνού και μείωση 81% του OHSS και 31% της αποβολής. Στις φυσιολογικές απαντήτριες βρέθηκε όφελος μονάχα στο OHSS που μειώθηκε κατά 61%. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τεχνική Freeze All θα πρέπει να προτιμάται στις υπεραπαντήτριες, καθώς βελτιώνει τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στις φυσιολογικές απαντήτριες θα μπορούσε να εφαρμόζεται στο πλαίσιο του προγραμματισμού του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης σε ό,τι αφορά τόσο το κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όσο και την ασθενή, καθώς δεν περιορίζει το ποσοστό επιτυχίας.

Ωστόσο, για να αποδειχθεί ότι δύναται να επιλέγεται για όλες τις γυναίκες, θα πρέπει προηγουμένως να ξεκαθαριστεί η ασφάλειά της σε ό,τι αφορά τα περιγεννητικά συμβλήματα, καθώς νεότερα δεδομένα έχουν αρχίσει να την αμφισβητούν. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 26 τυχαιοποιημένων μελετών και μελετών παρατήρησης δημοσιευμένη το 2018 από τους Maheshwari και συνεργάτες βρήκε

μείωση 39% των μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, 10% του πρόωρου τοκετού και 28% των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, αλλά και αύξηση 54% των μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών, 85% των μεγάλου βάρους γέννησης νεογνών και 29% της υπερτασικής νόσου κύησης. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 1.508 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, που δημοσιεύθηκε σχεδόν ταυτόχρονα, βρήκε αύξηση 44% των μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών στις μονήρεις και αύξηση 431% της προεκλαμψίας στις δίδυμες κύσεις. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες αυτές είναι μελέτες παρατήρησης και δεν έλαβαν υπόψη τη μέθοδο κρυοσυντήρησης, το στάδιο των εμβρύων που μεταφέρθηκαν και κυρίως το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε κατά την προετοιμασία του ενδομητρίου για την εμβρυομεταφορά. Αξίζει να αναφερθεί ότι θεωρητικά, αλλά και πρακτικά, η προετοιμασία του ενδομητρίου σε φυσικό κύκλο δεν φαίνεται να συνδέεται με περιγεννητικές επιπλοκές, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και οι υπερτασικές διαταραχές-προεκλαμψία, όπως η προετοιμασία σε τεχνητό κύκλο. Η δε εμβρυομεταφορά δύναται να διενεργηθεί στον επόμενο κιόλας κύκλο, χωρίς να περιορίζεται η αποτελεσματικότητα.

### Abstract

Partsinevelos G. Freeze All: The current trend in assisted reproductive technology. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 699-702

«Freeze all» strategy in assisted reproductive technology (ART), refers to the segmentation of ovarian stimulation using a GnRH-antagonist protocol, triggering of ovulation with a GnRH-agonist and elective cryopreservation of the entire cohort of embryos by vitrification in order to thaw and transfer them in a subsequent natural or artificial cycle. Unambiguously, this strategy has been recently boosted by the gradual replacement of slow freezing technique by vitrification, which ensures the survival of nearly all the embryos following the thaw process. The rationale behind this practice, is that the peri-implantation environment following superovulation may be inferior compared to endometrial preparation through a natural or artificial cycle for frozen embryo transfer. It is well known that pharmaceutical ovarian stimulation often leads to supraphysiologic estradiol and progesterone levels, which in turn results in endometrial-embryo development asynchronization as well as abnormal endometrial angiogenesis. Furthermore, alterations in endometrial gene expression and immunology are frequently expected. All these findings show towards reduced implantation and abnormal placentation in case that implantation succeeds. In fact, most perinatal outcomes associated with ART, such as small for gestational age, preterm delivery and low birth weight appear to be improved after frozen embryo transfer, whereas there are some concerns for some others, such as the large for gestational age, high birth weight and hypertensive disorders of pregnancy, which seem to be increased. However, progressively increasing popularity of Freeze All technique among clinicians and patients, has been mainly attributed to the higher cumulative pregnancy and live birth rates associated with this practice, dislodging the reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), which historically used to be the principal indication for Freeze All in the past.

## Βιβλιογραφία

1. Roque M, Lattes K, Serra S, et al. *Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2013; 99: 156-162.
2. Weinerman R, Mainigi M. *Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale*. Fertil Steril. 2014; 102: 10-18.
3. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. *Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer*. Fertil Steril. 2014; 102: 3-9.
4. Roque M, Valle M, Guimarães F, et al. *Cost-Effectiveness of the Freeze-All Policy*. JBRA Assist Reprod. 2015;19: 125-130.
5. Cedars MI. *Fresh versus frozen: initial transfer or cumulative cycle results: how do we interpret results and design studies?* Fertil Steril. 2016; 106: 251-256.
6. Bhattacharya S. *Maternal and perinatal outcomes after fresh versus frozen embryo transfer-what is the risk-benefit ratio?* Fertil Steril. 2016; 106: 241-243.
7. Dieamant FC, Petersen CG, Mauri AL, et al. *Fresh embryos versus freeze-all embryos - transfer strategies: Nuances of a meta-analysis*. JBRA Assist Reprod. 2017; 21: 260-272.
8. Roque M, Valle M, Kostolias A, et al. *Freeze-all cycle in reproductive medicine: current perspectives*. JBRA Assist Reprod. 2017; 21: 49-53.
9. Wong KM, van Wely M, Mol F, et al. *Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 3: CD011184.
10. Roque M, Valle M, Sampaio M, et al. *Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis*. JBRA Assist Reprod. 2018; 22: 253-260.
11. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, et al. *Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer?* Hum Reprod Update. 2018; 24: 35-58.
12. Zhu Q, Chen Q, Wang L, et al. *Live birth rates in the first complete IVF cycle among 20 687 women using a freeze-all strategy*. Hum Reprod. 2018; 33: 924-929.
13. Zhang W, Xiao X, Zhang J, et al. *Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Gynecol Obstet. 2018; 298: 259-272.
14. Le KD, Vuong LN, Ho TM, et al. *A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women*. Hum Reprod. 2018; 33: 1.907-1.914.
15. Zhang B, Wei D, Legro RS, et al. *Obstetric complications after frozen versus fresh embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized trial*. Fertil Steril. 2018; 109: 324-329.
16. Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, et al. *Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis*. Hum Reprod. 2019; 34: 491-505.
17. Roque M, Nuto Nobrega B, Valle M, et al. *Freeze-all strategy in IVF/ICSI cycles: an update on clinical utility*. Panminerva Med. 2019; 61: 52-57.

