



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανωμαλίες της μήτρας και τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

GRADUATE THESIS

Uterine anomalies and assisted reproductive techniques



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Θεοδώρα Οικονόμου

Theodora Oikonomou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούσος

Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ 2022-2023



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

Uterine anomalies and assisted reproductive techniques

THEODORA OIKONOMOU

18678170

bisc18678170@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

SECOND SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

THIRD SUPERVISOR

XRISTINA FOUNTZOULA

AIGALEO 2022-2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης:

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	
3 ^{ος} Εξεταστής	Χριστίνα Φούντζουλα	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Θεοδώρα Οικονόμου του Ιωάννη με αριθμό μητρώου 18678170 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Υπογραφή φοιτητή

Περίληψη

Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας είναι αρκετά συχνές και θεωρείται ξεκάθαρη η συσχέτισή τους με πολλαπλές αποβολές και υπογονιμότητα, με αποτέλεσμα πολλοί να επιλέγουν τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι ανωμαλίες της μήτρας αποτελούν δυσπλασίες, οι οποίες αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Τα συμπτώματά τους ποικίλλουν ανάλογα με τον οργανισμό και διαγιγνώσκονται με διάφορους τρόπους, όπως υπερηχογράφημα, υστεροσαλπιγγογραφία, μαγνητική τομογραφία και λαπαροσκόπηση. Υπάρχουν πολλές μορφές δυσπλασιών και η μόνη θεραπεία για τη διόρθωση της μήτρας είναι χειρουργική. Ωστόσο, οι περισσότερες ανωμαλίες δε χρήζουν αντιμετώπισης και σε περιπτώσεις υπογονιμότητας παρέχεται η βοήθεια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε αυτές τις μεθόδους, στις οποίες γίνεται ο χειρισμός, τόσο του ωαρίου, όσο και του εμβρύου, περιλαμβάνονται όλες οι θεραπείες γονιμότητας. Προτού ξεκινήσει η διαδικασία αναπαραγωγής χρειάζονται συγκεκριμένες εξετάσεις σπέρματος και τραχηλικής βλέννης, έτσι ώστε να εντοπιστεί το πρόβλημα και να ακολουθηθεί μια σωστή και ολοκληρωμένη μέθοδος θεραπείας. Έπειτα, εφόσον πραγματοποιηθεί κύηση, λαμβάνουν μέρος εξετάσεις του εμβρύου πριν εμφυτευθεί στην μήτρα, με σκοπό την αποφυγή οποιασδήποτε ανωμαλίας.

Λέξεις κλειδιά: συγγενείς ανωμαλίες, υπογονιμότητα, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, μήτρα

Abstract

Congenital abnormalities of the uterus are quite common and are clearly associated with multiple miscarriages and infertility, leading many to choose assisted reproduction techniques. Uterine anomalies are malformations that develop during fetal life. Their symptoms vary depending on the organism and are diagnosed in various ways, such as ultrasound, hysterosalpingography, MRI and laparoscopy. There are many forms of malformations and the only treatment to correct the uterus is surgery. However, most abnormalities do not require treatment and in cases of infertility, the help of assisted reproduction is provided. These methods, in which both the egg and the embryo are manipulated, include all fertility treatments. Before the breeding process begins, specific sperm and cervical mucus tests are needed, so that the problem can be identified and a correct and comprehensive treatment method can be followed. Then, if a pregnancy occurs, they take part in examinations of the fetus before it is implanted in the uterus, in order to avoid any abnormality.

Key words: congenital abnormalities, infertility, assisted reproduction, uterus

Περιεχόμενα

	i
Περίληψη	v
Abstract	vi
1. Εισαγωγή	2
2. Συγγενείς ανωμαλίες μήτρας	2
2.1. Ορισμός	2
2.2. Τι προκαλεί τις συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας;	3
2.3. Συμπτώματα των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας	3
2.4. Πώς διαγιγνώσκονται οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας;	4
2.4.1. Υπερηχοϋστερογράφημα	5
2.4.2. Υστεροσαλπιγγογραφία	5
2.4.3. Μαγνητική Τομογραφία	5
2.4.4.Λαπαροσκόπηση ή/και υστεροσκόπηση.	5
2.4. Πώς αντιμετωπίζονται οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας;	5
3. Τύποι ανωμαλιών της μήτρας	7
3.1 Δίκερη/δικεράτινη μήτρα	7
3.2 Μονόκερη μήτρα	9
3.3. Διδελφική (διπλή) μήτρα	11
3.4. Διαφραγματική μήτρα	13
3.5. Τοξοειδής μήτρα	15
4. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	19
4.1 Ορισμός	19
4.2 Ιστορική αναδρομή	21
4.3. Τεχνικές Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	25

4.3.1. Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).....	25
4.3.1.1. Συμβατική μέθοδος	29
4.3.1.2. Ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου / Μικρογονιμοποίηση (ICSI)	29
4.3.1.3. Διαφορές μεταξύ συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης και της ICSI	31
4.3.1.4. Μέθοδος minimal stimulation IVF (Mini-IVF)	32
4.3.2. Ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI).....	34
4.3.2.1. Πότε είναι χρήσιμο το IUI;	37
4.3.3. Καλλιέργεια ως το στάδιο της βλαστοκύστης.....	38
4.3.3.1. Πλεονεκτήματα	40
4.3.4. Κρυοσυντήρηση ωαρίων	41
4.3.4.1. Διαφορά μεταξύ κρυοσυντήρησης ωαρίων-εμβρύων	44
4.3.4.2. Για ποιο λόγο να το επιλέξετε	45
4.3.5. Κρυοσυντήρηση σπέρματος – ορχικού ιστού	46
4.3.5.1. Ποιος πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο κατάψυξης σπέρματος;	48
4.3.5.2. Τεχνικά ζητήματα για την κατάψυξη σπέρματος	50
4.3.6. Παρένθετη μήτρα	52
4.3.6.1. Παρένθετη μητρότητα κατά την κύηση	53
4.3.6.2. Παραδοσιακή παρένθετη μητρότητα	55
5. Εξετάσεις που απαιτούνται	55
5.1 Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGD).....	55
5.2. Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος (PGS)	58
5.3. Σπερμοδιάγραμμα.....	59
5.4. Εξέταση Τραχηλικής Βλέννης - Sims-Huhner Τεστ.....	62

Πρόλογος

Στη σημερινή εποχή η υπογονιμότητα αποτελεί πρωταρχικό ρόλο αδυναμίας σύλληψης, αλλά μέσω της εξωσωματικής μπορεί να λυθεί η οποιαδήποτε δυσκολία. Είναι κοινώς γνωστό ότι η μήτρα είναι απαραίτητο συστατικό για την επίτευξη εγκυμοσύνης και την επιτυχή ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης, ωστόσο η παθολογία της είναι ένας μόνο από τους διάφορους παράγοντες που προκαλούν υπογονιμότητα. Το ποσοστό συμμετοχής του μητρικού παράγοντα δεν μπορεί να υπολογιστεί με ακρίβεια επειδή, αφενός, δεν υπάρχουν ακριβή στατιστικά στοιχεία και, αφετέρου, πολλές από αυτές τις ασθένειες δεν εμποδίζουν τη σύλληψη, αλλά μπορούν να διαταράξουν την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Η υπογονιμότητα με παράγοντα μήτρας μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στις 500 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Υπάρχουν πολλές αιτιολογίες που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν είτε σε συγγενή είτε σε επίκτητα αίτια.

Παρ' όλα αυτά, η επιστήμη πλέον έχει αναπτύξει τεχνικές που συμβάλουν στη θεραπεία κάθε δυσκολίας γονιμοποίησης. Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, λοιπόν, γίνεται στο εργαστήριο και όχι στο φυσικό περιβάλλον, δηλαδή στη σάλπιγγα της γυναίκας, για να γονιμοποιηθεί το ωάριο από το σπέρμα. Οι κλινικοί εμβρυολόγοι γονιμοποιούν τα ωάρια στο εμβρυολογικό εργαστήριο και στη συνέχεια τα έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα από έναν εξειδικευμένο γυναικολόγο. Εάν συμβεί εγκυμοσύνη ακολουθεί τον ίδιο δρόμο με τη φυσική σύλληψη και τα παιδιά που γεννιούνται είναι υγιή και φυσιολογικά.

Συμπερασματικά, η τεχνική γονιμοποίηση είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία που επιτρέπει σε χιλιάδες ζευγάρια με υπογονιμότητα να αποκτήσουν το δικό τους παιδί.

1. Εισαγωγή

Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας προκύπτουν κυρίως από εμβρυολογική λανθασμένη ανάπτυξη των παραμεσονεφρικών πόρων και έχουν συσχετιστεί με επιπλοκές εγκυμοσύνης, μειωμένη γονιμότητα και άλλες δυσμενείς εμβρυϊκές εκβάσεις. Αν και τέτοιες ανωμαλίες είναι σπάνιες, οι ασθενείς που επηρεάζονται θα πρέπει να αντιμετωπίζονται επαρκώς προκειμένου να ενισχυθούν τα ψυχολογικά, σεξουαλικά και αναπαραγωγικά τους αποτελέσματα. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να διευκρινίσει την επίδραση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας στη γονιμότητα και τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Εξετάζεται, επίσης, η σημασία των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART, Assisted Reproductive Technologies) για τη βοήθεια των επηρεαζόμενων γυναικών και περιγράφονται πιθανές τεχνικές διαχείρισης.

Αυτή η ανασκόπηση δείχνει ξεκάθαρα ότι αν και αυτές οι διαταραχές γενικά δεν είναι θανατηφόρες, επηρεάζουν σημαντικά την αναπαραγωγική υγεία του ασθενούς. Το ποσοστό γονιμότητας σε άτομα με συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα του προβλήματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι ενδοκρινολόγοι αναπαραγωγής και οι ειδικοί σε θέματα υπογονιμότητας θα πρέπει να θεωρούνται ενεργά μέλη της διεπιστημονικής θεραπευτικής ομάδας. Η ART είναι αρκετά αποτελεσματική στη θεραπεία προβλημάτων γονιμότητας σε γυναίκες με αυτές τις διαταραχές.

2. Συγγενείς ανωμαλίες μήτρας

2.1. Ορισμός

Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας είναι δυσπλασίες που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Αυτές οι δυσπλασίες μπορεί επίσης να επηρεάσουν τις σάλπιγγες, τον τράχηλο και τον άνω κόλπο. Διαφορετικές από τις επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας που σχηματίζονται με την πάροδο του χρόνου, όπως τα ινομώματα και οι ενδομήτριοι πολύποδες, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας είναι παρούσες από τη γέννηση και εμφανίζονται όταν η μήτρα σχηματίζεται για πρώτη φορά στο έμβρυο. Οι δύο πιο συχνές ανωμαλίες είναι η διαφραγματική και η δίκερη μήτρα.

Μια ανωμαλία της μήτρας εμφανίζεται όταν το έμβρυο βρίσκεται στη μήτρα της μητέρας. Κατά την ανάπτυξη του θηλυκού εμβρύου, οι αγωγοί Müllerian αρχίζουν το σχηματισμό της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού που περιλαμβάνει τη μήτρα, τις σάλπιγγες, τον τράχηλο και το τμήμα του κόλπου που συνδέεται με τον τράχηλο. Η

δυσπλασία κατά την ανάπτυξη μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικούς τύπους μη φυσιολογικού σχήματος μήτρας και μπορεί παρομοίως να επηρεάσει τον κόλπο.

Οι ανωμαλίες της μήτρας ή αλλιώς οι συγγενείς ανωμαλίες του Müllerian περιλαμβάνουν ένα φάσμα ανωμαλιών της μήτρας που προκαλούνται από ανώμαλη εμβρυολογική σύντηξη και διοχέτευση των πόρων του Müllerian για να σχηματιστεί μια φυσιολογική κοιλότητα της μήτρας. Η μήτρα μιας γυναίκας αναπτύσσεται στη μήτρα της μητέρας της ως δύο ξεχωριστά μέρη που συγχωνεύονται πριν από τη γέννηση. Για ορισμένους, η σύνδεση αυτών των δύο αγωγών είναι ατελής ή οδηγεί σε ανώμαλη μήτρα. Ως αποτέλεσμα, επηρεάζουν λιγότερο από το 5% όλων των γυναικών, αλλά έχουν παρατηρηθεί σε έως και 25% των γυναικών που απέβαλαν ή είχαν πρόωρα μωρά. Οι ανωμαλίες της μήτρας μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα ή προβλήματα με την εγκυμοσύνη (Nahum, 1998).

2.2. Τι προκαλεί τις συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας;

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αιτία μιας συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας είναι άγνωστη. Η πλειοψηφία των γυναικών με συγγενείς ανωμαλίες (σχεδόν το 90%) έχει 46 χρωμοσώματα XX. Μεταξύ 1938 και 1971, ορισμένες έγκυες γυναίκες έλαβαν θεραπεία με διαιθυλοστιλβεστρόλη (Diethylstilbestrol, DES) για να βοηθήσουν στην πρόληψη αποβολών και πρόωρων τοκετών. Οι γυναίκες που εκτέθηκαν σε DES ενώ βρίσκονταν στη μήτρα της μητέρας τους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν μια συγγενή ανωμαλία της μήτρας. Αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχουν καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας και δεν υπάρχει τρόπος να αποτραπεί η ανάπτυξη συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας.

2.3. Συμπτώματα των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας

Αν και υπάρχουν συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας κατά τη γέννηση, αυτές οι δυσπλασίες είναι συνήθως χωρίς συμπτώματα. Η ενόχληση της περιόδου μπορεί να είναι βασανιστική για ορισμένες γυναίκες. Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας συνήθως δεν δυσκολεύουν μια γυναίκα να μείνει έγκυος. Ωστόσο, αυτές οι ανωμαλίες εντοπίζονται συχνά κατά τη διάρκεια αξιολογήσεων υπογονιμότητας ή απώλειας εγκυμοσύνης.

2.4. Πώς διαγιγνώσκονται οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας;

Οι ανωμαλίες της μήτρας μπορούν να διαγνωστούν με τη συνήθη δισδιάστατη υπερηχογράφημα, τη μαγνητική τομογραφία και κατά τη διάρκεια ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής, όπως η υστεροσκόπηση ή η λαπαροσκόπηση. Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό ότι το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα είναι η βέλτιστη μέθοδος για τη διάγνωση των ανωμαλιών της μήτρας. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα παρέχει σαφείς εικόνες ανατομίας της μήτρας και είναι η απλούστερη και πιο αποτελεσματική μέθοδος για τη διάγνωση συγγενών ανωμαλιών της μήτρας.

Η εξέταση γίνεται καλύτερα στο δεύτερο μισό του εμμηνορροϊκού κύκλου και η διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί συνήθως μέσα σε λίγα λεπτά χωρίς τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου ή ιατρικών σκιαγραφικών μέσων.

Οι περισσότερες γυναίκες δεν γνωρίζουν ότι μπορεί να έχουν μια μη φυσιολογική μήτρα όταν μείνουν έγκυες, καθώς είναι απίθανο να έχουν οποιαδήποτε σωματικά συμπτώματα στην αρχή της εγκυμοσύνης.

Ένας μαιευτήρας ή γυναικολόγος μπορεί να εντοπίσει μια συγγενή ανωμαλία της μήτρας με βάση το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Ωστόσο, απαιτούνται απεικονιστικές μελέτες, όπως υστεροσαλιπγογραφία και υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία για την οπτικοποίηση της μήτρας και την επιβεβαίωση της ύπαρξης συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας.

Ορισμένες γυναίκες μπορεί να μάθουν για την ανώμαλη μήτρα τους εάν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε έρευνες μετά από επαναλαμβανόμενες αποβολές ή γυναικολογικά προβλήματα όπως η μη φυσιολογική αιμορραγία. Οι έρευνες μπορεί να περιλαμβάνουν υστεροσκόπηση, λαπαροσκόπηση ή τρισδιάστατο υπερηχογράφημα πύελου. Ένας γιατρός θα κάνει πρώτα μια φυσική εξέταση, εάν δεν έχει ήδη διεξαχθεί. Γενικά χρησιμοποιούνται διαφορετικοί τύποι διαγνωστικών εξετάσεων για να προσδιοριστεί εάν μια γυναίκα έχει μη φυσιολογικό σχήμα μήτρας, τι είδους είναι και ποια είναι η καλύτερη πορεία δράσης και θεραπείας. Μερικές φορές θα χρειαστεί να πραγματοποιηθούν περισσότερες από μία από αυτές τις δοκιμές, οι οποίες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα.

2.4.1. Υπερηχοϋστερογράφημα

Αυτή η εξέταση περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός καθετήρα στη μήτρα για να επιτραπεί η διάταση της κοιλότητας της μήτρας με φυσιολογικό ορό. Στη συνέχεια, ενώ ο καθετήρας είναι μέσα, γίνεται διακολλικό υπερηχογράφημα για την απεικόνιση του τραχήλου, της μήτρας και των ωοθηκών (Porter, 2008).

2.4.2. Υστεροσαλπιγγογραφία

Μία από τις πιο σημαντικές εξετάσεις που αναλαμβάνουμε στο πλαίσιο των μελετών υπογονιμότητας είναι η υστεροσαλπιγγογραφία. Μια χρωστική αντίθεσης εγχέεται στον τράχηλο και τη μήτρα και λαμβάνονται ακτινογραφίες αυτών των περιοχών και των σαλπίγγων. Η βαφή έχει ως αποτέλεσμα καλύτερες εικόνες αυτών των οργάνων.

2.4.3. Μαγνητική Τομογραφία

Μια εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging, MRI) μας δίνει πολύ καλές εικόνες της μήτρας και των γύρω δομών. Είναι πολύ ακριβής στη διάγνωση των περισσότερων προβλημάτων ανωμαλίας της μήτρας (Srisajjakul et al., 2022).

2.4.4. Λαπαροσκόπηση ή/και υστεροσκόπηση.

Αυτή η εξέταση χρησιμοποιεί έναν λεπτό σωλήνα με μια κάμερα που εισάγεται μέσω πολύ μικρών τομών στην κοιλιά της γυναίκας ή μέσω του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας (για την τελευταία διαδικασία) για προβολή στη μήτρα. Οι εικόνες μεταδίδονται σε οθόνη υπολογιστή. Εάν χρειάζεται να γίνει χειρουργική διόρθωση, μπορεί να γίνει αυτή τη στιγμή με ειδικά χειρουργικά εργαλεία που εισάγονται μέσω του σωλήνα (Erel and Senturk, 2005).

2.4. Πώς αντιμετωπίζονται οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας;

Η χειρουργική επέμβαση είναι η μόνη θεραπεία για τη διόρθωση μιας μήτρας με μη φυσιολογικό σχήμα, ωστόσο πολλές γυναίκες με τέτοιες ανωμαλίες δεν χρειάζονται χειρουργική διόρθωση του ζητήματος. Γενικά συνιστούμε μια χειρουργική διόρθωση εάν η γυναίκα είχε επαναλαμβανόμενες αποβολές ή έχει θέσει σε κίνδυνο τη γονιμότητα λόγω της ανωμαλίας της μήτρας. Ενδέχεται επίσης να προτείνουμε χειρουργική επέμβαση για τη διόρθωση του προβλήματος εάν νιώθει άβολο πόνο τακτικά.

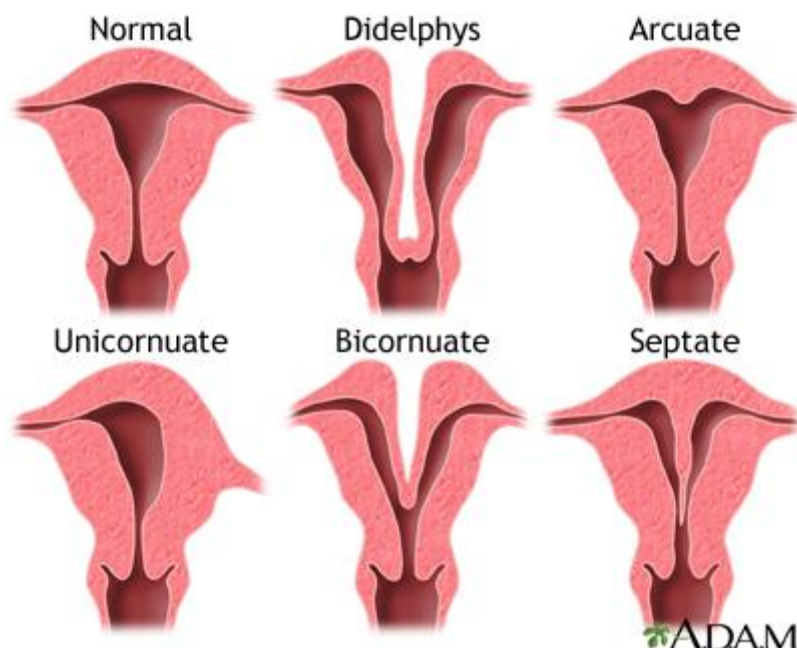
Όταν ενδείκνυται, οι χειρουργοί θα πραγματοποιούν τις περισσότερες φορές ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση μέσω λαπαροσκόπησης ή υστεροσκόπησης.

Η χειρουργική διόρθωση μιας διαφραγματικής μήτρας μπορεί να βελτιώσει τις πιθανότητες επιτυχούς εγκυμοσύνης σε μια γυναίκα με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Στο παρελθόν, η χειρουργική επέμβαση θα μπορούσε να εξεταστεί σε μια δίκερη μήτρα. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση αυτές τις μέρες δεν είναι ο κανόνας για αυτήν την πάθηση και προορίζεται κυρίως για υποτροπιάζουσες ανεπιθύμητες μαιευτικές εκβάσεις. Επιπλέον, οι χειρουργικές διορθώσεις της μονόκερης και της διδελφικής μήτρας δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές θεραπείες για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες που δεν σχεδιάζουν μελλοντική εγκυμοσύνη δεν χρειάζονται καμία θεραπεία. Η μόνη εξαίρεση είναι οι γυναίκες στις οποίες οι ανωμαλίες εμποδίζουν εν μέρει ή πλήρως την έμμηνο ρύση. Αυτό προκαλεί έντονο πόνο περιόδου και απαιτείται χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του μπλοκαρίσματος. Οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με υποδιαφραγματική μήτρα που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες συχνά συμβουλεύονται να διορθώσουν την ανωμαλία. Αυτό περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός λεπτού τηλεσκοπίου στην κοιλότητα της μήτρας και την αποκοπή της διαίρεσης της κοιλότητας της μήτρας. Επί του παρόντος, δεν προσφέρεται χειρουργική επέμβαση σε γυναίκες με δίκερες ή διπλές μήτρες, αλλά συνιστάται να παρακολουθούνται στενά στην εγκυμοσύνη για να αναζητηθούν τυχόν σημάδια επαπειλούμενης αποβολής ή πρόωρου τοκετού.

Δεν υπάρχουν μη χειρουργικές θεραπείες για συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας. Οι συστάσεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη ανωμαλία και το αναπαραγωγικό ιστορικό της γυναίκας. Εάν διαγνωστεί μια διαφραγματική μήτρα κατά τη διάρκεια μιας αξιολόγησης για στειρότητα ή/και απώλεια εγκυμοσύνης, συνήθως συνιστάται χειρουργική θεραπεία. Οι δίκερες, οι μονόκερες και οι διδελφικές μήτρες σπάνια απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση. Πολλές γυναίκες με συγγενή ανωμαλία της μήτρας δεν έχουν ιατρικά ή αναπαραγωγικά προβλήματα. Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα μια γυναίκα να έχει αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Εάν μια γυναίκα έχει βιώσει αποβολές και έχει διαφραγματική μήτρα, η χειρουργική θεραπεία θα αυξήσει τις πιθανότητες της να έχει μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη.

3. Τύποι ανωμαλιών της μήτρας



Εικόνα 1 - Μορφές ανωμαλιών μήτρας

3.1 Δίκερη/δικεράτινη μήτρα

Σε αυτή την κατάσταση, η μήτρα έχει δύο κοιλότητες (κενά) αντί για μία μεγάλη κοιλότητα. Οι περισσότερες γυναίκες με αυτή την πάθηση δεν χρειάζονται χειρουργική επέμβαση για να την επιδιορθώσουν. Μια δίκερη μήτρα έχει μια βαθιά εσοχή στην κορυφή. Οι γυναίκες με δίκερη μήτρα δεν έχουν επιπλέον δυσκολίες με τη σύλληψη ή στην αρχή της εγκυμοσύνης, αλλά υπάρχει ελαφρώς υψηλότερος κίνδυνος αποβολής και πρόωρου τοκετού. Μπορεί επίσης να επηρεάσει τη θέση του μωρού αργότερα στην εγκυμοσύνη, επομένως μπορεί να συνιστάται καισαρική τομή (Kaur and Panneerselvam, 2022).

