



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



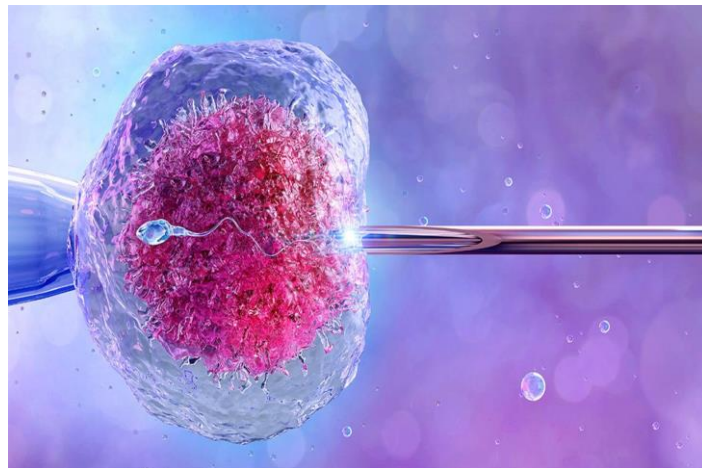
Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η συμβολή της εξωσωματικής γονιμοποίησης στην υπογονιμότητα

GRADUATE THESIS

The contribution of IVF to infertility



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Δήμητρα Λεριού

Dimitra Leriou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Γεώργιος Μπαμπλέκος

George Bablekos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS
The contribution of IVF to infertility

DIMITRA LERIOU
19678149
dmtrgmlcmb@gmail.com

FIRST SUPERVISOR
GEORGE BABLEKOS

SECOND SUPERVISOR
PETROS KARKALOUSOS

THIRD SUPERVISOR
MARIA TRAPALI

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 26 Φεβρουαρίου 2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Γεώργιος Μπαμπλέκος

2^{ος} Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

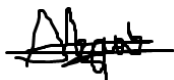
3^{ος} Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δήμητρα Λεριού του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 19678149 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/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».

Δήμητρα Λεριού



Ευχαριστίες

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζουμε τους ανθρώπους που μας στηρίζουν και εμπνέουν στην πορεία μας. Γι' αυτό το λόγο, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γεώργιο Μπαμπλέκο, Ιατρό με ειδικότητα στην Χειρουργική Θώρακος, καθώς και όλα τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, για την μελέτη και αξιολόγηση της εργασίας μου. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την σημαντική ηθική στήριξη που μου προσέφερε στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Δήμητρα Λεριού

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπογονιμότητα αποτελεί σοβαρό ζήτημα που απασχολεί πολλά ζευγάρια παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Οι καινοτόμες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν δώσει ελπίδα σε πολλούς ανθρώπους που αντιμετωπίζουν ζητήματα γονιμότητας. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF, In Vitro Fertilization) είναι μια από τις πιο γνωστές και ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους, η οποία έχει συμβάλει στη γέννηση παιδιών σε ζεύγη που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην αναπαραγωγή. Η επιστημονική πρόοδος σε αυτόν τον τομέα συνεχώς αναπτύσσεται, δίνοντας ελπίδα σε περισσότερα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας.

Σκοπός: Στόχος της παρούσης εργασίας είναι η τεκμηριωμένη παρουσίαση της ευεργετικής συμβολής της εξωσωματικής γονιμοποίησης απέναντι στο δύσκολο πρόβλημα της υπογονιμότητας. Οι προκλήσεις που αντιμετωπίζουν τα ζευγάρια που δυσκολεύονται να τεκνοποιήσουν έχουν επιπτώσεις σε ψυχολογικό και σε οικονομικό επίπεδο. Η ύπαρξη αξιόπιστων ιατρικών υπηρεσιών, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν τα ζευγάρια να επιτύχουν το στόχο της εγκυμοσύνης, αποτελεί σημαντική πρόοδο στον τομέα της ιατρικής. Η εργασία αυτή συνεισφέρει στη διάδοση πληροφοριών και στην ευαισθητοποίηση σχετικά με τις δυνατότητες που έχει η σύγχρονη ιατρική στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

Μέθοδος: Οι λέξεις κλειδιά (key words) που χρησιμοποιήθηκαν στην ανεύρεση των άρθρων για τη συγγραφή της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι οι εξής: εξωσωματική γονιμοποίηση, υπογονιμότητα, χρήσεις, παρενέργειες, επιπλοκές, ηλικία, ενδείξεις, αντενδείξεις, τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, φάρμακα γονιμότητας, παρένθητη μητρότητα, κρυοσυντήρηση. Το χρονικό διάστημα που επέλεξα για την αναζήτηση των συγκεκριμένων άρθρων είναι από 1^η Ιανουαρίου 2008 έως και την 6^η Οκτωβρίου 2023.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν ως πλέον αντιπροσωπευτικά τα παρακάτω τέσσερα άρθρα: 1. In vitro ωρίμανση σε υπογόνιμες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, 2. Εξωσωματική γονιμοποίηση για ανεξήγητη υπογονιμότητα, ποιον να περιθάλλουμε;, 3. Διαχείριση της υπογονιμότητας σε γυναίκες άνω των 40 ετών, 4. Τεχνικές για χειρουργική ανάκτηση σπέρματος πριν από την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) για αζωοσπερμία.

Συμπεράσματα: Η υπογονιμότητα είναι σημαντικό ζήτημα που επηρεάζει πολλούς ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί μια από τις πλέον κυρίαρχες και ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει να εξελίσσεται στον τομέα αυτό, εξερευνώντας νέες τεχνικές και προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Επιπλέον, η ευαισθητοποίηση και η παροχή πληροφοριών σχετικά με τις διαθέσιμες επιλογές για τους ανθρώπους που αντιμετωπίζουν το συγκεκριμένο πρόβλημα είναι ζωτικής σημασίας.

Λέξεις κλειδιά: εξωσωματική γονιμοποίηση, υπογονιμότητα, χρήσεις, παρενέργειες, επιπλοκές, ηλικία, ενδείξεις, αντενδείξεις, τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης,

μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, φάρμακα γονιμότητας, παρένθετη μητρότητα, κρυοσυντήρηση.

Abstract

Background: Infertility is a serious issue that concerns many couples worldwide, including Greece. Innovative assisted reproductive techniques have given hope to many people facing fertility issues. In Vitro Fertilization (IVF) is one of the most well-known and widely used methods, which has contributed to the birth of children in couples facing reproductive difficulties. Scientific progress in this field is constantly developing, giving hope to more couples facing fertility problems.

Purpose: The aim of this paper is the documented presentation of the beneficial contribution of in vitro fertilization regarding the difficult problem of infertility. The challenges faced by couples who have difficulty in conceiving, have both psychological and financial issues. Having reliable medical advices and services that could help couples achieving their goal for pregnancy, the latter is considered to be a major advancement in medicine. The present work contributes to inform and aware of the possibilities that modern medicine offers to infertility.

Method: The key words to find the articles for the writing of this thesis, are the following: In Vitro Fertilization (IVF), infertility, uses, side effects, complications, age, indications, contraindications, IVF technique, assisted reproduction methods, fertility drugs, surrogacy, cryopreservation. The time period, for searching of the articles, was expanded between January 1st 2008 to October 6th 2023.

Results: According to the international literature search, the following four articles emerged as the most representative for the present study: 1. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction, 2. IVF for unexplained subfertility; whom should we treat?, 3. Management of infertility in women over 40, 4. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia.

Conclusions: Infertility is a major issue that affects many people around the world. IVF is one of the most dominant and widely used methods of the assisted reproduction. The international scientific community continues to evolve in this field, exploring new techniques and approaches to treat infertility. In addition, approved information concerning the alternatives to use, in order to resolve infertility's problems is of vital importance.

Key words: IVF, infertility, uses, side effects, complications, age, indications, contraindications, IVF techniques, assisted reproduction methods, fertility drugs, surrogacy, cryopreservation.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας	IV
Ευχαριστίες	V
Περίληψη	VI
Abstract	VIII
Πρόλογος.....	11
1. Γενική Ανασκόπηση.....	12
1.1 Εξωσωματική Γονιμοποίηση	12
1.2 Υπογονιμότητα	18
2. Ειδική Ανασκόπηση.....	20
2.1 Σαλπινγικός παράγοντας υπογονιμότητας	20
2.2 Ενδομήτριο και υπογονιμότητα.....	22
2.3 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).....	25
2.4 Ανδρική υπογονιμότητα.....	26
2.5 Υπογονιμότητα και διαβήτης	29
2.6 Ιός ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)	31
2.7 Γονιμότητα και ηλικία	32
2.8 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI)	35
2.9 Η ενδοκυτταροπλασματική μορφολογικά επιλεγμένη έγχυση σπέρματος (IMSI)	39
2.10 In vitro ωρίμανση (IVM)	40
2.11 Ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI)	41
2.12 Τεχνικές ανάκτησης σπέρματος.....	43
2.13 Φάρμακα Γονιμότητας και συμπληρώματα διατροφής	44
2.14 Φορέας κύησης-Παρένθετη μητρότητα	45
2.15 Μοντέλο πρόβλεψης εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	46
2.16 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD)	47
2.17 Τροποποιημένη έναντι συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	48
2.18 Κρυοσυντήρηση ωαρίων.....	48
2.19 Μονήρης έναντι δίδυμης κύησης	50
2.20 Κριτήρια Bologna	51
2.21 Αυτοαντισώματα.....	52
2.22 Μορφοκινητική	53
2.23 Ορμόνες.....	53
2.24 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS)	55
2.25 Ψυχολογικές, συναισθηματικές και οικονομικές επιπτώσεις	56
2.26 Η εξέλιξη και οι προσφορές της εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	58
3. Βιβλιογραφία	61

Πρόλογος

Η υπογονιμότητα αποτελεί σημαντικό και συχνά αντιμετωπιζόμενο ιατρικό πρόβλημα, με κοινωνικές, οικονομικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης απαιτεί πολλαπλές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών tests, θεραπειών και υποστηρικτικών μέτρων. Η αναγνώριση της υπογονιμότητας ως σημαντικού ζητήματος υγείας έχει οδηγήσει σε αυξημένη έρευνα και ανάπτυξη νέων τεχνολογιών, οι οποίες στοχεύουν στη βελτίωση των πιθανοτήτων σύλληψης όταν υφίστανται δυσκολίες ως προς αυτό.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF, In Vitro Fertilization) έχει ανοίξει νέους δρόμους στην επίλυση προβλημάτων υπογονιμότητας, προσφέροντας σε πολλά επίπεδα τη δυνατότητα επιθυμητής εγκυμοσύνης. Είναι μία διαδικασία που πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ειδικών ιατρών και εξειδικευμένου προσωπικού, που και τα δύο συνιστούν σημαντικά εργαλεία στην αντιμετώπιση του προβλήματος. Με την ανάπτυξη νέων τεχνικών και την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης, η IVF συνεχίζει να αποτελεί σημαντική επιλογή για πολλούς ανθρώπους, που αντιμετωπίζουν παρόμοια ζητήματα στην αναπαραγωγική τους ηλικία.

Η συνεχής επιστημονική έρευνα στον τομέα της υπογονιμότητας και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αναμένεται να διαδραματίσει ζωτικό ρόλο στη βελτίωση των τεχνικών και στην ανάπτυξη των νέων μεθόδων, αναφορικά με την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ζητημάτων. Επίσης, αναμένεται ότι η εξέλιξη της τεχνολογίας θα βελτιώσει τις ήδη υπάρχουσες διαθέσιμες μεθόδους, καθιστώντας την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ακόμη πιο αποτελεσματική και προσιτή σε όλους όσους αντιμετωπίζουν προβλήματα στην αναπαραγωγική τους ικανότητα.

1. Γενική Ανασκόπηση

1.1 Εξωσωματική Γονιμοποίηση

Η αποτυχία γονιμοποίησης αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα με κύριο αίτιο την ηλικία. Η υπογονιμότητα επηρεάζει το 15% έως 20% των ατόμων, που προσπαθούν να τεκνοποιήσουν. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με την εξωσωματική γονιμοποίηση να θεωρείται ως η πρωταρχική μέθοδος [10]. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF/In Vitro Fertilization) είναι ουσιαστικά μία διαδικασία γονιμοποίησης ωαρίων εκτός σώματος, δηλαδή στο εργαστήριο [84]. Για να πραγματοποιηθεί θα πρέπει αρχικά να γίνει έλεγχος της γονιμότητας των ενδιαφερομένων, ώστε να αναζητηθεί η αιτία της υπογονιμότητας. Κατά την διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης καταναλώνονται συγκεκριμένα φάρμακα με σκοπό τη διέγερση των ωοθηκών για την παραγωγή πολλών ωαρίων, ενώ παράλληλα προγραμματίζονται η ωοληψία και η λήψη σπέρματος. Έπειτα, το υλικό μεταφέρεται και τοποθετείται, υπό την μορφή γονιμοποιημένου ωαρίου, στη μήτρα της γυναίκας, εντός δύο ή τριών ημερών από την ωοληψία. Δώδεκα ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά η γυναίκα θα πρέπει να κάνει τις απαραίτητες εξετάσεις με σκοπό να εξακριβώσει την ύπαρξη ή μη εγκυμοσύνης [82]. Η πρώτη επιτυχής γέννηση, πραγματοποιήθηκε το 1978 και από τότε εκατομμύρια παιδιά έχουν συλληφθεί και γεννηθεί με την τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης [2].

Τα τελευταία χρόνια, λόγω των συνθηκών του σύγχρονου τρόπου ζωής, παρατηρείται συνεχής χρονική μετατόπιση της τεκνοποίησης, με αποτέλεσμα την αύξηση των ορίων ηλικίας των γυναικών που προσπαθούν να αποκτήσουν παιδιά. Η γυναικεία ηλικία είναι ο πλέον κρίσιμος παράγοντας, που επηρεάζει την επιτυχία ή όχι της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η πρόκληση να υπερνικηθούν τα όρια που σχετίζονται με τη μείωση της γονιμότητας λόγω ηλικίας, είναι σημαντικό ζήτημα στην επιστήμη της αναπαραγωγής. Στην ελάττωση της γυναικείας γονιμότητας συμβάλλουν παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία και η γενική κατάσταση υγείας. Ωστόσο, ο πρωταρχικός παράγοντας σχετίζεται με την ηλικία και με τη λειτουργία των ωοθηκών. Τη γήρανση των ωοθηκών επηρεάζουν το οξειδωτικό στρες, οι ανωμαλίες της μειωτικής ατράκτου, η έκπτωση της λειτουργίας και ο αριθμός των μιτοχονδρίων στα ωοκύτταρα, η αλλοίωση των σιρτουινών και η

έλλειψη ανδρογόνων [13]. Ως γνωστόν, στην εξωσωματική γονιμοποίηση φυσικού κύκλου (NC-IVF/Natural Cycle IVF) η ηλικία παραμένει ο κύριος προγνωστικός παράγοντας επιτυχίας, παράλληλα με την κατάσταση της εφεδρείας των ωοθηκών, την αιτία της υπογονιμότητας και τις παρεμβάσεις που εφαρμόζονται με τη χρήση ανταγωνιστή GnRH (Gonadotrophin-Releasing Hormone). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση παρέχεται σε νεαρές γυναίκες ασχέτως από την κατάσταση εφεδρείας των ωοθηκών τους [20]. Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση του συνδυασμού του δείκτη μάζας σώματος και της ηλικίας αποδεικνύεται σημαντική, καθώς η αύξηση τους συνδέεται με αύξηση του ποσοστού των αποβολών. Μελέτες δείχνουν ότι ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος επιδρά σημαντικά στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, υπονοώντας τις αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα [6].