## Ο διάλογος εμβρύου - ενδομητρίου κλειδί της επιτυχίας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Παναγιώτης Καραντζής

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, εξειδικευμένος στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή,  
Συνεργάτης Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ  
panoskar@otenet.gr

Ο προβληματισμός που υπάρχει στον ιατρό της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και στο ζευγάρι που βιώνει επανειλημμένες αποτυχίες στην προσπάθεια να αποκτήσει παιδί, είναι μεγάλος. Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι σημαντικό ρόλο στην επιτυχία ή την αποτυχία μιας προσπάθειας εξωσωματικής είναι η δεκτικότητα του ενδομητρίου, αλλά και η ποιότητα του ίδιου του εμβρύου.

Κατά την εμφύτευση του εμβρύου λαμβάνει χώρα μια διαδικασία που ονομάζεται «ενεργός ανοχή», δηλαδή το έμβρυο αναγνωρίζεται αρχικά ως εισβολέας, αλλά ακολούθως επισυμβαίνει η «αγνόσή» του. Στη διαδικασία αυτή υπεισέρχονται συγκεκριμένοι πρωταγωνιστές όπως:

1. Μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα) που «παρουσιάζουν» το έμβρυο στα Τ-λεμφοκύτταρα.
2. Κυτταροκίνες που επάγουν τη δράση προσκολλητικών μορίων.
3. Τ-Λεμφοκύτταρα που παράγουν κυτταροκίνες.
4. Β-λεμφοκύτταρα που παράγουν αντισώματα.
5. Το ίδιο το έμβρυο.

Ο διάλογος μεταξύ εμβρύου - ενδομητρίου είναι στην ουσία μια ανταλλαγή σημάτων με αγγελιοφόρους τις κυτταροκίνες, που χωρίζονται σε 4 κατηγορίες.

1. Ιντερλευκίνες.
2. Ιντερφερόνη-γ.
3. TNF- $\alpha$ .
4. Αυξητικούς παράγοντες.

Η εμφύτευση, λοιπόν, του εμβρύου εξαρτάται από το εάν στον διάλογο αυτό υπερισχύσει η «καλή» ανοσοαπόκριση έναντι της «κακής».

Στην καλή ανοσοαπόκριση συμμετέχουν οι «καλές» κυτταροκίνες όπως:

1. Ιντερλευκίνες 1-4-6-10.
2. LIF (leukemia Inhibitor factor).
3. Προσκολλητικά μόρια.
4. T-reg λεμφοκύτταρα.

5. Προσταγλανδίνες.

Στην «κακή» ανοσοαπόκριση συμμετέχουν:

1. Ευαισθητοποιημένα μακροφάγα κύτταρα, ενεργά βακτήρια και ιοί.
2. «Κακές» κυτταροκίνες: ιντερλευκίνες 2-12.
3. TNF- $\alpha$ .
4. Interferon- $\gamma$ .
5. Ευαισθητοποιημένα NK κύτταρα.

Η καλή δεκτικότητα του ενδομητρίου προϋποθέτει:

1. Ενδομήτριο ελεύθερο από ενεργά βακτήρια και ιούς.
2. Ήρεμα μακροφάγα.
3. Καλή ανοσοαπόκριση (καλές κυτταροκίνες).
4. Ήρεμα NK κύτταρα (CD56+/CD16-).

Η καλή ανοσοαπόκριση που αναφέραμε παραπάνω, διεγείρει τα Τ-λεμφοκύτταρα να παράγουν προστατευτικά αντισώματα για το ίδιο το έμβρυο και ταυτόχρονα αποτρέπει την ενεργοποίηση των NK κυττάρων του ίδιου του ενδομητρίου, που ονομάζονται Un-NK.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για τον LIF (Leukemia Inhibitor Factor), ο οποίος είναι σημαντικός βιοδείκτης για το ενδομήτριο, ανήκει στην ομάδα της ιντερλευκίνης-6 και επάγεται από την Ε2 οιστραδιόλη και αυτός με τη σειρά του επάγει την παραγωγή προσκολλητικών μορίων όπως:

1. Γλυκοδελίνη-Α (δημιουργία πινοποδίων στο ενδομήτριο).
2. Ιντεγκρίνη - φιμπρονεκτίνη.
3. Λεπτίνη.

Η διαδικασία αναγνώρισης του εμβρύου ξεκινά στην ωχρινική φάση του κύκλου, όπου ξεκινά και η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου με την εισβολή της βλαστοκύστης σε αυτό. Εκεί ο τροφωβλαστικός ιστός του εμβρύου δημιουργεί προσεκβολές στον φθαρτό, τα σπειροειδή αγγεία του φθαρτού μετατρέπονται σε αγγεία χαμηλής αντίστασης υπό τη δράση αγγειοκινητικών παραγόντων όπως:

1. VGF (Vessels Growth Factor).
2. TGF (Transformation Growth Factor).

3. IGF (Insulin Growth Factor).

4. FGF (Fibroblast Growth Factor).

Επίσης, στη διαδικασία φθαρτοποίησης του ενδομητρίου η ιντεγκρίνη (προσκολλητικό μόριο), οι προσταγλανδίνες, καθώς και η απελευθέρωση NO αυξάνουν τη διαπερατότητα των αγγείων του φθαρτού και αποτρέπουν τη δράση της κακής ανοσοαπόκρισης και την ενεργοποίηση NK κυττάρων.

Μέχρι τώρα περιγράψαμε τους μηχανισμούς και τις ισορροπίες που λαμβάνουν χώρα στο ενδομήτριο και μπορούν να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό θετικά ή αρνητικά την εμφύτευση του εμβρύου. Ο άλλος μεγάλος πρωταγωνιστής είναι το ίδιο το έμβρυο. Το έμβρυο χαρακτηρίζεται από μία μοναδική ταυτότητα που βασίζεται στο σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA. Το σύστημα αυτό έχει 3 κλάσεις:

- ▶ Κλάση 1: Αποτελείται από 6 γράμματα, A-B-C-E-F-G.
- ▶ Κλάση 2: Αποτελείται από τις περιοχές DP-DQ-DR.
- ▶ Κλάση 3: Κλάσματα του συμπληρώματος.