Η δίκερη μήτρα προέρχεται από ανεπαρκή σύντηξη των πόρων του Müllerian κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. Στη συγκεκριμένη μετάλλαξη παρατηρείται ένωση των δύο κοιλοτήτων, πλήρως ή μερικώς, με ουραία σύντηξη. Και οι δύο ενδομήτριες κοιλότητες συχνά ανοίγουν σε έναν μόνο κόλπο μέσω ενός μόνο τραχήλου της μήτρας (unicollis) ή μέσω ξεχωριστών τραχήλων της μήτρας σε σπάνιες περιπτώσεις (bicollis). Η δίκερη μήτρα ανταγωνίζεται την τοξοειδή μήτρα για τη θέση της τρίτης συχνότερης συγγενούς δυσπλασίας Müllerian σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς. Συχνά είναι ασυμπτωματική και παραμένει άγνωστη πριν από την εφηβεία, παρουσιάζοντας σημαντική συσχέτιση με τη στειρότητα και την αποβολή (Martínez-Frías et al., 1998).



Εικόνα 2 - Δίκερη μήτρα

Το ποσοστό της Πρόωρης Ρήξης των Μεμβρανών (PROM), του πρόωρου διαχωρισμού του πλακούντα, της αποβολής, του πρόωρου τοκετού και του Ενδομήτριου Περιορισμού Ανάπτυξης (IUGR) είναι υψηλότερο σε περιπτώσεις δίκερως μήτρας. Η δίκερη μήτρα συμβάλλει σημαντικά σε ρήξεις της μήτρας σε ασθενείς πρώτης εγκυμοσύνης και σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης, καθώς και στην αυχενική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να αυξήσει σημαντικά την αντίληψη του κινδύνου γέννησης. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές για επιτυχημένες εγκυμοσύνες σε γυναίκες με δίκερη μήτρα. Η πρόγνωση παραμένει αμφισβητήσιμη, καθώς η εγκυμοσύνη μπορεί να διακυβευτεί από την τραχηλική ατρησία, την απουσία τραχηλικής βλέννας, τις άνω συγγενείς ανωμαλίες, την υποτροπή της ανωμαλίας μετά από διορθωτική χειρουργική επέμβαση τραχήλου και τις μετεγχειρητικές παλίνδρομες συμφύσεις. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη μπορεί να είναι δυνατή μετά από χειρουργικές διορθώσεις μέσω φυσικής ή τεχνητής γονιμοποίησης (Maneschi et al., 1993).

Ωστόσο, δεν μπορεί κανείς να αμφισβητήσει ότι οι εγκυμοσύνες γυναικών με ανωμαλίες Müllerian συνδέονται με πιθανές μαιευτικές επιπλοκές. Από την άλλη πλευρά, οι εγκυμοσύνες σε μια δίκερη μήτρα έχουν δείξει καλύτερα μαιευτικά αποτελέσματα από τις εγκυμοσύνες σε ασθενείς με άλλες ανωμαλίες σύντηξης. Λαμβάνοντας υπόψη τη σπάνια εμφάνιση τέτοιων περιπτώσεων και τους πιθανούς κινδύνους που συνεισφέρουν, οι κύσεις γυναικών με δίκερη μήτρα και ειδικότερα οι δίδυμες κύσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται προσεκτικά, με προσαρμοσμένο τρόπο.

3.2 Μονόκερη μήτρα

Αυτή η κατάσταση συμβαίνει όταν σχηματίζεται μόνο η μισή μήτρα. Η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να κάνει τη μήτρα μεγαλύτερη. Η ύπαρξη μονόκερης μήτρας είναι σπάνια. Σημαίνει ότι η μήτρα έχει το μισό μέγεθος μιας κανονικής μήτρας, επειδή η μία πλευρά δεν αναπτύχθηκε. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος έκτοπης εγκυμοσύνης (μια μη φυσιολογική εγκυμοσύνη που εμφυτεύεται και αναπτύσσεται εκτός της μήτρας), καθυστερημένης αποβολής ή πρόωρου τοκετού. Το μωρό μπορεί να βρίσκεται σε μια άβολη θέση σε μεταγενέστερη εγκυμοσύνη, επομένως μπορεί να συνιστάται καισαρική τομή. Οι γυναίκες που έχουν μονόκερες μήτρες μπορούν να συλλάβουν, αν και οι μονόκερες μήτρες είναι πιο συχνές σε γυναίκες που είναι υπογόνιμες (Crowther, 1991).



Εικόνα 3 - Μονόκερη μήτρα

Σε αυτόν τον τύπο ανωμαλίας, η μήτρα έχει το μισό μέγεθος μιας κανονικής μήτρας και έχει μόνο μια σάλπιγγα. Αναφέρεται ως μονόκερη λόγω της μορφής της. Αυτή είναι μια ασυνήθιστη ανωμαλία που επηρεάζει περίπου 1 στις 1.000 γυναίκες στη γενική κοινότητα. Εμφανίζεται στα πρώτα στάδια της ζωής, όπου ο ιστός που αποτελεί τη μήτρα δεν αναπτύσσεται σωστά. Ακόμη και με μονόκερη μήτρα, είναι πολύ πιθανό να παρατηρούνται δύο ωοθήκες. Παρ' όλα αυτά, όμως, μόνο η μία ωοθήκη ,μέσω της σάλπιγγας, έρχεται σε επαφή με τη μήτρα.

Η σύλληψη είναι εφικτή εφόσον το ένα κέρατο έχει αναπτυχθεί πλήρως και δεν υπάρχει άλλη παθολογία. Συνήθως, αναφέρεται, πως εμφανίζεται μια υγιής ενδομήτρια

κοιλότητα στην κυρίαρχη πλευρά της μήτρας. Το φυσικό κέρασ αναπτύσσεται από τον άθικτο παραμεσονεφρικό πόρο, ενώ στην ανώμαλη πλευρά προέρχεται από έναν υποπλαστικό παραμεσονεφρικό πόρο και κατηγοριοποιείται σε τέσσερις υποτύπους με βάση την έκταση της δυσπλασίας. Διαφορετικοί τύποι ανωμαλιών της μονόκερης μήτρας είναι:

1. πλήρης μονόκερη μήτρα που στερείται δεύτερο κέρατο,
2. πρωτόγονο κέρασ χωρίς ενδομήτρια κοιλότητα,
3. πρωτόγονο κέρασ που έχει ενδομήτρια κοιλότητα απομονωμένη από την κυρίαρχη κοιλότητα της μήτρας και
4. με αρχέγονο κέρατο την ενδομήτρια κοιλότητα, η οποία βρίσκεται σε επαφή με την κυρίαρχη κοιλότητα της μήτρας.

Η συσχέτιση μεταξύ της μονόκερης μήτρας και της υπογονιμότητας είναι λιγότερο σαφής. Η υπογονιμότητα ανιχνεύθηκε στο 23,7% των ασθενών με μονόκερη μήτρα, σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 3181 γυναίκες. Μόνο το ένα τρίτο των κήσεων ασθενών με μονόκερη μήτρα έληξε με ζώντες τοκετούς, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό (~50%) οδήγησε σε πρόωρο τοκετό και το 4% σε έκτοπη κύηση (Hosseini et al., 2021).

Σε αυτούς τους ασθενείς επικρατούσαν απλές και πολλαπλές αποβολές και ενδομήτρια εμβρυϊκή απώλεια. Οι παθολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε τέτοιες αναπαραγωγικές ανεπάρκειες σχετίζονται με διαδικασίες ρύθμισης της διατήρησης της εγκυμοσύνης, όπως η ανίκανη ροή αίματος της μήτρας και του πλακούντα, η ανεπάρκεια των μυών της μήτρας και η αδυναμία του τραχήλου της μήτρας. Η μονόκερη μήτρα ευθύνεται για σημαντικό αριθμό συγγενών δυσπλασιών της μήτρας, με συχνότητα περίπου 0,1% στο γενικό πληθυσμό και αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες υπογονιμότητας στον γενικό πληθυσμό. Δεν χρειάζεται χειρουργική επέμβαση πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση σε τέτοιες περιπτώσεις (Khati, Frazier and Brindle, 2012).

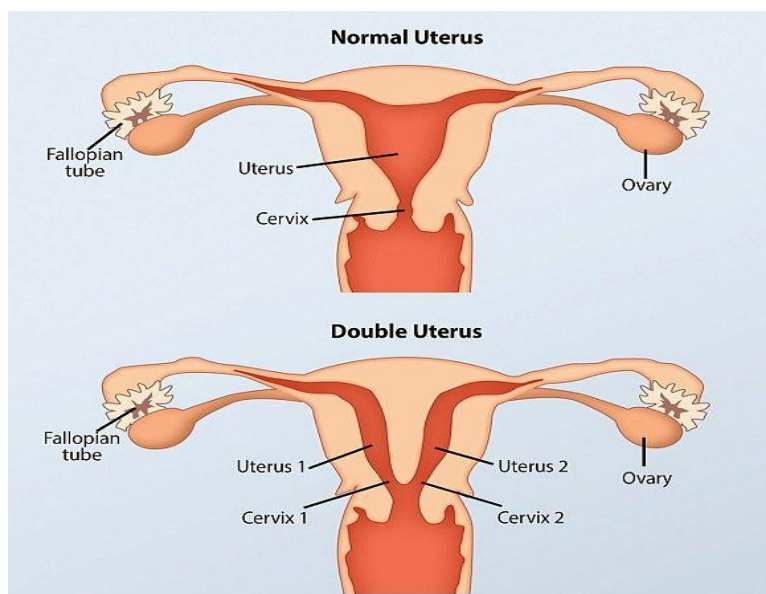
Οι εξωμήτριες κήσεις είναι επίσης διαδεδομένες σε γυναίκες με μονόκερη μήτρα. Πολύ σποραδικά, η εγκυμοσύνη μπορεί να συμβεί εντός του μη επικοινωνούντος στοιχειώδους κέρατος (1 στα 76.000), με υψηλό κίνδυνο ρήξης της μήτρας να εμφανίζεται κυρίως στον έκτο μήνα της εγκυμοσύνης. Παρά τις πιθανότητες, η επιτυχής εγκυμοσύνη και ο τοκετός δεν είναι αδύνατες σε γυναίκες με μονόκερη μήτρα, εάν η

εγκυμοσύνη παρακολουθείται καλά από την άποψη της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Σε μη έγκυες ασθενείς, η λαπαροσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτομή των υποτυπωδών κεράτων (Caserta et al., 2014).

3.3. Διδελφική (διπλή) μήτρα

Σε αυτή την κατάσταση, υπάρχουν δύο μικρές, ξεχωριστές κοιλότητες, η καθεμία με τον δικό της τράχηλο (άνοιγμα). Η διδελφική μήτρα χωρίζεται στα δύο, με κάθε πλευρά να έχει τη δική της κοιλότητα. Αυτό συνήθως επηρεάζει τη μήτρα και τον τράχηλο, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει τον αιδοίο, την ουροδόχο κύστη, την ουρήθρα και τον κόλπο. Οι γυναίκες με διδελφική μήτρα δεν έχουν επιπλέον δυσκολίες με τη σύλληψη και συνδέεται μόνο με μια μικρή αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (Grimbizis, 2001).

Η διδελφική μήτρα αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των ανωμαλιών της μήτρας και το 0,2% των περιπτώσεων υπογονιμότητας (Rezaei et al., 2015). Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό έχουν δύο μήτρες, δύο τράχηλους και σε σπάνιες περιπτώσεις δύο κόλπους. Πρόκειται για μια συγγενή δυσπλασία που προκύπτει από ανεπαρκή εμβρυϊκή πλευρική σύντηξη των δύο πόρων του Müllerian. Διαγιγνώσκεται ως επί το πλείστον κατά τη διάρκεια εργασιών υπογονιμότητας ή εξέτασης για επαναλαμβανόμενες αποβολές (Heinonen, 1984). Αυτός ο τύπος μήτρας διαγιγνώσκεται συνήθως τυχαία, καθώς είναι ασυμπτωματικός. Ωστόσο, η ύπαρξη κοιλικού διαφράγματος μπορεί να σχετίζεται με επώδυνη επαφή, έμμηνο ρύση ή πόνο στο στομάχι όταν ο κόλπος ή η μήτρα γεμίζουν με εμμηνορροϊκό αίμα, καθώς και με νεοπλάσματα των γεννητικών οργάνων και ενδομητρίωση. Η αναπαραγωγική απόδοση των ασθενών με διδέλφη της μήτρας είναι σχετικά λιγότερο προβληματική σε σύγκριση με άλλες πιο συχνές δυσπλασίες του πόρου Müllerian, όπως η διαφραγματική ή η δίκερη μήτρα.



Εικόνα 4: Διδελφική μήτρα

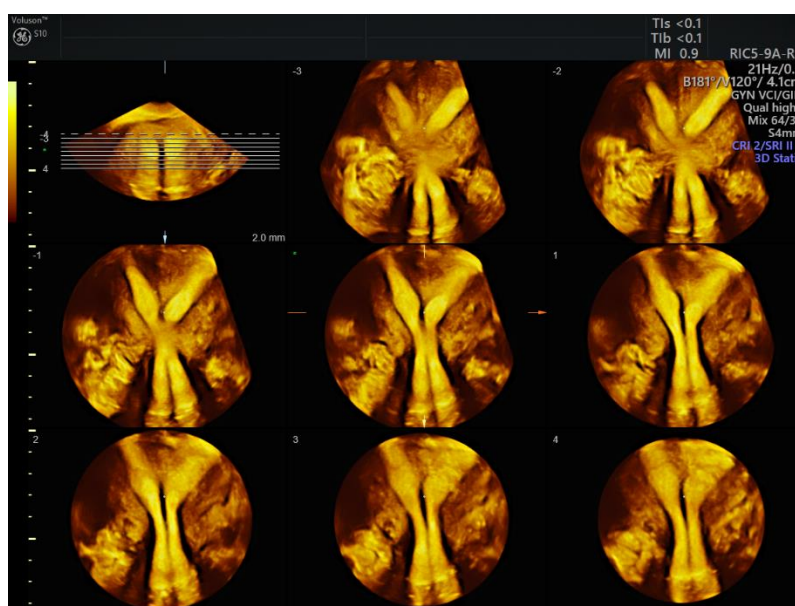
Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα πράγματα, οι τεχνολογίες τεχνητής αναπαραγωγής και η εμβρυομεταφορά μπορεί περιστασιακά να είναι χρήσιμες, όπως στην περίπτωση ενός ασθενούς με πλήρες διαμήκη κολπικό διάφραγμα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ακριβή συχνότητα της επανορθωτικής χειρουργικής για την αποκατάσταση συγγενών ανωμαλιών (μετροπλαστική), η ικανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης γυναικών με διδέλφη της μήτρας δεν είναι καλά κατανοητή.

Σε περιπτώσεις συμπτωματικής διδελφικής μήτρας, το κολπικό διάφραγμα, για παράδειγμα, θα πρέπει να αφαιρείται. Όταν υπάρχει παχύ και ανελαστικό κολπικό διάφραγμα, προτείνεται καισαρική τομή. Η ύπαρξη διπλής μήτρας δε συσχετίζεται απαραίτητα με αδυναμία του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, έχει προταθεί οι ασθενείς με διδέλφη της μήτρας να εξετάζονται για νεφρικές ανωμαλίες για να αποκλειστεί το σύνδρομο Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW), το οποίο είναι μια άλλη σπάνια συγγενής ανωμαλία που επηρεάζει τους παραμεσονεφρικούς και μεσονεφρικούς πόρους που χαρακτηρίζεται από διδέλφη της μήτρας, απόφραξη ημικολήθου και μονόπλευρη νεφρική αγενεσία (Khaladkar et al., 2016).

3.4. Διαφραγματική μήτρα

Αυτή είναι η πιο κοινή συγγενής ανωμαλία της μήτρας. Σε αυτή την κατάσταση, μια ζώνη μυών ή ιστού χωρίζει τη μήτρα σε δύο τμήματα. Αυτή η κατάσταση μπορεί να προκαλέσει επαναλαμβανόμενες αποβολές στις γυναίκες, επομένως οι πάροχοι συχνά συστήνουν χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση της μήτρας και τη μείωση του κινδύνου αποβολής.

Μια διαφραγματική μήτρα έχει ένα μυϊκό τοίχωμα που κατεβαίνει στο κέντρο χωρίζοντας το χώρο στα δύο. Μερικές φορές το τοίχωμα κατεβαίνει μόνο εν μέρει στη μήτρα και άλλες φορές κατεβαίνει ολόκληρο. Οι γυναίκες με υποδιαφραγματικές ή διαφραγματικές μήτρες είναι πιο πιθανό να έχουν δυσκολίες με τη σύλληψη. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος πρόωρης αποβολής και πρόωρου τοκετού. Σε μεταγενέστερη εγκυμοσύνη, το μωρό μπορεί να μην είναι ξαπλωμένο με το κεφάλι προς τα κάτω (κεφαλκή) θέση, επομένως μπορεί να σας συμβουλευτεί να κάνετε καισαρική τομή.

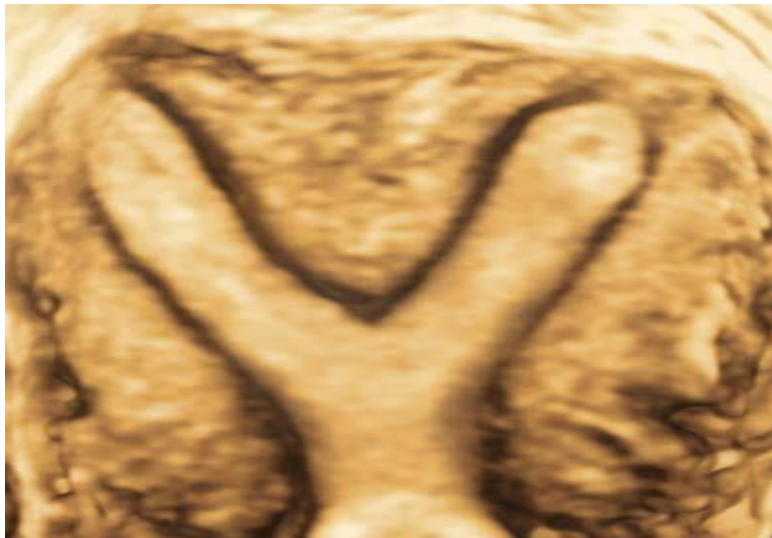


Εικόνα 5: - Τρισδιάστατη υπερηχογραφική ανωμαλία της μήτρας

Αυτή η κατηγορία ανωμαλιών της μήτρας αποτελεί την πιο συχνή δυσπλασία της μήτρας, με υψηλότερη κατάταξη πριν από τη δίκερη και την τοξοειδή μήτρα. Η μήτρα αυτών των ασθενών χωρίζεται σε δύο κοιλότητες επειδή το διάφραγμα της μέσης γραμμής δεν έχει επαναροφηθεί μερικώς ή πλήρως κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. Ως εκ τούτου, το διάφραγμα που ξεκινά από τον βυθό της μήτρας μπορεί να εκτείνεται από πριν ή μετά το εσωτερικό τραχηλικό διάφραγμα (μερικό ή πλήρες διάφραγμα της

μήτρας) στο εξωτερικό τραχηλικό διάφραγμα (πλήρες διάφραγμα της μήτρας με διαφραγματικό τράχηλο) ή στον άνω κόλπο (πλήρες διάφραγμα της μήτρας με αυχενικές και κολπικές διατομές) (Rikken et al., 2019).

Η ανωμαλία του διαφράγματος της μήτρας αυξάνει τον κίνδυνο για μαιευτικές επιπλοκές, επαναλαμβανόμενες αποβολές, στειρότητα, πρόωρο τοκετό, κακή παρουσία του εμβρύου και αποβολή πριν από έξι μήνες, εκτός από τη μείωση του ποσοστού επιτυχίας της κλινικής γονιμοποίησης. Η μειωμένη αγγειακή παροχή στο διάφραγμα και η ανώμαλη επικάλυψη του ενδομητρίου, που οδηγεί σε ακατάλληλη εμφύτευση, είναι δύο παράγοντες που συνδέονται με την αυθόρμητη αποβολή.



Εικόνα 6: Διαφραγματική μήτρα

Οι δυσπλασίες του Müllerian, συμπεριλαμβανομένης της διαφραγματικής μήτρας, είναι μεταξύ των πολλών πιθανών υποκείμενων αιτιών της επίμονης μειωμένης κίνησης του εμβρύου. Οι επαναλαμβανόμενες διαφορικές εξετάσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές όταν το έμβρυο αναγνωρίζεται αρχικά ως υγιές. Μια πλήρης διαφραγματική μήτρα μπορεί να συγχέεται με τη διδέλφη της μήτρας, ειδικά με την παρουσία διπλού τραχήλου και διαμήκους διαφράγματος στον κόλπο (Rikken et al., 2017).

Οι δυνατότητες που προσφέρουν οι παρεμβάσεις της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted reproductive technologies, ART) για τη βελτίωση των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων ασθενών με διαφράγματα της μήτρας δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς. Ωστόσο, δεδομένα από σχετικές πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν ότι τα

αποτελέσματα εγκυμοσύνης και αποβολής ασθενών που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπική διαφραγματοπλαστική και εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα ατόμων με φυσιολογική κοιλότητα της μήτρας .

Από αυτή την άποψη, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το HR του διαφράγματος της μήτρας μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά εγκυμοσύνης και ζώντων γεννήσεων, ενώ μειώνει τον κίνδυνο αποβολής σε ασθενείς που λαμβάνουν εξωσωματική γονιμοποίηση ή ICSI. Ως εκ τούτου, οι υστεροσκοπικές επεμβάσεις μπορούν να ληφθούν υπόψη για την αποκατάσταση της ανωμαλίας της μήτρας όχι μόνο για γυναίκες με υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης και πρόωρο τοκετό, αλλά και για υπογόνιμες γυναίκες.

Η τεχνική αυτή είναι μια απλή θεραπεία με χαμηλές μετεγχειρητικές επιπλοκές που μπορεί να ενισχύσει την αναπαραγωγική επιτυχία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που είναι δυνατή η εξωσωματική γονιμοποίηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι σημαντικό να εκμεταλλευόμαστε στο έπακρο κάθε πιθανότητα εγκυμοσύνης, λόγω των δυσμενών επιπτώσεων της πολύδυμης εγκυμοσύνης στην πιθανότητα ολοκλήρωσης της εγκυμοσύνης (Biler et al., 2018).

3.5. Τοξοειδής μήτρα

Η τοξοειδής μήτρα μοιάζει πολύ με μια κανονική μήτρα αλλά έχει μια βουτιά στην κορυφή. Η ύπαρξη τοξοειδούς μήτρας δεν αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή πρόωρης αποβολής, αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο όψιμης αποβολής. Σε μεταγενέστερη εγκυμοσύνη, το μωρό σας μπορεί να μην είναι ξαπλωμένο με το κεφάλι, οπότε μπορεί να χρειαστεί να κάνετε καισαρική τομή.

Αυτή η ήπια ανωμαλία της μήτρας, η οποία μερικές φορές θεωρείται φυσιολογική, χαρακτηρίζεται από τοξωτή μήτρα και έχει μικρή ή και καθόλου επίδραση στα αποτελέσματα της αναπαραγωγής. Η κοιλότητα της τοξοειδούς μήτρας είναι καμπυλωμένη ενάντια στον βυθό και το μυομήτριο του βυθού εκτείνεται λίγο προς την κοιλότητα, μερικές φορές εμφανίζοντας ένα μικρό διάφραγμα, ενώ, συνήθως, η κοιλότητα της μήτρας είναι ευθεία ή αυλακωτή προς το βυθό της μήτρας. Επιπλέον, η διαφοροποίηση μιας τοξοειδούς μήτρας από μια διαφραγματική μήτρα εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη, καθώς οι διακρίσεις μεταξύ τους δεν έχουν τυποποιηθεί. Ο εγγενής μηχανισμός που εμφανίζεται κατά την ανάπτυξη του εμβρύου για να οδηγήσει σε μια τοξοειδή μορφολογία

είναι άγνωστος. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με μερική διαφραγματική απορρόφηση. (Mucowski, Herndon and Rosen, 2010).



Εικόνα 7: Τοξοειδής μήτρα

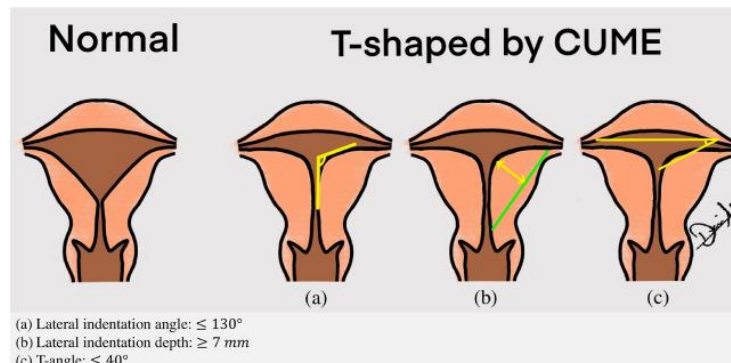
Αν και μια τοξοειδής μήτρα σπάνια απαιτεί θεραπεία λόγω της ελάχιστης συσχέτισής της με κακή αναπαραγωγική έκβαση, μερικές αναφορές έχουν περιγράψει μια συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής, πρόωρου τοκετού και δεύτερου-απώλεια εγκυμοσύνης τριμήνου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα οριακή μείωση των ποσοστών τοκετού. Ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η εμφάνιση επιπλοκών όψιμης εγκυμοσύνης σε ασθενείς με τοξοειδή μήτρα δεν έχει διευκρινιστεί (Isikoglu, 2016).