Έχουν υλοποιηθεί κατάλληλες μελέτες για να διερευνηθεί η επίδραση της ηλικίας στην μέθοδο IVF. Μία από αυτές πραγματοποιήθηκε σε ζευγάρια Βρετανών, όπου παρατηρήθηκε ότι οι παράγοντες που επιδρούν περισσότερο στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν η ηλικία της γυναίκας, η διάρκεια της υπογονιμότητας και η προηγούμενη εγκυμοσύνη. Σε ηλικίες άνω των 40 ετών η μέθοδος IVF ήταν λιγότερο αποτελεσματική, ενώ το ενδεχόμενο ενός έτους σύλληψης σε γυναίκες άνω των 34 ετών ελαττώθηκε σημαντικά. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση εμφάνισε μικρότερα ποσοστά επιτυχίας σε ζευγάρια με σύντομη περίοδο δευτερογενούς υπογονιμότητας (1 έτος) που είχαν αναλογίες φυσικής σύλληψης 30% και άνω [5]. Σύμφωνα με μία άλλη έρευνα που έλαβε χώρα στη Σεούλ της Νότιας Κορέας από τον Ιανουάριο του 2003 έως και τον Αύγουστο του 2012, στηρίζει ότι μπορεί να συνεχιστεί η γονιμότητα σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS/Polycystic Ovary Syndrome) με την συμβολή της εξωσωματικής γονιμοποίησης μέχρι την ηλικία των 38 ετών [18].

Στην κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση με ελεγχόμενη υπερδιέγερση ωοθηκών (COH/Controlled Ovarian Hyperstimulation), οι γοναδοτροπίνες σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή ή ανταγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) οδηγούν στη δημιουργία πολλαπλών ωοθυλακίων. Ενώ οι μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της τυπικής εξωσωματικής γονιμοποίησης, η εξωσωματική γονιμοποίηση σε φυσικό κύκλο (NC/Natural Cycle) ή

τροποποιημένο φυσικό κύκλο (MNC/Modified Natural Cycle) αναδεικνύεται ως δυνητική επιλογή χαμηλού κινδύνου και κόστους σε σύγκριση με τις διεγερμένες θεραπείες. Στο πλαίσιο έρευνας, που αποτελούταν από έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 788 γυναίκες, δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στις αναλογίες μεταξύ της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε φυσικό κύκλο και της τυπικής εξωσωματικής γονιμοποίησης ως προς το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων (OR 0,68, 95% CI 0,46 έως 1,01, δύο μελέτες, 425 γυναίκες, I (2)= 0%, απόδειξη μέτριας ποιότητας). Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα μιας γυναίκας να γεννήσει ζωντανά έμβρυα με τη χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης φυσικού κύκλου κυμαίνεται μεταξύ 34% έως 53% και επίσης 53% για την τυπική εξωσωματική γονιμοποίηση [24].

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) θεωρείται ως μια από τις κύριες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, που συμβάλλει στην ύπαρξη τεκνοποίησης. Στο πλαίσιο της τυπικής τεχνικής IVF, η διέγερση της δημιουργίας των ωοθυλακίων πριν από την ανάκτηση των ωαρίων αποτελεί ένα κρίσιμο στάδιο, για το οποίο συνδυάζονται τεχνικές που χρησιμοποιούν γοναδοτροπίνες με αγωνιστή ή ανταγωνιστή ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) [23]. Επιπλέον, ο αγωνιστής της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH_a/Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist) χρησιμεύει ως καταστολέας της υπόφυσης, εμποδίζοντας τη δραστηριότητα των ωοθηκών σε ασθενείς που οδηγούνται σε IVF. Στη συνέχεια, οι γοναδοτροπίνες, που είναι ουσιαστικά φάρμακα γονιμότητας, ελέγχουν την ωορρηξία και την διεγείρουν [27]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υπογόνιμες γυναίκες λαμβάνουν ενδομήτρια ένεση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG/Human Chorionic Gonadotropin) σε κατάλληλη δοσολογία, προκειμένου να βελτιώσουν τα αποτελέσματα επιτυχίας [4]. Ωστόσο, η χρήση της hCG μπορεί να οδηγήσει σε μία πιθανώς επικίνδυνη ιατρική δυσκολία, γνωστή ως "σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών" (OHSS/Ovarian Hyperstimulation Syndrome), το οποίο συχνά επιφέρει, εκτός από σοβαρή ασθένεια, σε εξαιρετικές περιπτώσεις ακόμη και θάνατο σε υγιείς γυναίκες. Η εμφάνιση των αγωνιστών GnRH (GnRH_as/GnRH Agonists) έχει αποτελέσει μια προηγμένη εναλλακτική τα τελευταία χρόνια, για την διέγερση τελικής ωρίμανσης ωαρίων. Τελευταία, το νευροπεπτίδιο κισπεπτίνη, ένας υποθαλαμικός ρυθμιστής της απελευθέρωσης GnRH, έχει μελετηθεί ως μια άλλη

επιλογή για την διέγερση της ωρίμανσης των ωαρίων. Γενικότερα όμως, η ορμονική παρέμβαση για την διέγερση αυτή, έχει δυνητικές επιπτώσεις στην επιτυχία και την ασφάλεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης [12].

Σύμφωνα με ερευνητικές μελέτες, η χρήση της αυξητικής ορμόνης (GH/Growth Hormone) κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει αναδειχθεί ως ένα υποσχόμενο μέσο για την βελτίωση της γονιμότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία [9]. Επιπλέον, η προσθήκη συμπληρώματος οιστραδιόλης (E2/Estradiol) στην προγεστερόνη (P/Progesterone) έχει εξεταστεί ως μια πιθανή στρατηγική για ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης που πρόκειται να οδηγηθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, χωρίς όμως ουσιαστικά αποτελέσματα [30]. Παράλληλα, η ορμόνη anti-müllerian (AMH/Anti-Müllerian Hormone) έχει αναδειχθεί ως ένα χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης της φυσιολογικής ή μη ανταπόκρισης των ωοθηκών σε υποψήφιες ασθενείς για εξωσωματική γονιμοποίηση [16]. Ωστόσο, παρά την χρήσιμη πρόβλεψη για τις ωοθήκες, η AMH, όπως και η ορμόνη AFC (Antral Follicle Counts), εμφανίζουν ελλιπή αποτελεσματικότητα στην πρόγνωση των ζωντανών γεννήσεων [25]. Τέλος, η μορφοκινητική των εμβρύων εξετάζεται ως μια πιθανή επιπρόσθετη διαδικασία, για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ενισχύοντας την τυπική μορφολογική αξιολόγηση [22].

Στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συναντάται συχνά ο όρος “πτωχή ανταπόκριση”. Για τον λόγο αυτό το 2011, στη Μπολόνια της Ιταλίας, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας, ύστερα από εκτεταμένη έρευνα και μελέτη για τον ορισμό της πτωχής ανταπόκρισης στην διέγερση των γυναικείων ωοθηκών, στα πλαίσια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, συνέταξε τα κατά Bologna κριτήρια [83]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, σε προχωρημένες ηλικίες γυναικών, που πληρούν τα κριτήρια κατά Bologna, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τροποποιημένη εξωσωματική γονιμοποίηση κύκλου (MNC-IVF) έναντι της συμβατικής διέγερσης των ωοθηκών. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε, στην οποία συμμετείχαν 476 ασθενείς από την 1η Ιανουαρίου 2011 έως την 1η Μαρτίου 2017, η MNC-IVF θα μπορούσε να είναι μία ωφέλιμη εναλλακτική γι’ αυτή την ιδιαίτερη και περίπλοκη κατηγορία γυναικών [3].

Στο πλαίσιο των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης, υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για τη μεταφορά εμβρύου: η μεταφορά φρέσκου εμβρύου και η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου (FET/Frozen Embryo Transfer). Μελέτες που αναλύουν τα δεδομένα δοκιμών έχουν δείξει ότι η μέθοδος FET συχνά καλυτερεύει τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης [28]. Ειδικότερα, σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο, η εξωσωματική γονιμοποίηση και η κρυοσυντήρηση εμβρύου παίζουν σημαντικό ρόλο για τη διατήρηση της γονιμότητας. Αυτή η τεχνική έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική και αναγνωρίζεται ως η βασική προσέγγιση για τη δυνατότητα αναπαραγωγής σε ασθενείς με καρκίνο [32].

Επιπρόσθετα, η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με μονήρη είτε με δίδυμη κύηση. Παρά την ανάδειξη της εκλεκτικής μονήρης εμβρυομεταφοράς (eSET/Elective Single Embryo Transfer) ως προτιμότερης επιλογής σε κάποιες περιπτώσεις, εκτεταμένες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η eSET μπορεί να μειώσει σημαντικά τις πιθανότητες εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τη δίδυμη κύηση IVF [80]. Αυτό έχει οδηγήσει σε αμφισβήτηση της συνήθους χρήσης της eSET στην εξωσωματική γονιμοποίηση [19]. Επιπλέον, σύμφωνα με μία σουηδική έρευνα, η μονήρης κύηση εξωσωματικής γονιμοποίησης (eSET) δεν φαίνεται να προσφέρει επαρκή οφέλη συγκριτικά με τη δίδυμη κύηση και θα είναι προτιμότερο να επιλέγεται σε περιπτώσεις όπου οι υποψήφιοι γονείς αντιτίθενται σε δίδυμα ή όταν υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις [26]. Τέλος, ένα ενδιαφέρον περιστατικό αναφέρει την περίπτωση μιας 28χρονης γυναίκας που υποβλήθηκε σε εξωσωματική γονιμοποίηση, με αποτέλεσμα τρίδυμη κύηση, παρόλο που είχε μεταφερθεί μόνο ένα έμβρυο. Αυτό το παράδειγμα αναδεικνύει το ενδεχόμενο πολλαπλών κυήσεων ακόμη και μετά από μονή εμβρυομεταφορά [33].

Γενικά, η επιτυχία της εμφύτευσης ενός εμβρύου εξαρτάται από την υγιή λειτουργία της ενδομήτριου κοιλότητας και από την ποιότητα του εμβρύου [37]. Το αυτόματο αιμοπεριτόναιο στην εγκυμοσύνη αναφέρεται ως μια σπάνια, αλλά πολύ επικίνδυνη επιπλοκή για την μητέρα και το παιδί. Ειδικά σε γυναίκες με σοβαρή ενδομητρίωση, η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να αναφερθεί ως ένας παράγοντας κινδύνου για την υποδόρια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (SHiP/Spontaneous Hemoperitoneum In Pregnancy) [34]. Παρόλα αυτά, αν και δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις, η χειρουργική επέμβαση που

σχετίζεται με την εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να αποβεί ωφέλιμη σε περιπτώσεις υπογόνιμων γυναικών με βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση [17].

Μια εξαιρετική κατηγορία ασθενών που απαιτούν ειδική προσοχή είναι αυτοί που πάσχουν από υδροσαλπίνγες και υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η λαπαροσκοπική απολίνωση των σαλπίνγων αποφεύγεται, και αντί αυτής προτιμάται η υστεροσκοπική σαλπινγική ηλεκτροπληξία [21]. Επιπλέον, η χρήση υστεροσκοπικής συσκευής Essure αποτελεί μία διαφορετική τεχνική αποφράξεως των υδροσαλπίνγων πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση [36]. Τα κλινικά στοιχεία για την εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν διευρυνθεί από αμφοτερόπλευρη σαλπινγική απόφραξη προς την ανεξήγητη υπογονιμότητα, όπου δεν είναι προφανές το εμπόδιο στη σύλληψη [5].

Επιπρόσθετα, μία ευρέως αναπτυσσόμενη μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θεωρείται η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI/Intracytoplasmic Sperm Injection), η οποία μπορεί να εφαρμοστεί και κατά την διάρκεια εξωσωματικής γονιμοποίησης με σκοπό την αύξηση των εμβρύων υψηλής ποιότητας στον ηλικιωμένο πληθυσμό με μη ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας [7]. Ωστόσο, σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε και συμμετείχαν 644 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία IVF/ICSI αποδεικνύεται ότι η συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζει πλεονεκτήματα έναντι της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος στη στειρότητα μη ανδρικού παράγοντα για ασθενείς σε όψιμη αναπαραγωγική ηλικία με πέντε ή λιγότερα ωάρια που ανακτήθηκαν [15]. Μία άλλη τροποποιημένη τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) είναι η in vitro ωρίμανση (IVM/In Vitro Maturation) , όπου διαφέρει στη συγκέντρωση των ανώριμων ωαρίων από ωοθυλάκια του άντρου με τα τελευταία στάδια της μείωσης να πραγματοποιούνται κατά την καλλιέργεια in vitro [11]. Σε ζευγάρια με γυναικείο παράγοντα υπογονιμότητας μπορεί να ωφελήσει και η χρήση φορέα κύησης (GCs/Gestational Carriers) στον κύκλο της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) [14].

Φυσικά και η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν είναι σε όλες τις περιπτώσεις επιτυχής. Η έκβαση της επηρεάζεται και από επιπρόσθετους παράγοντες όπως η παχυσαρκία, το τσιγάρο, η ανατομία της μήτρας, ο δείκτης μάζας σώματος, η δυσλειτουργία τους θυροειδούς, οι ανοσολογικοί παράγοντες, η κληρονομική και επίκτητη θρομβοφιλία, η τεχνική εμβρυομεταφοράς κλπ. [29]. Αν και υπάρχει η

υπόνοια εδώ και τρεις δεκαετίες και για την αρνητική επίδραση των διαφορετικών τύπων αυτοαντισωμάτων στην εξωσωματική γονιμοποίηση, δεν προκύπτουν επαρκή στοιχεία, γεγονός που καθιστά αναγκαία την διεξαγωγή περαιτέρω καλά σχεδιασμένων μελετών [8]. Είναι καλό να πραγματοποιηθεί ένα μοντέλο πρόβλεψης της εξωσωματικής γονιμοποίησης, λαμβάνοντας όμως υπόψιν και πρόσθετους παράγοντες όπως η φυλετική επίδραση και η ωοθηκική εφεδρεία [35].

1.2 Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα αποτελεί μια πολύ σημαντική πραγματικότητα για πολλά ζευγάρια σε όλο τον κόσμο. Αναφέρεται στην αποτυχία ενός ζεύγους να τεκνοποιήσει μέσα σε μία χρονική περίοδο 1 έτους παρά τις τακτικές και απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές [98]. Πιο συγκεκριμένα, επηρεάζει το 15% με 20% των ζευγαριών σε αναπαραγωγική ηλικία και ο αριθμός αυτός αυξάνεται διαρκώς, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η ανάγκη τους για αναζήτηση θεραπείας μέσω τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [10]. Μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η ανεξήγητη υπογονιμότητα, ο ήπιος ανδρικός παράγοντας, η ανωορρηξία, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η καπνιστική συνήθεια και ο πιο σημαντικός η ηλικία [40]. Αναφορικά με τις γυναικείες αιτίες υπογονιμότητας, συμπεριλαμβάνονται το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ο σαλπινγικός παράγοντας και άλλα αίτια που επηρεάζουν την κλινική εξέλιξη και την ανταπόκριση των ωοθηκών στις θεραπευτικές παρεμβάσεις [44]. Η μείωση της ωριμότητας και της γονιμότητας των γυναικείων ωαρίων με την αύξηση της ηλικίας αναδεικνύει την άμεση επίσκεψη των ζευγαριών σε κλινικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [43].