Η ταυτότητα του εμβρύου ορίζεται από 6 γράμματα και 12 αριθμούς, δηλαδή σε κάθε από τα παραπάνω γράμματα αντιστοιχούν 2 αριθμοί, που αντιστοιχούν ένας στον πατέρα και ένας στη μητέρα. Η σημαντικότερη περιοχή στην Κλάση 1 είναι η G περιοχή, που είναι πατρικής προέλευσης, και η σημαντικότερη περιοχή στην Κλάση 2 είναι η DQ περιοχή. Η περιοχή της κυταροβλάστης και της συγκιτιοτροφοβλάστης προς την περιοχή του ίδιου του εμβρύου δεν έχουν αντιγόνα HLA, η πλευρά όμως προς τον φθαρτό έχει. Η Κλάση 1 ενεργοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα, που με τη σειρά τους επάγουν κυταροκίνες. Η Κλάση 2 ενεργοποιεί τα B-λεμφοκύτταρα που με τη σειρά τους παράγουν προστατευτικά αντισώματα προς το έμβρυο. Το HLA-G θα πρέπει να έχει σημαντική ετερογένεια από αυτό της μητέρας, ώστε να επάγεται η «καλή» ανοσοαπόκριση από το ενδομήτριο. Ο ρόλος του HLA-G χάνεται μετά τη 12η εβδομάδα κύησης. Ομόζυγα αντιγόνα HLA στους γονείς δημιουργούν μητρική υποαπόκριση προς τα πατρικά αντιγόνα, που έχει ως συνέπεια αποτυχημένη ανοσοπροστατευτική απόκριση προς το έμβρυο. Ομοζυγωτία στην DQ περιοχή μετατρέπει το έμβρυο σε θνησιγενές.

### Έλεγχος δεκτικότητας του ενδομητρίου

Ποιοι τρόποι υπάρχουν για να διερευνήσουμε τη δεκτικότητα του ενδομητρίου; Με ripelle βιοψία του ενδομητρίου μεταξύ 21ης-26ης ημέρας του κύκλου

1. Έλεγχος για παθολογικά βακτήρια και ιούς.

2. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι πιο ασφαλή αποτελέσματα για την ύπαρξη χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι η διερεύνηση του ενδομητρίου μικροβιώματος και πιο συγκεκριμένα η παρουσία ή μη λακτοβάκιλλων (η χαμηλή τους συγκέντρωση επηρεάζει αρνητικά τη δεκτικότητα του ενδομητρίου).

3. Μέτρηση NK κυττάρων CD56 στο ενδομήτριο (πιο ασφαλές αποτέλεσμα) ή στο περιφερικό αίμα (φτ <12%). Μέτρηση δείκτη φονικότητας NK κυττάρων CD69/CD94 (φτ <15%).

4. Μέτρηση καλής/κακής ανοσοαπόκρισης TH1/TH2.

5. Ποσοτικός και ποιοτικός προσδιορισμός του LIF.

6. Ποσοτικός και ποιοτικός προσδιορισμός του ογκογονιδίου p53.

7. Προσδιορισμός του DQ γονέων.

8. Έλεγχος θρομβοφιλίας.

### Οι θεραπευτικές επιλογές

Τι θεραπευτικές επιλογές υπάρχουν;

1. Στη χρόνια ενδομητρίτιδα χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών ή αντιικών για διάστημα 1-3 μήνες.

2. Υστεροσκοπηση και γραμμοειδή απολέπιση δημιουργεί άσπτη φλεγμονή, η οποία με τη σειρά της δημιουργεί τις συνθήκες οξειδωτικού stress με την έκκλιση CRH και NO. Οι συνθήκες αυτές προετοιμάζουν το ενδομήτριο για καλύτερη ανοσοαπόκριση ως προς το έμβρυο.

3. Η ενδομήτρια χρήση των PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) βασίζεται στην ίδια φιλοσοφία της άσπτης φλεγμονής, του οξειδωτικού stress και τη δράση της CRH και της HCG. Τα παραπάνω επάγουν όπως αναφέραμε την καλή ανοσοαπόκριση και φθαρτοποίηση του ενδομητρίου. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα, καθώς και ο αριθμός των περιστατικών. Τα αποτελέσματα, όμως, είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Συγκεκριμένα CPR και IR να είναι υπερδιπλάσια των ομάδων ελέγχου που αποτελούνταν από τα περιστατικά με RIF (Recurrent Implantation Failures) που δεν έλαβαν τη θεραπεία αυτή.

4. Η ενδομήτρια χρήση PRP (Plasma Reach Platelets) επάγει την έκκλιση αυξητικών παραγόντων και προσκολλητικών μορίων. Και εδώ οι μελέτες είναι περιορισμένες σε αριθμό περιστατικών και οι περισσότερες προέρχονται από τη Μέση Ανατολή και την Ασία.

5. Η ενδομήτρια χρήση των βλαστικών κυττάρων βοηθά



στην αναγέννηση της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου. Συνιστάται στις περιπτώσεις συνδρόμου Asherman.

6. Έλεγχος της γενετικής βάσης των γονέων και συγκεκριμένα 4.900 γονιδίων που σχετίζονται με τη γονιμότητα (EXOME sequencing)

Παρουσιάσαμε με ανάγλυφο τρόπο τι ακριβώς συμβαίνει στον χώρο του ενδομητρίου όταν αυτό έρχεται σε επαφή με ένα έμβρυο, το οποίο δυνητικά προσπαθεί να εμφυ-

τευθεί. Παρουσιάσαμε τους παράγοντες που επηρεάζουν είτε θετικά είτε αρνητικά τη διαδικασία εμφύτευσης από την πλευρά του ενδομητρίου, αλλά και του ίδιου του εμβρύου. Τέλος, παρουσιάσαμε τις επιλογές θεραπείας και βελτίωσης, πολλές από αυτές πρωτοπόρες, που μπορούν να μεταβάλλουν και να βελτιώσουν τις συνθήκες στο μικροπεριβάλλον αυτό, οδηγώντας τελικά σε θετική έκβαση την προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης, που δεν είναι άλλο από τη γέννηση ενός υγιούς μωρού.

### Abstract

Karantzis P. The «interactive dialog» between the embryo and the endometrium. *Iatrika Analekta*, 2019; 14: 703-705

Prior to embryos implantation in the endometrium there is a series of interactions taking place between substances and molecules some in a positive and others in a negative way, forming a delicate balance in this particular environment. Factors that favor the implantation of the embryo are cytokines like Interleukins 1-4-6-10, LIF, Prostaglandins, and adhesive molecules. Factors that deter implantation are, interleukins 2-12, TNF $\alpha$ , Interferon- $\gamma$  and active bacteria and viruses. From the other hand the embryo itself has a particular identity deriving from the HLA autoimmune system of both parents. A genetic mismatch in the DQ gene region could be lethal for the surviving of the embryo. It is important in cases of recurrent implantation failures to detect the presence of such negative factors that in fact impair the implantation of the embryo and if so to treat accordingly the patient in order to change the endometrium from a hostile to a «friendly» one and subsequently improve the receptivity in order to achieve a well on going pregnancy. The current years there are some promising schemes of treatment such the use of long-term antibiotics to treat chronic endometritis, the endometrial scratching but also more recently the intrauterine use of Peripheral Blood Mononuclear Cells or even stem cells. Controversial therapies are considered, the use of intralipids or the multipotent - $\gamma$  globulin. This problem is that the current data is limited and most of the studies are not based in RST, making the results exposed to potential bias. Therefor more studies are needed.