Μερικές μελέτες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ τοξοειδούς ανωμαλίας και κακών αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων, αλλά περιλάμβαναν μικρούς πληθυσμούς και επηρεάστηκαν από μεροληψία στις επιλογές περιπτώσεων. Αυτές οι μελέτες περιέγραψαν υποτροπιάζουσα απώλεια κύησης και χαμηλά ποσοστά τοκετού σε ασθενείς με τοξοειδή ανωμαλία, αν και άλλες αναφορές έδειξαν βελτιώσεις στα ποσοστά τοκετού και μειώσεις στα ποσοστά αποβολών. Αυτά τα αποτελέσματα προέκυψαν με τη βοήθεια χειρουργικής αποκατάστασης (υστεροσκοπική διαφραγματοπλαστική). Επομένως, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες διαχρονικές μελέτες για την εγγραφή μεγαλύτερων πληθυσμών για τη λήψη ακριβών δεδομένων σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης τοξοειδούς μήτρας και τις σχετικές επιπλοκές εγκυμοσύνης στον μη επιλεγμένο πληθυσμό (Tomaženič et al., 2010).

3.6. Μήτρα σε σχήμα T

Οι γυναίκες που εκτίθενται στη διαιθυλοστυλβεστρόλη (Diethylstilbestrol, DES) στη μήτρα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης μπορεί να αναπτύξουν μια δυσπλασία της μήτρας που αναφέρεται ως μήτρα σε σχήμα T. Η μήτρα σε σχήμα T είναι ένα σπάνιο φαινόμενο σε μη εκτεθειμένα άτομα στο DES. Το DES αναστέλλει την επαγωγή ορμονών κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, η ακριβής επίδραση που παίζει στη υπογονιμότητα είναι άγνωστη. Αυτή η ανωμαλία είναι η μόνη δυσπλασία των γεννητικών οργάνων που μπορεί επίσης να αποκτηθεί (π.χ. στο σύνδρομο Asherman) (Alonso Pacheco et al., 2019).

Τα δεδομένα σχετικά με την ART υποδεικνύουν ότι η ανωμαλία της μήτρας σε σχήμα T έχει συσχετιστεί με αξιοσημείωτες μειώσεις στα ποσοστά εγκυμοσύνης, εμφύτευσης και τελικής εγκυμοσύνης και με αυξημένα ποσοστά αυθόρμητων αποβολών. Προφανώς, οι αναφερόμενες επιπτώσεις του περιστρέφονται γύρω από την ωρίμανση των ωαρίων, τη γονιμοποίηση, τη διάσπαση και την ποιότητα και ανάπτυξη του εμβρύου οδηγώντας σε ιστορικό πρωτοπαθούς υπογονιμότητας σε ασθενείς, υποτροπιάζουσα αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Οι παρενέργειες του DES φαίνεται να περιορίζονται στη μήτρα (Neto et al., 2020).



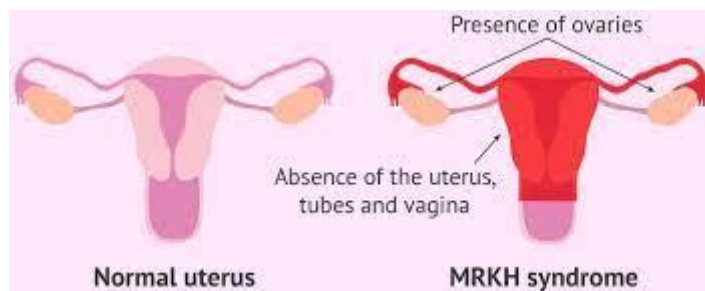
Εικόνα 8: Μήτρα σε σχήμα T

Η ενδομήτρια κοιλότητα της μήτρας σε ασθενείς με μήτρα σχήματος T είναι λεπτή και πιο εύκολα αναγνωρίσιμη με υστεροσαλιγγιογραφία σε σύγκριση με τη μαγνητική τομογραφία. Η αποτυχία θεραπείας ατόμων με μήτρα σχήματος T έχει συνδεθεί με κατώτερα αναπαραγωγικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της αποτυχίας εμφύτευσης, αυξημένου κινδύνου έκτοπης εγκυμοσύνης, αποβολής και πρόωρου τοκετού. Λίγες αναφορές περιέγραψαν υστεροσκοπική μετροπλαστική για ασθενείς με σχήμα T μήτρας, αν και η διαδικασία έχει εκτελεστεί συχνά σε ασθενείς με διαφραγματική

μήτρα. Ως εκ τούτου, η υστεροσκοπική χειρουργική μπορεί να θεωρηθεί ως μια χρήσιμη διαδικασία για την αύξηση των ποσοστών ζώντων γεννήσεων ατόμων με μήτρα σε σχήμα T. Ωστόσο, δεν αντιμετωπίζει τη στειρότητα.

3.7. Müllerian agenesis

Ο πόρος Müllerian εξελίσσεται στον κόλπο και τη μήτρα κατά την εμβρυογένεση, ενώ οι ωθήκες προέρχονται από διαφορετική εμβρυϊκή πηγή. Ως εκ τούτου, μια ανεπάρκεια στην ανάπτυξη του πόρου Müllerian μπορεί να οδηγήσει σε έναν απόντα ή βραχύ κόλπο ή μια ατελή μέση γραμμή μήτρας ή κέρατα της μήτρας με φυσιολογικές ωθήκες. Σε αυτή την ανωμαλία, το δευτερεύον σεξουαλικό χαρακτηριστικό φαίνεται να είναι φυσιολογικό, ωστόσο τα άτομα έχουν αναπαραγωγικά προβλήματα λόγω ανατομικών και ίσως λειτουργικών ανωμαλιών στη μήτρα. Η δεύτερη πιο διαδεδομένη αιτία πρωτοπαθούς αμηνόρροιας είναι η αγενεσία Müllerian, γνωστή και ως σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) (Folch, Pigem and Konje, 2000).



Εικόνα 9: Σύνδρομο Mullerian

Οι δυσκολίες κύησης των γυναικών με σύνδρομο MRKH αντιμετωπίζονται κυρίως με τη βοήθεια μιας υποκατάστατης κύησης. Για αυτά τα άτομα, η εξωσωματική γονιμοποίηση ακολουθούμενη από εμβρυομεταφορά σε υποκατάστατο κύησης είναι βιώσιμη, καθώς η εμβρυϊκή προέλευση των ωθηκών διαφέρει από τους σωλήνες και τη μήτρα, με αποτέλεσμα φυσιολογικά ωκύτταρα να ανταποκρίνονται, παραπάνω από το συνηθισμένο, σε ερεθίσματα, ανεξάρτητα από την ημερομηνία της εμμηνου ρύσεως. Για ασθενείς με σύνδρομο MRKH, η αποτελεσματικότητα ανάκτησης ωαρίων, τα ποσοστά γονιμοποίησης, η ποιότητα του εμβρύου και τα ποσοστά επιτυχούς εγκυμοσύνης είναι όλα ελαφρώς κάτω από το μέσο όρο.

Ωστόσο, η προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης εξακολουθεί να είναι μια ελκυστική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς. Λόγω της μοναδικής πυελικής ανατομίας των ασθενών με MRKH, τα ωοκύτταρα από αυτές τις γυναίκες θα πρέπει κατά προτίμηση να ανακτώνται μέσω της διακοιλιακής και όχι της διακολπικής οδού. Τα συμβατικά πρωτόκολλα υπερδιέγερσης, συμπεριλαμβανομένης της υπερδιέγερσης των ωοθηκών σε αυτές τις περιπτώσεις, έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα με παρόμοιο τρόπο με την επείγουσα κρυοσυντήρηση ωαρίων που πραγματοποιείται σε ασθενείς με καρκίνο. Η παρακολούθηση της υγείας των παιδιών που γεννήθηκαν από ασθενείς με MRKH μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διερεύνηση πιθανών σχετικών αιτιολογιών. (Herlin, Petersen and Brännström, 2020).

Στο πρωτόκολλο θεραπείας αυτού του τύπου διαταραχής απαιτείται ακριβής και λεπτομερής διάγνωση, καθώς και ψυχοκοινωνική αξιολόγηση, ενώ η λαπαροσκόπηση χρησιμοποιείται γενικά σε ασθενείς με πυελική δυσφορία. Ένας νέος κόλπος μπορεί να δημιουργηθεί μέσω χειρουργικών και μη χειρουργικών προσεγγίσεων.

Στις μέρες μας ολοένα και περισσότερα ζευγάρια απευθύνονται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή για να αποκτήσουν ένα παιδί. Με τον όρο υποβοηθούμενη αναπαραγωγή εννοούμε όλες τις μεθόδους που αποσκοπούν στη διευκόλυνση της σύλληψης ενός παιδιού, περιλαμβανομένων και των μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Περισσότερα από ένα εκατομμύριο παιδιά έχουν ήδη γεννηθεί με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε όλο τον κόσμο. Συγκεκριμένα, στη χώρα μας χιλιάδες παιδιά έχουν γεννηθεί ως αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, φέρνοντας χαρά σε ζευγάρια που διαφορετικά θα ήταν άτεκνα.

4. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

4.1 Ορισμός

Η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Περιλαμβάνει θεραπείες γονιμότητας που χειρίζονται τόσο τα ωάρια όσο και το σπέρμα. Λειτουργεί αφαιρώντας τα ωάρια από τις ωοθήκες. Τα ωάρια στη συνέχεια αναμιγνύονται με σπέρμα για να δημιουργηθούν έμβρυα. Στη συνέχεια, τα

έμβρυα επανατοποθετούνται στο σώμα του γονέα. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (In vitro fertilization, IVF) είναι η πιο κοινή και αποτελεσματική θεραπεία ART.

Οι διαδικασίες αυτές μερικές φορές χρησιμοποιούν ωάρια δότη, σπέρμα δότη ή προηγουμένως κατεψυγμένα έμβρυα. Μπορεί επίσης να περιλαμβάνει έναν παρένθετο ή έναν φορέα κύησης. Ένα παρένθετο είναι ένα άτομο που μένει έγκυος με σπέρμα από έναν σύντροφο του ζευγαριού. Ένας φορέας κύησης μένει έγκυος με ένα ωάριο από τον έναν σύντροφο και το σπέρμα από τον άλλο σύντροφο.

Η πιο συχνή επιπλοκή της ART είναι η πολύδυμη κύηση. Μπορεί να προληφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί περιορίζοντας τον αριθμό των εμβρύων που τοποθετούνται στο σώμα του γονέα. Οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εκτελούνται συχνότερα λόγω της υπογονιμότητας. Σε ασθενείς με στειρότητα σαλπινγικού παράγοντα, η εξωσωματική γονιμοποίηση παρακάμπτει απευθείας τις σάλπιγγες. Άλλες αιτιολογίες υπογονιμότητας στις οποίες χρησιμοποιείται η εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνουν ανδρική υπογονιμότητα, ωοθηκική ανεπάρκεια (με ωάρια δότη), δυσλειτουργία ωορρηξίας και ανεξήγητη υπογονιμότητα. Σε ασθενείς για τους οποίους η εγκυμοσύνη αντενδείκνυται ή με υπογονιμότητα παράγοντα της μήτρας, η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με φορέα κύησης.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση χρησιμοποιείται επίσης εκτός των πλαισίων υπογονιμότητας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που επιθυμούν προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο πριν από τη σύλληψη (όπως εκείνοι που είναι γνωστό ότι είναι φορείς ορισμένων γενετικών διαταραχών), στη διατήρηση της γονιμότητας, όπως πριν από τη γοναδοτοξική θεραπεία ή σε ασθενείς που επιθυμούν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση. Αυτές οι γυναίκες μπορούν να επιλέξουν να παγώσουν τα ωάρια ή τα έμβρυά τους εάν βρίσκονται σε σταθερή σχέση (Hanevik and Hessen, 2022).

Η προετοιμασία για τις διαδικασίες ART περιλαμβάνει σε μεγάλο βαθμό την αξιολόγηση και την επεξεργασία για τις αιτιολογίες της υπογονιμότητας. Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από τουλάχιστον ένα χρόνο σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Η αξιολόγηση της υπογονιμότητας μπορεί επίσης να ξεκινήσει σε έξι μήνες αποτυχίας επίτευξης εγκυμοσύνης σε γυναίκες άνω των 35 ετών ή σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν γνωστά πιθανά εμπόδια, όπως γνωστή νόσος της μήτρας ή των σαλπίγγων ή η ανδρική υπογονιμότητα.

Η αρχική λήψη πλήρους ιστορικού περιλαμβάνει ιστορικό εμμήνου ρύσεως, ιστορικό εγκυμοσύνης, διάρκεια υπογονιμότητας, προηγούμενες θεραπείες υπογονιμότητας, προηγούμενο ιατρικό και χειρουργικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό και κοινωνικές και περιβαλλοντικές εκθέσεις/συνήθειες. Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει αξιολόγηση βασικών ζωτικών σημείων, δείκτη μάζας σώματος, αξιολόγηση θυρεοειδούς, περίσσεια ανδρογόνων και πυελική εξέταση (Jain and Singh, 2021).

Θεωρητικά, οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούν να λύσουν σχεδόν όλα τα αναπαραγωγικά προβλήματα, εκτός από τη σοβαρή παθολογία ή την απουσία μήτρας, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες τεχνικές. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι όλες οι γυναίκες μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή ότι όλες οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία θα επιτύχουν εγκυμοσύνη.

4.2 Ιστορική αναδρομή

Σημαντικές πρόοδοι στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν σημειωθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, ξεκινώντας με τη γέννηση της Louise Brown το 1978, η οποία θα μείνει στη μνήμη ως το πρώτο ανθρώπινο βρέφος στον κόσμο που γεννήθηκε με εξωσωματική γονιμοποίηση.

Ο πρώτος κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης βασίστηκε σε έναν μη διεγερμένο κύκλο ωορρηξίας, στον οποίο η ωοληψία πραγματοποιείται λαπαροσκοπικά. Η εξωσωματική γονιμοποίηση, ωστόσο, γινόταν ήδη πειραματικά σε ζώα, συγκεκριμένα σε κουνέλια, ήδη από τη δεκαετία του 1980, με την πρώτη ανθρώπινη εγκυμοσύνη με εξωσωματική γονιμοποίηση να αναφέρθηκε ήδη από το 1973, αλλά δυστυχώς είχε ως αποτέλεσμα απώλεια πρώτου τριμήνου.

Η γέννηση της Louise Brown επαναλήφθηκε γρήγορα με δύο ακόμη μωρά εξωσωματικής γονιμοποίησης που γεννήθηκαν μέσα σε ένα χρόνο από το πρώτο ανθρώπινο μωρό εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η Courtney Cross στις 16 Οκτωβρίου 1978 και ο Alastair MacDonald στις 14 Ιανουαρίου 1979. Και οι τρεις τοκετοί πραγματοποιήθηκαν εντός του Ηνωμένου Βασιλείου, με αποτέλεσμα η εξωσωματική γονιμοποίηση να γίνει μια βιώσιμη επιλογή για τη διαχείριση υπογόνιμων ζευγαριών.

Η γέννηση της Louise Brown επαναλήφθηκε γρήγορα με δύο ακόμη μωρά εξωσωματικής γονιμοποίησης που γεννήθηκαν μέσα σε ένα χρόνο από το πρώτο ανθρώπινο

μωρό εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η Courtney Cross στις 16 Οκτωβρίου 1978 και ο Alastair MacDonald στις 14 Ιανουαρίου 1979. Και οι τρεις τοκετοί πραγματοποιήθηκαν εντός του Ηνωμένου Βασιλείου, με αποτέλεσμα η εξωσωματική γονιμοποίηση να γίνει μια βιώσιμη επιλογή για τη διαχείριση υπογόνιμων ζευγαριών.

Η κιτρική κλομιφαίνη αναπτύχθηκε παράλληλα με την εξωσωματική γονιμοποίηση το 1978, από τον Alex Lorata από την Αυστραλία. Η κιτρική κλομιφαίνη σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως προκειμένου να αυξήσει τα επίπεδα της θυλακιοτρόπου (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) καθώς και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (Luteinizing Hormone, LH), οι οποίες είναι σημαντικές για τη διαδικασία της ωορρηξίας.

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι μία ορμόνη με ιδιότητες ασθενούς οιστρογόνου, που δρα στον υποθάλαμο, την υπόφυση, και τις ωοθήκες και χορηγείται σε γυναίκες που έχουν ακανόνιστη έμμηνο ρύση, άρα και ωορρηξία. Περίπου το 80 τοις εκατό που θα λάβει τη κιτρική κλομιφαίνη θα κάνει ωορρηξία, ενώ το 30 έως 40 τοις εκατό του συνόλου των γυναικών που παίρνουν κλομιφαίνη για το λόγο αυτό και εφόσον δε συνυπάρχουν και άλλα αίτια υπογονιμότητας, θα μείνουν έγκυες. Οι πιθανότητες αυτές ισχύουν για τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη μέχρι τρεις κύκλους.

Το 1980, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) καθιέρωσε την πρώτη του οδηγία για την ανάλυση ανθρώπινου σπέρματος για να βοηθήσει στην τυποποίηση των τεχνικών, την ίδια χρονιά που μια αυστραλιανή ομάδα γέννησε το τέταρτο μωρό εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μια άλλη αξιοσημείωτη πρόοδος ήταν η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD), η οποία άλλαξε δραστικά το τοπίο για την πρόληψη γενετικών προβλημάτων στα νεογνά μέσω της κυτταρικής βιοψίας.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG) χρησιμοποιήθηκε για την τόνωση των ωοθηκών, με αποτέλεσμα τη γέννηση του πρώτου τους παιδιού μέσω θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μετά από αυτό, η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) χρησιμοποιήθηκε για την ωορρηξία και τη συλλογή ωαρίων, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από την ομάδα του Casper, η οποία ανέφερε ότι η hCG θα παρείχε την απαραίτητη ωχρινική υποστήριξη για την ωρίμανση των ωαρίων σε κύκλους. Είναι μια φυσική ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τη συγκιτοτροφοβλάστη του πλακούντα. Ο Ρίτσαρντ Φλέμινγκ απεικόνισε τον ρόλο των αγωνιστών της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) στον έλεγχο της διέγερσης των ωοθηκών και στη μείωση της πρόωρης ωχρινοποίησης των ωοθυλακίων.

Οι κίνδυνοι της πολύδυμης εγκυμοσύνης και το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών έχουν κάνει πιο δημοφιλή τον έλεγχο του κύκλου. Τα πρώτα δίδυμα εξωσωματικής γονιμοποίησης γεννήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1982. Η Αρχή Ανθρώπινης Γονιμοποίησης και Εμβρυολογίας (HFEA) (Ηνωμένο Βασίλειο), έκανε έκτοτε μια ενεργή προσπάθεια να μειώσει το ποσοστό πολύδυμων κυήσεων, κερδίζοντας έλξη μετά την έκθεσή της «Ένα παιδί τη φορά».

Η ανάπτυξη της κρυσυντήρησης γαμετών και εμβρύων άλλαξε το τοπίο των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τη διαχείριση των κύκλων με σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Παρατηρήθηκε επίσης το πρώτο σετ κατεψυγμένων δίδυμων εμβρύων, καθώς και η γέννηση ενός μωρού μετά από κύκλο θεραπείας ενδομήτριας σπερματέγχυσης (Intrauterine insemination, IUI).

Ο Νόμος περί διαδικασιών Ιατρικής Υπογονιμότητας του 1984, που εγκρίθηκε το 1984 από την Κυβέρνηση της Βικτώριας της Αυστραλίας, ήταν το πρώτο νομοθετικό πλαίσιο που επέβλεπε τη χρήση της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) (Βικτώρια Κυβέρνηση, 1985). Το ίδιο έτος γεννήθηκαν, επίσης, τα πρώτα τετράδυμα εξωσωματικής γονιμοποίησης στον κόσμο, στην Αυστραλία.

Το 1985, σημειώθηκαν πρόοδοι στη θεραπεία της υπογονιμότητας του ανδρικού παράγοντα, με τη χειρουργική ανάκτηση σπέρματος καθιερωμένη ως επιτυχή προσέγγιση, με την εγκυμοσύνη να πραγματοποιείται μετά από διαδερμική αναρρόφηση σπέρματος επιδιδυμίου (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration, PESA). Το PESA έχει πλέον χρησιμοποιηθεί συχνά στη θεραπεία της αποφρακτικής αζωοσπερμίας, δημιουργώντας σπέρμα σε ρυθμούς που κυμαίνονται 80-100%. Η πρώτη εγκυμοσύνη στον κόσμο με τη χρήση αυτόλογου σπέρματος από έναν άνδρα που έπασχε από αμφοτερόπλευρη απόφραξη των αγγείων του αγγείου επιτεύχθηκε το 1986.

Το 1985, δημιουργήθηκε η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) και πλέον φιλοξενεί πάνω από 10.000 συμμετέχοντες ετησίως σε ένα επιστημονικό φόρουμ. Το υπερηχογράφημα στη διαχείριση του κύκλου ART τεκμηριώθηκε και εκτελέστηκε για πρώτη φορά από την Piz, μια ομάδα από τη Γαλλία. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση των ωοθυλακίων και τις διαδικασίες ανάκτησης ωαρίων, με τη χρήση του να επεκτείνεται στις διαδικασίες εμβρυομεταφοράς το 1987. Σε σύγκριση με την προηγούμενη διαδικασία ψηλάφησης, τα κλινικά ποσοστά

εγκυμοσύνης φάνηκε να βελτιώνονται δραματικά όταν οι εμβρυομεταφορές πραγματοποιήθηκαν υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση.

Όταν ο Laws-King εισήγαγε μια μέθοδο που ονομάζεται υποζωνική έγχυση (Subzonal Insemination, SUZI), τα ζευγάρια που είχαν επαναλαμβανόμενους ανεπιτυχείς κύκλους βρήκαν ελπίδα στη θεραπεία ART. Το SUZI είναι μια παλαιότερη τεχνική μικροχειρισμού που χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας με ένα μόνο σπέρμα να τοποθετείται ακριβώς κάτω από το πρωτεϊνικό κέλυφος που περιβάλλει το ωάριο. Δεν πέρασε πολύς καιρός που εισήχθη η κρυσυντήρηση εμβρύων. Η μέθοδος υπερψύξης παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1987 και στη συνέχεια βελτιώθηκε για να βοηθήσει στη θεραπεία της ART. Μετά την τεχνική SUZI, επιτυχείς εγκυμοσύνες αναφέρθηκαν ένα χρόνο αργότερα. (Kamel, 2013).

Καθώς η τεχνολογία προχωρά, ο τρισδιάστατος υπέρηχος και το έγχρωμο doppler θα χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των διαδικασιών λήψης αποφάσεων. Αν και σημαντικές πρόοδοι στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σημειώθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του '70 και στις αρχές της δεκαετίας του '80, το 1992 είδε την πρώτη εγκυμοσύνη μετά την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI). Ένα χρόνο μετά από αυτό, η ομάδα του Silber έφερε επανάσταση στη διαχείριση της υπογονιμότητας του ανδρικού παράγοντα, αναφέροντας ότι οι άνδρες που έπασχαν από υπογονιμότητα λόγω μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας μπόρεσαν να αποκτήσουν το δικό τους γενετικό παιδί χρησιμοποιώντας Εξαγωγή Σπέρματος Όρχεων (Testicular sperm extraction TESE) και ICSI.

Το 1994, αναπτύχθηκε καθαρή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). Ο Cohen δημοσίευσε την πρώτη αναφορά σχετικά με τον έλεγχο ανευπλοειδίας το 1995. Το τεστ υποωσμωτικής διόγκωσης αναπτύχθηκε δύο χρόνια αργότερα ως εργαλείο επιλογής βιώσιμων σπερματοζωαρίων για ICSI. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως σε μονάδες εξωσωματικής γονιμοποίησης σε όλο τον κόσμο.

Μια άλλη χαρακτηριστική ανακάλυψη στον τομέα της ART συνέβη όταν η Andrea Jurisicova, αναγνώρισε και ανέφερε λεπτομέρειες για τον κατακερματισμό του εμβρύου πριν από την εμφύτευση. Το 1997 η Jurisicova επεκτάθηκε σε αυτό, περιγράφοντας την ανίχνευση του κατακερματισμού του DNA στο σπέρμα και τη σύνδεσή του με τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι τεχνολογίες τεχνητής αναπαραγωγής (ART) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, για να βοηθήσουν τα ζευγάρια να

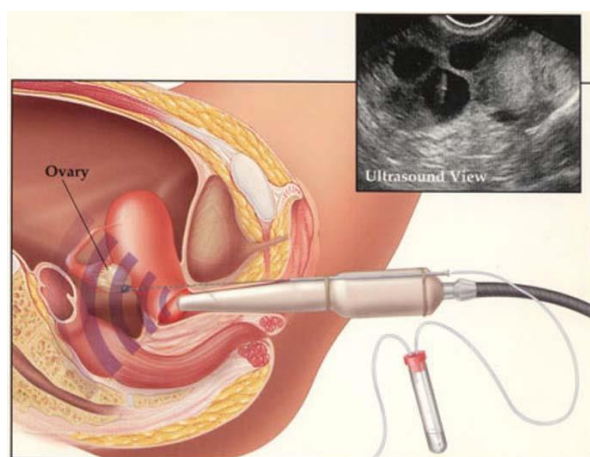
συλλάβουν ένα μωρό . Στην Ευρώπη, αυτό γίνεται πιο συχνά καθώς εκτελείται ο μεγαλύτερος αριθμός θεραπειών, αλλά η ART χρησιμοποιείται σε όλο τον κόσμο. Υπολογίζεται ότι από το 1978, όπου γεννήθηκε το πρώτο παιδί εξωσωματικής γονιμοποίησης, μέχρι το 2018, περισσότερα από οκτώ εκατομμύρια βρέφη γεννήθηκαν ως αποτέλεσμα της ART παγκοσμίως (Marte Myhre and Ritsa, 2019).