Η καθυστέρηση της γονιμοποίησης σε συνδυασμό με τη φυσιολογική γήρανση των ωοθηκών αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα υπογονιμότητας στις σύγχρονες κοινωνίες [13]. Αιτίες που συμμετέχουν στην αυξημένη πιθανότητα υπογονιμότητας περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες, τις ανωμαλίες της μειωτικής ατράκτου και τον γενικότερο τρόπο ζωής [49]. Επιπλέον, η επίδραση της ηλικίας στη γονιμότητα είναι ένα θέμα που συνδέεται και με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) [6].

Η δυσλειτουργία των σαλπίνγων θεωρείται και αυτή σημαντικός παράγοντας υπογονιμότητας και ανυπαρξίας σε πολλά ζευγάρια [53]. Η υδροσάλπιγγα, η οποία

αποτελεί πρόβλημα στα σαλπινγικά σωληνώματα, μπορεί να εμποδίζει την κατάλληλη μεταφορά των ωοθηκών και των εμβρύων. Αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες πιθανότητες σύλληψης ή να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής [85]. Η μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη υδροσάλπιγγα μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ικανότητα ενός ζευγαριού να καταλήξει σε επιτυχημένη εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς με αυτήν την κατάσταση συχνά αντιμετωπίζουν προκλήσεις στη θεραπεία της γονιμότητας και χρειάζονται παρεμβάσεις που να αντιμετωπίζουν απευθείας το πρόβλημα των σαλπίγγων. Η επιλογή παγώματος εμβρύων μπορεί να είναι μια δυνατή επιλογή για αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, η χειρουργική παρέμβαση μπορεί να αποτελέσει απαραίτητο βήμα προκειμένου να επιτευχθεί επιτυχημένη γονιμοποίηση [48].

Η υπογονιμότητα μπορεί να συνδέεται με διάφορες παθήσεις και καταστάσεις, όπως τα ινομυώματα της μήτρας, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), η ενδομητρίωση και τα αυτοαντισώματα. Τα ινομυώματα της μήτρας αποτελούν καλοήθεις όγκους που μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα μέσω ανατομικών παρεμβολών [96]. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) επηρεάζει την ικανότητα του σώματος να ρυθμίσει την παραγωγή ορμονών, προκαλώντας ανισορροπία [89]. Επιπρόσθετα, η ενδομητρίωση αποτελεί μια κατάσταση στην οποία ιστοί παρόμοιοι με εκείνους που συναντώνται στην εσωτερική επένδυση της μήτρας αναπτύσσονται έξω από τη μήτρα [88]. Υπάρχουν ανησυχίες και σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο που συνδέεται με τη χρήση φαρμάκων γονιμότητας και την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών [53]. Τέλος, ορισμένα αυτοάνοσα προβλήματα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την αναπαραγωγική ικανότητα [8]. Η επιστημονική έρευνα εξετάζει τις σχέσεις μεταξύ αυτών των παθήσεων και της υπογονιμότητας, προσπαθώντας να κατανοήσει και να αντιμετωπίσει αυτά τα προβλήματα με αποτελεσματικό τρόπο.

Η υπογονιμότητα που σχετίζεται με τους ανδρικούς παράγοντες αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα που επηρεάζει περίπου το 50% των ζευγαριών που αναζητούν μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η επιλογή υγιών σπερματοζωαρίων για την παράδοση του πατρικού γονιδιώματος έχει σημασία για την επιτυχία της γονιμοποίησης. Διάφορες δοκιμές, αφορούν τον έλεγχο της ακεραιότητας του σπερματικού DNA, καθώς και την ανίχνευση τυχαίων ανωμαλιών στην χρωματίνη

[38]. Η σπερματογενετική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αζωοσπερμία, η οποία μπορεί να οφείλεται είτε σε αποφρακτικούς είτε σε μη αποφρακτικούς λόγους. Η ανάκτηση σπερματοζωαρίων γίνεται συνήθως είτε από την επιδιδυμίδα είτε από τον όρχι, ανάλογα με τη φύση της αζωοσπερμίας. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί αν η αζωοσπερμία είναι αποφρακτική ή μη αποφρακτική, καθώς αυτό επηρεάζει την κλινική διαχείριση και τις μελλοντικές θεραπείες. Η διαδικασία της αζωοσπερμίας αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές μορφές ανδρικής υπογονιμότητας, με εκτιμήσεις να υποδεικνύουν ότι περίπου 5% των υπογόνιμων ζευγαριών αντιμετωπίζουν αυτήν την παθολογία. Η κατηγοριοποίηση της αζωοσπερμίας μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της κλινικής εξέλιξης [55].

Οι υπογοναδοτροφικοί παράγοντες αποτελούν σπάνια αιτία ανδρικής υπογονιμότητας, αλλά είναι συνήθως θεραπεύσιμοι. Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, τον ιδιοπαθή και τον δευτερογενή μετεφηβικό. Η αντικατάσταση γοναδοτροπίνης μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική θεραπεία για ορισμένους ασθενείς, ενώ σε άλλες περιπτώσεις ενδέχεται να απαιτείται ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος προκειμένου να ενισχυθούν τα ενδεχόμενα τεκνοποίησης [56]. Από την άλλη, η πρωτεΐνη CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) είναι υπεύθυνη για τη μετακίνηση των ηλεκτρολυτών και των υγρών σε πολλούς ιστούς, όπως και στην ανδρική αναπαραγωγική οδό. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της κυστικής ίνωσης (CF/Cystic Fibrosis), η οποία μπορεί να επιδράσει στη λειτουργία πολλών οργάνων και να κάνει ζημιά στην ανδρική γονιμότητα [45]. Τέλος, ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV/Human Papilloma Virus) μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συγκέντρωση, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος. Άνδρες που έχουν μολυνθεί με HPV μπορεί να εμφανίζουν εξασθενημένα σπερματοζωάρια [39]. Η αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων μπορεί να είναι κρίσιμη για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σε άνδρες.

2. Ειδική Ανασκόπηση

2.1 Σάλπιγγικός παράγοντας υπογονιμότητας

Οι σάλπιγγες αποτελούν σημαντικά αναπαραγωγικά όργανα στο σώμα της γυναίκας. Πρόκειται για δύο λεπτούς σωλήνες που εκτείνονται από τα πλάγια της μήτρας και

συνδέονται με την κοιλότητα της κοιλιάς. Στο εσωτερικό τους περιέχεται το ωάριο, όπου συνήθως λαμβάνει χώρα η γονιμοποίηση [97]. Όταν μια σάλπιγγα είναι αποκλεισμένη στο τελικό της άκρο, τον κώδωνα, περιλαμβάνει υγρό και αποκαλείται υδροσάλπιγγα, η οποία μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια φλεγμονή. Έτσι, η σάλπιγγα διατείνεται και παρεμποδίζεται η δράση των κροσσωτών κυττάρων. Το υγρό των υδροσαλπίγγων, όπως και οι τοξικές ουσίες, συχνά δυσχεραίνουν την εμφύτευση του εμβρύου στην εξωσωματική γονιμοποίηση [85]. Συνολικά, οποιαδήποτε βλάβη στις σάλπιγγες μπορεί να σχετίζεται με την υπογονιμότητα. Οι σαλπινγικές και οι περιτοναϊκές παθήσεις αποτελούν το βασικό παράγοντα υπογονιμότητας σε ποσοστό που κυμαίνεται από 11% έως 30% [86].

Ο σαλπινγικός παράγοντας αποτελεί συχνή γυναικεία αιτία υπογονιμότητας και επηρεάζει σημαντικά το κλινικό αποτέλεσμα και την αντίδραση των ωοθηκών [44]. Έτσι, τα στοιχεία για εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν αναλυθεί από αμφοτερόπλευρη σαλπινγική απόφραξη, συγκαταλέγοντας την ανεξήγητη υπογονιμότητα με άγνωστες δυσκολίες στην τεκνοποίηση. Παρόλα αυτά, είναι λίγα τα δεδομένα που επιβεβαιώνουν την επιτυχή εξωσωματική γονιμοποίηση σε αυτές τις περιπτώσεις [5]. Σε πρόσφατη μελέτη στη Νότια Κορέα, η συμμετοχή 364 γυναικών με στειρότητα λόγω σαλπινγικού παράγοντα απέδειξε ότι η γονιμότητα των ασθενών, μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης, μειώνεται όσο προχωρά η ηλικία [18]. Ειδικότερα, σε περιπτώσεις ατόμων με απλό σαλπινγικό παράγοντα υπογονιμότητας (TFI/Tubal Factor Infertility) που οδηγούνται σε εμβρυομεταφορά κατεψυγμένου-αποψυγμένου IVF/ICSI, η ηλικία είναι βασική αιτία επικινδυνότητας για την τεκνοποίηση, τις ζωντανές γεννήσεις και τις αποβολές. Επιπλέον, η κλινική εγκυμοσύνη σε άτομα με TFI, επηρεάζεται περισσότερο από την γήρανση των ωαρίων σε σχέση με τη γήρανση του σώματος. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να προγραμματίσουν την κρυοσυντήρηση των εμβρύων εκ των προτέρων για τη διατήρηση της γονιμότητας [57].

Επιπρόσθετα, η υδροσάλπιγγα μπορεί να εμφανίζεται είτε μονόπλευρα είτε αμφοτερόπλευρα, δημιουργώντας προβλήματα υπογονιμότητας στους ασθενείς. Πριν από την έναρξη θεραπείας γονιμότητας, είναι αναγκαία η χειρουργική παρέμβαση για εκείνους που πάσχουν από νόσο των σαλπίγγων. Οι δύο βασικές τεχνικές σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι η υστεροσκοπική και η λαπαροσκοπική, με

τη δεύτερη να είναι η συνηθέστερη. Ωστόσο, ορισμένοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική παρέμβαση λόγω της υπάρχουσας ασθένειάς τους [48]. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η υστεροσκοπική ηλεκτροπληξία των σαλπίνγων αποτελεί προτιμώμενη θεραπεία πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση [21]. Από την άλλη, μελέτες έχουν δείξει ότι η υστεροσκοπική τοποθέτηση συσκευών Essure για την αποκλεισμό της υδροσάλπιγγας πριν από θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παρουσιάζει δεδομένα εγκυμοσύνης που μπορούν να συγκριθούν με αυτά που προκύπτουν μετά από λαπαροσκοπική απολίνωση των σαλπίνγων. Εντούτοις, υπάρχει ανάγκη για πιο διεξοδική έρευνα για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων [48]. Μια άλλη έρευνα που περιλάμβανε άτομα με υδροσάλπιγγες επιβεβαιώνει ότι η τοποθέτηση συσκευών Essure είναι μια καινοτόμα τεχνική αποφράξεως των σαλπίνγων πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι επιτυχείς αναλογίες ζωντανών γεννήσεων οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αυτή η μέθοδος ενδείκνυται όταν η λαπαροσκόπηση είναι ακατάλληλη [36].

2.2 Ενδομήτριο και υπογονιμότητα

Η αποτελεσματική εμφύτευση ενός εμβρύου εξαρτάται από την υγιή λειτουργία του ενδομήτριου και την ύπαρξη ενός φυσιολογικού εμβρύου. Η παρουσία ελαττωμάτων σε οποιαδήποτε από αυτές τις παραμέτρους μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο στην επιτυχή εμφύτευση και ανάπτυξη του [37]. Το ενδομήτριο αναφέρεται στην εσωτερική επένδυση της μήτρας και αποτελεί σημαντικό μέρος του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου της γυναίκας, υπόκειται σε αλλαγές, παχαίνοντας σε προετοιμασία για ενδεχόμενη εγκυμοσύνη. Όταν δεν συμβαίνει αύξηση εμφυτευτικού ωθηθικού υλικού, το ενδομήτριο απορρίπτει την εσωτερική του στρώση μέσω της έμμηνης ρύσης. Αυτή η κυκλική διαδικασία συνεχίζεται μηνιαία [87].

Η ενδομητρίωση αποτελεί ένα συχνό νόσημα, στο οποίο ιστός παρεμφερής με το ενδομήτριο δημιουργείται εκτός της μήτρας και επιφέρει πόνο, φλεγμονή και δυσκολίες στη γονιμότητα. Αυτή η διαταραχή αφορά περίπου 1 στις 10 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ζωής τους [88]. Η ενδομητρίωση διακρίνεται σε ήπια ή σοβαρή, ενώ αρκετοί μηχανισμοί οδηγούν στην εκδήλωσή της, συμπεριλαμβανομένων ανατομικών, μηχανικών, ανοσολογικών ή

φλεγμονωδών παραγόντων, καθώς και αλλοιώσεις στο απόθεμα των ωοθηκών. Η διαχείριση της ενδομητρίωσης σε σχέση με την υπογονιμότητα περιλαμβάνει διάφορες προσεγγίσεις, όπως ιατρική θεραπεία, χειρουργική επέμβαση και τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η χειρουργική επέμβαση είναι συνήθως η βασική επιλογή για την αντιμετώπιση της ελάχιστης έως ήπιας ενδομητρίωσης σε περιπτώσεις υπογονιμότητας. Ωστόσο, σχετικά με τη βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση, δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση σχετικά με την καλύτερη αντιμετώπιση, αν και η χειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με την εξωσωματική γονιμοποίηση φαίνεται να είναι κλινικά ωφέλιμη. Όσον αφορά τον σωστό χειρισμό της υπογονιμότητας σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης στα στάδια III ή IV, είναι αναγκαία μια πολύπλευρη μελέτη, που θα συμπεριλαμβάνει διάφορες παραμέτρους και θα προσφέρει φροντίδα, λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, ο βαθμός της βλάβης κ.ά., καθώς και παράγοντες που συνδέονται με την ανδρική υπογονιμότητα. Σε κάθε περίπτωση, η προσαρμοσμένη περίθαλψη για τους ασθενείς αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο για την επιτυχή αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης και της σχετιζόμενης με αυτή υπογονιμότητας [17].

Από την άλλη μεριά, το σοβαρό αυτόματο αιμοπεριτόναιο στην εγκυμοσύνη (SHiP) φαίνεται να συνδέεται με την εξωσωματική γονιμοποίηση σε άτομα με ενδομητρίωση. Η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών, σε συνδυασμό με την εμβρυομεταφορά, μπορεί να οδηγήσει ή να δυσχεραίνει την ασυνήθιστη ασθένεια του SHiP. Σχετίζεται με μία δυσάρεστη κατάληξη, όπως η θνησιγένεια και το χαμηλό βάρος γέννησης. Αν και ο αριθμός των δημοσιευμένων περιστατικών είναι περιορισμένος, παρατηρείται έντονα η σύνδεση μεταξύ της εμβρυομεταφοράς (COH-ET/Controlled Ovarian Hyperstimulation plus Embryo Transfer) σε γυναίκες με ενδομητρίωση και του SHiP. Το SHiP είναι μία τόσο σοβαρή εξέλιξη για την έγκυο γυναίκα και το αγέννητο παιδί της, που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στον θάνατο. Γενικότερα, η εξωσωματική γονιμοποίηση σε αυτή την κατηγορία γυναικών είναι μία δυνητικά επικίνδυνη επιλογή [34].