### Βιβλιογραφία

1. Wang H, Dey SK. *Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models*. Nat. Rev. Genet 2006; 7: 185-199.
2. Makrigianakis A, Minas V. *Mechanisms of implantation*. Reprod Biomed Online 2007; 14: 102-109.
3. Diedrich K., Fauser BC, et al. *The role of endometrium and embryo in human implantation*. Hum. Reprod. Update, 2007; 13: 365-377.
4. Nardo LG, Li TC, Edwards RG. *Introduction: human embryo implantation failure and recurrent miscarriage: basic science and clinical practice*. Reprod Biomed Online 2006; 13: 11-12.

## Η υπογεννητικότητα ως μέρος της δημογραφικής κατάστασης της Ελλάδας.

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
iapostolakis@hygeia.gr

Τα γεωγραφικά όρια της Ελλάδας διαμορφώθηκαν, ως έχουν σήμερα, το 1947 με την παραχώρηση της Δωδεκανήσου από την Ιταλία. Είχαν προηγηθεί κατά τον 20ό αιώνα οι ενώσεις ή προσαρτήσεις της Κρήτης με τη Γαύδο, της Δυτικής Θράκης, της Ηπείρου, της Μακεδονίας και των Νήσων του Ανατολικού Αιγαίου. Κατά τον 19ο αιώνα είχαν προσαρτηθεί η Θεσσαλία με την Άρτα και τα Ιόνια. Παρέμειναν εκτός του εθνικού κορμού περιοχές με συμπαγείς ελληνόφωνους πληθυσμούς όπως η Βόρεια Ήπειρος, η Βόρεια και Ανατολική Θράκη και η Κύπρος.

Οι εθνολόγοι θεωρούν ότι την εθνική υπόσταση καθορίζει η ομιλούμενη μητρική γλώσσα. Κατά τη διάρκεια όλου αυτού του αιώνα υπήρξε έντονη συζήτηση για το ποιος ήταν «Έλληνας», αν έπρεπε να ονομάζεται έτσι ή «Γραικός» ή «Ρωμιός», και τι τον διέκρινε από τους άλλους λαούς της Οθωμανικής αυτοκρατορίας. Στις αποφάσεις της Εθνοσυνέλευσης του Άστρους το 1823 αναφέρεται: «Ομοίως Έλληνες εισί όσοι έξωθεν έλθοντες και την Ελληνικήν φωνήν πάτριον έχοντες και εις Χριστόν πιστεύοντες».

Μετά τη Μικρασιατική Καταστροφή οι Έλληνες της Μικράς Ασίας και της Ανατολικής Θράκης εκποτίστηκαν στην Ελλάδα συμβάλλοντας στην αύξηση του πραγματικού πληθυσμού από 5.536.375 άτομα σύμφωνα με την απογραφή του 1920, σε 6.204.684 το 1928.

Το 1951, μετά την προσάρτηση της Δωδεκανήσου και τη λήξη του Εμφυλίου, ο πραγματικός πληθυσμός ήταν 7.632.801 άτομα. Έκτοτε υπάρχει συνεχής αύξηση, ώστε στην απογραφή του 2011 ο πραγματικός πληθυσμός μετρήθηκε στα 10.939.727 άτομα.

Έτσι, τα τελευταία 100 χρόνια ο πληθυσμός της Ελλάδας έχει σχεδόν διπλασιαστεί. Ο πληθυσμός της Τουρκίας έχει υπερδεκαπλασιαστεί.

Τα τελευταία 50 χρόνια, όμως, έχουν υπάρξει ποιοτικές αλλαγές, οι οποίες έχουν ανατρέψει τη σύνθεση του πληθυσμού. Οι σημαντικότερες αλλαγές αφορούν στην ηλικιακή διαστρωμάτωση, στη σχέση γεννήσεων-θανάτων, στον τόπο κατοικίας και στους αλλοδαπούς. Οι αλλαγές

αυτές, εφόσον συνεχιστούν, προοιωνίζονται ένα διαφορετικό μέλλον για την Ελλάδα.

Η αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών παραμένει σχεδόν σταθερή, με τις γυναίκες να υπερέχουν περίπου κατά 2%. Η ηλικιακή διαστρωμάτωση έχει αλλάξει δραστικά. Παραστατικά, από πυραμίδα με ευρεία βάση στις νεαρές ηλικίες έχει μετατραπεί σε ανεστραμμένο κώνο. Το 1951 τα παιδιά (0-14 ετών) αποτελούσαν το 28,6% του πληθυσμού. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Eurostat το 2007 η παιδική ηλικία καταλάμβανε το 14,7% και το 2017 το 14,4%. Αντιστοίχως, η παραγωγική ηλικία (15-64 έτη) καταλάμβανε το 66,7% και υποχώρησε στο 64%. Οι άνω των 65 ετών ηλικίες ανήλθαν από το 18,6% στο 21,5%, δηλαδή αυξήθηκαν κατά 2,9%.

Παρατηρείται επομένως μείωση των παιδικών ηλικιών και αύξηση των υπερηλικών. Η σχετικά μικρή μείωση των παραγωγικών ηλικιών αποδίδεται στην εισροή των μεταναστών. Το 2011 οι μόνιμοι αλλοδαποί ανέρχονταν σε 911.929, στο μεγαλύτερο μέρος τους Αλβανοί υπήκοοι.

Το προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση το 2012 ήταν 77,9 έτη για τους άνδρες και 83 για τις γυναίκες. Σε σύγκριση με το 1985 αυξήθηκε κατά 5,99% για τους άνδρες και 5,83% για τις γυναίκες. Η διάμεση ηλικία του πληθυσμού ανέβηκε από τα 40 έτη το 2007 σχεδόν στα 45 το 2017. Υπάρχει προοδευτική πτώση του αριθμού των γεννήσεων. Το 1932 ήταν 185.523, το 2017 περιορίστηκαν στις 88.553. Οι θάνατοι από το 2011 ξεπερνούν με αυξανόμενο ρυθμό τις γεννήσεις, ώστε το 2017 να υπάρξουν 35.948 περισσότεροι θάνατοι από γεννήσεις.

Οι στατιστικολόγοι θεωρούν ότι, για να υπάρχει αναπλήρωση, δηλαδή να παραμένει σταθερός ο πληθυσμός, θα πρέπει ο δείκτης γεννησιμότητας να είναι 2,1 γεννήσεις ανά γυναίκα. Στην Ελλάδα το 2014 ήταν 1,30.

Όλα αυτά δείχνουν ότι ο πληθυσμός της Ελλάδας γερνά και φθίνει. Οι προβλέψεις από τους ειδικούς για το μέλλον είναι ζοφερές. Λένε ότι το 2050 το 1/3 του πληθυσμού θα είναι υπερήλικες.