4.3. Τεχνικές Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

4.3.1. Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι μία από τις πολλές διαθέσιμες τεχνικές για να βοηθήσει άτομα με προβλήματα γονιμότητας να αποκτήσουν μωρό. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ένα ωάριο αφαιρείται από τις ωοθήκες της γυναίκας και γονιμοποιείται με σπέρμα σε εργαστήριο. Το γονιμοποιημένο ωάριο, που ονομάζεται έμβρυο, στη συνέχεια επιστρέφεται στη μήτρα της γυναίκας για να αναπτυχθεί και να αναπτυχθεί.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η πιο αποτελεσματική και ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία υπογονιμότητας στον κόσμο. Συχνά εκτελείται αφού άλλες μέθοδοι προσπάθειας για να μείνετε έγκυος έχουν αποτύχει. Πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση, θα πραγματοποιηθεί μια αξιολόγηση της μήτρας και των σαλπίνγων για να βεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν προβλήματα που απαιτούν χειρουργική αποκατάσταση. Ο έλεγχος περιλαμβάνει ορμονική αξιολόγηση για την αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και του αποθέματος των ωοθηκών, έλεγχο και των δύο συντρόφων για σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη και ανάλυση σπέρματος του αρσενικού συντρόφου (Choe, Archer and Shanks, 2021).



Εικόνα 10:Εξωσωματική Γονιμοποίηση

Οι περισσότερες γυναίκες θα λάβουν φάρμακα γονιμότητας για διέγερση των ωοθηκών για 8-14 ημέρες. Ο μέσος όρος είναι μεταξύ 10 και 11 ημερών. Η διέγερση των ωοθηκών χρησιμοποιείται για να βοηθήσει πολλά ωάρια να αναπτυχθούν, ως προετοιμασία για την ανάκτηση ωαρίων. Ακόμα κι αν η ωορρηξία είναι φυσιολογική, τα φάρμακα γονιμότητας χορηγούνται για τη δημιουργία περισσότερων από ένα ωαρίων, καθώς περισσότερα ωάρια οδηγούν σε μεγαλύτερο ποσοστό εγκυμοσύνης. Τυπικά, 10 - 20 ωάρια εξάγονται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, δεν είναι όλα κατάλληλα για χρήση, αφού μόνο περίπου τα δύο τρίτα είναι αρκετά ώριμα.

Ο γιατρός σχεδιάζει προσεκτικά ένα πρωτόκολλο, προκειμένου να αποκτήσει τον μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων αποφεύγοντας ταυτόχρονα την ανάπτυξη συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Τα φάρμακα γονιμότητας για εξωσωματική γονιμοποίηση συνήθως χορηγούνται με ένεση και η γυναίκα παρακολουθείται συχνά χρησιμοποιώντας ορμονικές εξετάσεις και κολπικούς υπερήχους για το καλύτερο αποτέλεσμα. Μόλις ο υπέρηχος προσδιορίσει ότι έχει επαρκή αριθμό αρκετά μεγάλων ωοθυλακίων και το επίπεδο των οιστρογόνων της είναι στο σωστό επίπεδο, λαμβάνει ένα εμβόλιο hCG ή άλλο φάρμακο. Αυτό αντικαθιστά τη φυσική έκρηξη της ωχρινότροπου ορμόνης που έχει μια γυναίκα που διεγείρει το τελικό στάδιο της ωρίμανσης των ωαρίων, έτσι ώστε τα ωάρια να μπορούν να γονιμοποιηθούν.

«Σε έναν τυπικό μήνα ωορρηξίας, στρατολογούμε και κάνουμε ωορρηξία ένα ωάριο», εξηγεί ο Δρ. Brahma. «Με την εξωσωματική γονιμοποίηση, στόχος μας είναι να κάνουμε 10 ή 15 ωάρια». Τριάντα τέσσερις έως τριάντα έξι ώρες μετά τη λήψη της ένεσης - πριν από την ωορρηξία των ωαρίων – υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των ωαρίων από τα ωοθυλάκια στις ωοθήκες της. Κατά τη διάρκεια αυτής της επέμβασης ανάκτησης ωαρίων, ένας υπέρηχος χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει οπτικά μια μικροσκοπική βελόνα μέσω της κορυφής του κόλπου στη μία ωοθήκη και μετά στην άλλη. Δεν θα πρέπει να αισθάνεται πόνο ή ενόχληση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, καθώς υποβάλλεται σε καταστολή μέσω ενδοφλέβιας φλέβας ενώ παρακολουθείται στενά από έναν αναισθησιολόγο.

Η βελόνα εισάγεται στα ωοθυλάκια και το περιεχόμενο του ωοθυλακικού υγρού εξάγεται με ήπια αναρρόφηση, φέρνοντας το ωάριο μέσα στο υγρό. Η όλη διαδικασία ολοκληρώνεται γενικά σε λιγότερο από 30 λεπτά. Μικρές κράμπες είναι πιθανές την

ημέρα της επέμβασης, αλλά συνήθως υποχωρούν την επόμενη μέρα. Λόγω των διευρυμένων ωοθηκών που προκαλούνται από τη διέγερση των ωοθηκών, μπορεί να υπάρχει μια αίσθηση πληρότητας ή/και πίεσης. Αυτό μπορεί να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες.

Το υγρό από τα ωοθυλάκια - που περιέχει το ωάριο - αναρροφάται από τον γιατρό της εξωσωματικής γονιμοποίησης μέσω μικρών σωλήνων και σε έναν δοκιμαστικό σωλήνα. Στη συνέχεια, ένας εμβρυολόγος εξετάζει τον δοκιμαστικό σωλήνα κάτω από ένα μικροσκόπιο για να ανιχνεύσει το ωάριο σε κάθε σωλήνα ωοθυλακικού υγρού. Όλες οι λεπτομέρειες των αυγών καταγράφονται προσεκτικά. Ο αριθμός των ωαρίων που παράγονται και αφαιρούνται επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς, το απόθεμα των ωοθηκών, την ανταπόκριση στη διέγερση των ωοθηκών και, περιστασιακά, την ικανότητα πρόσβασης στις ωοθήκες με τη βελόνα.

Την ίδια μέρα, συλλέγεται και το σπέρμα από τον άνδρα σύντροφο. Μόλις τα αυγά φτάσουν στο εργαστήριο, οι ειδικοί τα εξετάζουν για να καθορίσουν την ωριμότητα και την ποιότητα. Τα ώριμα ωάρια μεταφέρονται σε ένα ειδικό μέσο καλλιέργειας, επάζονται σε θερμοκοιτίδα και γονιμοποιούνται με σπέρμα μέσα σε λίγες ώρες μετά την ανάκτησή τους. Υπάρχουν δύο τρόποι γονιμοποίησης ενός ωαρίου: η συμβατική γονιμοποίηση ή η ενδοκυτταροπλασματική ένεση.

Η διαδικασία που θα χρησιμοποιηθεί θα καθοριστεί από την ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης (γιατροί και εμβρυολόγοι) και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με το ζευγάρι που υποβάλλεται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Και οι δύο διαδικασίες έχουν παρόμοιο ποσοστό επιτυχίας. Η ICSI χρησιμοποιείται σε περίπου 70% των περιπτώσεων, όπου μεταβλητές, όπως η χαμηλή ποιότητα σπέρματος ή η προηγούμενη αποτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, καθιστούν λιγότερο πιθανή τη γονιμοποίηση.

Μετά τη γονιμοποίηση, η ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης και το ζευγάρι αποφασίζουν την ακριβή ημέρα της εμβρυομεταφοράς, μεταξύ 1 και 6 ημερών, αλλά συνήθως καθορίζεται και πραγματοποιείται 3-5 ημέρες μετά την ωοληψία. Παράλληλα, εάν επιλεγθεί γενετικός έλεγχος, το έμβρυο αρχικά υποβάλλεται σε βιοψία, η οποία γίνεται πάντα την πέμπτη ή την έκτη ημέρα της καλλιέργειας. Συνήθως, 3 έως 8 κύτταρα αποστέλλονται σε εξωτερικό εργαστήριο για ανάλυση, ενώ τα έμβρυα καταψύχονται και παραμένουν στην εγκατάσταση εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μετά τη λήψη των

αποτελεσμάτων της γενετικής εξέτασης, το έμβρυο επιλέγεται, αποψύχεται και εμφυτεύεται στη μήτρα, συνήθως εντός 1 έως 2 μηνών μετά την ωοληψία.

Ο αριθμός των εμβρύων που δημιουργούνται καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως, για παράδειγμα, της ηλικίας του ζευγαριού. Στο παρελθόν, είχαν εμφυτευθεί πολλαπλά έμβρυα με στόχο τη βελτιστοποίηση της επιτυχίας, αλλά αυτό είχε συχνά ως αποτέλεσμα δίδυμα ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, τρίδυμα, τα οποία όλα συνδέονται με πρόωρο τοκετό και άλλες σημαντικές δυσκολίες τόσο για τα βρέφη όσο και για τη μητέρα.

Η ασφαλέστερη προσέγγιση είναι ο περιορισμός σε μεταφορά μόνο ενός εμβρύου. Για να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επιτυχίας, ο εμβρυολόγος επιλέγει το πιο υγιές έμβρυο, με βάση ένα σύστημα βαθμολόγησης, που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση όλων των εμβρύων.

Το έμβρυο μεταφέρεται στη μήτρα χρησιμοποιώντας έναν μαλακό, εύκαμπτο και λεπτό καθετήρα. Χρησιμοποιείται υπερηχογράφημα κοιλίας για να διασφαλιστεί ότι το άκρο του καθετήρα βρίσκεται στη βέλτιστη θέση για την εμφύτευση του εμβρύου. Ο πόνος και η δυσφορία είναι σπάνια και η αίσθηση είναι συγκρίσιμη με αυτή κατά τη διάρκεια του τεστ Παπανικολάου. Τα καλά έμβρυα που δεν χρησιμοποιούνται για μεταφορά, συνήθως καταψύχονται σε περίπτωση που ο κύκλος δεν είναι επιτυχής ή εάν το ζευγάρι επιθυμεί να κάνει περισσότερα παιδιά μετά τον πρώτο επιτυχημένο κύκλο.

Έπειτα, το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη του εμβρύου να συνεχιστεί στη μήτρα και το έμβρυο να εκκολαφθεί και να εμφυτευτεί στην επένδυση της μήτρας εντός 1-2 ημερών μετά την εμβρυομεταφορά. Μερικές φορές χρησιμοποιείται μια πρόσθετη διαδικασία για την παροχή περαιτέρω βοήθειας σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, σε ζευγάρια που είχαν προηγουμένως ανεπιτυχές με εξωσωματική γονιμοποίηση ή με κατεψυγμένα/ξεψυγμένα έμβρυα.

Η υποβοηθούμενη εκκόλαψη είναι μια διαδικασία μικροχειρισμού, που περιλαμβάνει τη δημιουργία μιας οπής στο εύκαμπτο κέλυφος που περιβάλλει τα κύτταρα του πρώιμου εμβρύου. Κανονικά, αυτή η μεμβράνη διαλύεται από μόνη της, αφού αυτό είναι απαραίτητο για την εμφύτευση εμβρύου. Η υποβοηθούμενη εκκόλαψη είναι μια διαδικασία όπου μπορούμε να βοηθήσουμε το έμβρυο να «εκκολαφθεί» από το «κέλυφος» του δημιουργώντας μια μικρή ρωγμή στη διαφανή ζώνη. Θεωρείται ότι η υποβοηθούμενη εκκόλαψη μπορεί να βοηθήσει την εμφύτευση εμβρύου στη μήτρα, με

αποτέλεσμα καλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης σε ορισμένα άτομα. Αυτή η πρόσθετη λειτουργία δεν έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων και μπορεί να υπάρχουν μικροί κίνδυνοι. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ενισχύει τα ποσοστά εγκυμοσύνης ή ζώντων γεννήσεων σε άλλους τύπους ασθενών με εξωσωματική γονιμοποίηση. Όταν χρησιμοποιείται υποβοηθούμενη εκκόλαψη, γίνεται αμέσως πριν την εμβρυομεταφορά.

Ένα τεστ εγκυμοσύνης πραγματοποιείται περίπου δύο εβδομάδες μετά την ανάκτηση ωαρίων. Τα συμπτώματα εγκυμοσύνης δεν αποτελούν αξιόπιστο σημάδι επιτυχίας ή αποτυχίας εγκυμοσύνης, επειδή τα συμπτώματα μπορεί να έρχονται και να φεύγουν. Η αιμορραγία είναι επίσης πιο συχνή μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και δε σημαίνει ότι η διαδικασία ήταν ανεπιτυχής. Θα ζητηθεί ένα τεστ εγκυμοσύνης αίματος (επίπεδο χοριακής γοναδοτροπίνης hCG), περίπου 12 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Όταν το τεστ είναι θετικό, θα επιστρέψετε για ένα τεστ παρακολούθησης δύο έως τρεις ημέρες αργότερα. Η εξέταση πραγματοποιείται για να επιβεβαιώσει ότι το επίπεδο της hCG αυξάνεται κατάλληλα. Μετά από δύο θετικά αιματολογικά τεστ εγκυμοσύνης, θα προγραμματιστεί ένα πρώιμο μαιευτικό υπερηχογράφημα. Αυτό γίνεται περίπου δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά. Αυτό το υπερηχογράφημα γίνεται διακολπικά (σε αντίθεση με την κοιλιακή). Με αυτό τον τρόπο επιβεβαιώνεται η βιωσιμότητα και εάν υπάρχει πολύδυμη κύηση (Giacobbe et al., 2021).

4.3.1.1. Συμβατική μέθοδος

Η συμβατική γονιμοποίηση με εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η διαδικασία που αναφέρθηκε παραπάνω, κατά την οποία τα ώριμα ωάρια συλλέγονται (ανακτώνται) από τις ωοθήκες και γονιμοποιούνται από σπέρμα σε ένα εργαστήριο. Στη συνέχεια, το γονιμοποιημένο ωάριο (έμβρυο) ή τα ωάρια (έμβρυα) μεταφέρονται σε μια μήτρα. Ένας πλήρης κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης διαρκεί περίπου τρεις εβδομάδες. Μερικές φορές αυτά τα βήματα χωρίζονται σε διαφορετικά μέρη και η διαδικασία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο.

4.3.1.2. Ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου / Μικρογονιμοποίηση (ICSI)

Η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, ή ICSI, είναι μια διαδικασία κατά την οποία ένα μόνο σπέρμα από το δείγμα σπέρματος ενός άνδρα εγχέεται απευθείας στο

κέντρο ενός ωαρίου για να αυξηθεί η πιθανότητα γονιμοποίησης. Αντί το σπέρμα να γονιμοποιεί μόνο του το ωάριο, με το ICSI, ένας εμβρυολόγος θα αναγνωρίσει το ανώτερο σπέρμα και θα το εγχύσει απευθείας στο ωάριο.

Γίνεται λήψη σπέρματος του συντρόφου το οποίο τοποθετείται στο ειδικό εργαστήριο, ώστε να γίνει ο απαιτούμενος καθαρισμός από το σπερματικό υγρό και στη συνέχεια η ενίσχυσή του (in vitro επεξεργασία, στο εργαστήριο). Λόγω των χημικών ουσιών στο σπερματικό υγρό, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν πολύ επώδυνες συσπάσεις της μήτρας, δεν είναι εφικτό να εμφυτευθεί το σπέρμα κατευθείαν στη μήτρα. Χρησιμοποιώντας παχύρρευστα διαλύματα, τα κινητικά σπερματοζωάρια απομονώνονται από ακίνητα σπερματοζωάρια, καθώς και από άλλα κύτταρα σπερματικού πλάσματος. Η επεξεργασία του σπέρματος γίνεται σε περίπου 2 ώρες.

Παράλληλα γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος στη γυναίκα, ώστε να διαπιστωθεί η ωορρηξία. Απαραίτητη προϋπόθεση για να γίνει σπερματέγχυση, είναι Οι σάλπιγγες μιας γυναίκας πρέπει να είναι διαβατές, έτσι ώστε να μπορεί να περάσει το σπέρμα, με σκοπό την συνάντησή τους με το ωάριο και τη γονιμοποίησή του. Όταν οι συνθήκες το επιτρέψουν, γίνεται η τοποθέτηση του επεξεργασμένου σπέρματος με κατάλληλο καθετήρα, μέσω του τραχήλου, στο εσωτερικό της μήτρας, κατά την χρονική στιγμή της ωορρηξίας. Πρόκειται για μια εντελώς ανώδυνη διαδικασία που μοιάζει με το τεστ ΠΑΠ και διαρκεί μόλις 5 λεπτά. Δεν απαιτεί αναισθησία και μπορεί να γίνει με ασφάλεια. Η επιτυχία της σπερματέγχυσης ποικίλει, αλλά είναι της τάξης του 15%-20% για κάθε προσπάθεια. Οι σημαντικότερες «παρενέργειες» της σπερματέγχυσης είναι η πολύδυμη εγκυμοσύνη και η υπερδιέγερση των ωοθηκών εφ' όσον συνοδεύεται από ωοθηκική διέγερση.



Εικόνα 11: Ενδοωαριακή έγχυση

Συνήθως η σπερματέγχυση γίνεται κατά τη διάρκεια του φυσικού κύκλου, αλλά αν απαιτείται ωρίμανση των ωοθυλακίων και πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, τότε η γυναίκα είναι πιθανόν να λάβει ορμονική αγωγή για μερικές ημέρες.

Επίσης μετά τη σπερματέγχυση χορηγείται προγεστερόνη, αλλά η κάθε περίπτωση είναι διαφορετική και ο γιατρός θα κρίνει το αν και για πόσο διάστημα θα χρειαστεί φαρμακευτική αγωγή.

Η μέθοδος της ενδομητρικής σπερματέγχυσης έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας στις εξής περιπτώσεις:

- ανεξήγητη υπογονιμότητα
- ήπια ενδομητρίωση
- προβλήματα με τον τράχηλο της μήτρας ή την αυχενική βλέννα
- χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων
- μειωμένη κινητικότητα σπέρματος
- προβλήματα εκσπερμάτισης ή στύσης

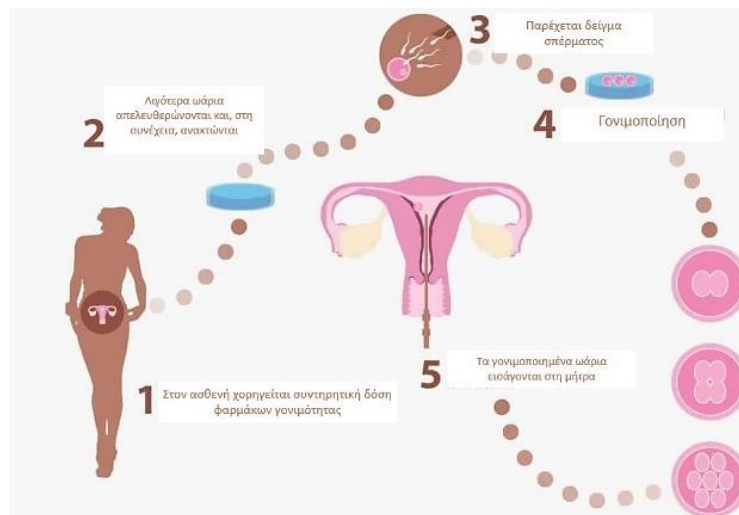
4.3.1.3. Διαφορές μεταξύ συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης και της ICSI

Τόσο η ICSI όσο και η συμβατική γονιμοποίηση είναι υποτύποι της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ανεξάρτητα από το αν θα επιλέξετε συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση ή ICSI, η διέγερση των ωοθηκών και η διαδικασία ανάκτησης ωαρίων είναι η ίδια. Η κύρια διαφορά έγκειται στον τρόπο γονιμοποίησης του ωαρίου.

Επίσης, μία άλλη διαφορά που αξίζει να σημειωθεί είναι ότι η συμβατική σπερματέγχυση με εξωσωματική γονιμοποίηση αναπτύχθηκε ως τρόπος παράκαμψης προβλημάτων γυναικείας γονιμότητας, όπως μπλοκαρίσματα στις σάλπιγγες ή ενδομητρίωση, ή για χρήση όταν οι προηγούμενοι κύκλοι τεχνητής γονιμότητας δεν ήταν επιτυχείς. Το ICSI, ωστόσο, καθιερώθηκε ως ένας τρόπος για να βοηθήσει έναν άνδρα με δυσκολία γονιμότητας, καθώς το «καλύτερο» σπέρμα επιλέγεται αυτόματα από τον εμβρυολόγο. Τα ζευγάρια που έχουν διαγνωστεί με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας είναι εξαιρετικοί υποψήφιοι για αυτή τη διαδικασία.

4.3.1.4. Μέθοδος minimal stimulation IVF (Mini-IVF)

Η μίνι εξωσωματική γονιμοποίηση ονομάζεται επίσης εξωσωματική γονιμοποίηση ελάχιστης διέγερσης και είναι μία πρωτοποριακή προσέγγιση στον τομέα της Υποβοηθούμενης. Η διαδικασία θεραπείας είναι παρόμοια με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση και απαιτεί παρακολούθηση του εμμηνορροϊκού κύκλου του ασθενούς. Όταν συμβεί η ωορρηξία και απελευθερωθούν τα ωάρια, τα ωάρια θα ανακτηθούν και θα γονιμοποιηθούν σε ένα εργαστήριο για να δημιουργηθεί ένα έμβρυο, το οποίο στη συνέχεια εμφυτεύεται στη μήτρα για να ολοκληρωθεί η διαδικασία μίνι εξωσωματικής γονιμοποίησης.



Εικόνα 12: Διαδικασία mini-IVF

«Με την ελάχιστη διέγερση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, συνήθως χορηγούμε κιτρική κλομιφαίνη και γοναδοτροπίνες χαμηλής δόσης», λέει η Laura Detti, MD, Πρόεδρος του Τμήματος Υποειδικευμένης Φροντίδας για την Υγεία των Γυναικών. «Η τεχνική είναι η ίδια, αλλά ο αριθμός των ωοκυττάρων που συλλέγονται είναι μικρότερος από ό,τι με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση».

Κάθε κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης ελάχιστης διέγερσης ακολουθεί μια πολύ παρόμοια διαδικασία με έναν συμβατικό κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι ασθενείς λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά μέχρι να ξεκινήσει η πρόκληση ωορρηξίας. Αντί να χρησιμοποιεί ενέσιμα φάρμακα για την τόνωση της ωορρηξίας, ο ασθενής θα αρχίσει να παίρνει χαμηλότερες δόσεις από του στόματος φαρμάκων.

Κατά τη φάση πρόκλησης ωορρηξίας, ο ασθενής θα υποβληθεί σε παρακολούθηση και υπερήχους για να επιβεβαιωθεί ότι τα ωοθυλάκια εντός των ωοθηκών ωριμάζουν σε ωάρια. Οι ασθενείς που επιλέγουν mini-IVF θα πρέπει να συνεχίσουν να κάνουν ενέσεις, αλλά θα τις χρειάζονται λιγότερο συχνά και θα λαμβάνουν χαμηλότερες δόσεις από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε τακτική εξωσωματική γονιμοποίηση. Ενέσεις ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), που μερικές φορές αναφέρεται ως εμβόλιο σκανδάλης, θα χορηγούνται πριν από την ανάκτηση ωαρίων.

Μόλις ανακτηθούν τα ωάρια, θα γονιμοποιηθούν από το σπέρμα του συντρόφου ή του δότη, θα αναπτυχθούν ως έμβρυα στο εργαστήριο και θα μεταφερθούν στη μήτρα. Η Mini IVF προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση. Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα είναι ότι απαιτούνται λιγότερα φάρμακα, επιτρέποντας στους ασθενείς να αποφεύγουν τις καθημερινές ενέσεις ορμονών γονιμότητας. Η χαμηλότερη ποσότητα φαρμάκων που απαιτούνται για τη μίνι εξωσωματική γονιμοποίηση μειώνει σημαντικά το κόστος και τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών όπως το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), το οποίο μπορεί να εμφανιστεί με την παραδοσιακή εξωσωματική γονιμοποίηση.

Λόγω της χαμηλής δόσης των φαρμάκων γονιμότητας, η μίνι εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να επαναληφθεί άμεσα, επιτρέποντας περισσότερες ευκαιρίες για επιτυχή σύλληψη, ενώ μειώνει τον αντίκτυπο στο σώμα της μητέρας που προορίζεται. Σε πολλές περιπτώσεις, δεν χρησιμοποιούνται φάρμακα για την τόνωση των ωοθηκών. Προσφέρει επίσης περισσότερο έλεγχο στην επιτυχή γονιμοποίηση, καθώς μπορείτε να επιλέξετε να απελευθερωθούν μόνο ένα ή δύο έμβρυα στη μήτρα για να αποτρέψετε την απόκτηση πολλαπλών παιδιών. Ακόμα ένα πολύ σημαντικό γεγονός είναι ότι οι παρενέργειες του IVF περιορίζονται σε ήπια κεφαλαλγία και/ή κόπωση, που διαρκεί μόνο λίγες ημέρες.