Από την άλλη, η χρόνια ενδομητρίτιδα (ΧΕ) θεωρείται σύνθητες υστεροσκοπικό και ιστολογικό εύρημα, που επιδρά αρνητικά στην εμφύτευση μεταφοράς εμβρύου σε κύκλους IVF-ICSI. Συγκεκριμένα, η ΧΕ προκαλεί ζημιές στη κατάλληλη αποκορυφοποίηση και, συνακόλουθα, στην επιτυχή εμφύτευση. Αν και έχει

διαπιστωθεί αυτή η σχέση, η παθοφυσιολογική ερμηνεία για τη συλλογή των διάφορων ερευνών που διεξήχθησαν δεν έχει ακόμη διασαφηνιστεί. Η ΧΕ προέρχεται από λοιμώξεις, που προκαλούν συγκεκριμένη αντίδραση κυτοκίνης και λευκοκυττάρων, με σκοπό την επεξεργασία της μήτρας για την αντιμετώπιση της παθογένειας. Ειδικότερα, η ανοσοκαταστολή που ενεργοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης μπορεί να μετατραπεί σε ανοσοαντίδραση, καταστέλλοντας έτσι τη σωστή εμφύτευση του εμβρύου. Επιπλέον, προσβάλλεται η αγγείωση της ενδομήτριου, με αποτέλεσμα την ελάττωση της εφεδρικής ροής του. Τέλος, η λανθασμένη εξάπλωση των κυμάτων της μήτρας μπορεί να έχει αρνητική επιρροή στην επαφή του εμβρύου με τον φθαυτό υμένα. Η ανάλυση της παθοφυσιολογίας της χρόνιας ενδομητρίτιδας, θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στην καλύτερευση της μόρφωσής μας απέναντι στην θετική έκβαση της εμβρυομεταφοράς [58].

Εν κατακλείδι, όσον αφορά τα ινομυώματα, είναι καλοήγη όγκοι του μυϊκού ιστού της γυναικείας μήτρας και συχνά εμφανίζονται παραπάνω από ένα. Το μέγεθος, ο αριθμός και η τοποθεσία τους, μπορεί να έχουν τέτοιες επιπτώσεις, που να επιδρούν στην γονιμότητα. Περίπου το 5%-10% των υπογόνιμων γυναικών εμφανίζουν ινομυώματα, αλλά η επιρροή τους στη γονιμότητα, σχετίζεται με την εντόπιση και το μέγεθος τους. Καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με ινομυώματα δεν παρουσιάζουν υπογονιμότητα, θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν κι άλλα αίτια πριν από την καταπολέμηση τους. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι τα ινομυώματα να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό ή αποβολή. Κάποιες φορές, οδηγούν σε οξύ κοιλιακό πόνο και σε αλλαγές στη θέση του μωρού μέσα στη μήτρα [96]. Η κρυοσυντήρηση εμβρύου πριν από την επέμβαση (ECBS/Embryo Cryopreservation Before Surgery) θεωρείται μία επιτυχής μέθοδος για υπογόνιμες γυναίκες όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας με ινομυώματα της μήτρας, που αλλοιώνουν την κοιλότητα και κυρίως όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς, που μπορούν να παγώσουν τουλάχιστον τρία έμβρυα πριν από τη μυοτομή, με πέντε ή λιγότερα ινομυώματα μικρότερα από 5 cm στη μέγιστη διάμετρο [46].

2.3 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Ο αριθμός των ωοθυλακίων του άντρου (AFC) έχει μελετηθεί εκτενώς για τον προσδιορισμό της πιθανότητας επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης ή ζωντανής γέννησης. Σε σχέση με την κλινική υπογονιμότητα των γυναικών, όπως στην περίπτωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, ο αριθμός των ωοθυλακίων αποδεικνύεται κρίσιμος παράγοντας για την κλινική πρόοδο και την απόκριση των ωοθηκών στη θεραπεία [44]. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες ενδοκρινολογικές διαταραχές και θεωρείται η κύρια αιτία υπογονιμότητας, επιδρώντας περίπου στο 9-18% των γυναικών παγκοσμίως. Παρά την υψηλή του επιδημία, η αναγνώριση αυτού του συνδρόμου δεν είναι εύκολη, καθώς τα συμπτώματά του ποικίλουν στις γυναίκες. Οι ασθενείς που πάσχουν από το PCOS παρουσιάζουν ανωμαλίες στον μεταβολισμό των ανδρογόνων και των οιστρογόνων, καθώς και στον έλεγχο της παραγωγής ανδρογόνων. Τέλος, παρατηρείται και αντίσταση στην ινσουλίνη και στην υπεργλυκαιμία [89].

Πιο συγκεκριμένα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) συναντάται σε ποσοστό περίπου 4% έως 7% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και στο 50% των περιπτώσεων γυναικείας υπογονιμότητας. Η υπογονιμότητα έχει επίδραση στο 15% με 20% των ζευγαριών που επιδιώκουν να τεκνοποιήσουν. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η παρέμβαση της τεχνολογίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART/Assisted Reproductive Technology). Μία από τις τεχνικές ART είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), η οποία χρησιμεύει για την πιθανότερη ύπαρξη σύλληψης. Στην τυπική διαδικασία IVF, η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH/Controlled Ovarian Hyperstimulation) είναι αναγκαία προκειμένου να προκαλέσει την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την ανάκτηση των ωαρίων. Ωστόσο, σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η αυξημένη δόση γοναδοτροπινών που συναντάται στον έλεγχο της COH, μπορεί να επιφέρει υπερβολική ανταπόκριση, που διακρίνεται από την δημιουργία ενός σημαντικού συνόλου ωοθυλακίων ανομοιόμορφης ποιότητας, τον υψηλό κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και την ανάκτηση ανώριμων ωαρίων. Η προσέγγιση με ανάκτηση ανώριμων ωοκυττάρων στο στάδιο της βλαστικής κύστης, που αφορά την ωρίμανση *in vitro* (IVM), αποτελεί μια συχνά καλή επιλογή. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία για τη συγκεκριμένη

τεχνική. Πρόκειται για έναν υποσχόμενο τομέα, και αναμένονται τα αποτελέσματα από επερχόμενες δοκιμές για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της IVM πριν από την IVF για γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) [10].

Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα, παρατηρήθηκε ότι η γονιμότητα των ατόμων με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) μπορεί να παραμείνει ενεργή έως τα 38 έτη μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης [18]. Οι ασθενείς με πολυκυστικές ωοθήκες (PCO) και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) θεωρούνται ως ομάδα μεγάλης επικινδυνότητας για το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS). Γι' αυτό τον λόγο, συχνά χρησιμοποιείται η μέθοδος in vitro ωρίμανσης (IVM), μια εξειδικευμένη τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), που προσαρμόζεται για τη συλλογή ανώριμων ωαρίων από ωοθυλάκια του άντρου και ελαττώνει τη διέγερση των γοναδοτροπινών στον ασθενή [11]. Έρευνα έδειξε ότι οι γυναίκες με PCOS ηλικίας 35 ετών και άνω, που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)/κύκλους ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI), εμφάνισαν περισσότερο συγκεντρωτικό ποσοστό ζωντανών γεννήσεων (CLBR/Cumulative Live Birth Rate) κατά τη διάρκεια διετούς περιόδου σε σχέση με την ηλικία και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) [59].

2.4 Ανδρική υπογονιμότητα

Η απόλυτη αποτυχία στη γονιμοποίηση αποτελεί μια δύσκολη πραγματικότητα για άτομα που επιλέγουν την εξωσωματική γονιμοποίηση. Προκειμένου να ελαττωθεί το ενδεχόμενο αυτό, προτιμάται συχνά η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), αντικαθιστώντας τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Παρόλο που υπάρχουν θετικά στοιχεία, η χρήση της ICSI σε ζευγάρια χωρίς ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας δεν προτείνεται [1]. Η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, αν και ωφέλιμη για περιστατικά με ανωμαλίες στο σπέρμα, συνδυάζεται συχνά με τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, για άλλες περιπτώσεις υπογονιμότητας [60]. Αν και η ICSI είναι η προτιμώμενη μέθοδος για την καταπολέμηση της ιδιάζουσας ανδρικής υπογονιμότητας, η υπερβολική χρησιμοποίησή της δεν υποστηρίζεται από επαρκή επιστημονικά στοιχεία. Παρά τις δοκιμές για βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της με την

βοήθεια προηγμένων τεχνικών ανάκτησης και κρυοσυντήρησης σπέρματος, αλλά και μεθόδων επιλογής σπέρματος με καλύτερη ακεραιότητα χρωματίνης, οι ολικές εκβάσεις της εγκυμοσύνης από υπογονίμους άνδρες παραμένουν χαμηλότερες από τα επιθυμητά επίπεδα [61].

Αναλυτικότερα, η ανδρική υπογονιμότητα συχνά συνοδεύεται από παθολογική ανάλυση του σπέρματος, αν και άλλοι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν σε αυτήν ακόμη και όταν η ανάλυση του σπέρματος είναι εμφανώς φυσιολογική. Οι αιτίες της ανδρικής στειρότητας είναι ποικίλες. Κάποιες από αυτές είναι προσδιορίσιμες και αναστρέψιμες, όπως η απόφραξη του σπερματικού πόρου και ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Άλλες, αν και προσδιορίσιμες, είναι μη αναστρέψιμες, όπως η αμφοτερόπλευρη ατροφία των όρχεων μετά από ιογενή ορχίτιδα [90]. Ένας ανδρικός παράγοντας συμμετέχει περίπου στο 50% των ατόμων που χρησιμοποιούν μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) ή η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI). Βασική λειτουργία των σπερματοζωαρίων είναι η μεταφορά του πατρικού γονιδιώματος στο ωάριο. Παρόλα αυτά, οι συνηθισμένες μέθοδοι ελέγχου του δυναμικού γονιμότητας των ανδρών και η αντιμετώπισή τους, δεν εξαλείφουν τους τρόπους εκείνους με τους οποίους οι σπερματοζωαριακοί παράγοντες επιδρούν στο αναπαραγωγικό προϊόν. Τελευταία, γίνονται πειράματα για την αξιοπιστία του DNA, με σκοπό την επεξεργασία των ανωμαλιών στη χρωματίνη του σπέρματος. Τέτοια είναι οι μη ειδικές θραύσεις κλώνου DNA, οι αριθμητικές ανωμαλίες στην περιεκτικότητα σε χρωμόσωμα του σπερματοζωαρίου, καθώς και οι αλλαγές στην επιγενετική ρύθμιση του πατρικού γονιδιώματος [38].

Επιπλέον, δύο είναι τα βασικά αίτια, για τα οποία το σπέρμα μπορεί να λείπει από τον άρρενα, η αποφρακτική ή η μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Η αποφρακτική αζωοσπερμία προκαλείται από την απόφραξη στην αναπαραγωγική οδό των ανδρών. Ειδικότερα, τα σπερματοζωάρια δημιουργούνται στον όρχι, αλλά εγκλωβίζονται στην επιδιδυμίδα. Από την άλλη, η μη αποφρακτική αζωοσπερμία οφείλεται σε σοβαρή βλάβη ή στην απουσία παραγωγής σπέρματος. Τρεις είναι οι τρόποι συλλογής σπέρματος για τους άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία: η MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration/μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος επιδιδυμίου), PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration/διαδερμική

αναρρόφηση σπέρματος επιδιδυμίου) και TESA (testicular sperm aspiration/αναρρόφηση σπέρματος όρχεων). Αυτές οι διαδικασίες λαμβάνουν χώρα με τη χρήση λεπτής αναρρόφησης με βελόνα στο επιδιδυμικό υγρό, το οποίο επεξεργάζεται ο εμβρυολόγος. Για τους άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία προτείνεται η μέθοδος TESE (testicular sperm extraction/εξαγωγή σπέρματος όρχεων). Στην τεχνική αυτή, ένας ουρολόγος βγάζει ένα μέρος ιστού από τον όρχι, και έπειτα ένας εμβρυολόγος κόβει αυτό τον ιστό και με το μικροσκόπιο, ανευρίσκει το σπέρμα. Ο εντοπισμός του σπέρματος στον ιστό των όρχεων θεωρείται μία δύσκολη μέθοδος 2-3 ωρών, ανάλογα με το ποσοστό παραγωγής σπέρματος και τον παράγοντα της ανεπάρκειας των όρχεων. Η απαλλαγή του σπέρματος από τα σπερματογόνα σωληνάρια και η αφαίρεση του από τον περιβάλλοντα ιστό των όρχεων είναι από τις διαδικασίες, που χρειάζονται την συμβολή ειδικών μεθόδων αναπαραγωγής, όπως η ICSI, προκειμένου να εξακριβωθεί η εγκυμοσύνη [52]. Η αζωοσπερμία, η οποία αφορά την ανεπάρκεια σπέρματος στο εκσπερματισμένο σπέρμα, αντιπροσωπεύει το κυριότερο είδος ανδρικής υπογονιμότητας και αφορά περίπου το 5% των υπογόνιμων ζευγαριών, που έχουν εξεταστεί. Η εισαγωγή της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI), έχει αλλάξει τη διαχείριση αυτού του τύπου σοβαρής ανδρικής υπογονιμότητας. Η εξαγωγή σπερματοζωαρίων από τον όρχι ή την επιδιδυμίδα, ανάλογα με τον τύπο της αζωοσπερμίας, είναι απαραίτητη για την επιτυχία της ICSI [55]. Η διάκριση μεταξύ αποφρακτικής και μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας είναι σημαντική, για τα κλινικά πειράματα [55], ενώ η επιλογή μεταξύ φρέσκου και κρυοσυντηρημένου-αποψυγμένου σπέρματος όρχεων δεν φαίνεται να επηρεάζει τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης ή γονιμοποίησης στην ICSI [50].

Επιπρόσθετα, και ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) στο σπέρμα αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για τη χαμηλή ποιότητα του σπέρματος και τα ανεπαρκή αποτελέσματα των εξωσωματικών γονιμοποιήσεων. Πιο συγκεκριμένα παρουσιάζει αρνητική επίδραση στη συγκέντρωση, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος. Η περαιτέρω διερεύνηση εξακριβώνει την κλινική σημασία της μείωσης της κινητικότητας του σπέρματος σε σπερματοζωάρια προσβεβλημένα από τον HPV, ενώ είναι απαραίτητη η ακριβής ανάλυση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και της μορφολογίας [39].

Η πρωτεΐνη CFTR σχετίζεται με τη μετακίνηση των ηλεκτρολυτών και των υγρών σε πολλούς ιστούς με εξωκρινή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής αναπαραγωγικής οδού. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR οδηγούν στην κυστική ίνωση (CF), μια παθολογία που επιδρά στη λειτουργία πολλών οργάνων, όπως και της ανδρικής γονιμότητας. Η ύπαρξη της πρωτεΐνης CFTR σε διάφορα τμήματα της ανδρικής αναπαραγωγικής οδού (όρχεις, επιδιδυμίδα, σπέρμα) και ο τρόπος που οι μεταλλάξεις της επηρεάζουν την ανδρική γονιμότητα, εξεργάζονται για τη χρήση της καλύτερης μεθόδου από τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) [45]. Τέλος, παρά το γεγονός ότι ο υπογοναδοτροφικός παράγοντας είναι σπάνιος (0,5-1%), αποτελεί σοβαρό, αλλά δυνητικά θεραπεύσιμο αίτιο ανδρικής υπογονιμότητας. Γενικά, ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, τον ιδιοπαθή και τον δευτεροπαθή μεταεφηβικό [56] και πρόκειται για την διαταραχή της λειτουργίας των γονάδων, που περιλαμβάνει τόσο τις ωθήκες όσο και τους όρχεις και οφείλεται σε ανωμαλίες στην έκκριση των γοναδοτροπινών, προκαλούμενες από ανατομικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις στον υποθάλαμο ή/και στην υπόφυση [95].