Στην ανάπτυξη αυτής της κατάστασης έχουν συμβάλει η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και η μετανάστευση, η «φυγή εγκεφάλων» όπως λέγεται, κατά τα τελευταία χρόνια. Η κύρια αιτία, όμως, είναι η υπογεννητικότητα. Στην εμφάνιση και την επιδείνωσή της έχουν συνεισφέρει διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι παρουσιάστηκαν και επικράτησαν στην ελληνική κοινωνία τα τελευταία 50-60 χρόνια. Η θέση της γυναίκας έχει αλλάξει ανατρεπτικά. Παλιότερα, εκτός από τις αγρότισσες, οι οποίες σαν εργάτριες συμμετείχαν εποχιακά στις συγκομιδές, η γυναίκα που ήθελε ή υποχρεωνόταν να εργαστεί θα γινόταν νοσοκόμα, μαία, υπηρέτρια, οικιακή βοηθός ή σπανίως βιομηχανική εργάτρια και, στη χειρότερη, περίπτωση πόρνη. Οι νοσοκόμες εξακολουθούν να υπάρχουν και μάλιστα έχουν αυξηθεί. Μαίες δεν υπάρχουν πια, όπως δεν υπάρχουν Ελληνίδες οικιακοί βοηθοί και πόρνες. Έχουν αντικατασταθεί από εισαγόμενες αλλοδαπές.

Όμως, τώρα οι γυναίκες είναι παρούσες σε όλα τα επαγγέλματα, ιδιαίτερα στον κλάδο των υπηρεσιών αρκετοί τομείς γυναικοκρατούνται κυριολεκτικά. Η σύγχρονη Ελληνίδα έχει χειραφετηθεί, μορφώνεται και σπουδάζει, την ενδιαφέρει πρωτίστως η επαγγελματική σταδιοδρομία της. Το 1895, όταν η Αγγελική Παναγιωτάτου έγινε η πρώτη φοιτήτρια της Ιατρικής Σχολής του Καποδιστριακού, ξεκίνησε σάλος και κατακραυγή εναντίον της. Σήμερα οι φοιτήτριες ανταγωνίζονται τους φοιτητές. Η υποχρεωτική για όλα τα παιδιά στοιχειώδης εκπαίδευση θεσμοθετήθηκε το 1929.

Η επικράτηση των ατομικών δικαιωμάτων και στην ελληνική κοινωνία, ωθεί του νέους, άνδρες και γυναίκες, σε ατομικιστικές συμπεριφορές και στην επιδίωξη της απόλαυσης. Η οικονομική κρίση περιορίζει τη δυνατότητα και τη διάθεση των νέων για δημιουργία οικογένειας και τεκνοποίηση. Η ανατροφή των παιδιών έχει πολλαπλό κόστος. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, η σκόπιμη καθυστέρηση

της παιδογονίας, οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, η χρήση διάφορων παράνομων και νόμιμων συμπληρωμάτων και ουσιών φαίνεται ότι έχει επηρεάσει τη γονιμότητα τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών. Οι νέοι παντρεύονται δυσκολότερα και αργότερα απ' ό,τι παλιότερα (κατά μέσο όρο τώρα οι γυναίκες στην Ελλάδα αποκτούν το πρώτο τους παιδί στην ηλικία των 30), δημιουργούν νέες μορφές οικογένειας, μονογονεϊκή, ομοφυλική, συμβιωτική. Σπάνια κάνουν πάνω από 2 παιδιά. Η εκμπαχίωση της γεωργίας και η μετοίκηση των αγροτών στις πόλεις έχει μειώσει τις ανάγκες για εργατικά χέρια και πολυμελείς οικογένειες. Τώρα πλέον οικογένειες με 3 παιδιά θεωρούνται πολύτεχνες.

Η αλλοίωση της δημογραφικής σύστασης συνεπάγεται σοβαρές επιπτώσεις στην εθνική συγκρότηση, στην ελληνικότητα, στην παραγωγικότητα, στο ασφαλιστικό σύστημα, στη σύμπτωση των γενεών, στην ασφάλεια της χώρας.

Οι αλλαγές αυτές πήραν 50 και πλέον χρόνια για να συμβούν. Για να υπάρξει η όποια διόρθωσή τους και για να αποφευχθούν οι δυσμενείς συνέπειες θα χρειαστούν τουλάχιστον άλλα τόσα.

Όμως, οι καιροί ου μενεοί. Ο χρόνος πιέζει ασφυκτικά. Οι παγκόσμιες συνθήκες και αυτές της γειτονιάς μας έχουν αλλάξει εις βάρος μας και οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν αυξάνονται. Αν θέλουμε να επιβιώσουμε, να διαβιώσουμε ανεκτά και να διατηρήσουμε τα χαρακτηριστικά μας, χρειάζεται τιτάνια προσπάθεια, με παραδοχή του προβλήματος, αναγνώριση των συνιστωσών του, ανεύρεση αποτελεσματικών λύσεων, συνεννόηση, σύμπτωση, αλλαγή συμπεριφοράς, αλλαγή στόχων, συστράτευση.

Άλλως, να αποδεχθούμε τα επερχόμενα και όσο εξακολουθεί να υπάρχει το κράτος μας, θα στηρίζεται σε πολυφυλετική, πολυθρησκευτική, πολυπολιτισμική, πολύγλωσση κοινωνία, τα μέλη της οποίας θα είναι ισότιμα και θα μπορούν να συνυπάρχουν ειρηνικά.

ΥΓΕΙΑ

**Colorectal Laparoscopic Surgical Skills**

1ος Κύκλος - 15 Φεβρουαρίου 2019

Η ΣΤ΄ Χειρουργική Κλινική ΥΓΕΙΑ διοργανώνει κάθε χρόνο Σεμινάρια Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών / CLASS (Colorectal Laparoscopic Surgical Skills) με στόχο, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εκπαίδευσης στις λαπαροσκοπικές κολεκτομές, οι συμμετέχοντες χειρουργοί να είναι σε θέση: να γνωρίζουν τις παραμέτρους που μεγιστοποιούν τα αποτελέσματα των επεμβάσεων στο παχύ έντερο και το ορθό, να αξιολογούν τις νέες μεθόδους της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής του παχέος εντέρου, να γνωρίζουν τις νέες εξελίξεις στον ορθοκολικό καρκίνο, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την οξεία εκκολπωματίτιδα. Επιπρόσθετα, θα έχουν αποκτήσει επαρκή πείρα ώστε να μπορούν να διεκπεραιώσουν λαπαροσκοπικές κολεκτομές και να αξιολογήσουν τις αποκτηθείσες ικανότητές τους μέσω των προσομοιωτών. Διενεργούνται 4 κύκλοι των 2 ημερών έκαστος. Την πρώτη ημέρα γίνονται ομιλίες στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, ενώ ταυτόχρονα προβάλλονται live εγχειρήσεις από τα χειρουργεία του ΥΓΕΙΑ. Η πρακτική εκπαίδευση σε ζωικά πρότυπα στο πειραματικό χειρουργείο πραγματοποιείται στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Παρακολουθώντας τις διαλέξεις των κύκλων, οι συμμετέχοντες έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν τη βασισμένη σε αποδείξεις γνώση για τη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων, που διαρκώς αντιμετωπίζονται στην άσκηση της ορθοκολικής χειρουργικής. Ο πρώτος κύκλος των σεμιναρίων διενεργήθηκε με επιτυχία στις 15 Φεβρουαρίου 2019 και το θέμα που συζητήθηκε ήταν οι καλοήθεις παθήσεις του παχέος εντέρου.