Στη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση, συνήθως συλλέγονται 7-15 ωάρια, εκ των οποίων μόνο 5-7 είναι υψηλής ποιότητας. Αντιθέτως, η Mini – IVF είναι σχεδιασμένη να συλλέγει 1-3 ωάρια, τα οποία όμως έχουν τη δυνατότητα να δημιουργήσουν υψηλής ποιότητας έμβρυα (Zhang et al., 2010).

Οι υποψήφιοι για Mini-IVF αποτελούν:

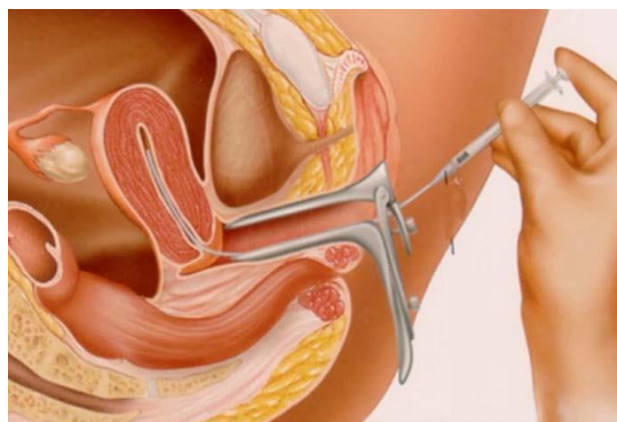
- Γυναίκες κάτω των 35 ετών.

- Ασθενείς με στειρότητα σαλπιγγικού παράγοντα.
- Ζευγάρια που δεν αντιμετωπίζουν ανδρική υπογονιμότητα.
- Άτομα με μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών από ενέσεις που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Άτομα με μειωμένο απόθεμα ωοθηκών που έχουν ανταποκριθεί ελάχιστα στις ενέσεις στο παρελθόν.

4.3.2. Ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI)

Η ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI) πρόκειται για μια απλή διαδικασία, κατά την οποία ένας ορισμένος αριθμός σπερματοζωαρίων εισάγεται στη μήτρα μέσω του τραχήλου, μετά από κατάλληλη επεξεργασία στο εργαστήριο, με σκοπό την απόκτηση της γονιμοποιητικής ικανότητάς τους.

Η ενδομήτρια γονιμοποίηση χρησιμοποιείται συνήθως ως πρώτη θεραπεία πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση, καθώς είναι μια λιγότερο επεμβατική τεχνική από την εξωσωματική γονιμοποίηση. Η ενδομήτρια γονιμοποίηση είναι ουσιαστικά μια ανώδυνη τεχνική κατά την οποία ένα προετοιμασμένο και ενεργοποιημένο δείγμα σπέρματος από το σπέρμα συζύγου ή δότη εισάγεται στην κοιλότητα της μήτρας χρησιμοποιώντας έναν εύκαμπτο καθετήρα τη στιγμή που υποδεικνύεται από την παρακολούθηση της ωορρηξίας. Η διαδικασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ορμονική διέγερση ή έναν φυσικό κύκλο και είναι μια γρήγορη, ανώδυνη διαδικασία που εκτελείται κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας.



Εικόνα 13: Ενδομητρική σπερματέγχυση

Πριν προχωρήσει κάποιο ζευγάρι στη διαδικασία της σπερματέγχυσης, απαιτούνται κάποιες διαγνωστικές εξετάσεις. Καταρχήν, θα πρέπει να ελεγχθεί η βατότητα των σαλπίνγων, και κατά δεύτερον η ποιότητα του σπέρματος. Ο χρόνος της ωορρηξίας είναι κρίσιμος για την επιβεβαίωση ότι το σπέρμα εγχύεται την κατάλληλη στιγμή. Ο προσδιορισμός του χρόνου ωορρηξίας μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας ένα κιτ πρόβλεψης ωορρηξίας στο σπίτι που ανιχνεύει την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH). Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί επίσης να ανιχνεύσει την LH σε εξετάσεις αίματος.

Μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί διακολλικό υπερηχογράφημα για να αναζητήσουν σημάδια ώριμων ωαρίων. Μερικές φορές, δίνεται μια ένεση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) ή άλλων φαρμάκων γονιμότητας για να σας κάνει να έχετε ωορρηξία σε ένα ή περισσότερα ωάρια. Η ωορρηξία συνήθως συμβαίνει περίπου 10 έως 16 ημέρες μετά την πρώτη ημέρα περιόδου. Η σπερματέγχυση συμβαίνει συνήθως εντός 24 έως 36 ωρών μετά την ανίχνευση της LH (είτε στο αίμα είτε στα ούρα), είτε μετά την ένεση hCG.

Γίνεται λήψη σπέρματος του συντρόφου το οποίο τοποθετείται στο ειδικό εργαστήριο, ώστε να γίνει ο απαιτούμενος καθαρισμός από το σπερματικό υγρό και στη συνέχεια η ενίσχυσή του (in vitro επεξεργασία, στο εργαστήριο). Δεν είναι δυνατό να εισαχθεί σπέρμα απευθείας στη μήτρα, λόγω των χημικών ουσιών στο σπερματικό υγρό, που μπορεί να προκαλέσουν εξαιρετικά επώδυνες συστολές αυτής. Τα σπερματοζώαρια με κινητικότητα διαχωρίζονται από τα ακίνητα, καθώς και από άλλα κύτταρα του σπερματικού πλάσματος μέσω της χρήσης ιξωδών διαλυμάτων. Χρειάζονται περίπου 2 ώρες επεξεργασίας του σπέρματος.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας IUI, ο γιατρός εισάγει έναν κολποδιαστολέα στον κόλπο. Στη συνέχεια, ένας καθετήρας εισάγεται μέσω του τραχήλου στη μήτρα. Τέλος, χρησιμοποιείται μια μικρή σύριγγα για να εισαχθεί το πλυμένο δείγμα σπέρματος στη μήτρα. Η διαδικασία γονιμοποίησης γίνεται στο ιατρείο ή σε κλινική γονιμότητας και διαρκεί μόνο 5-10 λεπτά. Είναι αρκετά γρήγορο και δεν χρειάζεται αναισθησία. Η IUI συνήθως δεν είναι επώδυνη, αλλά μερικοί άνθρωποι έχουν ήπιες κράμπες. Μπορεί να ζητηθεί από τον γιατρό η ασθενής να παραμείνει ξαπλωμένη για 10 έως 30 λεπτά μετά τη σπερματέγχυση. Η εγκυμοσύνη συμβαίνει εάν το σπέρμα γονιμοποιήσει ένα ωάριο και το γονιμοποιημένο ωάριο εμφυτευθεί στην επένδυση της μήτρας σας. Μπορεί να σας χορηγηθεί προγεστερόνη μετά από IUI. Η προγεστερόνη βοηθά στη διατήρηση της

επένδυσης της μήτρας σας και μπορεί να βελτιώσει τις πιθανότητες εμφύτευσης. Μπορείτε να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης περίπου δύο εβδομάδες μετά την ΙUI.

Πριν από δεκαετίες, δημοσιεύθηκαν μη ικανοποιητικά δεδομένα, που σχετιζόνταν με την ικανότητα των κινητών σπερματοζωαρίων μετά την επαφή να φτάσουν στον ωαγωγό, με σημαντική μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων σε όλο το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (Fordney Settlege, Motoshima and Tredway, 1973). Μόνο το 0,1% του σπέρματος που εναποτέθηκε στον άνω κόλπο βρέθηκε στον αυχενικό σωλήνα 1 ώρα μετά τη σπερματέγχυση, σύμφωνα με τους Settlege et al (1973). Ακόμη πιο εντυπωσιακό ήταν το εύρημα ότι μόνο 1 στα 14 εκατομμύρια κινητικά σπερματοζωάρια που εναποτίθενται στον κόλπο έφτασε στο σημείο της γονιμοποίησης στη μήτρα.

Ο στόχος της ΙUI είναι να βελτιώσει την πυκνότητα των γαμετών τη στιγμή της γονιμοποίησης, ακόμη και αν το σπέρμα ή η τραχηλική βλέννα είναι ελαττωματικά. Η αυξανόμενη χρήση της ΙUI στην ιδιοπαθή και την ανδρική υπογονιμότητα οφείλεται κυρίως στη βελτίωση της τεχνολογίας για την προετοιμασία πλυμένων κινητικών σπερματοζωαρίων για επεμβάσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Για να βελτιωθεί η ποιότητα και το αποτέλεσμα των διαδικασιών ΙUI, ούτως ώστε να απομονώνονται και να επιλέγονται σπερματοζωάρια με άθικτες λειτουργικές και γενετικές ιδιότητες, όπως φυσιολογική μορφολογία, ελάχιστη βλάβη του DNA και άθικτες κυτταρικές μεμβράνες με λειτουργικές δεσμευτικές ιδιότητες, είναι αναγκαία η ύπαρξη απλών, φθηνών, αξιόπιστων και ασφαλών τεχνικών προετοιμασίας σπέρματος (World Health Organization, 2010).

Το σπερματικό υγρό χρησιμεύει ως φορέας για το σπέρμα, τις προσταγλανδίνες, τα ιόντα και τα αντιοξειδωτικά. Η εκσπερμάτιση, εκτός από το σπέρμα, περιέχει κι άλλα κύτταρα, όπως επιθηλιακά κύτταρα του ουροποιητικού συστήματος, κύτταρα του προστάτη, σπερματογόνα κύτταρα και λευκοκύτταρα. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, είτε παράγονται από διαφορετικά γεννητικά κύτταρα είτε από λευκοκύτταρα, μπορεί να είναι επιζήμια για τη δυνατότητα γονιμοποίησης των σπερματοζωαρίων (Aitken and Clarkson, 1987).

Το σπερματικό πλάσμα περιέχει επίσης παράγοντες αποκεφαλισμού που πρέπει να αφαιρεθούν για πλήρη χωρητικότητα των σπερματοζωαρίων. Επειδή αυτή η διαδικασία απαιτείται τόσο για την *in vivo* όσο και για την *in vitro* γονιμοποίηση, το σπέρμα για

την IUI πρέπει να απομονωθεί από το σπερματικό πλάσμα και τα συστατικά του (Aitken and De Iuliis, 2009).

Κατά την προετοιμασία τα μη βιώσιμα σπερματοζωάρια, λευκοκύτταρα και/ή βακτήρια, καθώς και άλλες πηγές μόλυνσης, θα πρέπει να αφαιρούνται από τα δείγματα σπέρματος. Το σπέρμα του δότη ως επί το πλείστον κρυσσυντηρείται και τίθεται σε καραντίνα για τουλάχιστον 6 μήνες για να αποφευχθεί η μετάδοση μολυσματικών ασθενειών. Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι το αποψυγμένο σπέρμα χρησιμοποιείται συχνότερα για IUI παρά για ενδοτραχηλική σπερματέγχυση (Besselink et al., 2008).

4.3.2.1. Πότε είναι χρήσιμο το IUI;

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους τα ζευγάρια αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη γονιμοποίηση. Το IUI μπορεί να είναι χρήσιμο για μερικά από αυτά:

- **Ανεξήγητες αιτίες**

Η πιο κοινή χρήση του IUI είναι όταν δεν έχει βρεθεί αιτία για τη στειρότητα. Οι υπογόνιμες γυναίκες λαμβάνουν μερικές φορές φάρμακα (από το στόμα ή με ένεση) που προκαλούν τις ωοθήκες τους να ωριμάσουν πολλά ωάρια ταυτόχρονα. Ο στόχος είναι να αυξηθεί η πιθανότητα εγκυμοσύνης φέρνοντας περισσότερο σπέρμα σε επαφή με περισσότερα ωάρια.

- **Αυχενική στένωση ή ανωμαλίες**

Η IUI είναι χρήσιμη όταν ο τράχηλος μιας γυναίκας έχει ουλές που εμποδίζουν το σπέρμα να εισέλθει στη μήτρα από τον κόλπο. Αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στον τράχηλό τους. Το IUI μπορεί επίσης να βοηθήσει όταν μια γυναίκα έχει έναν τράχηλο που έχει ασυνήθιστο σχήμα με τρόπο που εμποδίζει τη διέλευση του σπέρματος.

- **Προβλήματα με την παροχή σπέρματος**

Το IUI μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για ζευγάρια στα οποία ο άνδρας σύντροφος δεν μπορεί να διεγερθεί ή δεν μπορεί να εκσπερμάτωσει αποτελεσματικά ή καθόλου. Για παράδειγμα, η ανάδρομη εκσπερμάτιση είναι όταν το σπέρμα απελευθερώνεται προς τα πίσω στην ουροδόχο κύστη, αντί μέσω του πέους, τη στιγμή του ανδρικού οργασμού. Προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις ή ιατρικές καταστάσεις, όπως ο

διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν παλίνδρομη εκσπερμάτιση. Επίσης, η IUI μπορεί να βοηθήσει εάν ο άνδρας έχει μη φυσιολογικό άνοιγμα της ουρήθρας (άνοιγμα του πέους).

- Έλλειψη ωορρηξίας (ανωορρηξία)

Τις περισσότερες φορές οι γυναίκες που δεν απελευθερώνουν ένα ωάριο σε έναν κύκλο σημαίνει πως έχουν ανωορρηξία. Η ανωορρηξία μπορεί να προκληθεί από μια σειρά ορμονικών ανισορροπιών, αν και συχνά γίνονται υποθέσεις ότι έχει να κάνει με υπερανδρογονισμό. Η ανωορρηξία μπορεί να προκληθεί από μια σειρά ορμονικών ανισορροπιών, αν και συχνά γίνονται υποθέσεις ότι έχει να κάνει με υπερανδρογονισμό. Μερικές φορές, το IUI μπορεί να είναι χρήσιμο.

4.3.3. Καλλιέργεια ως το στάδιο της βλαστοκύστης

Η καλλιέργεια βλαστοκύστης είναι η διαδικασία καλλιέργειας εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστης έξω από το ανθρώπινο σώμα. Η γονιμοποίηση του ωαρίου από ένα σπέρμα στο ανθρώπινο σώμα συμβαίνει μετά τον διαχωρισμό του από την ωοθήκη (ωορρηξία), η οποία σχηματίζει ένα έμβρυο από ένα μόνο κύτταρο (το ζυγώτη), το οποίο περιέχει γενετικό υλικό από το σπέρμα και το ωάριο. Μετά από αυτό, το ζυγωτό διαιρείται προοδευτικά και μετατρέπεται σε πολυκύτταρο έμβρυο. Όταν το έμβρυο περιέχει 12-16 κύτταρα, ονομάζεται «κύτταρο».

Μετά από 5-6 ημέρες, το έμβρυο περιέχει πολλαπλά κύτταρα και σχηματίζει μια κοιλότητα στο κέντρο. Σε αυτό το στάδιο το έμβρυο ονομάζεται «βλαστοκύστη» και περνάει από το πρώτο βήμα διαφοροποίησης – διαίρεση σε δύο τύπους ιστών, το τροφεκτόδερμα και τον εσωτερικό κυτταρικό ιστό. Τα κύτταρα εμβρυοβλάστης θα δώσουν γέννηση στο έμβρυο αργότερα στη μήτρα, ενώ τα κύτταρα τροφοβλάστης θα δημιουργήσουν τον πλακούντα. Η βλαστοκύστη είναι μια κοίλη σφαίρα κυττάρων. Τα κύτταρα σχηματίζουν δύο στρώματα. Το εσωτερικό στρώμα έχει πάχος περίπου τριών έως τεσσάρων κυττάρων και το εξωτερικό στρώμα έχει πάχος περίπου ενός κυττάρου. Τα κύτταρα σε μια βλαστοκύστη διαιρούνται γρήγορα. Μια ώριμη βλαστοκύστη μπορεί να περιέχει από 200 έως 300 κύτταρα.



Εικόνα 14: Καλλιέργεια βλαστοκύστης

Το στάδιο της βλαστοκύστης είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό μέρος της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Εάν η βλαστοκύστη δεν εμφυτευτεί στο ενδομήτριο του ατόμου, δεν θα συμβεί εγκυμοσύνη. Για να συμβεί η εμφύτευση, οι ορμόνες ενεργοποιούν μια διαδικασία που ονομάζεται εκκόλαψη. Η βλαστοκύστη αποβάλλει τη διαυγή εξωτερική της μεμβράνη. Η εκκόλαψη συμβαίνει μία έως τρεις ημέρες μετά την είσοδο μιας βλαστοκύστης στη μήτρα τους.

Στη συνέχεια, κύτταρα στο εξωτερικό στρώμα της βλαστοκύστης προσκολλώνται στο εξωτερικό στρώμα του ενδομητρίου τους. Απελευθερώνουν μια κολλώδη πρωτεΐνη που ονομάζεται L-σελεκτίνη, η οποία συνδέεται με ουσίες στο ενδομήτριά τους. Αυτά τα εξωτερικά κύτταρα γίνονται τελικά το έμβρυο. Τα κύτταρα στο εσωτερικό στρώμα της βλαστοκύστης εμφυτεύονται πιο βαθιά στο ενδομήτριά τους. Αυτά τα κύτταρα γίνονται ο πλακούντας, ο οποίος μεταφέρει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Μερικά από τα κύτταρα του πλακούντα σχηματίζουν επίσης τον αμνιακό σάκο. Ο αμνιακός σάκος περιέχει ένα διαυγές, προστατευτικό υγρό που περιβάλλει το έμβρυο καθώς αναπτύσσεται.

Τα ισχυρότερα έμβρυα μεταξύ αυτών που ξεκίνησαν τη διαδικασία επιλέγονται μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως καλλιέργεια βλαστοκύστης, στην οποία τα έμβρυα αφήνονται να αναπτυχθούν στο εργαστήριο μέχρι την πέμπτη ημέρα. Ουσιαστικά, είναι μια τεχνική για τη συλλογή των καλύτερων εμβρύων, η οποία δίνει τη δυνατότητα στα ζευγάρια που τη χρησιμοποιούν να αυξήσουν σημαντικά τις πιθανότητές τους να μείνουν έγκυες. Η μεταφορά του εμβρύου στο στάδιο της βλαστοκύστης παρέχει υψηλότερο ρυθμό εμφύτευσης και μεγαλύτερη πιθανότητα εγκυμοσύνης.

4.3.3.1. Πλεονεκτήματα

Σε όσα ζευγάρια έχουν αρκετά έμβρυα ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί η καλλιέργεια βλαστοκύστης, η μέθοδος αυτή προτείνεται γιατί έχει πολλά πλεονεκτήματα:

- Επιτρέπει την επιλογή των καλύτερων εμβρύων
- Κατά την καλλιέργεια των εμβρύων έως και την πέμπτη ημέρα, ξεχωρίζουν τα έμβρυα καλύτερης ποιότητας (με βάση τα παγκόσμια πρότυπα εμβρυολόγων), δηλαδή αυτά με τις μεγαλύτερες δυνατότητες σύλληψης. Αυτό επιτρέπει τη μεταφορά λιγότερων εμβρύων (συνήθως δύο), τα οποία είναι τα πιο γόνιμα
- Ο κίνδυνος πολύδυμης εγκυμοσύνης μειώνεται
- Το γεγονός ότι μεταφέρονται λιγότερα έμβρυα (έως 2 βλαστοκύστες) με υψηλή πιθανότητα εγκυμοσύνης αυξάνει την πιθανότητα επιτυχίας, ενώ μειώνει τον κίνδυνο πολύδυμης κύησης. Αυτό αυξάνει την πιθανότητα ενός υγιούς μωρού και εξαλείφει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης.
- Την πέμπτη ημέρα μετά την ωορρηξία, το ενδομήτριο φαίνεται να είναι το πιο δεκτικό. Τα αυξημένα επίπεδα ορμονών προκαλούν συσπάσεις της μήτρας μετά την ωορρηξία. Μάλιστα, για ορισμένες γυναίκες, οι συσπάσεις είναι έντονες, μοιάζοντας με μέτρια ενόχληση περιόδου. Αυτές οι συσπάσεις συνήθως υποχωρούν την τρίτη ημέρα μετά την ωορρηξία. Έτσι, εάν γίνει εμβρυομεταφορά βλαστοκύστης την πέμπτη ημέρα, θα υπάρξουν λιγότερες συσπάσεις και άρα πιο ευνοϊκές συνθήκες κατά την εμβρυομεταφορά. Επιπλέον, την 5η ημέρα, υπάρχει λιγότερη αυχενική έκκριση, καθιστώντας την εμβρυομεταφορά απλούστερη.
- Η καλλιέργεια εμβρύων μέχρι την 5η ημέρα μας δίνει πρόσθετες πληροφορίες για την ποιότητα του εμβρύου. Η καλλιέργεια βλαστοκύστης παρέχει στον κλινικό ιατρό μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της υπογονιμότητας του ζευγαριού. Τα έμβρυα της ημέρας 3 που φαίνεται να είναι εξαιρετικής ποιότητας μπορεί μερικές φορές να εξελιχθούν σε μέτρια ποιότητα. Ως αποτέλεσμα, τα έμβρυα είναι χαμηλότερης ποιότητας, γεγονός που εξηγεί την υπογονιμότητα του ζευγαριού αλλά και δυσκολεύει την εγκυμοσύνη. Φυσικά, αυτό δεν σημαίνει ότι δεν θα επιτευχθεί εγκυμοσύνη. Αντίθετα, το ζευγάρι μπορεί να αντιμετωπίσει μεγαλύτερες δυσκολίες από τις προβλεπόμενες.

- Επιτρέπει τον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο.

Εκτελείται βιοψία εμβρύου σε ένα από τα οκτώ κύτταρα του εμβρύου της 3ης ημέρας για να εξεταστούν γενετικές ασθένειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, κυστική ίνωση) ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο Down). Η εμβρυομεταφορά γίνεται την 5η ημέρα. Τα έμβρυα στη συνέχεια αξιολογούνται και επιλέγονται ανάλογα με τα ευρήματα της δοκιμής (Paranikolaou et al., 2007).

4.3.4.Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Η κατάψυξη ωαρίων ή η κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα ωάρια μιας γυναίκας (ωοκύτταρα) εξάγονται, καταψύχονται και αποθηκεύονται ως μέθοδος διατήρησης του αναπαραγωγικού δυναμικού σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Καθώς μια γυναίκα μεγαλώνει, η ποιότητα των ωαρίων της τείνει να μειώνεται. Τα ωάρια μπορεί να περιέχουν περισσότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες και οι γυναίκες δεν θα έχουν πλέον ωορρηξία μετά την εμμηνόπαυση. Αυτό σημαίνει ότι οι ωοθήκες της θα πάψουν να απελευθερώνουν ωάρια. Εάν μια γυναίκα θέλει ένα παιδί αλλά δεν είναι σε θέση ή είναι έτοιμη να συλλάβει αυτήν τη στιγμή, μια ειδική μονάδα μπορεί να καταψύξει τα ωάρια της για χρήση σε μεταγενέστερη ημερομηνία.

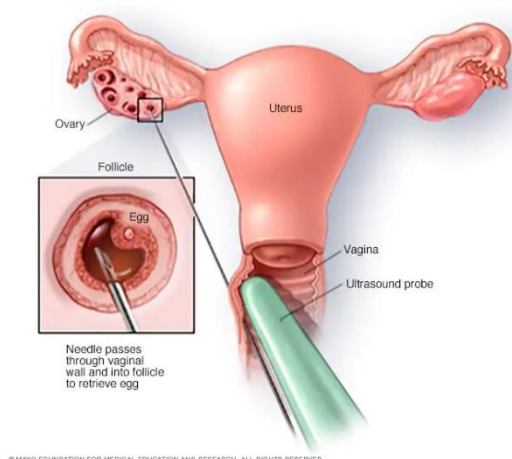
Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα περισσότερα προβλήματα υπογονιμότητας οφείλονται στην υποβάθμιση των γεννητικών κυττάρων που σχετίζεται με τη γήρανση (ESHRE Capri Workshop Group, 2005).



Εικόνα 15: Διαδικασία κρυοσυντήρησης ωαρίων

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής, οι πιθανότητες ένα μόνο κατεψυγμένο ωάριο να οδηγήσει σε ζωντανό τοκετό αργότερα είναι μεταξύ 2% και 12%. Η κατάψυξη περισσότερων αυγών αυξάνει αυτές τις πιθανότητες. Εάν είστε κάτω των 35 ετών, έχετε 70% πιθανότητα να γεννήσετε ζωντανό εάν καταψύξετε εννέα ή περισσότερα ώριμα ωάρια. Εάν είστε στις αρχές της δεκαετίας των 40, μπορεί να χρειαστεί να καταψύξετε σημαντικά περισσότερα ωάρια - 28 ή περισσότερα - για την ίδια πιθανότητα 70% να γεννήσετε ζωντανό (Goldman et al., 2017).