2.5 Υπογονιμότητα και διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αντιπροσωπεύει μια χρόνια μεταβολική πάθηση με κύριο χαρακτηριστικό την υπερβολική παρουσία γλυκόζης στο αίμα. Καθώς εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου, προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες σε πολλά όργανα, ενώ μια σημαντική επιπλοκή που παρουσιάζεται είναι η δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Επί δεκαετίες, έχει γίνει γνώριμη η σύνδεση του ΣΔ με τη γυναικεία υπογονιμότητα. Πιο πρόσφατες επιστημονικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι οι επιπτώσεις της νόσου εκτείνονται και στη μείωση της ανδρικής γονιμότητας. Και οι δύο τύποι ΣΔ, το ΣΔ τύπου I (ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης) και το ΣΔ τύπου II (ενήλικος ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης), επηρεάζουν την αναπαραγωγική λειτουργία του ανδρικού οργανισμού [91].

Όσον αφορά την ανδρική υπογονιμότητα, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της ορμόνης λεπτίνης, καθώς η υπερλεπτιναιμία συσχετίζεται με χαμηλό αριθμό, κακή μορφολογία των σπερματοζωαρίων και αυξημένο οξειδωτικό στρες στο σπέρμα. Επιπλέον, εμφανίζονται μεταβολές στην παραγωγή των ορμονών του

υποθαλάμου και της υπόφυσης (GnRH, γοναδοτροπίνες σχετιζόμενες με τη σπερματογένεση) και μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) σχετίζεται και με νευροπάθεια και αγγειοπάθεια, που βαθμιαία προκαλούν στυτική δυσλειτουργία (20%-90% των ανδρών με ΣΔ σύμφωνα με διάφορες μελέτες), παλίνδρομη εκσπερμάτιση (34% σε άνδρες με ΣΔ ηλικίας 35-55 ετών) και μείωση της συσπαστικής ικανότητας της επιδιδυμίδας [91]. Ειδικά οι παχύσαρκοι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη χαρακτηρίζονται από διαταραχές στη λειτουργία των όρχεων και προβλήματα που εμποδίζουν τη μεταφορά του σπέρματος, με αποτέλεσμα τον υπογοναδισμό. Οι ασθενείς με υπογοναδισμό παρουσιάζουν ανεπαρκή παραγωγή τεστοστερόνης και πιθανών να εμφανίσουν περιορισμένο αριθμό παραγόμενων σπερματοζωαρίων. Σύμφωνα, μάλιστα, με πρόσφατες μελέτες, έχουν ανιχνευθεί αλλοιώσεις στο DNA των σπερματοζωαρίων των διαβητικών ανδρών, καθιστώντας περίπλοκη, ίσως και αδύνατη, την επίτευξη γονιμοποίησης [92].

Στις γυναίκες που πάσχουν από διαβήτη, παρατηρούνται ορμονικές διαταραχές που δεν επηρεάζουν μόνο το μεταβολισμό, αλλά και όλους τους ενδοκρινείς αδένες, προκαλώντας απορρύθμιση στην ορμονική ισορροπία και ομοιόσταση. Η αύξηση των ανδρογόνων στο αίμα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρούνται βασικά αίτια της υπογονιμότητας. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα υπερανδρογοναιμίας και διαταραχών της ωορρηξίας στις γυναίκες. Η ινσουλίνη επηρεάζει τη δράση της ορμόνης LH στην ωοθήκη, προκαλώντας αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων. Αυτό οδηγεί σε υπερανδρογοναιμία με δυσάρεστες συνέπειες στη λειτουργία των ωοθηκών, την ωορρηξία και συνεπώς στη γονιμότητα. Ένα άλλο κύριο πρόβλημα που προκαλείται είναι το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, επηρεάζοντας τη φυσιολογική ωορρηξία. Η ινσουλίνη επιδρά στις ορμόνες FSH (Follicle-Stimulating Hormone) και LH (Luteinizing Hormone), που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και ωρίμανση του ωοθυλακίου. Ως εκ τούτου, η ινσουλίνη επηρεάζει τα επίπεδα προγεστερόνης, κρίσιμης για τη σωστή ωρίμανση του ενδομητρίου και, κατ' επέκταση, για την επίτευξη εγκυμοσύνης [92].

Για τους ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, είναι αναγκαία η παρακολούθηση των επιπέδων σακχάρου και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, όπως τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και πλούσια σε πολύτιμα

αντιοξειδωτικά συστατικά. Η πρόοδος στην κατανόηση και στην θεραπεία της μειωμένης γονιμότητας έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα να έχει αναγνωριστεί και η σχέση της υπογονιμότητας με το διαβήτη. Η συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων και η εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση και την παροχή αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής, χωρίς η ύπαρξη διαβήτη να εμποδίζει την επιθυμία τεκνοποίησης [92].

2.6 Ιός ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων ή HPV, αποτελεί μία οικογένεια ιών που μεταδίδονται μέσω της δερματικής επαφής. Επιδρά τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αναλαμβάνοντας τον ρόλο του πλέον κοινώς σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος, χωρίς ωστόσο αυτός να είναι ο μόνος τρόπος μετάδοσής του. Για τις γυναίκες με λοίμωξη από τον ιό HPV (κονδυλώματα), υπάρχουν επιπλοκές στην τεκνοποίηση, καθώς ο ιός επιδρά στην ικανότητα εμφύτευσης του εμβρύου στα τοιχώματα της μήτρας και συχνά επιφέρει βλάβες στο έμβρυο. Επιπλέον, η λοίμωξη από HPV μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αποβολών, κάτι που εξαρτάται όμως και από το στέλεχος του ιού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αντιμετωπίσει τις περισσότερες λοιμώξεις από HPV χωρίς την ανάγκη θεραπείας [93].

Από την άλλη, ο ιός επηρεάζει τη γονιμότητα των ανδρών, καθώς προσαρτάται στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου, με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η κίνησή του [93]. Σε μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε δεκαέξι μελέτες, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της παρουσίας του HPV με διαταραγμένες παραμέτρους σπέρματος, συμπεριλαμβανομένης της συγκέντρωσης (μέση διαφορά [MD] -4,48, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] - 6,12 έως -2,83), της κινητικότητας (MD -11,71, 95% , CI - 16,15 έως -7,26) και της μορφολογίας (MD -2,44, 95%, CI - 4,08 έως -0,79). Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας [39] έδειξε σύνδεση μεταξύ της λοίμωξης HPV και του μειωμένου ποσοστού εγκυμοσύνης (PR/Pregnancy Rate). Επιπλέον, η περαιτέρω ανάλυση επιβεβαιώνει την κλινική σημασία της εξασθένησης της κινητικότητας του σπέρματος σε περιπτώσεις μολυσμένων με HPV σπερματοζωαρίων. Αν και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και η μορφολογία απαιτούν προσεκτική ανάλυση, αυτές οι παρατηρήσεις δικαιολογούν περαιτέρω

μεγάλες, καλά σχεδιασμένες μελέτες πριν από την υιοθέτηση συστάσεων για την κλινική διαχείριση [39].

2.7 Γονιμότητα και ηλικία

Η συνεχής καθυστέρηση της τεκνοποίησης, τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες και το υψηλό ποσοστό υπογονιμότητας στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας προκαλούν την αυξημένη επιλογή θεραπειών υπογονιμότητας από γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω. Βασική αιτία για τη στειρότητα είναι η γήρανση των ωαρίων, ενώ η πιθανότητα τοκετού μειώνεται με κάθε πρόσθετο έτος ηλικίας άνω των 40 ετών [31].

Η γυναικεία ηλικία είναι αναμφισβήτητα ο πιο καίριος παράγοντας που επιδρά στο θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης και συχνά αποτελεί πρόκληση για τους ειδικούς. Κατά τη μείωση της γονιμότητας υπάρχουν παράγοντες που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία των γυναικών και τη γενική υγεία, αλλά ο κυριότερος είναι η ωοθήκη. Στη γήρανση των ωοθηκών περιλαμβάνονται το οξειδωτικό στρες, οι ανωμαλίες της μιτωτικής ατράκτου, η μείωση της λειτουργίας και του αριθμού των μιτοχονδρίων των ωοκυττάρων, η αλλοίωση των σιρτουϊνών και η ανεπάρκεια ανδρογόνων [13]. Γενικότερα, οι γυναίκες σε όψιμη αναπαραγωγική ηλικία που επιλέγουν θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μειωμένου αποθέματος ωοθηκών και χαμηλής ποιότητας ωαρίων [64].

Η επίτευξη τεκνοποίησης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου λόγω ποικίλων εγγενών και εξωγενών παραγόντων, όπως ο τρόπος ζωής, το οξειδωτικό στρες και οι ενδοκρινικές διαταραχές, αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των ατόμων που αναζητούν βοήθεια από ειδικούς. Προσφέρονται διάφοροι τρόποι για ασθενείς άνω των 40 ετών, με στόχο την καταπολέμηση της υπογονιμότητάς τους και την αναβάθμιση του ποσοστού των γεννήσεων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα [49]. Περαιτέρω, παρά το γεγονός ότι η αντιμετώπιση της ανταπόκρισης των ωοθηκών μπορεί να βασίζεται και στη μέτρηση των AMH (αντιμυλλέριος ορμόνη) και AFC (αριθμός ωοθυλακίων του άντρου), ωστόσο αυτές οι παράμετροι διαθέτουν περιορισμένη αξία στην πρόβλεψη των επιτυχών γεννήσεων. Η μοναδική σημαντική προγνωστική μεταβλητή για την πιθανότητα πραγματοποίησης επιτυχούς γέννησης παραμένει η ηλικία [25].

Επιπρόσθετα, η ηλικία της εμβρυομεταφοράς αναδεικνύεται ως σημαντικός ($P < 0,05$) ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που επηρεάζει την κλινική εγκυμοσύνη, τη ζωντανή γέννηση, και τα ποσοστά αποβολών. Το θετικό κλινικό αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης υποχωρεί σημαντικά μετά τα 34 έτη, ενώ με τον περιορισμό της ηλικίας ανάκτησης ωαρίων σε ≤ 34 έτη, δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στην κλινική εγκυμοσύνη, στην ζωντανή γέννηση, ή στο ποσοστό αποβολών με την αύξηση της ηλικίας μεταμόσχευσης. Σε γυναίκες με απλό σαλιγγικό παράγοντα υπογονιμότητας (TFI), που επιλέγουν εμβρυομεταφορά κατεψυγμένου-αποψυγμένου IVF/ICSI, η ηλικία, η οποία επηρεάζει κλινικά την εγκυμοσύνη, τις επιτυχείς γεννήσεις με το ποσοστό αποβολών καθώς και τη γήρανση των ωαρίων, φαίνεται να έχει πιο πολλές συνέπειες σε σύγκριση με τη γήρανση του σώματος. Για λόγο αυτό, στους ασθενείς με TFI προτείνεται το πάγωμα των εμβρύων, προκειμένου να διατηρηθεί η γονιμότητα [57]. Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει αρνητική επίδραση ανάμεσα στην ηλικία και της παραμέτρου AFC [44].

Από την άλλη, σε προχωρημένη ηλικία, η εφαρμογή της τροποποιημένης εξωσωματικής γονιμοποίησης φυσικού κύκλου (MNC-IVF/Modified Natural Cycle IVF) αποτελεί μια προτιμώμενη προς τον ασθενή επιλογή, αποτελώντας μια εύλογη, φιλική προσέγγιση για την ομάδα γυναικών με πτωχή ανταπόκριση στη Μπολόνια, η οποία αντιμετωπίζει δυσκολίες στη θεραπεία [3]. Η ηλικία, ανεξαρτήτως της κατάστασης εφεδρείας των ωοθηκών, αποτελεί την βασική προγνωστική μεταβλητή στην εξωσωματική γονιμοποίηση του φυσικού κύκλου. Μια πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση επαλήθευσε ότι ήταν ο μόνος παράγοντας που μπορούσε να προβλέψει την εγκυμοσύνη σε κύκλους NC-IVF [20]. Τέλος, συχνά παρατηρούνται ανησυχίες και προβληματισμοί σχετικά με τα όρια ηλικίας για ασθενείς που επιλέγουν την εξωσωματική γονιμοποίηση [65].

Σε ζευγάρια όπου η γυναίκα είναι κάτω των 40 ετών, η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει μεγαλύτερες πιθανότητες τεκνοποίησης, αφού η έκβαση της έχει άμεση σύνδεση με την ηλικία των ασθενών. Συγκεκριμένα, η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι αποτελεσματική σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, αν και η δυνατότητα σύλληψης ενός έτους μειώνεται σημαντικά μετά τα 34 έτη. Αντίθετα, σε γυναίκες άνω των 40 ετών, η εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζεται ως λιγότερο

καρποφόρα, με την απόλυτη διαφορά στις πιθανότητες, σε σύγκριση με την αναμενόμενη διαχείριση, να είναι 10% ή ακόμη χαμηλότερη [5].

Η ηλικία των γυναικών επιδρά αρκετά και στο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης και ζώντων γεννήσεων μετά από ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI/Intrauterine Insemination) με ελεγχόμενους με γοναδοτροπίνη κύκλους διέγερσης ωοθηκών (COS/Controlled Ovarian Stimulation) [40]. Στο Πακιστάν, το ποσοστό υπογονιμότητας καταγράφεται στο 21,9%, με ποσοστό επιτυχίας μόνο 25%, αναλογία που επηρεάζεται σημαντικά με την αύξηση της γυναικείας ηλικίας. Η μείωση της ωριμότητας και της γονιμοποίησης των ωαρίων οδηγεί πολλά ζευγάρια σε κλινικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [43]. Από την άλλη, μελέτη που πραγματοποιήθηκε, μας παρέχει ισχυρά ευρήματα υπέρ της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης έναντι της μεθόδου ICSI στη στειρότητα μη ανδρικού παράγοντα για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με πέντε ή λιγότερα ωάρια που ανακτήθηκαν [15].