**ΜΗΤΕΡΑ**

**Ανοσοθεραπεία του Καρκίνου - Αναζητώντας τα επόμενα όρια**

22 Φεβρουαρίου 2019



Όλα τα νεότερα δεδομένα για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου με στόχο την εξατομικευμένη αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενή βρέθηκαν στο επίκεντρο της ημερίδας που διοργάνωσε η Ογκολογική Κλινική του ΜΗΤΕΡΑ, την Παρασκευή 22 Φεβρουαρίου 2019 στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ. Τα τελευταία χρόνια η ανοσοθεραπεία αναδείχθηκε το νεότερο θεμέλιο στη θεραπεία του καρκίνου, μαζί με τη χειρουργική θεραπεία, την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία και τις στοχευμένες θεραπείες. Σήμερα, οι καρκίνοι όπου η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική, έχουν σαφώς καλύτερη κλινική πορεία και σε ορισμένες διαγνώσεις η ανοσοθεραπεία αποτελεί ένδειξη πρώτης επιλογής στη θεραπεία της μη μεταστατικής νόσου. Όπως τονίζει η Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου & Αναπλ. Διευθύντρια

της Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ, κ. Μαντώ Νικολαΐδη: «Σε κάθε βήμα της ογκολογίας η ουσιαστική πρόοδος έρχεται πάντοτε ξεπερνώντας εμπόδια. Συνεπώς, οφείλουμε να διαχειριστούμε με επιτυχία και τις νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χορήγηση μιας τόσο καινοτόμου και επιτυχημένης θεραπείας, όπως η ανοσοθεραπεία. Η έγκαιρη αναγνώρισή τους, αλλά και η άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπισή τους μας επιτρέπει να συνεχίσουμε απρόσκοπτα αυτή την πολλά υποσχόμενη θεραπεία».

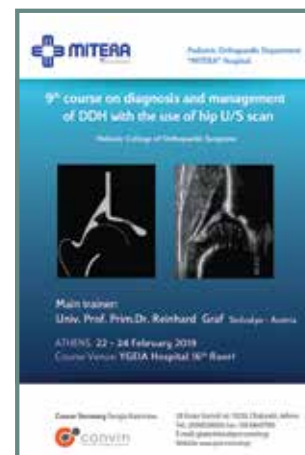
Ο Διευθυντής της Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ, Παθολόγος - Ογκολόγος, κ. Ηλίας Αθανασιάδης, δήλωσε: «Η ανοσοθεραπεία ξεκίνησε μια επανάσταση που είναι ακόμα σε εξέλιξη. Τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά από πλευράς επιστημονικής αξίας, ώστε να δικαιούμαστε να μιλάμε για πρωτόγνωρες ανταποκρίσεις, αύξηση της συνολικής επιβίωσης, καλύτερη ποιότητα ζωής, αλλά και μετατροπή γρήγορα εξελισσόμενων νεοπλασιών σε χρόνια νοσήματα. Παράλληλα, η εντυπωσιακή μεταβολή της βιολογικής πορείας νοσημάτων, όπως το μελάνωμα και το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, για πολλούς ασθενείς έχει δημιουργήσει ελπίδα για επέκταση της ανοσοθεραπείας ακόμα και σε ανθεκτικούς όγκους. Αυτή η πολλά υποσχόμενη θεραπεία προϋποθέτει, ωστόσο, τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων σε μια ενιαία θεραπευτική ομάδα για να πετύχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα».

## ΜΗΤΕΡΑ

### Εκπαιδευτικό σεμινάριο για τη διάγνωση και θεραπεία της δυσπλασίας του νεογνικού ισχίου (9th Course on diagnosis and management of DDH with the use of hip U/S scan)

22 - 24 Φεβρουαρίου 2019

Τριήμερο εκπαιδευτικό σεμινάριο για τη διάγνωση και τη θεραπεία της δυσπλασίας του νεογνικού ισχίου με τη μέθοδο Graf διοργάνωσε η Παιδο-ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ. Πρόκειται για το 9ο κατά σειρά σεμινάριο, το οποίο απευθύνεται κυρίως σε ορθοπαιδικούς, ακτινολόγους και παιδίατρος. Κύριος εκπαιδευτής του Σεμιναρίου είναι ο Prof. Graf (καθηγητής Ορθοπαιδικής, Gratz Αυστρίας), ο οποίος ανακάλυψε τη μέθοδο που φέρει το όνομά του. Η αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα. Η μέθοδος Graf είναι ένα σύστημα διάγνωσης της αναπτυξιακής δυσπλασίας του ισχίου, το οποίο στηρίζεται σε ειδικό υπερηχογράφημα του νεογνικού ισχίου. Πρόκειται για εξέταση μικρής χρονικής διάρκειας και απόλυτα ασφαλή και φιλική προς το νεογνό. Η εφαρμογή της μεθόδου στην πρώιμη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση της αναπτυξιακής δυσπλασίας του ισχίου έχει μειώσει δραματικά τις χειρουργικές επεμβάσεις για τη συγκεκριμένη ανωμαλία. Οι Υπεύθυνοι του Σεμιναρίου κ. Γεώργιος Ματσίνος, Διευθυντής της Παιδο-ορθοπαιδικής Κλινικής του ΜΗΤΕΡΑ, και κ. Δημήτριος Πετράτος, Αναπλ. Διευθυντής της Παιδο-ορθοπαιδικής Κλινικής του ΜΗΤΕΡΑ τόνισαν: «Η Παιδο-ορθοπαιδική κλινική του ΜΗΤΕΡΑ από την έναρξη της λειτουργίας της εφαρμόζει τη μέθοδο Graf, επιτυγχάνοντας πρώιμη διάγνωση της αναπτυξιακής δυσπλασίας του ισχίου, που είναι μείζονος σημασίας για το τελικό άριστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Γνωρίζοντας τη σπουδαιότητα της μεθόδου και την αναγκαιότητα διασποράς της γνώσης σε άλλους συναδέλφους, θεωρούμε ότι αυτό το σεμινάριο θα παίξει καταλυτικό ρόλο στην εμπέδωση των γνώσεων σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση της και κατά συνέπεια στην αποφυγή των επιπλοκών της».