Μια μελέτη του 2015 διαπίστωσε ότι η μεγαλύτερη διαφορά στα ποσοστά ζώντων γεννήσεων μεταξύ των ανθρώπων που κατάψυξαν και δεν κατάψυξαν τα ωάρια τους ήταν στην ηλικία των 37 ετών (Mesen et al., 2015). Η πρώτη ανθρώπινη γέννηση από κατεψυγμένο ωάριο αναφέρθηκε το 1986. Η κρυοσυντήρηση ωαρίων έχει προχωρήσει πολύ τα τελευταία χρόνια, με βελτιωμένη συνολική επιτυχία των ωαρίων που επιβίωσαν από τη διαδικασία κατάψυξης. Δεν θεωρείται πλέον πειραματική διαδικασία από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής. Οι τεχνικές που οδηγούν σε ενισχυμένη επιβίωση γαμετών, πιθανή γονιμοποίηση και ποσοστά ζωντανών γεννήσεων επιτρέπουν στις γυναίκες πολύ μεγαλύτερο βαθμό αυτονομίας από ό,τι ήταν δυνατό ακόμη και τα τελευταία 5 χρόνια.



Εικόνα 16: Ανάκτηση ωαρίων

Η διαδικασία ανάκτησης ωαρίων για την κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι η ίδια με αυτή για την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), χρησιμοποιώντας ενέσιμα ορμονικά φάρμακα. Πρώτον, ο ειδικός γονιμότητας πραγματοποιεί μία αξιολόγηση του αποθέματος

των ωοθηκών για να εκτιμήσει την πιθανή απόδοση των ωαρίων πριν από τον κύκλο διέγερσης των ωοθηκών. Η αξιολόγηση θα περιλαμβάνει εξετάσεις αίματος και υπερηχογράφημα πυέλου. Αυτό θα βοηθήσει επίσης στον προσδιορισμό της απαραίτητης δόσης των φαρμάκων. Μετά τη διέγερση, τα ωοκύτταρα και το περιβάλλον υγρό στα ωοθυλάκια των ωοθηκών αναρροφούνται κολπικά ενώ βρίσκονται υπό καταστολή. Η ωριμότητα των ωαρίων αξιολογείται στο μικροσκόπιο και αυτά που είναι ώριμα κρυσυντηρούνται. Επί του παρόντος, η υαλοποίηση είναι η μέθοδος επιλογής για την κρυσυντήρηση των ωαρίων, και αυτό επιτυγχάνεται με εξαιρετικά γρήγορη ψύξη σε υγρό άζωτο όπου μπορούν να αποθηκευτούν.

Η υαλοποίηση εξαλείφει το σχηματισμό πάγου μέσα και έξω από τα ωάρια κατά την ψύξη, κατά την κρυσυντήρηση και καθώς τα ωάρια θερμαίνονται. Η υαλοποίηση σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης και ενισχυμένη ανάπτυξη σε σύγκριση με την αργή ψύξη όταν εφαρμόζεται σε ωοκύτταρα στη μετάφαση II (Edgar and Gook, 2012).

Κατά τη διαδικασία κατάψυξης, η διαφανής ζώνη ή το κέλυφος του ωαρίου μπορεί να τροποποιηθεί αποτρέποντας τη γονιμοποίηση. Έτσι, όταν τα ωάρια αποψύχονται και επιθυμείται εγκυμοσύνη, πραγματοποιείται μια διαδικασία γονιμοποίησης γνωστή ως ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) από έναν εμβρυολόγο, όπου το σπέρμα εγχέεται απευθείας στο ωάριο με μια βελόνα αντί να επιτρέπει στο σπέρμα να διεισδύσει φυσικά τοποθετώντας το γύρω από το ωάριο σε ένα τρυβλίο.

Πιο συγκεκριμένα, η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει μια έως αρκετές εβδομάδες ενέσεων ορμονών που διεγείρουν τις ωοθήκες να ωριμάσουν πολλά ωάρια. Όταν τα ωάρια είναι ώριμα, πραγματοποιείται τελική επαγωγή ωρίμανσης, κατά προτίμηση με χρήση αγωνιστή GnRH αντί για ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), καθώς μειώνει τον κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών χωρίς ενδείξεις διαφοράς στο ποσοστό των ζώντων γεννήσεων (σε αντίθεση με φρέσκους κύκλους όπου η χρήση του αγωνιστή GnRH έχει χαμηλότερο ποσοστό γεννήσεων ζώντων ζώων) (Youssef et al., 2011).

Τα ωάρια απομακρύνονται στη συνέχεια από το σώμα με διακολλική ανάκτηση ωαρίων. Η διαδικασία συνήθως διεξάγεται υπό καταστολή. Τα αυγά καταψύχονται αμέσως. Όταν η γυναίκα είναι έτοιμη να χρησιμοποιήσει τα κατεψυγμένα ωάρια για να επιτύχει εγκυμοσύνη, αυτά τα κρυσυντηρημένα ωάρια τοποθετούνται σε θερμαντικό διάλυμα και αξιολογούνται. Αυτά τα ωάρια που επέζησαν από τη διαδικασία κατάψυξης γονιμοποιούνται με ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), όπου ένα μόνο

σπερματοζώαριο εγχέεται απευθείας στο ωάριο και τα γονιμοποιημένα ωάρια θα αναπτυχθούν σε καλλιέργεια έως ότου τα έμβρυα είναι έτοιμα να μεταφερθούν στη μήτρα για την επίτευξη εγκυμοσύνης, συνήθως 3-5 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση.

4.3.4.1. Διαφορά μεταξύ κρουσυντήρησης ωαρίων-εμβρύων

Η διαφορά μεταξύ της κατάψυξης ωαρίων και της κατάψυξης εμβρύων μπορεί να βρεθεί και στο εργαστήριο. Κατά τη διάρκεια της κατάψυξης των εμβρύων, τα ωάρια γονιμοποιούνται με εξωσωματική γονιμοποίηση προτού καταψυχθούν και αναπτύσσονται, σε διάστημα αρκετών ημερών, σε έμβρυα, τα οποία στη συνέχεια καταψύχονται αμέσως. Για άλλη μια φορά, η υγεία των εμβρύων, που δημιουργούνται από νεαρά και υγιή ωάρια, διατηρείται όταν καταψύχονται σε τόσο χαμηλή θερμοκρασία. Υπήρξε μια εποχή, χρησιμοποιώντας παλαιότερη τεχνολογία αργής κατάψυξης, όταν τα έμβρυα επιβίωσαν από τη διαδικασία κατάψυξης και απόψυξης καλύτερα από τα ωάρια, επειδή τα έμβρυα είναι ελαφρώς λιγότερο ευαίσθητα.

Ωστόσο, η εισαγωγή της υαλοποίησης (flash freezing) έχει εξαλείψει σε μεγάλο βαθμό αυτή τη διαφορά. Με αυτήν την τεχνολογία αιχμής, τα ποσοστά επιβίωσης κατά την κατάψυξη ωαρίων έναντι της κατάψυξης εμβρύων είναι πολύ παρόμοια: το 90%+ των ωαρίων και περίπου το 95% των εμβρύων επιβιώνουν.

Πολλοί άνθρωποι πιστεύουν επίσης ότι ένα κατεψυγμένο έμβρυο είναι πιο πιθανό να «δουλέψει» - ή αλλιώς να πραγματοποιηθεί εγκυμοσύνη - παρά ένα κατεψυγμένο ωάριο. Αλλά αυτό δεν είναι πραγματικά μια αληθινή σύγκριση, στατιστικά μιλώντας. Όταν συγκρίνεται η κατάψυξη ωαρίων με την κατάψυξη εμβρύων, συνήθως απαιτούνται πολλά ωάρια για να προκύψει ένα έμβρυο, ανεξάρτητα από τη μέθοδο που θα επιλεγεί. Μπορεί να καταψυχθούν πολλά ωάρια, τα οποία μπορεί να γονιμοποιηθούν αργότερα για να δημιουργηθούν μερικών εμβρύων ή, μπορεί να γονιμοποιηθούν τα ωάρια αμέσως μετά την ανάκτηση και να καταψυχθούν τα λίγα έμβρυα που αναπτύσσονται. Είτε έτσι είτε αλλιώς, οι πιθανότητες εγκυμοσύνης θα είναι ίδιες (Petropanagos et al., 2015).

Με απλά λόγια, όταν συγκρίνεται η κατάψυξη ωαρίων με την κατάψυξη εμβρύων, η κατάψυξη ωαρίων προσφέρει περισσότερες επιλογές και απλούστερες επιλογές για πολλές γυναίκες.

Η κατάψυξη εμβρύων, η οποία απαιτεί το σπέρμα για να γονιμοποιήσει το ωάριο πριν από την κατάψυξη, δεν είναι τόσο χρήσιμη για τις ανύπαντρες γυναίκες ή για τις γυναίκες που δεν είναι σίγουρες ότι ο τωρινός σύντροφός τους είναι ο συν-γονέας που αναζητούν. Η κατάψυξη εμβρύων με σπέρμα δότη σημαίνει ότι, εάν βρείτε έναν σύντροφο στη γραμμή και θέλετε να έχετε βιολογικά παιδιά μαζί του, δεν θα μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τα κατεψυγμένα έμβρυά σας. Και η κατάψυξη των εμβρύων με τον τρέχοντα άνδρα σύντρόφό σας —ακόμα κι αν δεν είστε σίγουροι ότι θέλετε να δημιουργήσετε οικογένεια μαζί τους— μπορεί να σημαίνει ότι δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε αυτά τα έμβρυα στη γραμμή με έναν νέο σύντροφο.

Όταν αποφασίζετε μεταξύ της κατάψυξης ωαρίων και της κατάψυξης εμβρύων, είναι σημαντικό να θυμάστε: η κατάψυξη ωαρίων δεν απαιτεί από εσάς να λαμβάνετε αποφάσεις από κοινού με τους γονείς αυτή τη στιγμή. Όταν καταψύχετε τα ωάρια σας, μπορείτε να διατηρήσετε τη γονιμότητά σας ανεξάρτητα, δίνοντας στις γυναίκες αυτό που ένα άρθρο στο *New England Journal of Medicine* αποκαλεί «αναπαραγωγική αυτονομία». Και επειδή οι μελέτες μας λένε ότι οι γυναίκες που καθυστερούν την τεκνοποίηση συνήθως το κάνουν επειδή δεν έχουν γνωρίσει τον κατάλληλο σύντροφο, είναι πολύ σημαντικό η διατήρηση της γονιμότητας να έχει ως αποτέλεσμα περισσότερες επιλογές αργότερα - όχι λιγότερες.

4.3.4.2. Για ποιο λόγο να το επιλέξετε

Η κατάψυξη ωαρίων χρησιμοποιείται από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 για τη διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο που διατρέχουν κίνδυνο στειρότητας ως αποτέλεσμα του καρκίνου τους ή της θεραπείας του.^{7,8} Η κοινωνική κατάψυξη ωαρίων προσφέρεται συνήθως σε γυναίκες κάτω των 38 ετών που θέλουν να διατηρήσουν την επιλογή να έχουν υγιή, γενετικά συγγενή παιδιά σε μεταγενέστερη ημερομηνία (Boldt, 2011).

Θα μπορούσατε να επιλέξετε τη συγκεκριμένη μέθοδο εάν:

- Έχετε μια κατάσταση ή μια περίσταση που μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητά σας. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν δρεπανοκυτταρική αναιμία, αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο λύκος και ποικιλομορφία φύλου, όπως το να είσαι τρανς.

- Χρειάζεστε θεραπεία για καρκίνο ή άλλη ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να μείνετε έγκυος. Ορισμένες ιατρικές θεραπείες - όπως η ακτινοβολία ή η χημειοθεραπεία - μπορούν να βλάψουν τη γονιμότητά σας. Η κατάψυξη ωαρίων πριν από τη θεραπεία μπορεί να σας επιτρέψει να αποκτήσετε βιολογικά παιδιά αργότερα.
- Υποβάλλεστε σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Όταν υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, μερικοί άνθρωποι προτιμούν την κατάψυξη ωαρίων από την κατάψυξη εμβρύων για θρησκευτικούς ή ηθικούς λόγους.
- Θέλετε να διατηρήσετε νεότερα αυγά τώρα για μελλοντική χρήση. Η κατάψυξη ωαρίων σε μικρότερη ηλικία μπορεί να σας βοηθήσει να μείνετε έγκυος όταν είστε έτοιμοι.
- Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τα κατεψυγμένα ωάρια σας για να προσπαθήσετε να συλλάβετε ένα παιδί με σπέρμα από σύντροφο ή δότη σπέρματος. Ένας δότης μπορεί να είναι γνωστός ή ανώνυμος. Το έμβρυο μπορεί επίσης να εμφυτευθεί στη μήτρα ενός άλλου ατόμου για να φέρει την εγκυμοσύνη (φορέας κύησης).

4.3.5.Κρυοσυντήρηση σπέρματος – ορχικού ιστού

Η κρυοσυντήρηση σπέρματος είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική στις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και στη διατήρηση της γονιμότητας σε ασθενείς με (ογκολογικές) ασθένειες πριν από δυνητικά γοναδοτοξικές θεραπείες.

Η κρυοσυντήρηση του σπέρματος μπορεί επίσης να είναι ένα είδος «κοινωνικής κατάψυξης», π.χ. πριν από τη βαζεκτομή και κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στην πραγματικότητα, η κρυοσυντήρηση σπέρματος φαίνεται να είναι η μόνη αποδεδειγμένη μέθοδος που μπορεί να προσφέρει σε αυτά τα ζευγάρια την ευκαιρία να αποκτήσουν παιδιά στο μέλλον. Η θεραπεία του καρκίνου θα μπορούσε στην πραγματικότητα να οδηγήσει σε βλάβη, με αποτέλεσμα υπογονιμότητα ή στειρότητα λόγω αφαίρεσης των γονάδων ή μόνιμη βλάβη στα γεννητικά κύτταρα που προκαλείται από επικουρική θεραπεία.

Ειδικότερα, ο κίνδυνος της θεραπείας, καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας του ασθενούς τη στιγμή της θεραπείας, της δόσης,

της θέσης και του είδους της θεραπείας (Jensen, Morbeck and Coddington, 2011). Οι μη κακοήθεις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και των αυτοάνοσων διαταραχών, μπορούν επίσης να προκαλέσουν βλάβη των όρχεων. Η κρυοσυντήρηση συνιστάται και σε αυτές τις συνθήκες (Anger, Gilbert and Goldstein, 2003).

Σε χώρες στις οποίες επιτρέπεται η ετερόλογη γονιμοποίηση από το νόμο και σε προγράμματα γονιμοποίησης από δότες, η κρυοσυντήρηση είναι απαραίτητη για να υπάρχει αρκετός χρόνος για τον έλεγχο των δοτών για μολυσματικούς παράγοντες, όπως οι ιοί ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και ηπατίτιδας Β, πριν χρησιμοποιηθεί το κρυοσυντηρημένο σπέρμα για κλινική σκοπούς (Morris, 1999).

Σε αζωοσπερμικούς ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εξαγωγή σπερματοζωαρίων όρχεων ή διαδερμική αναρρόφηση σπέρματος επιδιδυμίου, χρησιμοποιείται επίσης η κρυοσυντήρηση σπέρματος για την αποφυγή επαναλαμβανόμενων βιοψιών ή αναρρόφησης. Επιπλέον, η κρυοσυντήρηση πραγματοποιείται τακτικά σε ασθενείς που πρέπει να ξεκινήσουν μια θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής- αποφασίζουν να παγώσουν προληπτικά το δείγμα σπέρματος για να αποφύγουν ενοχλήσεις λόγω αποτυχημένης εκσπερμάτωσης που συχνά σχετίζονται με «στρές συλλογής σπέρματος», ορισμένες συναισθηματικές καταστάσεις ή άλλες δεσμεύσεις στο χρόνο ανάκτησης ωαρίων.



Εικόνα 17:Κρυοσυντήρηση σπέρματος

Τέλος, η κατάψυξη των αρσενικών γαμετών συνιστάται σε μεγάλο βαθμό για τη διατήρηση της γονιμότητας σε εκείνα τα άτομα που - για τον έναν ή τον άλλο λόγο - εκτίθενται σε δυνητικά τοξικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη γαμετογένεση

(Di Santo et al., 2012). Για τα προεφηβικά αγόρια ή τα αγόρια στην πρώιμη εφηβεία, μόνο πειραματικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν σπερματογονικά βλαστοκύτταρα από ανώριμο ιστό όρχεων μπορούν να εφαρμοστούν σε συνδυασμό με βιοψίες όρχεων σε εξειδικευμένα κέντρα. Το 2019, συνάδελφοι από το Πίτσμπουργκ δημοσίευσαν τη γέννηση ενός μωρού προερχόμενου από μόσχευμα («Grady») μετά από θεραπεία ICSI σε πρωτεύοντα πλιν του ανθρώπου, όπου χρησιμοποιήθηκε σπέρμα που αναπτύχθηκε από προεφηβικό ανώριμο ιστό όρχεων.

Μέχρι τώρα, οι ενδείξεις και οι μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας στους άνδρες αλλά και στα αγόρια έχουν συνοψιστεί σε πολλές κατευθυντήριες γραμμές. Η ενημέρωση των ασθενών είναι υποχρεωτική και πρέπει να εφαρμόζονται οι εθνικοί κανόνες για την κρυοσυντήρηση. Σε ορισμένες χώρες, η κρυοσυντήρηση των σπερματοζωαρίων αποτελεί μέρος των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και ασφάλισης ή απαιτεί ιατρική πληρωμή από τους ασθενείς. Η κρυοσυντήρηση του ιστού των όρχεων είναι μια πειραματική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της γονιμότητας σε προεφηβικούς άντρες ή σε άνδρες που δεν μπορούν να παράγουν σπέρμα, ώστε να τους δοθεί η δυνατότητα να αποκτήσουν βιολογικά παιδιά (Kliesch et al., 1996).

Η κρυοσυντήρηση σπέρματος περιγράφει μια πολύπλοκη διαδικασία πολλών σταδίων για τη διατήρηση των αρσενικών γαμετών. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη συλλογή ενός δείγματος σπέρματος, στη συνέχεια σταδιακή ψύξη του δείγματος παρουσία ενός κρυοπροστατευτικού παράγοντα, ακολουθούμενη από αποθήκευση του δείγματος για μελλοντική χρήση.

Για την κρυοσυντήρηση σπέρματος ή ορχικού ιστού, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος του άνδρα για να ελεγχθεί για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και λοιμώξεις που μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του σπέρματος. Αυτό γίνεται επίσης για τη μείωση της μετάδοσης στους συντρόφους κατά τη διάρκεια της τεχνητής γονιμοποίησης. Συνιστάται επίσης να πραγματοποιηθεί μια ανάλυση σπέρματος, η οποία δίνει δεδομένα για τον όγκο του σπέρματος, τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, τη συγκέντρωση σπέρματος, την κινητικότητα του σπέρματος και τη μορφολογία του σπέρματος.

4.3.5.1. Ποιος πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο κατάψυξης σπέρματος;

- Άτομα με καρκίνο

Εάν έχετε διαγνωστεί με καρκίνο των όρχεων ή του προστάτη, μπορεί να σας έχουν πει ότι η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργικές επεμβάσεις που αφαιρούν τον έναν ή και τους δύο όρχεις. Και στην πραγματικότητα, οποιοσδήποτε με όρχεις που έχει καρκίνο - συμπεριλαμβανομένων των εφήβων - μπορεί να θέλει να παγώσει το σπέρμα του αν πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπεία. Οι θεραπείες για τον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας ή της ακτινοβολίας, μπορεί να προκαλέσουν μείωση της ποιότητας του σπέρματος ή να προκαλέσουν στειρότητα.

Μπορείτε να επιλέξετε να παγώσετε το σπέρμα σας για να διατηρήσετε τις πιθανότητές σας να κάνετε παιδιά. Η ποιότητα του σπέρματος μειώνεται με την ηλικία επειδή η συγκέντρωση του σπέρματος, η μορφολογία (μέγεθος και σχήμα) και η κινητικότητα μειώνονται, σύμφωνα με μια κριτική του 2011 (Harris et al., 2011). Όχι μόνο οι κίνδυνοι για αυτισμό, σχιζοφρένεια και άλλες καταστάσεις αυξάνονται με την ηλικία, υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι ο όγκος του σπέρματος μειώνεται. Στην πραγματικότητα, μερικοί άνθρωποι γίνονται απλώς υπογόνιμοι.

- Άτομα με επικίνδυνες δουλειές

Εάν εργάζεστε σε επικίνδυνα εργοτάξια ή εργάζεστε στον στρατό, μπορείτε να επιλέξετε να αποθηκεύσετε το σπέρμα σας, μόνο σε περίπτωση ατυχήματος ή έκθεσης σε χημικές ουσίες που θα μπορούσαν να βλάψουν το σπέρμα ή τη γονιμότητα. Μερικοί άνθρωποι παγώνουν το σπέρμα τους αν πρόκειται να ταξιδέψουν σε περιοχές του κόσμου με Ζίκα, έναν ιό που μπορεί να μεταδοθεί σε κάποιον άλλο μέσω του σπέρματος.

- Όσοι υποβάλλονται σε χειρουργεία ή ιατρικές διαδικασίες

Εάν υποβάλλεστε σε ορισμένες χειρουργικές επεμβάσεις - όπως επιβεβαίωση φύλου - μπορεί να αποφασίσετε να το κάνετε για να διατηρήσετε τις πιθανότητές σας να αποκτήσετε βιολογικό παιδί. Επιπλέον, μπορεί να αποφασίσετε να αποθηκεύσετε το σπέρμα σας εάν κάνετε βαζεκτομή σε περίπτωση που αλλάξετε γνώμη σχετικά με την απόκτηση παιδιών στο μέλλον. Ορισμένες ιατρικές διαδικασίες μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ικανότητα εκσπερμάτωσης, επομένως η τράπεζα σπέρματος προσφέρεται συχνά πριν προγραμματιστούν αυτές οι διαδικασίες.

- Άτομα με άλλους λόγους

Άλλα άτομα που μπορεί να σκεφτούν να καταψύξουν το σπέρμα τους περιλαμβάνουν όσοι ξεκινούν θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης ζευγάρια που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση ή άλλες θεραπείες γονιμότητας άτομα με χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων για ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπέρματος.

4.3.5.2. Τεχνικά ζητήματα για την κατάψυξη σπέρματος

Η πρώτη ανθρώπινη ζωντανή γέννηση με κατεψυγμένο σπέρμα αναφέρθηκε το 1953 μετά από βραχυπρόθεσμη αποθήκευση σπέρματος σε ξηρό πάγο. (Bunge and Sherman, 1953). Μέχρι το 1963, το υγρό άζωτο εισήχθη ως μέθοδος μακροχρόνιας κρυοσυντήρησης σπέρματος, η οποία επέτρεψε την κατάψυξη του σπέρματος να γίνει ευρέως διαδεδομένη στην υγειονομική περίθαλψη. Ακόμη και μετά από 40 χρόνια κρυοσυντήρησης, το σπέρμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε θεραπείες αναπαραγωγής. (Szell et al., 2013).

Ωστόσο, το υγρό άζωτο ενέχει κίνδυνο διασταυρούμενης μόλυνσης από ιούς με άλλα δείγματα σπέρματος στο ίδιο δοχείο. Κατά συνέπεια, οι περισσότερες σύγχρονες τράπεζες αποθήκευσης σπέρματος χρησιμοποιούν ατμούς αζώτου, ο οποίος θεωρητικά παρέχει πολύ χαμηλότερο κίνδυνο διασταυρούμενης μόλυνσης από ιούς (Hu et al., 2015). Η απλούστερη μέθοδος παραγωγής δείγματος σπέρματος για αποθήκευση σπέρματος είναι ο αυνανισμός. Ωστόσο, άλλες τεχνικές είναι διαθέσιμες εάν αυτό δεν είναι δυνατό. Οι συσκευές απόρριψης δονητικής διέγερσης του πέους είναι μη επεμβατικές και απλές (Dimitriadis et al., 2010).

Η ηλεκτροεκσπερμάτιση μπορεί να είναι απαραίτητη σε καταστάσεις με κατεστραμμένο αντανεκλαστικό τόξο εκσπερμάτισης, όπως τραυματισμός του νωτιαίου μυελού, αλλά απαιτεί γενική αναισθησία (Trofimenko and Hotaling, 2016). Οι χειρουργικές τεχνικές ανάκτησης σπέρματος όπως η επιδερμική αναρρόφηση σπέρματος και η εξαγωγή σπερματοζωαρίων όρχεων μπορεί να είναι χρήσιμες όταν αναμένεται χαμηλή απόδοση σπέρματος ή όταν η ηλεκτροεκσπερμάτιση δεν είναι διαθέσιμη. Οι παράμετροι του σπέρματος πριν από την κατάψυξη έχουν αποδειχθεί ότι είναι ακριβής πρόβλεψη της κινητικότητας και της βιωσιμότητας του σπέρματος μετά την απόψυξη.

Ωστόσο, το σπέρμα υφίσταται βλάβη κατά τη διαδικασία κατάψυξης και απόψυξης λόγω του οσμωτικού και οξειδωτικού στρες, της τοξικότητας από το κρυοπροστατευτικό και του σχηματισμού ενδοκυτταρικών κρυστάλλων πάγο. Για παράδειγμα, η

κατάψυξη-απόψυξη προκαλεί μείωση του αριθμού των κανονικά λειτουργικών σπερματοζωαρίων (Holt, 1997).