Μια άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ταϊβάν έδειξε ότι η ζωντανή γέννηση με θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης σε ασθενείς με ηλικία < 34 ετών ήταν 2,55 φορές πιθανότερη από αυτή σε ασθενείς ≥ 45 ετών (αναλογία πιθανοτήτων = 2,55, 95% διάστημα εμπιστοσύνης = 1,69-2,90), για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταφορά ενός εμβρύου (SET/Single-Embryo Transfer), ενώ παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα για δύο ή περισσότερα έμβρυα. Η γραφική παράσταση αποκάλυψε ότι η ηλικία της μητέρας αλληλοεπιδρά με το ενδεχόμενο ζωντανής γέννησης, ενώ η εμφύτευση ενός μεγαλύτερου αριθμού εμβρύων δεν φαίνεται να καλυτέρευσε την ελάττωση της γονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία [62]. Σε μία άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τα ωάρια προχωρημένης ηλικίας, όταν εγχέονται με σπέρμα που πηγάζει από δείγματα με υψηλό δείκτη SDF (Sperm DNA Fragmentation/κατακερματισμός του DNA του σπέρματος), καταλήγουν σε έμβρυα κακής ποιότητας, με φυσικό επακόλουθο χαμηλότερες αναλογίες εμφύτευσης και εγκυμοσύνης, καθώς και υψηλότερες αναλογίες αποβολών σε κύκλους ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος από γυναίκες σε προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία [63].

Επιπλέον, δεν πρέπει να παραβλέπεται η ταυτόχρονη επιρροή της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος στη τελική έκβαση ζωντανής γέννησης μετά από

εξωσωματική γονιμοποίηση, ιδιαίτερα για υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε οδηγεί στο συμπέρασμα ότι με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και της ηλικίας το ποσοστό εμφύτευσης, το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης και το συνολικό ποσοστό ζωντανών γεννήσεων μειώνονται, ενώ το ποσοστό αποβολών αυξάνεται. Συγκεκριμένα, ο δείκτης μάζας σώματος έχει περισσότερη επιρροή στις ζωντανές γεννήσεις σε νεότερες ηλικίες σε σχέση με τις πιο προχωρημένες. Συνολικά, η μείωση της γονιμότητας που συνδέεται με την ηλικία έχει μεγαλύτερη επίδραση από τον δείκτη μάζας σώματος στο συνολικό ποσοστό των επιτυχών γεννήσεων σε μεγαλύτερες αναπαραγωγικές ηλικίες. Αυτό υποδηλώνει ότι η καθυστέρηση της σύλληψης για την απώλεια βάρους πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον συνδυασμό ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος [6].

Γενικότερα, οι γυναίκες άνω των 40 ετών, που πραγματοποίησαν για πρώτη φορά εγκυμοσύνη δεν είχαν κατανοήσει με ακρίβεια τη σύνδεση της ηλικίας και της γονιμότητας πριν από τη σύλληψη με εξωσωματική γονιμοποίηση. Η αποτυχία στην εκτίμηση της πραγματικής βιολογικής σχέσης μεταξύ γήρανσης και γονιμότητας φαίνεται να είναι σύνηθες φαινόμενο και συχνά αποτελεί αποτέλεσμα ανεπαρκούς κατανόησης ή παρερμηνείας των πληροφοριών. Αυτό όμως, δεν αρκεί για να εξηγήσει επαρκώς το κοινωνικό και δημογραφικό φαινόμενο της καθυστερημένης τεκνοποίησης [66].

2.8 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI)

Η απόλυτη αποτυχία γονιμοποίησης αποτελεί μια ιδιαίτερα απογοητευτική έκβαση για τα ζευγάρια που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα της αποτυχίας αυτής, η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) έχει επιλεγεί ως προτιμώμενη επιλογή έναντι της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Ωστόσο, παρόλο που η χρήση της ICSI έχει παρουσιάσει θετικά αποτελέσματα, η χρήση της σε ζευγάρια χωρίς ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας δεν συνιστάται. Μεταξύ των πιθανών στρατηγικών, που θα μπορούσαν να ωφελήσουν στην προώθηση της χρήσης της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης, επισημαίνεται η καθυστερημένη ICSI διάσωσης. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει την εκτέλεση της ICSI, 18-24 ώρες μετά τη συμβατική

σπερματέγχυση σε ωοκύτταρα που δεν έχουν εμφανίσει σημάδια γονιμοποίησης. Αν και η συγκεκριμένη θεραπεία έχει αναφερθεί ως λιγότερο αποδοτική, πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ότι τα έμβρυα που προέρχονται από αυτή μπορούν να μεταφερθούν με καλύτερα αποτελέσματα μετά από κρυοσυντήρηση σε κύκλο κατάψυξης-απόψυξης. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ανασκόπησης υποστηρίζουν την ιδέα ότι η καθυστερημένη ICSI διάσωσης (r-ICSI/Rescue ICSI), σε συνδυασμό με την κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά, μπορεί να αποτελέσει ωφέλιμη μέθοδο, για ζευγάρια που παρουσιάζουν αδυναμία τεκνοποίησης μετά από συμβατικούς κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης [1].

Η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, παρόλο που είναι συνήθως αποτελεσματική για την καταπολέμηση της χαμηλής ή της απύσας γονιμοποίησης σε ζευγάρια με σαφείς ανωμαλίες στις παραμέτρους του σπέρματος, συνδυάζεται αρκετές φορές με άλλες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για διάφορους παράγοντες υπογονιμότητας, παρουσία παραμέτρων σπέρματος που συμμορφώνονται με τις κανονιστικές τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2010) [60].

Η τεχνική της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) έχει καταστεί από πολλούς ως η πιο δημοφιλής μέθοδος γονιμοποίησης στην τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Αυτό οφείλεται στην υψηλή αποτελεσματικότητά της, την τυποποίηση της διαδικασίας, που την καθιστά ευέλικτη για ενσωμάτωση σε κέντρα γονιμότητας παγκοσμίως και την ευκαιρία να συμμετέχει στη θεραπεία σχεδόν όλων των μορφών υπογονιμότητας. Η ICSI είναι η βασική επιλογή για τη μη θεραπεύσιμη σοβαρή υπογονιμότητα ανδρικού παράγοντα, αλλά η υπέρμετρη χρήση της σε διαφορετικές περιπτώσεις υπογονιμότητας ανδρικού και μη ανδρικού παράγοντα δεν υποστηρίζεται από αρκετά δεδομένα. Παρά τις προσπάθειες για την αύξηση της θετικής έκβασης και της ασφάλειας της ICSI, με τη χρήση προηγμένων μεθόδων ανάκτησης και κρυοσυντήρησης σπέρματος, καθώς και τεχνικών επιλογής σπέρματος με καλύτερη ακεραιότητα χρωματίνης, τα ολικά αποτελέσματα εγκυμοσύνης από υπογόνιμους άνδρες παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα. Η θεραπεία του υποκείμενου παράγοντα ανδρικής υπογονιμότητας πριν από την ICSI, φαίνεται ότι είναι ένας ελπιδοφόρος τρόπος καλυτέρευσης των αποτελεσμάτων της ICSI, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμα ελλιπή. Έχουν συγκεντρωθεί

πληροφορίες τα τελευταία 25 χρόνια, που αφορούν στην υγεία των απογόνων ICSI και παρουσιάζονται ανησυχίες για κίνδυνους συγγενών δυσπλασιών, επιγενετικών διαταραχών, χρωμοσωμικών ανωμαλιών, υπογονιμότητας, καρκίνου, καθυστερημένης ψυχολογικής και νευρολογικής ανάπτυξης και τέλος μειωμένου καρδιομεταβολικού προφίλ [61]. Σημειώνεται, ότι οι πιθανότητες αυτές είναι μεγαλύτερες σε βρέφη που προήλθαν από ICSI σε σύγκριση με αυτά που προέρχονται από φυσική σύλληψη. Ωστόσο, καθώς η υπογονιμότητα πιθανώς επιδρά στις εκτιμήσεις κινδύνου, παραμένει να καθοριστεί σε ποιο βαθμό τα αρνητικά αποτελέσματα συνδέονται με τους γονικούς παράγοντες ή με την ICSI [61].

Γενικότερα, η υπογονιμότητα πλήττει έως και το 15% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο μικροχειρισμός γαμετών, όπως η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), αποτελεί αποτελεσματική λύση για ζευγάρια με μειωμένες παραμέτρους σπέρματος [51]. Επιπλέον, η εφαρμογή της ICSI έχει αυξηθεί σημαντικά, καλύπτοντας πλέον το 65% των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης στην Ευρώπη και το 76% στις ΗΠΑ. Παρά την συνεχή χρήση της όμως, δεν έχει καθιερωθεί σαφής ωφέλεια σε σχέση με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι γυναίκες όμως, με προχωρημένη ηλικία και χαμηλό απόθεμα ωοθηκών ενδέχεται να επωφεληθούν από την ICSI, δεδομένου ότι η ποιότητα των ωαρίων τους είναι μειωμένη. Παρ' όλα αυτά, λείπουν ακόμη έρευνες που να αφορούν την αποτελεσματικότητα της ICSI σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Η επιλογή της ICSI θα πρέπει να γίνεται με βάση τις παραμέτρους του σπέρματος και το προηγούμενο ιστορικό. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός, ότι η χρήση της μόνο λόγω της προχωρημένης ηλικίας της γυναίκας δεν έχει επιδείξει κάποιο προσδιορισίμο όφελος σε σύγκριση με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση [64]. Ωστόσο, όταν οι προγνωστικές ενδείξεις είναι ευνοϊκές, η IVF/ICSI φαίνεται να αποτελεί ωφέλιμη εναλλακτική έως την ηλικία των 43 ετών [49].

Από την άλλη, η ανθρώπινη γονιδιακή θεραπεία (HGT), που προορίζεται για τη θεραπεία ή την πρόληψη ασθενειών μέσω της μεταφοράς γονιδίων, παρουσιάζεται συχνά ως καινοτομία στον τομέα της ιατρικής. Ο λόγος είναι, ότι επικεντρώνεται στις ρίζες της νόσου, αντίθετα με τα περισσότερα υπάρχοντα φάρμακα, που περιορίζονται στην καταπολέμηση των συμπτωμάτων. Η μικρο-υποβοηθούμενη γονιμοποίηση και συγκεκριμένα η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση

σπέρματος (ICSI), έχει επιφέρει σημαντική εξέλιξη, για ζευγάρια με μειωμένη ποιότητα σπέρματος και για ζευγάρια με αποφρακτική και μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Αυτή η τεχνική ενεργοποιείται με την άμεση εισαγωγή ενός μόνο σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα ενός ώριμου ωαρίου (ωοκύτταρο), με την βοήθεια γυάλινης βελόνας (σιφώνιο). Αν και το ICSI οδηγεί σε επιτυχή γονιμοποίηση στο 50%-80% των περιπτώσεων, μπορεί να προκαλέσει κάποιες βλάβες σε ένα μικρό ποσοστό των ωοκυττάρων. Η γονιδιακή θεραπεία προσφέρει καινούριες και πολυποίκιλες τεχνικές για τη μεταφορά γονιδίων και το χειρισμό της αλληλουχίας του γονιδιώματος, με τη χρήση βελτιωμένων μεθόδων, που περιλαμβάνουν την τεχνική της μικροέγχυσης, όπως η ενδοκυτταροπλασματική διαμεσολάβηση της έγχυσης σπέρματος (ICSI-Tr/Intracytoplasmatic Sperm Injection-Mediated Transgenesis), η ενεργή διαγένεση και η προπυρηνική μικροέγχυση [67].

Για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) σε προχωρημένους ασθενείς, προτείνεται η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) έναντι της συμβατικής γονιμοποίησης (CI/Conventional Insemination). Η ICSI χρησιμοποιείται συχνά, για την αντιμετώπιση παρεμβολών στην αλληλεπίδραση των ωαρίων με το σπέρμα και στα θέματα διείσδυσης του σπέρματος, που ενδέχεται να σχετίζονται με την ηλικία της μητέρας, αλλά όχι με ανωμαλίες του σπέρματος. Μελέτη που διεξήχθη, υποστηρίζει τη χρήση της ICSI σε ηλικιωμένους ασθενείς IVF για να επιτευχθούν μεγαλύτερα ποσοστά γονιμοποίησης και αριθμού εμβρύων υψηλής ποιότητας ανά κύκλο IVF. Ωστόσο, είναι απαραίτητες επιπλέον έρευνες για να επιβεβαιωθεί η ICSI, ως βασική προσέγγιση για τις ανώμαλες αλληλεπιδράσεις του σπέρματος με τα ωάρια, που αφορούν την προχωρημένη ηλικία της μητέρας [7]. Μια διαφορετική έρευνα υπογραμμίζει τα πλεονεκτήματα της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης έναντι της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος σε περιπτώσεις στειρότητας μη ανδρικού παράγοντα, με πέντε ή λιγότερα ανακτηθέντα ωάρια, σε προχωρημένη ηλικία [15]. Τέλος, η ενδομήτρια έγχυση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP/Platelet-Rich Plasma) εξετάζεται ως εναλλακτική μέθοδος σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF ή ICSI [42].

Επιπρόσθετα, η ανάκτηση σπέρματος από τον ιστό των όρχεων μπορεί να είναι μία δύσκολη προσέγγιση, που απαιτεί περίπου 2 έως 3 ώρες και εξαρτάται από τον ρυθμό παραγωγής σπέρματος και το αίτιο ανεπάρκειας των όρχεων. Κατά τη

διαδικασία αυτή, το σπέρμα απελευθερώνεται μέσω των σπερματογόνων σωληναρίων και στη συνέχεια αποκόπτεται από τον περιβάλλοντα ιστό των όρχεων. Αυτές οι συνθήκες απαιτούν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), για να εξακριβωθεί η εγκυμοσύνη [52]. Η αζωοσπερμία, που αντιστοιχεί στην απουσία σπέρματος στο εκσπερματισμένο σπέρμα, αποτελεί τον επιβλαβέστερο παράγοντα ανδρικής υπογονιμότητας και παρατηρείται σε περίπου 5% των ζευγαριών που υποβάλλονται σε περαιτέρω εξετάσεις. Η εμφάνιση της ICSI έχει εξελίξει την αζωοσπερμία, με το σπέρμα να μπορεί να ανακτηθεί είτε από την επιδιδυμίδα είτε από τον ίδιο τον όρχι, ανάλογα με το είδος της νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις, που να υποδεικνύουν κάποια ουσιαστική τεχνική ανάκτησης σπέρματος για αζωοσπερμικούς άνδρες που οδηγούνται σε ICSI [55]. Σε ό,τι αφορά τους άνδρες με αζωοσπερμία εξαιτίας σπερματογενετικής δυσλειτουργίας, δεν εμφανίζεται στατιστική διαφορά στις κλινικές αναλογίες εγκυμοσύνης ή γονιμοποίησης μεταξύ της χρήσης φρέσκου και κρυοσυντηρημένου-αποψυγμένου σπέρματος όρχεων [50]. Τέλος, η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος είναι συχνά χρήσιμη και για την αντιμετώπιση του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού [56].

2.9 Η ενδοκυτταροπλασματική μορφολογικά επιλεγμένη έγχυση σπέρματος (IMSI)

Όπως έχει αναφερθεί η υπογονιμότητα επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό των ζευγαριών. Ο μικροχειρισμός γαμετών, όπως η ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπέρματος (ICSI), αποτελεί αποτελεσματική λύση για ασθενείς με εκτεταμένα προβλήματα σπέρματος. Μια διαφορετική προσέγγιση στην επιλογή σπέρματος είναι η ενδοκυτταροπλασματική μορφολογικά επιλεγμένη έγχυση σπέρματος (IMSI/Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection). Στην IMSI, τα σπερματοζώαρια συλλέγονται με υψηλή μεγέθυνση (πάνω από 6000x) και χρησιμοποιούνται για ICSI. Παρόλο που η IMSI έχει θεωρητικά τη δυνατότητα να βελτιώσει τα αποτελέσματα των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), πρόσφατες μελέτες δεν υποστηρίζουν ή διαψεύδουν σαφώς την κλινική χρήση της. Ειδικότερα, σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να ενισχύουν ή να αντικρούουν την κλινική αποτελεσματικότητα της

ενδοκυτταροπλασματικής μορφολογικά επιλεγμένης έγχυσης σπέρματος (IMSI). Τα ενδεχόμενα της ύπαρξης ζωντανού τοκετού και του κινδύνου αποβολής παραμένουν αμφίβολα. Ενώ υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που υποδεικνύουν την ενδεχόμενη αύξηση των πιθανοτήτων κλινικής εγκυμοσύνης με τη χρήση IMSI, απαιτούνται περαιτέρω καλά οργανωμένες και εξειδικευμένες έρευνες, για να διαπιστωθούν αυτά τα αποτελέσματα [41].