## ΜΗΤΕΡΑ

### Cryoablation: Εφαρμογές - Νεότερα Δεδομένα

9 Μαρτίου 2019

Στις 9 Μαρτίου 2019 στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, πραγματοποιήθηκε η 2η Επιστημονική Ημερίδα με τίτλο «Cryoablation: Εφαρμογές - Νεότερα Δεδομένα». Την ημερίδα διοργάνωσε η Γ' Κλινική Μαστού με διευθυντή τον Χειρουργό Μαστού κ. Παπάζογλου Γεώργιο. Σκοπός της ημερίδας ήταν η ενημέρωση για τις νέες εξελίξεις της μεθόδου της κρυοπηξίας - κρυοχειρουργικής και η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική και χειρουργική πράξη σε μεγάλο εύρος ιατρικών εφαρμογών και ειδικοτήτων. Τα αποτελέσματα της ημερίδας ήταν ότι η τεχνική Cryoablation, η οποία έχει πάρει πιστοποίηση FDA και CE, μπορεί με ασφάλεια και πολύ καλά αποτελέσματα να εφαρμοστεί σε πολλές ειδικότητες (λ.χ. χειρουργική του μαστού, δερματολογία, καρδιολογία, ουρολογία, ορθοπαιδική, γενική χειρουργική, γυναικολογία). Στην Ελλάδα είμαστε οι πρώτοι που φέραμε αυτή την τεχνική και στο τέλος της ημερίδας πολλές ειδικότητες ενδιαφέρθηκαν να την εντάξουν στην καθ' ημέρα χειρουργική τους πράξη.

## ΜΗΤΕΡΑ

### Εντερικό μικροβίωμα και προβιοτικά: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη

22 Μαρτίου 2019

Στις 22 Μαρτίου 2019 διενεργήθηκε στο Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ η επιστημονική ημερίδα με θέμα «Εντερικό μικροβίωμα και προβιοτικά: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη». Κατά τη διάρκεια της ημερίδας έγινε γνωστό στο κοινό η σύσταση του εντερικού

μικροβιώματος, οι μεταβολές του σε παθήσεις του πεπτικού και εξωεντερικές νόσους και σχολιάστηκε η σχέση του μικροβιώματος με διαταραχές του μεταβολισμού και τη διατροφή. Στο δεύτερο μέρος της ημερίδας το θέμα ήταν τα προβιοτικά στην κλινική πράξη, όπου έγινε μια εκτενής αναφορά στη θέση των προβιοτικών στη σύγχρονη γαστρεντερολογία, στην παιδιατρική και στην εγκυμοσύνη, ενώ αναλύθηκε η μεγάλη σημασία των προβιοτικών στην ανοσοθεραπεία πολλών νεοπλασμάτων.

Είναι γεγονός ότι τα μικρόβια του παχέος εντέρου μορφοποιούν και αναμορφώνουν το ανοσοποιητικό μας σύστημα, ενεργοποιούν γονίδια που σχετίζονται με την αγγειογένεση και την κυτταρική διαφοροποίηση, συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης και έχουν σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση του λιπώδους ιστού. Αυτές είναι μόνο μερικές από τις λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος. Προσπαθήσαμε με την ημερίδα αυτή να κάνουμε ένα πρώτο βήμα στην κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, το οποίο θα αποτελέσει τη βάση για τον σχεδιασμό νέων θεραπειών στο μέλλον για πολλά νοσήματα. Είναι γεγονός ότι ο στόχος αυτός είναι πολύ δύσκολος, καθώς το εντερικό μικροβίωμα είναι πολυποίκιλο, διαφοροποιείται από άτομο σε άτομο και αλλάζει με την πάροδο του χρόνου. Συγκεκριμένες δίαιτες, λειτουργικά τρόφιμα, καθώς και μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας έχουν σαν στόχο την τροποποίηση του μικροβιώματος και αποτελούν μέρος πολλών σύγχρονων μελετών, και θα αποτελέσουν την αιχμή του δόρατος για την αντιμετώπιση στο μέλλον πολλών νοσογόνων καταστάσεων. Η ελπίδα μας είναι πως η τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας θα γεννήσει νέες θεραπείες σε πολλές χρόνιες και μη νόσους, ενώ η βελτιστοποίησή της θα αποτρέψει πολλές άλλες.



## ΜΗΤΕΡΑ

### 1ο Διεπιστημονικό Συνέδριο για τη Γυναίκα και το Παιδί 28-31 Μαρτίου 2019

Όλες οι νεότερες εξελίξεις στους τομείς της γυναικολογίας και της παιδιατρικής βρέθηκαν στο επίκεντρο του 1ου Διεπιστημονικού Συνεδρίου για τη Γυναίκα & το Παιδί που διοργάνωσε το ΜΗΤΕΡΑ, από την Πέμπτη 28 Μαρτίου έως την Κυριακή 31 Μαρτίου 2019, στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος». Στο συνέδριο έγινε ανάλυση θεμάτων που αφορούν σε ειδικότητες που παρουσιάζουν ραγδαία εξέλιξη την τελευταία πενταετία, όπως η λαπαροσκοπική χειρουργική, η εξωσωματική γονιμοποίηση, η ογκολογία, αλλά και η αισθητική γυναικολογία, καθώς και θέματα σύγχρονης παιδιατρικής που αφορούν στην προωρότητα του εμβρύου, τη διάγνωση, την παιδοκαρδιοχειρουργική, καθώς και την παιδιατρική ογκολογία.

Το Συνέδριο, λόγω της πολυθεματικότητάς του, απευθύνεται σε ιατρούς, όπως γυναικολόγους, ογκολόγους, χειρουργούς, πλαστικούς χειρουργούς, παιδίατρους και περιλαμβάνει ομιλίες Ελλήνων και Ξένων διακεκριμένων συναδέλφων. Στο πλαίσιο του συνεδρίου, οι ιατροί είχαν τη δυνατότητα, παράλληλα με τις ομιλίες, να παρακολουθήσουν ζωντανά λαπαροσκοπικά χειρουργεία και να εκπαιδευτούν σε όλες τις νέες τεχνικές λαπαροσκοπίας στα Hands - On Dry Labs.