Η διαδικασία της κρυοσυντήρησης πρέπει επομένως να ελέγχεται για να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι βλάβης στο σπέρμα. Η γλυκερίνη σε συνδυασμό με τον κρόκο αυγού είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο κρυοπροστατευτικό, διότι ελαχιστοποιεί τη συχνότητα του οσμωτικού στρες στα σπερματοζωάρια. Πρόσθετες κρυοπροστατευτικές ουσίες, όπως ο ψευδάργυρος, η ρεσβερατρόλη και το ασκορβικό οξύ, έχουν μελετηθεί για τη διατήρηση της ακεραιότητας του κατεψυγμένου σπέρματος.

Η παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου μπορεί να συμβάλει στην επιδείνωση της λειτουργίας του σπέρματος κατά τη διάρκεια της κρυοσυντήρησης. Η συμπερίληψη αντιοξειδωτικών, όπως η πρωτεΐνη σύντηξης TAT-peroxiredoxin-2, έχει βρεθεί ότι μειώνει τις επιδράσεις του ROS (Reactive Oxygen Species). Η χρήση χημικών ουσιών στο κρυοσυντηρημένο σπέρμα είναι ένας τομέας που χρειάζεται περαιτέρω έρευνα πριν γίνει κοινή πρακτική. Έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες έρευνες για να καθοριστεί εάν οι διαδικασίες βελτιωμένης επιλογής σπέρματος μπορεί να αυξήσουν την ποιότητα του σπέρματος μετά την απόψυξη, με έμφαση στην επιλογή του σπέρματος που δεσμεύει το υαλουρονικό οξύ. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη του Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται συστηματικά (Lepine et al., 2019).

Η πλύση του σπέρματος διαχωρίζει τα σπερματοζωάρια από το σπερματικό πλάσμα πριν από την κατάψυξη και έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την κινητικότητα του σπέρματος μετά την απόψυξη. Η Αμερικανική Εταιρεία για την Αναπαραγωγική Ιατρική θεωρεί ότι το πλύσιμο του σπέρματος είναι το πρότυπο φροντίδας σε ασθενείς με HIV (The Ethics Committee of the American Fertility Society, 1994).

Η πλύση σπέρματος πραγματοποιείται σε δείγματα σπέρματος ασθενών με ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) από ένα κέντρο του Ηνωμένου Βασιλείου από το 1999. Δεν έχουν αναφερθεί ορομετατροπές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που προέκυψαν από δείγματα που υποβλήθηκαν σε πλύση σπέρματος μέχρι σήμερα. Υπάρχει ένας αριθμός μεθόδων πλύσης σπέρματος, η πιο συνηθισμένη είναι η φυγοκέντρηση σπέρματος σε 45-90% βαθμίδωση πυκνότητας κολλοειδούς πυριτίου για διαχωρισμό του απαλλαγμένου από HIV προοδευτικά κινούμενο σπέρμα από το μολυσμένο σπερματικό πλάσμα και τα μη σπερματοκύτταρα όπως τα λευκοκύτταρα.

4.3.6. Παρένθετη μήτρα

Η παρένθετη μητρότητα είναι μια σημαντική μέθοδος τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπου μια γυναίκα φέρνει εγκυμοσύνη για ένα άλλο ζευγάρι. Αριθμός ζευγαριών σε όλο τον κόσμο χρειάζονται υπηρεσίες παρένθετης μητρότητας για διάφορους λόγους. Όταν η εγκυμοσύνη είναι ιατρικά αδύνατη, όταν οι κίνδυνοι της εγκυμοσύνης είναι επικίνδυνοι για τη μητέρα ή όταν ένας άγαμος άντρας ή ένα αρσενικό ζευγάρι επιθυμεί να κάνει παιδί, οι άνθρωποι μπορεί να επιδιώξουν την παρένθετη μητρότητα. Η χρηματική αμοιβή μπορεί να εμπλέκεται ή όχι σε παρένθετες μητρικές σχέσεις.

Η λήψη χρημάτων για τη ρύθμιση είναι γνωστή ως εμπορική παρένθετη μητρότητα. Εμπορική παρένθετη μητρότητα αναφέρεται όταν περιλαμβάνεται λήψη χρημάτων. Η νομιμότητα και το κόστος της παρένθετης μητρότητας ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των κρατών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε δύσκολες διεθνείς ή διακρατικές συνεργασίες παρένθετης μητρότητας. Τα ζευγάρια που αναζητούν μια συμφωνία παρένθετης μητρότητας σε ένα έθνος όπου είναι παράνομο μπορούν να ταξιδέψουν σε μια δικαιοδοσία όπου είναι νόμιμη.

Όπου η εμπορική παρένθετη μητρότητα είναι νόμιμη, τα ζευγάρια μπορούν να χρησιμοποιήσουν τη βοήθεια τρίτων πρακτορείων για να βοηθήσουν στη διαδικασία της παρένθετης μητρότητας βρίσκοντας μια παρένθετη μητρότητα και συνάπτοντας σύμβαση παρένθετης μητρότητας μαζί της. Αυτές οι υπηρεσίες εξετάζουν συχνά τις ψυχολογικές και άλλες ιατρικές εξετάσεις των παρένθετων για να εξασφαλίσουν τις καλύτερες πιθανότητες υγιούς κύησης και τοκετού. Επίσης, συνήθως διευκολύνουν όλα τα νομικά ζητήματα που αφορούν τους προβλεπόμενους γονείς και την παρένθετη μητέρα.

Απόλυτη ένδειξη για παρένθετη μητρότητα είναι η απουσία μήτρας. Τα αίτια της μπορεί να είναι το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser ή ιστορικό μαιευτικής υστερεκτομής ή υστερεκτομής για γυναικολογικές ενδείξεις όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ή ο καρκίνος του ενδομητρίου (Lindenman, Shepard and Pescovitz, 1997). Εκτός από αυτό, σημαντικές δομικές ανωμαλίες όπως μικρή μονόκερη μήτρα, μήτρα σε σχήμα T ή πολλαπλά ινομύματα με αποτυχημένες προσπάθειες θεραπείας γονιμότητας αποτελούν επίσης ενδείξεις.

Γυναίκες με σοβαρές παθήσεις (καρδιακές ή νεφρικές παθήσεις) που αποτελούν αντένδειξη εγκυμοσύνης είναι οι άλλες ενδείξεις για παρένθετη μητρότητα. Η παρένθετη μητρότητα μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως η έσχατη λύση για τη θεραπεία ασθενούς με

επαναλαμβανόμενες αποβολές και υποτροπιάζουσα αποτυχία εμφύτευσης όπου έχουν εξαντληθεί όλα τα πιθανά εργαλεία για αυτό-κύηση (Aflatoonian et al., 2013). Η βιολογική αδυναμία σύλληψης ή τεκνοποίησης, η οποία ισχύει για ζευγάρια του ίδιου φύλου ή άγαμους άνδρες, μπορεί επίσης να απαιτεί παρένθετη μητρότητα (Patel et al., 2018).

Όταν εξετάζεται η παρένθετη μητρότητα, μία από τις πρώτες αποφάσεις που πρέπει να λάβουν οι ελπιδοφόροι γονείς και οι πιθανές παρένθετες μητέρες είναι το είδος της παρένθετης μητρότητας που θέλουν να ακολουθήσουν. Το είδος της παρένθετης μητρότητας καθορίζεται από το πώς δημιουργείται το έμβρυο και αν ο φορέας της κύησης είναι η βιολογική μητέρα. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι, που θα αναλυθούν παρακάτω: η υποκατάσταση κύησης και η παραδοσιακή παρένθετη μητρότητα.

4.3.6.1. Παρένθετη μητρότητα κατά την κύηση

Η παρένθετη μητρότητα κύησης αναφέρεται στη μέθοδο οικοδόμησης οικογένειας, στην οποία η παρένθετη μητέρα δεν σχετίζεται γενετικά με το μωρό. Το έμβρυο που προκύπτει μεταφέρεται στη μήτρα της παρένθετης μητέρας, η οποία στη συνέχεια μεταφέρει την εγκυμοσύνη και γεννά το μωρό. Η παρένθετη μητρότητα κύησης (επίσης γνωστή ως ξενιστής ή πλήρης παρένθετη μητρότητα) επιτεύχθηκε για πρώτη φορά τον Απρίλιο του 1986. (Johnson, 1987). Η παρένθετη μητρότητα κύησης έχει διάφορες μορφές και σε κάθε μορφή, το παιδί που προκύπτει δεν σχετίζεται γενετικά με την παρένθετη μητέρα:

- Το έμβρυο δημιουργείται χρησιμοποιώντας το προβλεπόμενο σπέρμα του πατέρα και τα ωάρια της μητέρας.
- Το έμβρυο δημιουργείται χρησιμοποιώντας το προβλεπόμενο σπέρμα του πατέρα και ένα ωάριο δότη.
- Το έμβρυο δημιουργείται χρησιμοποιώντας το προβλεπόμενο ωάριο της μητέρας και το σπέρμα δότη.
- Ένα έμβρυο δότη μεταφέρεται σε μία παρένθετη μητέρα. Ένα τέτοιο έμβρυο μπορεί να είναι διαθέσιμο όταν σε άλλους που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν περισσέψει έμβρυα, τα οποία δωρίζουν σε άλλους. Το προκύπτον παιδί είναι γενετικά άσχετο με τον ή τους επιδιωκόμενους γονείς.

Τα πιο πρόσφατα χρόνια, η τεχνητή γονιμοποίηση, είτε ενδοτραχηλική είτε ενδομήτρια, έχει χρησιμοποιηθεί για τη γονιμοποίηση παρένθετων ξενιστών με το σπέρμα του αρσενικού συζύγου του ζευγαριού, που επιθυμεί να συλλάβει παιδί, κάτι που είναι πιο κοινωνικά αποδεκτό από τη «φυσική διαδρομή».

Με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία, και τα δύο άτομα σε μια σχέση μπορεί να χρησιμοποιήσουν τους δικούς τους γαμέτες για να δημιουργήσουν τα δικά τους ξεχωριστά έμβρυα, τα οποία στη συνέχεια θα μπορούσαν να μεταφερθούν σε έναν υποκατάστατο ξενιστή. Αυτό σημαίνει ότι, ακόμα κι αν η γυναίκα σύζυγος του ζευγαριού που θέλει να κάνει παιδί δεν έχει μήτρα, μπορεί να αποκτήσει το δικό της γενετικό παιδί ή παιδιά. Δεδομένου ότι τα περισσότερα ζευγάρια επιθυμούν τους δικούς τους γενετικούς απογόνους, η «παρένθετη μητρότητα εξωσωματικής γονιμοποίησης» έχει γίνει μια κοινή θεραπευτική επιλογή για τις γυναίκες με αυτές τις σπάνιες ασθένειες σε πολλές χώρες. Ωστόσο, το μειονέκτημα είναι ότι η θεραπεία είναι πολύ πιο περίπλοκη από τη «παραδοσιακή παρένθετη μητρότητα», και ως εκ τούτου το επίπεδο δέσμευσης και κόστους είναι σημαντικά υψηλότερο (Brinsden, 2003).

Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν κανονισμοί σχετικά με το ποια μπορεί να είναι παρένθετη μητέρα, αλλά οι ειδικοί συμφωνούν σε μερικά σημεία σχετικά με τον τρόπο επιλογής ενός:

- Να είναι τουλάχιστον 21 ετών
- Να έχει ήδη γεννήσει τουλάχιστον ένα υγιές μωρό, ώστε να κατανοεί από πρώτο χέρι τους ιατρικούς κινδύνους της εγκυμοσύνης και του τοκετού και τα συναισθηματικά ζητήματα του δεσμού με ένα νεογέννητο.
- Να έχει περάσει από έναν ψυχολογικό έλεγχο από έναν επαγγελματία ψυχικής υγείας για να αποκαλύψει τυχόν προβλήματα με την εγκατάλειψη του μωρού μετά τη γέννηση.
- Να υπογραφεί ένα συμβόλαιο σχετικά με το ρόλο και τις ευθύνες της στην εγκυμοσύνη, όπως η προγεννητική φροντίδα και η συμφωνία να σας δώσουν το μωρό μετά τη γέννηση.

4.3.6.2. Παραδοσιακή παρένθετη μητρότητα

Η παραδοσιακή ή γενετική παρένθετη αναφέρεται στη μέθοδο δημιουργίας οικογένειας κατά την οποία μια γυναίκα συμφωνεί να πραγματοποιήσει μια εγκυμοσύνη για τον προβλεπόμενο γονέα ή τους γονείς και στην οποία η παρένθετη μητέρα είναι γενετικός γονέας του μωρού. Εδώ, το υποκατάστατο γονιμοποιείται τεχνητά με το σπέρμα του προβλεπόμενου πατέρα ή ενός δότη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να γονιμοποιηθεί το ωάριο της και να έχει γενετική σύνδεση με το παιδί. Με άλλα λόγια, μια παραδοσιακή παρένθετη μητέρα είναι η βιολογική μητέρα του μωρού. Η παρένθετη φέρει την εγκυμοσύνη και γεννά το μωρό. Αυτή η μορφή παρένθετης μητρότητας εγκυμονεί μεγαλύτερο νομικό κίνδυνο, ειδικά για τους προβλεπόμενους γονείς.

Μέχρι την εισαγωγή των σύγχρονων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η «παραδοσιακή ή μερική παρένθετη μητρότητα» ήταν το μόνο μέσο βοηθώντας γυναίκες που δεν είχαν μήτρα ή σημαντικές ανωμαλίες της μήτρας για να κάνουν παιδιά. Ωστόσο, επειδή η παραδοσιακή διαδικασία παρένθετης μητρότητας μπορεί να είναι πιο περίπλοκη νομικά και συναισθηματικά, αυτή η μορφή παρένθετης μητρότητας είναι πλέον πολύ λιγότερο συχνή από την παρένθετη μητρότητα κατά την κύηση.

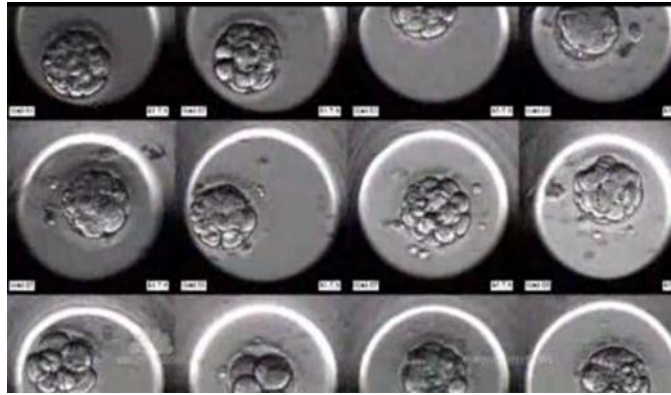
5. Εξετάσεις που απαιτούνται

5.1 Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGD)

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD) είναι μια διαδικασία που επιτρέπει την ανίχνευση συγκεκριμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή μιας γενετικής ασθένειας σε ένα κύτταρο ενός γονιμοποιημένου ωαρίου πριν από την εμφύτευση στη μήτρα και είναι μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) συμβαίνει όταν ο ένας ή και οι δύο γενετικοί γονείς έχουν ένα γνωστό γενετικό πρόβλημα και ένα έμβρυο ελέγχεται για να διαπιστωθεί εάν έχει και αυτό γενετικό πρόβλημα. Μπορούμε να εντοπίσουμε κληρονομικές γενετικές ανωμαλίες με βιοψία χοριακής λάχνης ή αμνιοπαρακέντηση στο τέλος του πρώτου ή στην αρχή του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Εάν διαπιστωθεί ότι το έμβρυο πάσχει από ασθένεια, το ζευγάρι έρχεται αντιμέτωπο με τη δύσκολη απόφαση της διακοπής της εγκυμοσύνης. Δυστυχώς, πολλά ζευγάρια που είναι φορείς μιας

γενετικής νόσου αντιμετωπίζουν συχνές διακοπές εγκυμοσύνης, με σοβαρές σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις.



Εικόνα 18:Στάδια γενετικής διάγνωσης

Η αναγνώριση του γονότυπου των εμβρύων πριν από την έναρξη της εγκυμοσύνης είναι μια εναλλακτική λύση στην προγεννητική διάγνωση. Αυτό συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης όταν ανακαλύπτονται μη φυσιολογικά και φυσιολογικά έμβρυα στο διάστημα μεταξύ της συγκομιδής των ωαρίων και της εμβρυομεταφοράς. Κατά συνέπεια, μόνο υγιή έμβρυα θα μεταφερθούν για εμφύτευση στη γυναίκα και η εγκυμοσύνη θα μπορεί να ξεκινήσει χωρίς κίνδυνο διακοπής λόγω κακής διάγνωσης (Munne, 2012).

Η πλήρης διαδικασία είναι πλέον εφικτή λόγω των εξελίξεων σε τρία ξεχωριστά πεδία της βιοτεχνολογίας: την εξωσωματική γονιμοποίηση, την εμβρυολογία και τη γενετική διάγνωση. Η ομάδα του Handyside στο Νοσοκομείο Hammersmith στο Λονδίνο χρησιμοποίησε το PGD στην κλινική πράξη για πρώτη φορά το 1990, για την επιλογή φύλου σε ένα ζευγάρι που αντιμετώπιζε τον κίνδυνο να μεταβιβάσει στους απογόνους του φυλοσύνδετο νόσημα.

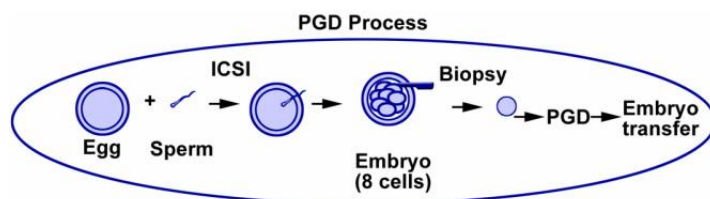
Συνήθως, τα άτομα που χρειάζονται αυτές τις θεραπείες δεν είναι υπογόνιμα. Στις περισσότερες περιπτώσεις το συχνότερο φαινόμενο είναι η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού της πάθησης και οι γονείς να θέλουν να αποτρέψουν την απόκτηση ενός παιδιού με πιθανά προβλήματα υγείας ή ακόμα και πρόωρο θάνατο. Εάν ένα ζευγάρι που αναζητά αναπαραγωγική θεραπεία ανησυχεί να μεταδώσει ένα πρόβλημα στο παιδί του, η PGD μπορεί να είναι μια επιλογή. Το PGD μπορεί να είναι μια επιλογή για ένα ζευγάρι

που αναζητά αναπαραγωγική θεραπεία που ανησυχεί για το να μεταδώσει ένα πρόβλημα στο παιδί του.

Είναι γεγονός ότι μητέρες μεταξύ 35-40 ετών έχουν πάνω από 50% πιθανότητες να αποκτήσουν έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η αναλογία αυτή αυξάνεται εκθετικά (πάνω από 80%), όταν μια γυναίκα φτάσει στην ηλικία των 40 ετών. Επιπροσθέτως, οι γιατροί πιστεύουν ότι η ανευπλοειδία είναι ένας βασικός λόγος (που αντιπροσωπεύει περισσότερα από τα μισά περιστατικά) επαναλαμβανόμενων αποβολών σε γυναίκες άνω των 35 ετών (Kim et al., 2013).

Σε περιπτώσεις όπου η γυναίκα είναι σε προχωρημένη ηλικία ή το ζευγάρι έχει ιστορικό πολυάριθμων αμβλώσεων μετά από προγεννητική διάγνωση με δυσμενές αποτέλεσμα, ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή της μεταφοράς ελαττωματικών εμβρύων. Η προεμφυτευτική διάγνωση συνιστάται επίσης εάν ο ένας από τους δύο μελλοντικούς γονείς είναι φορέας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (συνήθης αιτία υπογονιμότητας ή συχνών αποβολών) ή εάν ο ένας ή και οι δύο γονείς είναι φορείς μιας γενετικής νόσου, όπως μεσογειακή αναιμία, αιμορροφυλία, οικογενειακή καρκίνο του παχέος εντέρου, και ούτω καθεξής.

Η PGD κάνει χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, στην οποία αναπτύσσονται και ανακτώνται πολλά ωάρια. Τα ωάρια στη συνέχεια γονιμοποιούνται από ένα μόνο σπέρμα (ICSI) και τα έμβρυα που προκύπτουν «αναπτύσσονται» στο στάδιο των 6-8 κυττάρων (ημέρα 3 της ανάπτυξης του εμβρύου). Σε αυτό το σημείο, γίνεται βιοψία στο έμβρυο με την λήψη 1-2 κυττάρων. Τα κύτταρα που παραμένουν μέσα στα γονιμοποιημένα ωάρια δεν βλάπτονται καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας. Τα κύτταρα εξάγονται και ελέγχονται για τη γενετική πάθηση - ασθένεια υπό διερεύνηση. Η επιλογή φύλου είναι δυνατή σε περίπτωση διαταραχών που σχετίζονται με το φύλο (φυλοσύνδετων νοσημάτων).



Εικόνα 19: Διαδικασία προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης

Ένας ειδικός εμβρυολόγος εξάγει ένα κύτταρο από κάθε έμβρυο και ένας εξειδικευμένος γενετιστής κάνει τη γενετική μελέτη. Τα αποτελέσματα από τη γενετική ανάλυση δίνονται σε περίπου 24 ώρες. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, μόνο εκείνα τα έμβρυα που έχουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων ή δεν φέρουν τη συγκεκριμένη ασθένεια στην οικογένεια τοποθετούνται στη μήτρα.

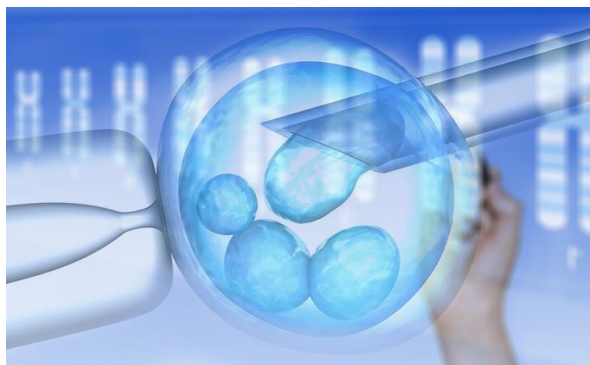
Ως αποτέλεσμα, η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση μειώνει την πιθανότητα απόκτησης μη φυσιολογικών απογόνων, σε οικογένειες όπου ο κίνδυνος είναι υψηλός. Σύμφωνα με μελέτες, ο κίνδυνος μη φυσιολογικής εγκυμοσύνης μειώνεται κατά πέντε φορές μετά την προεμφυτευτική διάγνωση. Σε οικογένειες υψηλού κινδύνου με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό, απαιτείται η ανάπτυξη μιας μοναδικής διαδικασίας για κάθε πάθηση και οικογένεια, η οποία πρέπει να ολοκληρωθεί τουλάχιστον 1-2 μήνες πριν από την *in vitro* και την προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.

5.2. Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος (PGS)

Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (Preimplantation Genetic Screening, PGS) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση δομικών ή αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (ανεuploidίες), συμπεριλαμβανομένης της χρωμοσωματικής έλλειψης προσθήκης ή μετατόπισης, σε έμβρυα ζευγαριών που είναι γνωστό ότι είναι ευπλοειδικά. Οι κύριες ενδείξεις για τη χρήση PGS σε διαδικασίες εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία της γυναίκας, την επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης και τις επαναλαμβανόμενες αποβολές (Schmutzler, 2019). Η ιστορία του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου ξεκινά στις αρχές της δεκαετίας του 1990, οπότε γεννιέται το πρώτο παιδί, και μάλιστα από την Ελληνίδα Έλενα Κοντογιάννη, στο νοσοκομείο Hammersmith, από ζευγάρι που υπεβλήθη σε προεμφυτευτική διάγνωση για φλοσύνδετο νόσημα, δηλαδή για νόσημα όπου η βλάβη ανευρίσκεται στα χρωμοσώματα X ή Y.

Οι τεχνικές που έχουν επικρατήσει περιλαμβάνουν τη βιοψία εμβρύου στο στάδιο των 8 κυττάρων (ημέρα 3) και τη βιοψία βλαστοκύστης (ημέρα 5). Οι προαναφερθείσες διαδικασίες, καθώς και η αφαίρεση έως και δύο κυττάρων από το έμβρυο, δεν έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στην ικανότητα εμφύτευσης στη μήτρα. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι χρήσιμη σε καταστάσεις προχωρημένης μητρικής ηλικίας (άνω των 35 ετών), καθώς ο επιπολασμός των χρωμοσωμικών ανωμαλιών αυξάνεται με την ηλικία. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να ενισχύσει τις

πιθανότητες εγκυμοσύνης σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων αποβολών και ανεπιτυχών προσπαθειών εμφύτευσης εμβρύου. Επιλέγοντας τα καλύτερα έμβρυα για μεταφορά, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα μείωσης των απωλειών πρώτου τριμήνου και απόκτησης υγιών βρεφών (Gleicher, Kushnir and Barad, 2014).