Επιπλέον, η τεχνική της ενδοκυτταροπλασματικής μορφολογικά επιλεγμένης έγχυσης σπέρματος (IMSI) χρησιμοποιεί μικροσκόπιο αντίθεσης διαφορικής παρεμβολής σε υψηλή μεγέθυνση (τουλάχιστον $\times 6300$) για την παρατήρηση ζωντανών ανθρώπινων σπερματοζωαρίων στην ICSI. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την ανίχνευση κενοτοπίων στην κεφαλή του σπέρματος που δεν είναι εμφανείς με χαμηλότερες μεγεθύνσεις. Παρόλα αυτά, περίπου δέκα χρόνια μετά την εισαγωγή της τεχνικής, υπάρχουν ακόμα αμφιβολίες και συζητήσεις σχετικά με τα στοιχεία της IMSI και την δυνατότητα να βελτιώσει τα ποσοστά εγκυμοσύνης ή/και γεννήσεων συγκριτικά με τη συμβατική ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) [68].

2.10 In vitro ωρίμανση (IVM)

Από την πρώτη χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης το 1978, έχουν γεννηθεί περίπου 10 εκατομμύρια παιδιά μέσω των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) [2]. Η τεχνική της in vitro ωρίμανσης (IVM) αναπτύχθηκε ως μια τροποποιημένη μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), με σκοπό τη συγκέντρωση ανώριμων ωαρίων από τα ωοθυλάκια του άντρου, με την ολοκλήρωση των τελικών σταδίων ανάπτυξης να λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της in vitro καλλιέργειας. Το κύριο πλεονέκτημα της IVM είναι η ελάττωση της διέγερσης των γοναδοτροπινών στον ασθενή, υπερνικώντας τον κίνδυνο του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) σε έντονα ανησυχητικές περιπτώσεις, όπως οι πολυκυστικές ωοθήκες (PCO/Polycystic Ovaries) και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Επιπλέον, η IVM προσφέρει οφέλη για τη διαφύλαξη της γονιμότητας, ιδίως σε άτομα με ογκογονιμότητα. Η μελέτη πάνω στην IVM έχει παρουσιάσει εξέλιξη τα τελευταία χρόνια, επιδιώκοντας να καλυτερεύσει αισθητά τα ποσοστά επιτυχίας και να προσφέρει αξιόπιστες αποδείξεις ασφάλειας όσον αφορά τις εκβάσεις στα νεογνικά και παιδικά επίπεδα. Τελευταία, τα πρωτόκολλα

προωρίμανσης και οι νέες μέθοδοι καλλιέργειας έχουν επιδείξει πιθανότητες για τη μέγιστη ωρίμανση και την αναπτυξιακή ικανότητα των ωαρίων [11].

Λεπτομερέστερα, σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), οι υπερφυσιολογικές δόσεις γοναδοτροπινών, που συναντώνται στην τυπική εξωσωματική γονιμοποίηση, για ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH), μπορούν να επιφέρουν υπερβολική απόκριση ωοθηκών, που διακρίνεται από ένα αυξανόμενο σύνολο ωοθυλακίων ανομοιόμορφης ποιότητας, την ανάκτηση ανώριμων ωαρίων και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS). Μια πιθανώς αποτελεσματική παρεμβολή, για γυναίκες με υπογονιμότητα που συνδέεται με το PCOS εμπεριέχει την πρόωρη ανάκτηση ανώριμων ωοκυττάρων κατά το στάδιο της βλαστικής κύστης, ακολουθούμενη από ωρίμανση *in vitro* (IVM) [10]. Ωστόσο, παρά τις ελπίδες για την IVM, δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμη αποδείξεις από καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που να υποστηρίζουν ή να απορρίπτουν την κλινική χρήση της IVM πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) ή την ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπέρματος σε γυναίκες με PCOS [10].

Γενικότερα, η ωρίμανση *in vitro* (IVM) είναι η ωρίμανση ανώριμων ωαρίων σε καλλιέργεια, είτε αυτά έχουν εκτεθεί, είτε όχι σε σύντομες περιόδους γοναδοτροπινών. Από τη δεκαετία του 1970 και μετά, περίπου 5000 ζωντανά μωρά έχουν γεννηθεί με την συμβολή της IVM. Σήμερα, εφαρμόζεται κυρίως σε πολύ συγκεκριμένα άτομα, με υψηλό κίνδυνο για σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και σε εκείνα, που έχουν αντενδείξεις για την χορήγηση ορμονών. Παρ' όλα αυτά, η τεχνολογία παραμένει πειραματική [69]. Τέλος, η IVM εξετάζεται ως πιθανή επιλογή που θα βελτιώσει τα ποσοστά επιτυχίας των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε ασθενείς άνω των 40 ετών [49].

2.11 Ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI)

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση αποτελεί μία τεχνική στην οποία το προεπεξεργασμένο σπέρμα τοποθετείται στη γυναικεία μήτρα, με τη χρήση ειδικού καθετήρα. Το σπέρμα προωθείται προηγουμένως στο εργαστήριο για να ενισχυθεί το δυναμικό των σπερματοζωαρίων. Έτσι, μειώνεται η απόσταση μεταξύ του σπερματοζωαρίου και του ωαρίου, ευνοώντας τη διαδικασία της γονιμοποίησης. Η

σπερματέγχυση, που σχετίζεται με το σπέρμα του συντρόφου, αφορά κυρίως νέες γυναίκες με διαβατές σάλπιγγες, ζευγάρια με αδιευκρίνιστη αιτία στειρότητας, γυναίκες που αντιμετωπίζουν ζητήματα ωορρηξίας (όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) και ζευγάρια, στα οποία ο σύντροφος παρουσιάζει θέματα με την ποιότητα σπέρματος, όπου πρόκειται για τη συγκέντρωση ή την κινητικότητα. Από την άλλη, η σπερματέγχυση με σπέρμα δότη, αναφέρεται σε άνδρες με ανεπιθύμητη μορφή σπέρματος ή ανεπαρκή ποσότητα σπερματοζωαρίων, άνδρες με γενετική ασθένεια, η οποία δεν ανευρίσκεται στα έμβρυα, καθώς και γυναίκες με απουσία συντρόφου [94].

Σε μία επεξεργασία των διαδικασιών ενδομήτριας σπερματέγχυσης (IUI), που έλαβε χώρα από τον Ιανουάριο του 1997 έως τον Δεκέμβριο του 2017, μελετήθηκαν έως και 7.359 διαδικασίες COS-IUI, με συμμετοχή 2,901 ζευγαριών. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι η ηλικία των γυναικών και τα επίπεδα FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη) επιδρούν αρκετά στα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης και στα ποσοστά ζώντων γεννήσεων, μετά από COS-IUI [40]. Ωστόσο, σημειώνεται ότι η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) σε ηλικίες άνω των 40 ετών, συνδέεται με αποθαρρυντικά στοιχεία και συνεπώς δεν πρέπει πάντοτε να προτείνεται ως πρωταρχική επιλογή [49].

Τα ποσοστά εγκυμοσύνης με τη μέθοδο της σπερματέγχυσης είναι αποθαρρυντικά και κυμαίνονται από 10 έως 15% ανά κύκλο. Φυσικά, αυτά επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία της γυναίκας, η ποιότητα και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων, κ.ά. . Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι μπορεί να απαιτηθούν επαναλαμβανόμενες ενέργειες για να επέλθει η τεκνοποίηση. Βέβαια, η σπερματέγχυση έχει το πλεονέκτημα της λιγότερο παρεμβατικής φύσης σε σύγκριση με την εξωσωματική γονιμοποίηση, με αποτέλεσμα να είναι οικονομικά πιο προσιτή. Παρόλα αυτά, όταν η γυναίκα είναι άνω των 40 ετών ή παρουσιάζει χαμηλό απόθεμα ωαρίων (χαμηλή AMH), οι θετικές εκβάσεις της IUI περιορίζονται αισθητά. Σε παρόμοιες περιπτώσεις, η εξωσωματική γονιμοποίηση αναδεικνύεται ως η προτιμώμενη τεχνική, δεδομένου ότι προσφέρει υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε αυτές τις ηλικίες [94].

2.12 Τεχνικές ανάκτησης σπέρματος

Δύο είναι οι αιτίες απουσίας του σπέρματος, η αποφρακτική αζωοσπερμία που αποτελεί την απόφραξη στην ανδρική αναπαραγωγική οδό και η μη αποφρακτική αζωοσπερμία, που είναι η ανύπαρκτη παραγωγή σπέρματος. Για τη συγκέντρωση του σπέρματος υπάρχουν τρεις εναλλακτικοί τρόποι η MESA (μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος του επιδιδυμίου), η PESA (διαδερμική αναρρόφηση σπέρματος του επιδιδυμίου) και η TESA (αναρρόφηση σπέρματος των όρχεων). Συχνά γίνεται λεπτή αναρρόφηση του επιδιδυμικού υγρού με βελόνα. Ταυτόχρονα, για τη μη αποφρακτική αζωοσπερμία, χρησιμοποιείται και η τεχνική TESE, που συμβάλλει στην εξαγωγή των σπερματοζωαρίων από τους όρχεις. Ο ουρολόγος αφαιρεί ιστό από τον όρχι, και στη συνέχεια, ο εμβρυολόγος διακρίνει το σπέρμα με το μικροσκόπιο. Αυτές είναι περιπτώσεις που χρειάζονται τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ICSI [52].

Το σπέρμα συλλέγεται για την εφαρμογή της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης (ICSI) από την επιδιδυμίδα ή από τον όρχι, ανάλογα με το είδος της αζωοσπερμίας. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη, δεν εμφανίζονται ικανοποιητικές αποδείξεις που να υποδεικνύουν κάποια τεχνική ανάκτησης σπέρματος για άνδρες με αζωοσπερμία που επιλέγουν την ICSI τεχνική. Γι' αυτό τον λόγο, θεωρούνται καλύτερες οι λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, ενώ κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή περισσότερων επιστημονικών ερευνών [55].

Επιπρόσθετα, η μικροχειρουργική επιδιδυμική αναρρόφηση σπέρματος (MESA) αφορά την επαναφορά του σπερματικού υγρού από επιλεγμένα επιδιδυμικά μέρη, με την βοήθεια οπτικής μεγέθυνσης υψηλής ισχύος χειρουργικού μικροσκοπίου. Τα σπερματοζωάρια αυτά επιλέγονται για τη χρησιμοποίηση της ICSI τεχνικής στην τεκνοποίηση. Το MESA αποτελεί μία πρότυπη μέθοδο ανάκτησης σπέρματος σε ασθενείς με αποφρακτική αζωοσπερμία, αφού εμφανίζει μεγάλη απόδοση καλού σπέρματος και μικρό ποσοστό επιπλοκών. Από την άλλη όμως διεξάγεται σε χειρουργείο, καθιστώντας αναγκαίες εξειδικευμένες ικανότητες και χρησιμοποιείται αποκλειστικά στην ICSI τεχνική [70].

Περαιτέρω, υπάρχουν αρκετές χειρουργικές μέθοδοι (PESA, MESA, TESA, TESE, micro-TESE) για την επαναφορά των σπερματοζωαρίων. Κατά τη διαδικασία αυτή, εφαρμόζονται κλινικές τεχνικές για τον καθαρισμό των επικίνδυνων ουσιών,

των κυτταρικών υπολειμμάτων καθώς και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, από το επιδιδυμικό υγρό ή από τον ιστό των όρχεων. Τα σπερματοζωάρια που αποκτηθήκαν με χειρουργικές παρεμβάσεις αξιοποιούνται είτε στην ICSI είτε στην κρυοσυντήρηση [54].

2.13 Φάρμακα Γονιμότητας και συμπληρώματα διατροφής

Στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), μπορεί να χρησιμοποιηθούν φάρμακα με σκοπό την αύξηση της ανάπτυξης των ωαρίων. Πρόκειται ουσιαστικά για φυσιολογικές ορμόνες του ανθρώπινου σώματος, αλλά χορηγούνται σε ελαφρώς αυξημένες δόσεις κατά τη διάρκεια της IVF. Πλέον, η χορήγηση αυτών των ορμονών προσαρμόζεται για κάθε γυναίκα, με αποτέλεσμα την μείωση των ξαφνικών επιπλοκών [99].

Η ενδομήτρια ένεση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης μπορεί να συμβάλει στην καλύτερευση των αποτελεσμάτων της IVF-εμβρυομεταφοράς [4]. Από την άλλη πλευρά, ο αγωνιστής ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRHa) χρησιμεύει για την απενεργοποίηση της υπόφυσης, περιορίζοντας έτσι τη λειτουργία των ωθηκών σε ασθενείς που επιλέγουν την IVF. Έπειτα, οι γοναδοτροπίνες που επίσης χρησιμοποιούνται σε ζητήματα γονιμότητας, διεγείρουν την ωορρηξία. Το GnRHa μπορεί να χορηγηθεί ημερησίως σε μικρότερη δόση ή σε μια μοναδική ένεση μεγαλύτερης δόσης [27].

Η συνεχής ωορρηξία και η υψηλή έκκριση γοναδοτροπίνης μπορεί να συμμετέχουν στην παρουσία νεοπλασίας των ωθηκών. Γι' αυτό το λόγο, τα φάρμακα γονιμότητας, που ενισχύουν την ποσότητα των γοναδοτροπινών στον ορό και το ενδεχόμενο των πολλαπλών ωορρηξιών, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρκίνο των ωθηκών. Παρόλα αυτά, ένα μεγάλο μέρος των ερευνητικών δεδομένων δείχνουν να αμφισβητούν τη συσχέτιση ανάμεσα στα φάρμακα γονιμότητας και στους όγκους των ωθηκών, ιδίως σε έντονο διηθητικό καρκίνο του επιθηλίου των ωθηκών [53]. Τέλος, στις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά την απόκτηση ωαρίων, συχνά χορηγείται νατριούχος δικλοφενάκη, ένα δυνατό αναλγητικό, χωρίς ωστόσο ικανοποιητικές καταγραφές για την αξιολόγηση της ασφάλειάς του [71].

Αν και έχει γίνει αναβάθμιση των κλινικών μεθόδων για τη διέγερση των ωοθηκών, οι θετικές εκβάσεις ανά κύκλο εγκυμοσύνης είναι σταθερά περίπου στο 25%. Άτομα που επιθυμούν να ενισχύσουν τις πιθανότητες τους μπορούν να αναζητήσουν εναλλακτικές επιλογές, όπως τα συμπληρώματα διατροφής. Ολοένα και περισσότερο φαίνεται ότι η διατροφή επηρεάζει σημαντικά τη γονιμότητα και τη μελλοντική υγεία των απογόνων. Αυτό έχει οδηγήσει στην εξέλιξη μιας συγκεκριμένης αγοράς για την κάλυψη της συγκεκριμένης ζήτησης [47].