Παράλληλα, και για πρώτη φορά στην Ελλάδα, πραγματοποιήθηκε κλινικό φροντιστήριο σε simulators (προσομοιωτές) λαπαροσκοπικών τεχνικών σε γυναικολογικά περιστατικά, με το τελευταίας γενιάς σύστημα του Node Institute - Network of Doctors Education, καθώς και κλινικό φροντιστήριο για εκπαίδευση στη ρομποτική γυναικολογική χειρουργική στο 1ο Κέντρο Εκπαίδευσης Ρομποτικής Χειρουργικής ISLE, τα οποία διεξάγονται παράλληλα.

Όπως δήλωσε ο Πρόεδρος του Συνεδρίου, κ. Στέφανος Χανδακάς, Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης & Μέλος του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ, «Οι μεγάλες εξελίξεις στους τομείς της γυναικολογίας και της παιδιατρικής τα τελευταία χρόνια μας οδήγησαν στη διοργάνωση του 1ου Διεπιστημονικού Συνεδρίου για τη Γυναίκα και το Παιδί, το οποίο ευελπιστούμε ότι θα συνεχιστεί και τα επόμενα χρόνια. Η πολυθεματικότητά του είναι, άλλωστε, άρρηκτα συνδεδεμένη με το ΜΗΤΕΡΑ, το οποίο, στα 40 χρόνια λειτουργίας του, αποτελεί Κέντρο Αναφοράς για τη Γυναίκα και το Παιδί, προσφέροντας ολοκληρωμένες υπηρεσίες υγείας υψηλών προδιαγραφών για όλη την οικογένεια και για κάθε ηλικία».

## ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

### Παγκόσμια Ημέρα Υγείας 2019 - Η Ενδοκρινολογία είναι εδώ

16 Απριλίου 2019

Και φέτος, η Παγκόσμια Ημέρα Υγείας (Universal Health Coverage: Everyone, Everywhere) ήταν αφιερωμένη στην καθολική υγειονομική κάλυψη. Η φροντίδα υγείας σε όλο τον κόσμο, για όλο τον κόσμο, αποτελεί θεμελιώδη στόχο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), πρωτίστως, όμως, αποτελεί μέλημα και σκοπό ζωής για κάθε λειτουργό υγείας. Ειδικότερα για τον ενδοκρινολόγο, η φροντίδα του ασθενούς είναι εξ αντικειμένου ολιστική, σφαιρική και μοναδική. Η ενδοκρινολογία δεν αποτελεί ειδικότητα «ενός οργάνου», αντιθέτως είναι μια επιστήμη, που επιχειρεί να κατανοήσει τη φυσιολογία και παθοφυσιολογία των ορμονών και την επίδρασή τους σε όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Επιπλέον, με τις θεραπευτικές εξελίξεις που έχουν συμβεί τα τελευταία χρόνια, η ενδοκρινολογία έχει εξελιχθεί σε μια επιστήμη-κλειδί, που μελετά τη διαταραχή της κυτταρικής επικοινωνίας και τη συσχετίζει στην κλινική πράξη με τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στην ημερίδα συζητήθηκαν τα νέα δεδομένα που έχουν συμβάλει στην εξέλιξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης πολλών ενδοκρινολογικών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση, η παχυσαρκία, παθήσεις της υπόφυσης, των επινεφριδίων και του θυρεοειδούς, καθώς και προβλήματα της αναπαραγωγής και της κύησης. Γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο και σε συνεργασία με όλες τις ειδικότητες, η ενδοκρινολογία αποτελεί σήμερα τον καταλύτη για την εφαρμογή της θεωρίας των ερευνητικών επιτευγμάτων στην κλινική πράξη, με στόχο την αποτελεσματική φροντίδα για όλους.



## ΥΓΕΙΑ

### 8ο Συνέδριο Διακαθετηριακής Θεραπείας Καρδιακών Βαλβιδοπαθειών

3-4 Μαΐου 2019

Το Τμήμα Διαδερμικών Βαλβίδων και η Β' Καρδιοχειρουργική Κλινική του ΥΓΕΙΑ συνδιοργάνωσαν το 8ο Συνέδριο Διακαθετηριακών Βαλβίδων, «Transcatheter Heart Valves Greece 2019» που διεξήχθη στο Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, στις 3-4 Μαΐου 2019.

Πρόκειται για το μοναδικό συνέδριο στην Ελλάδα που έχει ως αποκλειστικό αντικείμενο τις εξελίξεις στον τομέα της διακαθετηριακής θεραπείας των καρδιακών βαλβιδοπαθειών, τα τελευταία χρόνια. Η ανάπτυξη, η κλινική εφαρμογή και φυσικά η αποτελεσματικότητα των διαδερμικών θεραπειών των βαλβίδων της καρδιάς αποτελούν ένα φωτεινό παράδειγμα για το πώς οι νέες τεχνολογίες μπορούν να απλουστεύσουν την αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων. Σήμερα οι παθήσεις της αορτικής, μιτροειδούς και πνευμονικής βαλβίδας αντιμετωπίζονται πλέον διαδερμικά σε αρκετούς ασθενείς αποφεύγοντας το κλασικό ανοικτό χειρουργείο, ενώ οι ερευνητικές διαδερμικές θεραπείες της

τριγλώχινος βαλβίδας βρίσκονται σε μεταβατικό στάδιο κλινικής εφαρμογής.

Οι εξελίξεις στον τομέα της διακαθετηριακής θεραπείας των καρδιακών βαλβιδοπαθειών είναι ραγδαίες και δεν είναι υπερβολικό να ειπωθεί ότι τα ισχύοντα μεταβάλλονται σε ετήσια βάση. Για παράδειγμα, μόνο το τελευταίο εξάμηνο τα αποτελέσματα τριών μεγάλων τυχαίοποιημένων μελετών υποστηρίζουν πλέον την επέκταση της διαδερμικής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας στους περισσότερους ασθενείς που πάσχουν από στένωσή της, ενώ ενισχύθηκε και η θέση της διαδερμικής θεραπείας μιτροειδούς βαλβίδας.

Στο συνέδριο συμμετείχαν ως ομιλητές κορυφαίοι καρδιολόγοι και καρδιοχειρουργοί από τα μεγαλύτερα κέντρα της Αμερικής και της Ευρώπης: George Dangas (Mt. Sinai, New York), Samir Kapadia (Cleveland Clinic, Ohio), Saibal Kar (Cedars-Sinai, California), Markus Kasel (German Heart Center, Germany), Neil Kleiman (Methodist Hospital, Texas), Susheel Kodali (Columbia U., New York), Francesco Maisano (University Hospital of Zurich - Zurich, Switzerland), Roxana Mehran (Mt. Sinai, New York), Mehmet Ali Oto (Memorial Ankara Hospital, Ankara-Turkey), Nicolas Van Mieghem (Erasmus Medical Center, The Netherlands), James Velianou (McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada).