Εικόνα 20: Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος

Με το PGS testing ελέγχονται:

- Η ανευπλοειδία (χρωμοσωμικές ανωμαλίες) είναι μια κοινή αιτία ανεπιτυχών προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης, αποβολών και απογόνων με νοσήματα (π.χ. με σύνδρομα ή άτομα με ειδικές ικανότητες)
- Μεταταθέσεις: ανιχνεύει ασύμμετρα τμήματα ή σειρές χρωμοσωμάτων
- Ιατρική επιλογή φύλου: καθορίζει εάν το έμβρυο είναι αγόρι ή κορίτσι, επιτρέποντάς μας να αποτρέψουμε μια ποικιλία διαταραχών που σχετίζονται με το φύλο, μεταξύ άλλων.
- Την πέμπτη ή έκτη ημέρα μετά την ωορρηξία, εμφυτεύονται τα υγιή έμβρυα στη μήτρα της γυναίκας.

5.3. Σπερμοδιάγραμμα

Ένα διάγραμμα σπέρματος ή ανάλυση σπέρματος χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί εάν ένας άνδρας μπορεί να είναι υπογόνιμος. Η ανάλυση του σπέρματος έχει πολλά μέρη και δοκιμάζει πολλές πτυχές του σπέρματος και του σπέρματος. Επειδή ορισμένες καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, μια ανάλυση σπέρματος για την αξιολόγηση της γονιμότητας θα πρέπει να διεξάγεται σε τουλάχιστον δύο δείγματα που λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον επτά ημερών μεταξύ τους κατά τη

διάρκεια μιας περιόδου δύο έως τριών μηνών (Liu and Baker, 2002). Ένα δείγμα σπέρματος χαρακτηρίζεται από:

- Ολιγοσπερμία: ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι μικρότερος από το φυσιολογικό (<20 εκατομμύρια/ml)
- Ασθενοσπερμία: το ποσοστό των κινητικών σπερματοζωαρίων είναι χαμηλό
- Ολιγοασθενοσπερμία: τόσο ο αριθμός όσο και η κινητικότητα είναι χαμηλότερες από το φυσιολογικό
- Τερατοσπερμία: παρατηρείται υψηλό ποσοστό κακοσχηματισμένων σπερματοζωαρίων
- Αζωοσπερμία: τα σπερματοζωάρια απουσιάζουν εντελώς.

Μια τυπική μελέτη σπέρματος μετρά τρεις βασικές παραμέτρους: αριθμό, κινητικότητα και μορφολογία.

Ο αριθμός (ή η συγκέντρωση) ενός δείγματος είναι μία εκτίμηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων στο δείγμα. Εκφράζεται σε εκατομμύρια ανά χιλιοστόλιτρο σπέρματος, με κανονική τιμή συγκέντρωσης να είναι 15 εκατομμύρια/ml. Σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς που δίνονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων που θα πρέπει να υπάρχουν σε ολόκληρη την εκσπερμάτιση είναι 39 εκατομμύρια (που προσδιορίζεται πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό με την ποσότητα του σπέρματος που παράγεται). Αξιολογείται η κινητικότητα του σπέρματος. Αυτό περιλαμβάνει την παρατήρηση του τρόπου με τον οποίο κινούνται τα σπερματοζωάρια.

Κατηγοριοποιούνται σε τρεις τύπους:

- προοδευτικά (τα σπερματοζωάρια μετακινούνται),
- μη προοδευτικά (τα σπερματοζωάρια κινούνται, αλλά δεν προχωράνε)
- ακίνητα (τα σπερματοζωάρια δεν κινούνται).

Το 40% του σπέρματος πρέπει να είναι κινητικό (προοδευτικό + μη προοδευτικό), σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, και το 32% πρέπει να είναι προοδευτικό.

Μορφολογία είναι η εκτίμηση του σχήματος του σπέρματος. Εξετάζονται όλα, το κεφάλι, η μέση και η ουρά του σπέρματος. Ένα τυπικό σπερματοζωάριο διαθέτει ωοειδές

κεφάλι, κανονικό ενδιάμεσο κομμάτι και σταθερή αδιάσπαστη ουρά. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, το 4% των σπερματοζωαρίων πρέπει να έχουν φυσιολογική μορφολογία.

Άλλα χαρακτηριστικά που αξιολογούνται κατά τη διάρκεια μιας ανάλυσης σπέρματος περιλαμβάνουν τον όγκο και το ιξώδες. Ο κανονικός όγκος παραγωγής σπέρματος κυμαίνεται μεταξύ 1,5 ml και 5 ml. Το ιξώδες του δείγματος αναφέρεται στο πόσο ρευστό είναι το σπέρμα. Όταν το σπέρμα αποβάλλεται από μια πιπέτα σε ένα τυπικό δείγμα, θα πρέπει να σχηματίσει μικροσκοπικά, αναγνωρίσιμα σταγονίδια. Ως μέρος μιας τυπικής ανάλυσης σπερματοζωαρίων, ορισμένες κλινικές ενδέχεται να πραγματοποιήσουν επιπλέον μια εξέταση αντισπερματοζωαρίων (Antisperm Antibodies, ASA). Αυτή η δοκιμή είναι επίσης γνωστή ως δοκιμή MAR (Mixed Antiglobulin Reaction). Για αυτό, λίγη ποσότητα σπέρματος αναμιγνύεται με ειδικά σφαιρίδια. Εάν αυτά τα σφαιρίδια δεσμεύονται στο σπέρμα, τότε αυτό υποδηλώνει την παρουσία ASA. Τα αντισώματα αυτά, μπορεί να προκαλέσουν τη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων μεταξύ τους εμποδίζοντας το σπέρμα να γονιμοποιήσει το ωάριο. Εάν ανιχνευθούν ASA στο δείγμα, προτείνεται ως θεραπευτική επιλογή η Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Σπέρματος (ICSI).

Οποιαδήποτε παράμετρος είναι εκτός της τιμής αναφοράς επισημαίνεται ως μη φυσιολογική. Η ορολογία που χρησιμοποιείται σε μια αναφορά ανάλυσης σπέρματος μπορεί να είναι δύσκολο να κατανοηθεί. Οι τέσσερις όροι που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για να περιγράψουν ανωμαλίες είναι: αζωοσπερμία (απουσία σπέρματος στην εκσπερμάτιση), ολιγοζωοσπερμία (χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων), ασθενοζωοσπερμία (μειωμένη κινητικότητα σπέρματος) και τερατοζωοσπερμία (μειωμένος αριθμός φυσιολογικών μορφών).

Οι περισσότερες από τις ανωμαλίες που ανιχνεύονται από μια ανάλυση σπέρματος έχουν θεραπευτικές επιλογές. Η πιο συνηθισμένη σύσταση είναι η ICSI, η οποία περιλαμβάνει την έγχυση ενός μόνο σπέρματος σε κάθε ωάριο που συλλέγεται. Για αζωοσπερμικές περιπτώσεις (δεν εμφανίζεται σπέρμα κατά την ανάλυση) μπορεί να είναι δυνατή η ανάκτηση σπέρματος με χειρουργικές μεθόδους, απευθείας από τους όρχεις. Είναι επίσης πιθανό να συνιστάται η κατάψυξη του σπέρματος πριν από τη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Εάν ένα σπέρμα είναι αζωοσπερμικό ή σοβαρά ολιγοζωοσπερμικό (<5 εκατομμύρια/ml), τότε είναι πιθανό ο παραπέμπων γιατρός να ζητήσει τη διενέργεια πρόσθετων εξετάσεων. Ο έλεγχος ορμονών μπορεί να γίνει για να ελεγχθούν τα επίπεδα των

βασικών αναπαραγωγικών ορμονών Θυλακιοτρόπος ορμόνης (FSH), Ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και τεστοστερόνης. Τα χαμηλά ή υψηλά επίπεδα αυτών των ορμονών μπορεί να υποδηλώνουν προβλήματα στην παραγωγή σπέρματος.

Μπορεί επίσης να υπάρχει γενετική βάση για την αζωοσπερμία και την ολιγοζωοσπερμία. Μια ανάλυση καρυότυπου δείχνει πόσα χρωμοσώματα έχει ένα άτομο. Η πιο διαδεδομένη κληρονομική αιτία αζωοσπερμίας είναι το σύνδρομο Klinefelter. Οι άνθρωποι έχουν δύο φυλετικά χρωμοσώματα, XX για τις γυναίκες και XY για τους άνδρες. Τα αρσενικά με σύνδρομο Klinefelter έχουν ένα επιπλέον χρωμόσωμα X, το οποίο τους αναγκάζει να παράγουν λιγότερη τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα τους υπανάπτυκτους όρχεις (Lundin, 2007).

5.4. Εξέταση Τραχηλικής Βλέννης - Sims-Huhner Τεστ

Η τραχηλική βλέννα είναι το βιολογικό υγρό που παράγεται στον τράχηλο της μήτρας μιας γυναίκας. Αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες που σχηματίζουν ένα πήκτωμα και είναι γεμάτες με αμινοξέα, υδατάνθρακες και άλλες ουσίες. Κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η σύνθεση της τραχηλικής βλέννας μεταβάλλεται. Τις ημέρες της ωορρηξίας, όταν η σύνθεση των οιστρογόνων αυξάνεται, η τραχηλική βλέννα εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες, αποκτώντας μια λεπτόρρευση σύσταση που επιτρέπει στα σπερματοζωάρια να τη διαπεράσουν, να αποθηκευτούν στο περιβάλλον της και να προχωρήσουν προς την σάλπιγγα για το ωάριο. να διατηρηθεί στο περιβάλλον του και να συνεχίσει κάτω από τη σάλπιγγα για να συναντήσει το ωάριο.

Δεδομένου ότι η ποσότητα και η ποιότητα της τραχηλικής βλέννας είναι στενά συνδεδεμένη με τη βιωσιμότητα του σπέρματος και την ικανότητα γονιμοποίησης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συμβουλεύει τον έλεγχο βλέννας του τραχήλου της μήτρας ως ουσιαστική πτυχή της έρευνας υπογονιμότητας ενός ζευγαριού. Το μετασυστασιακό τεστ (Post-coital Test, PCT) (γνωστό και ως τεστ Sims-Huhner) είναι ένα τεστ για την αξιολόγηση της υπογονιμότητας. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Sims το 1866 και τροποποιήθηκε στη συνέχεια από τον Huhner, αυτό το τεστ περιλαμβάνει τη μελέτη της τραχηλικής βλέννας ενός ασθενούς μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς αντισύλληψη. Αυτή η εξέταση πρέπει να γίνεται στην περιωορρηξιακή φάση, δηλαδή κοντά στην ωορρηξία και λίγες ώρες μετά τη σεξουαλική επαφή.

Τότε πρέπει να ληφθεί δείγμα τραχηλικής βλέννας για να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά της (όγκος, ελαστικότητα, συνοχή, ύπαρξη οποιωνδήποτε φλεγμονωδών ή μολυσματικών διεργασιών) καθώς και η παρουσία και η ποσότητα κινητών σπερματοζωαρίων. Η βλέννα αφαιρείται από τον ενδοτραχηλικό σωλήνα εντός 8 ωρών από τη συνουσία και εξετάζεται. Η παρουσία οποιουδήποτε προς τα εμπρός κινούμενου σπέρματος στην αλκαλική βλέννα υποδηλώνει επαρκή τεχνική συνουσίας και φυσιολογική αλληλεπίδραση τραχηλικής βλέννας-σπερματοζωαρίου.

Η τραχηλική βλέννα αρχικά εξετάζεται για χαρακτηριστικά όπως η ποσότητα, η ελαστικότητα, το pH (πόσο όξινο ή αλκαλικό είναι) και παρατηρείται στο μικροσκόπιο. Στη συνέχεια, μετρείται ο αριθμός των σπερματοζωαρίων που βρίσκεται στην τραχηλική βλέννα και η κινητικότητα τους στο συγκεκριμένο περιβάλλον. Αυτό το τεστ ανιχνεύει εάν υπάρχουν προβλήματα στον τράχηλο που θα εμποδίσουν τα σπερματοζωάρια να φτάσουν στο ωάριο. Τέτοια ζητήματα περιλαμβάνουν την ύπαρξη μικροβίων, τα οποία μεταβάλλουν το pH της περιοχής, προσελκύουν πυόσφαιρα και ακινητοποιούν τα σπερματοζωάρια. Εκτός από τα μικρόβια, στον τράχηλο μπορεί να βρεθούν και αντισώματα, που ανήκουν στην κατηγορία των IgG αντισωμάτων. Όταν τα σπερματοζωάρια βρεθούν σε τραχηλική βλέννη που έχει αντισώματα, αποκτούν μια χαρακτηριστική τρομώδη κίνηση αντί για την φυσιολογική κινητικότητά τους.

Το τεστ εξετάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ του σπέρματος και της βλέννας του τραχήλου της μήτρας. Το PCT, ή το τεστ Sims-Huhner, εξετάζει την επιβίωση του σπέρματος στην τραχηλική βλέννα και καθορίζει εάν το σπέρμα μεταναστεύει στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Δεν προβλέπει εάν μπορεί να συμβεί εγκυμοσύνη.

Το τεστ Sims-Huhner θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος μιας έρευνας υπογονιμότητας, αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο της ανάλυσης σπέρματος. Δεδομένου ότι η τραχηλική βλέννα αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τον κύκλο των ωοθηκών, το τεστ PC είναι ένας χρήσιμος δείκτης της ενδοκρινικής προετοιμασίας του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Είναι επίσης μια σημαντική μέθοδος για την αξιολόγηση μιας ποικιλίας αντισυλληπτικών στεροειδών που μπορεί να δράσουν άμεσα ή έμμεσα στην έκκριση του τραχήλου της μήτρας. Για καλύτερα αποτελέσματα, το τεστ θα πρέπει να είναι σωστά χρονομετρημένο, να εκτελείται σχολαστικά και να ερμηνεύεται με γνώσεις (Moghissi, 1976).

Αναφορές

1. Nahum, G.G. (1998). Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *The Journal of Reproductive Medicine*, 43(10), 877–887.
2. Porter, M. (2008). Ultrasound in Assisted Reproductive Technology. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(3), 266–276.
3. Srisajjakul, S., Prapaisilp, P. and Bangchokdee, S. (2022). Imaging of complications following treatment with assisted reproductive technology: keep on your radar at each step. *Abdominal Radiology (New York)*, 47(1), 328–340.
4. Erel, C.T. and Senturk, L.M. (2005). Is laparoscopy necessary before assisted reproductive technology? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 17(3), 243–248.
5. Kaur, P. and Panneerselvam, D. (2022). *Bicornuate Uterus*.
6. Martínez-Frías M.L., Bermejo, E., Rodríguez-Pinilla E. and Frías J.L. (1998). Congenital Anomalies in the Offspring of Mothers With a Bicornuate Uterus. *Pediatrics*, 101(4), pp.10
7. Maneschi, F., Marana, R., Muzii, L. and Mancuso, S. (1993). Reproductive performance in women with bicornuate uterus. *Acta Europaea Fertilitatis*, 24(3), pp.117–120.
8. Crowther, M.E. (1991). Unicornuate uterus. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*: 34(3), pp.281–284.
9. Hosseinirad, H., Yadegari, P., Falahieh, F.M., Shahrestanaki, J.K., Karimi, B., Afsharzadeh, N. and Sadeghi, Y. (2021). The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review.
10. Khati, N.J., Frazier, A.A. and Brindle, K.A. (2012). The Unicornuate Uterus and Its Variants. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31(2), 319–331.
11. Caserta, D., Mallozzi, M., Meldolesi, C., Bianchi, P. and Moscarini, M. (2014). Pregnancy in a unicornuate uterus: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8(1).
12. Grimbizis, G.F. (2001). Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human Reproduction Update*, [online] 7(2), 161–174.
13. Rezai, S., Bisram, P., Lora Alcantara, I., Upadhyay, R., Lara, C. and Elmadjian, M. (2015). Didelphys Uterus: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2015, 1–5.

14. Heinonen, P.K. (1984). Uterus didelphys: a report of 26 cases. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 17(5), 345–350.
15. Khaladkar, S.M., Kamal, V., Kamal, A. and Kondapavuluri, S.K. (2016). The Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome – A Case Report with Radiological Review. *Polish Journal of Radiology*, 81, 395–400.
16. Rikken, J., Leeuwis-Fedorovich, N., Letteboer, S., Emanuel, M., Limpens, J., Veen, F., Goddijn, M. and Wely, M. (2019). The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. 126(10), 1192–1199.
17. Rikken, J.F., Kowalik, C.R., Emanuel, M.H., Mol, B.W.J., van der Veen, F., van Wely, M. and Goddijn, M. (2017). Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1(1).
18. Biler, A., Akdemir, A., Peker, N. and Sendag, F. (2018). A Rare Uterine Malformation: Asymmetric Septate Uterus. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 25(1), 28–29.
19. Mucowski, S.J., Herndon, C.N. and Rosen, M.P. (2010). The Arcuate Uterine Anomaly: A Critical Appraisal of Its Diagnostic and Clinical Relevance. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 65(7), 449–454.
20. Isikoglu, M. (2016). Arcuate Uterus: Does It Really Cause Pregnancy Loss? *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66(1), 6–9.
21. Tomažević, T., Ban-Franjež, H., Virant-Klun, I., Verdenik, I., Požlep, B. and Vrtačnik-Bokal, E. (2010). Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive BioMedicine Online*, 21(5), 700–705.
22. Alonso Pacheco, L., Laganà, A.S., Ghezzi, F., Haimovich, S., Azumendi Gómez, P. and Carugno, J. (2019). Subtypes of T-shaped uterus. *Fertility and Sterility*, 112(2), 399–400.
23. Neto, M.A.C., Ludwin, A., Petraglia, F. and Martins, W. (2020). Definition, prevalence, clinical relevance and treatment of T-shaped uterus: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.
24. Folch, M., Pigem, I. and Konje, J.C. (2000). Müllerian Agenesis: Etiology, Diagnosis, and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 55(10), 644–649.

25. Herlin, M.K., Petersen, M.B. and Brännström, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1).
26. Hanevik, H.I. and Hessen, D.O. (2022). IVF and human evolution. *Human Reproduction Update*, 28(4), 457-479.
27. Jain, M. and Singh, M. (2021). *Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques*.
28. Kamel, R.M. (2013). Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown. *Journal of Reproduction & Infertility*, 14(3), 96–109.
29. Marte Myhre, R. and Ritsa, S. (2019). Development of In Vitro Fertilization, a Very Important Part of Human Reproductive Medicine, in the Last 40 Years. *International Journal of Women's Health and Wellness*, 5(1).
30. Choe, J., Archer, J.S. and Shanks, A.L. (2021). *In Vitro Fertilization*.
31. Giacobbe, M., Conatti, M., Gomes, A., Bonetti, T.C. and Monteleone, P.A. (2021). Effectivity of conventional in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) when male factor is absent: a perspective point of view.
32. Zhang, J., Chang, L., Sone, Y. and Silber, S. (2010). Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reproductive BioMedicine Online*, 21(4), 485–495.
33. Fordney Settlage, D.S., Motoshima, M. and Tredway, D.R. (1973). Sperm Transport from the External Cervical Os to the Fallopian Tubes in Women: A Time and Quantitation Study. *Fertility and Sterility*, 24(9), 655–661.
34. Organization, W.H. (2010). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed.*
35. Aitken, R.J. and Clarkson, J.S. (1987). Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Reproduction*, 81(2), 459–469.
36. Aitken, R.J. and De Iulii, G.N. (2009). On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Molecular Human Reproduction*, 16(1), 3–13.
37. Besselink, D.E., Farquhar, C., Kremer, J.A., Marjoribanks, J. and O'Brien, P.A. (2008). Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

38. Papanikolaou, E.G., Kolibianakis, E.M., Tournaye, H., Venetis, C.A., Fatemi, H., Tarlatzis, B. and Devroey, P. (2007). Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 23(1), 91–99.
39. ESHRE Capri Workshop Group (2005). Fertility and ageing. *Human Reproduction Update*, 11(3), 261–276.
40. Goldman, R.H., Racowsky, C., Farland, L.V., Munné, S., Ribustello, L. and Fox, J.H. (2017). Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human Reproduction*, 32(4), 853–859.
41. Mesen, T.B., Mersereau, J.E., Kane, J.B. and Steiner, A.Z. (2015). Optimal timing for elective egg freezing. *Fertility and Sterility*, 103(6), 1551-1556
42. Edgar, D.H. and Gook, D.A. (2012). A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Human Reproduction Update*, 18(5), 536–554.
43. Youssef, M.A., Van der Veen, F., Al-Inany, H.G., Griesinger, G., Mochtar, M.H., Aboulfoutouh, I., Khattab, S.M. and van Wely, M. (2011). Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
44. Petropanagos, A., Cattapan, A., Baylis, F. and Leader, A. (2015). Social egg freezing: risk, benefits and other considerations. *Canadian Medical Association Journal*, 187(9), 666–669.
45. Boldt, J. (2011). Current results with slow freezing and vitrification of the human oocyte. *Reproductive BioMedicine Online*, 23(3), 314–322.
46. Jensen, J.R., Morbeck, D.E. and Coddington, C.C. (2011). Fertility Preservation. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(1), 45–49.
47. Anger, J.T., Gilbert, B.R. and Goldstein, M. (2003). Cryopreservation of Sperm: Indications, Methods and Results. *Journal of Urology*, 170(4), 1079–1084.
48. Morris, G.J. (1999). A novel approach to sperm cryopreservation. *Human Reproduction*, 14(4), 1013–1021.

49. Di Santo, M., Tarozzi, N., Nadalini, M. and Borini, A. (2012). Human Sperm Cryopreservation: Update on Techniques, Effect on DNA Integrity, and Implications for ART. *Advances in Urology*, 2012, 1–12.
50. Kliesch, S., Behre, H.M., Jürgens, H. and Nieschlag, E. (1996). Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Medical and Pediatric Oncology*, 26(1), 20–27.
51. Harris, I.D., Fronczak, C., Roth, L. and Meacham, R.B. (2011). Fertility and the aging male. *Reviews in urology*, 13(4), 184-190.
52. Bunge, R.G. and Sherman, J.K. (1953). Fertilizing Capacity of Frozen Human Spermatozoa. *Nature*, 172(4382), 767–768.
53. Szell, A.Z., Bierbaum, R.C., Hazelrigg, W.B. and Chetkowski, R.J. (2013). Live births from frozen human semen stored for 40 years. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30(6), 743–744.
54. Hu, J., Zhao, S., Xu, C., Zhang, L., Lu, S., Cui, L., Ma, J. and Chen, Z.-J. (2015). Liquid nitrogen vapor is comparable to liquid nitrogen for storage of cryopreserved human sperm: evidence from the characteristics of post-thaw human sperm. *Fertility and Sterility*, 104(5), 1253-1257.
55. Dimitriadis, F., Karakitsios, K., Tsounapi, P., Tsambalas, S., Loutradis, D., Kanakas, N., Watanabe, N.T., Saito, M., Miyagawa, I. and Sofikitis, N. (2010). Erectile function and male reproduction in men with spinal cord injury: a review. *Andrologia*, 42(3), 139–165.
56. Trofimenko, V. and Hotaling, J.M. (2016). Fertility treatment in spinal cord injury and other neurologic disease. *Translational andrology and urology*, 5(1), 102–116.
57. Holt, W.V. (1997). Alternative strategies for the long-term preservation of spermatozoa. *Reproduction, Fertility and Development*, 9(3), 309.
58. Lepine, S., McDowell, S., Searle, L.M., Kroon, B., Glujovsky, D. and Yazdani, A. (2019). Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
59. Ethical considerations of assisted reproductive technologies. By the Ethics Committee of the American Fertility Society. (1994). *Fertility and Sterility*, 62(5) 1-125.
60. Lindenman, E., Shepard, M. and Pescovitz, O. (1997). Müllerian agenesis: An update. *Obstetrics & Gynecology*, 90(2), 307–312.

61. Aflatoonian, N., Eftekhar, M., Aflatoonian, B., Rahmani, E. and Aflatoonian, A. (2013). Surrogacy as a good option for treatment of repeated implantation failure: a case series. *Iranian journal of reproductive medicine*, 11(1), 77–80.
62. Patel, N., Jadeja, Y., Bhadarka, H., Patel, M., Patel, N. and Sodagar, N. (2018). Insight into different aspects of surrogacy practices. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 11(3), 212.
63. Johnson, B. (1987). *And Baby Make Four: For the First Time a Surrogate Bears a Child Genetically Not Her Own*.
64. Brinsden, P.R. (2003). Gestational surrogacy. *Human Reproduction Update*, 9(5), 483–491.
65. Munne, S. (2012). Preimplantation Genetic Diagnosis for Aneuploidy and Translocations Using Array Comparative Genomic Hybridization. *Current Genomics*, 13(6), 463–470.
66. Kim, Y.J., Lee, J.E., Kim, S.H., Shim, S.S. and Cha, D.H. (2013). Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. *Obstetrics & Gynecology Science*, 56(3), 160.
67. Schmutzler, A.G. (2019). Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS). *European Journal of Medical Genetics*, 62(8), 103.
68. Gleicher, N., Kushnir, V.A. and Barad, D.H. (2014). Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 22.
69. Liu, D.Y. and Baker, H.W.G. (2002). Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian Journal of Andrology*, 4(4), 281–285.
70. Lundin, K. (2007). The impact of sperm morphology analysis on IVF results. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, 36(3), 69-73.
71. Moghissi, K.S. (1976). Postcoital Test: Physiologic Basis, Technique, and Interpretation. *Fertility and Sterility*, 27(2), 117–129.