Τέλος, μπορεί να εξεταστεί η χρήση συμπληρώματος οιστραδιόλης (E2) στη χορήγηση προγεστερόνης (P) κατά την ωχρινική φάση, σε άτομα με φτωχή ανταπόκριση που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερη καλύτερευση στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης [30].

2.14 Φορέας κύησης-Παρένθετη μητρότητα

Η παρένθετη μητρότητα είναι μια διαδικασία όπου μια γυναίκα, η παρένθετη μητέρα, μένει έγκυος προς όφελος ενός ζευγαριού, που αδυνατεί να συλλάβει. Στην παραδοσιακή παρένθετη μητρότητα, η γυναίκα κυοφορεί το βιολογικό παιδί της. Ωστόσο, ορισμένες φορές υπάρχουν γυναίκες που αντιμετωπίζουν δυσκολίες λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως η αποτυχία εμφύτευσης του εμβρύου στη μήτρα, οι συνεχείς αποβολές κλπ. Στη διαδικασία αυτή, το έμβρυο εμφυτεύεται με τεχνητή γονιμοποίηση, μέσω νωπού ή κατεψυγμένου σπέρματος, με IUI (σπερματέγχυση), IVF ή ICSI. Το σπέρμα προέρχεται είτε από τον άνδρα του ζευγαριού είτε από δότη σπέρματος. Στην περίπτωση της παρένθετης μητρότητας, η εγκυμοσύνη επιτυγχάνεται με εμβρυομεταφορά και έτσι η παρένθετη μητέρα συχνά δεν υποστηρίζεται ως η βιολογική [100].

Η παρένθετη μητρότητα θεωρείται βασική μέθοδος για μία ομάδα ασθενών που αντιμετωπίζουν σημαντικά προβλήματα. Παρ' όλα αυτά, δεν έχει διερευνηθεί ακόμη η επίδραση της διέγερσης των ωοθηκών της προοριζόμενης μητέρας (ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών - COH, τροποποιημένος φυσικός κύκλος - MNC και ωρίμανση *in vitro* - IVM) στην επαναφορά των ωαρίων. Η διαδικασία του τροποποιημένου φυσικού κύκλου φαίνεται να είναι ωφέλιμη σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς που επιλέγονται για παρένθετη μητρότητα εμφανίζουν αντενδείξεις για την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών [73]. Επιπλέον, η χρήση φορέα κύησης (GCs)

μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση των ζωντανών γεννήσεων για άτομα που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [14].

Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής σχετικά με την παρένθετη μητρότητα κύησης, έδειξε ότι οι κύκλοι κύησης φορέων κατέγραψαν περισσότερες θετικές εκβάσεις σε σύγκριση με τους κύκλους μη κύησης φορέα. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν αυξημένα δεδομένα πολλαπλών και πρόωρων τοκετών. Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να μειωθούν με τη χρήση λιγότερων εμβρύων, λαμβάνοντας υπόψη τα μεγαλύτερα επιτυχή αποτελέσματα μεταξύ των κύκλων κύησης [72].

Σε μία άλλη έρευνα αναλύθηκε η παρένθετη μητρότητα εξωσωματικής γονιμοποίησης σε περιπτώσεις σπάνιου συνυπάρχοντος συνδρόμου Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) και τριπλού X καρυότυπου [74]. Το αποτέλεσμα της έρευνας είναι ότι ο μη φυσιολογικός καρυότυπος, αν και όχι συχνά, μπορεί να εμφανίζεται με το σύνδρομο MRKH και ίσως να συνδέεται με μια ελλιπή απόκριση των ωοθηκών στις δοκιμασίες παρένθετης μητρότητας εξωσωματικής γονιμοποίησης [74].

Τέλος, όσον αφορά την εβραϊκή οπτική για την μητρική ταυτότητα σε περιπτώσεις παρένθετης μητρότητας εμφανίζονται διάφορα ηθικά και νομικά ζητήματα [75].

2.15 Μοντέλο πρόβλεψης εξωσωματικής γονιμοποίησης

Από τη πρώτη χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της υπογονιμότητας. Ωστόσο, αν και έχουν γίνει ενέργειες για την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων επιτυχίας για έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, παραμένει περίπλοκη η πρόβλεψη του. Αρχικά, τα μοντέλα αυτά αξιοποιούσαν διάφορα γνώριμα στατιστικά πρότυπα. Παρόλα αυτά, δεν εμφανίζονται ακόμη αρκετά στοιχεία που να συμφωνούν με την συχνή εφαρμογή τους. Την απάντηση θεωρείται ότι δίνει η εμφάνιση της τεχνητής νοημοσύνης, που είναι σημαντικός και καινοτόμος κλάδος της τεχνολογίας [102].

Τα τελευταία χρόνια, έχει διεξαχθεί εκτενής έρευνα σε ωοθηκικές δοκιμασίες και πιο συγκεκριμένα βιοχημικές και υπερηχογραφικές μελέτες, με στόχο την σωστή πρόβλεψη της εξωσωματικής γονιμοποίησης σχετικά με τον αριθμό των ωαρίων και

την επιτυχή τεκνοποίηση. Αυτή η διαδικασία αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή αξιολόγησης των γυναικείων αναπαραγωγικών δυνατοτήτων, γεγονός που μπορεί να συνδράμει ουσιαστικά στην αποτελεσματική “κατεύθυνση” ζευγαριών με προβλήματα υπογονιμότητας [101].

Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη σε Ασιατικό πληθυσμό και αφορούσε το προγνωστικό μοντέλο για την εξωσωματική γονιμοποίηση, προκύπτει ότι είναι συχνά απαραίτητη η δημιουργία ενός αποτελεσματικού μοντέλου πρόβλεψης, υπολογίζοντας και τις επιπρόσθετες παραμέτρους, όπως η ωθητική εφεδρεία, το κέντρο θεραπείας και τέλος η φυλετική επίδραση στην προβλεψιμότητα [35].

2.16 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD)

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD/ Preimplantation Genetic Diagnosis) είναι μια μέθοδος που επιτρέπει την αναγνώριση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή γενετικών παθήσεων στα κύτταρα ενός εμβρύου, πριν από την τοποθέτηση του στη μήτρα μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση [103].

Τον τελευταίο καιρό, η κυρίαρχη τεχνική για τον εντοπισμό χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν η FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). Σε αυτή την τεχνική, συγκεκριμένοι φθορίζοντες ανιχνευτές χρησιμεύουν για την αναγνώριση μη ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών αναδιατάξεων του ενός γονέα. Πρόσφατα, θεωρείται ωφέλιμη η τεχνική του συγκριτικού γονιδιώματος με μικροσυστοιχίες (CGH microarrays/Microarray-based Comparative Genomic Hybridization), γιατί μπορούν να ανιχνευθούν ανευπλοειδίες και των 24 χρωμοσωμάτων [103].

Σε συγκεκριμένο πείραμα, η αναλογία των αυτόματων αμβλώσεων μετά από την προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) συγκρίθηκε με την επιπλοκή της αποβολής για τις ίδιες τις ασθενείς. Η έκβαση της μελέτης ήταν ότι η PGD βοηθάει στην εγκυμοσύνη για γυναίκες με ιδιοπαθή επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης (RPL/ Recurrent Pregnancy Loss), ιδίως εκείνες με παραπάνω από δύο προγενέστερες αποβολές και ηλικία άνω των 35 ετών, ανεξάρτητα από την κατάσταση της γονιμότητας [76].

2.17 Τροποποιημένη έναντι συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης
Η εξωσωματική γονιμοποίηση τροποποιημένου κύκλου είναι ουσιαστικά μια παραλλαγή της εξωσωματικής γονιμοποίησης φυσικού κύκλου, όπου χρησιμοποιείται μια περιορισμένη δόση φαρμάκων για δύο έως τέσσερις ημέρες. Ο στόχος της θεραπείας είναι η διακοπή της ωοθυλακιορρηξίας με σκοπό τη διαφύλαξη της καλής ποιότητας των άλλων ωοθυλακίων. Επιπλέον, επιτυγχάνει τη δημιουργία τουλάχιστον ενός ωαρίου, κάτι που σε φυσικούς κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να μην είναι πάντα εφικτό. Το καλό με την εξωσωματική γονιμοποίηση τροποποιημένου φυσικού κύκλου, είναι η μεγαλύτερη πιθανότητα θετικής έκβασης σε σύγκριση με τον φυσικό κύκλο, ενώ παράλληλα διατηρεί πολλά από τα πλεονεκτήματά του. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η τροποποιημένη εξωσωματική γονιμοποίηση έχει υψηλότερο κόστος σε σχέση με την εξωσωματική του φυσικού κύκλου, καθώς είναι αναγκαία η καθημερινή παροχή ακριβών φαρμάκων [104].

Γενικότερα, επιστημονικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση σε φυσικό κύκλο (NC) ή τροποποιημένο φυσικό κύκλο (MNC) αποτελεί μια ωφέλιμη επιλογή περιορισμένης επικινδυνότητας και κόστους στην τυπική διεγερμένη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η μέθοδος αυτή αξιοποιεί το υπάρχον κυρίαρχο ωοθυλάκιο στον κάθε κύκλο [24].

Για τα άτομα σε μεγαλύτερη ηλικία με πτωχή ανταπόκριση στη Μπολόνια, η τροποποιημένη εξωσωματική γονιμοποίηση φυσικού κύκλου (MNC-IVF), αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση και θεωρείται γόνιμη επιλογή για την συγκεκριμένη απαιτητική κατηγορία γυναικών [3].

Εν κατακλείδι, το πρωτόκολλο τροποποιημένου φυσικού κύκλου (MNC) θεωρείται μία καλή επιλογή και για την πραγματοποίηση σύλληψης για μητέρες που σχεδιάζουν να χρησιμοποιήσουν παρένθετη μητρότητα και παρουσιάζουν αντενδείξεις στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COH) [73].

2.18 Κρυσυντήρηση ωαρίων

Η κρυσυντήρηση ανθρώπινων εμβρύων έχει καταστεί μια συνήθης διαδικασία για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Δεν υπάρχει συμφωνία για κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο και ως εκ τούτου παρουσιάζονται σημαντικές ανομοιοότητες μεταξύ των

κέντρων ως προς την ημέρα κρυοσυντήρησης εμβρύων, τη τεχνική κατάψυξης, κ.ά. Σήμερα, η τεχνική αυτή έχει συνδράμει ενεργά στην αύξηση της θετικής έκβασης στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Παρατηρείται ότι η αποτελεσματικότητα της κατεψυγμένης εμβρυομεταφοράς μπορεί να φθάσει την αποτελεσματικότητα της μεταφοράς φρέσκου εμβρύου. Αυτό ενισχύει τις ονομαζόμενες στρατηγικές παγώματος όλων, στην εξωσωματική γονιμοποίηση, όπου όλα τα έμβρυα καταψύχονται, χωρίς να γίνεται εκ νέου μεταφορά [79].

Σύμφωνα με βιβλιογραφική έρευνα, δεν καταγράφονται αρκετά δεδομένα για την πρόγνωση των επιτυχών γεννήσεων μετά από κρυοσυντήρηση ωαρίων (OC/Oocyte Cryopreservation) [77]. Τα ελλιπή στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι επιτυχείς γεννήσεις είναι περισσότερες για γυναίκες που οδηγούνται σε κρυοσυντήρηση ωαρίων στις μικρότερες σε σύγκριση με τις μεγαλύτερες ηλικίες. Οι διαφορές της τεκνοποίησης ανά μεταφορά κρυοσυντηρημένων έναντι νωπών ωοκυττάρων δότη, δεν είναι μετρήσιμες, χωρίς όμως να στοιχειοθετούνται αρκετές αποδείξεις. Τα αποτελέσματα των γεννήσεων είναι σχετικά όμοια ανάμεσα στα κρυοσυντηρημένα και στα νωπά ωάρια. Είναι όμως αναγκαία η διεξαγωγή περαιτέρω επιστημονικών ερευνών [77].

Μία άλλη έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά (FET/Frozen Embryo Transfer) οδηγεί σε μικρότερους κινδύνους για προδρομικό πλακούντα, αποκόλληση πλακούντα, ελλιποβαρές νεογνό, ξαφνικό τοκετό, περιγεννητική θνησιμότητα και άλλα, σε σύγκριση με τη νέα νωπή εμβρυομεταφορά (ET/fresh Embryo Transfer) [78]. Κάποιες από τις διαφορές αφορούν την επιπλοκή της υπέρτασης που επιφέρει η εγκυμοσύνη και την αυξημένη ηλικία κύησης και αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Παρόλο που η κρυοτεχνολογία έχει προχωρήσει, είναι απαραίτητες μεμονωμένες επιλογές για την ισορροπία μεταξύ των FET και ET [78].

Σε άνδρες με αζωοσπερμία λόγω σπερματογενετικής δυσλειτουργίας, δεν είναι εμφανής η διαφορά ανάμεσα στο φρέσκο και στο κρυοσυντηρημένο-αποψυγμένο σπέρμα, που αφορά στα αποτελέσματα γονιμοποίησης για άτομα που υποβάλλονται σε ICSI [50]. Μία άλλη ανασκόπηση θεωρεί ότι το r-ICSI μαζί με την κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά μπορεί να νικήσει σημαντικό ποσοστό των προβλημάτων που αφορούν στη νέα μεταφορά μετά από όψιμο r-ICSI [1].

Τα αποτελέσματα μελέτης υποδεικνύουν ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση καλυτερεύει με την κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά σε σχέση με τη μεταφορά φρέσκου εμβρύου. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη βελτίωση του συγχρονισμού ανάμεσα στο έμβρυο και στο ενδομήτριο, που είναι εφικτή με τους κύκλους προετοιμασίας του ενδομητρίου [28].

Γενικότερα, όσον αφορά τις καρκινοπαθείς γυναίκες η εξωσωματική γονιμοποίηση και η κρυοσυντήρηση εμβρύου αποτελούν ίσως τις μοναδικές εφαρμόσιμες τεχνικές για τη διατήρηση της γονιμότητας. Οι τελευταίες αναβαθμίσεις στην υαλοποίηση των ωαρίων έχουν βελτιώσει την κρυοσυντήρησή τους, αναδεικνύοντας την κρυοσυντήρηση ως επιτυχή προσέγγιση, ιδίως για άτομα χωρίς άρρενα σύντροφο [32].

2.19 Μονήρης έναντι δίδυμης κύησης

Γενικά, η μονήρης εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζει χαμηλότερα αποτελέσματα επιτυχίας σε σύγκριση με τις δίδυμες IVF, με συγκεκριμένες παρεκκλίσεις στη διάρκεια του χρόνου. Ενώ έχει εξακριβωθεί ότι οι εκλεκτικές μεταφορές ενός εμβρύου (eSET) παρουσιάζουν μειωμένα ποσοστά τεκνοποίησης, ωστόσο αυτές επιλέγονται όλο και πιο συχνά. Το eSET, αν και αμφισβητείται, ελαττώνει τις δίδυμες κύσεις, καθώς αυτές θεωρούνται ότι ενισχύουν τις επιπλοκές σε σχέση με τις μονήρεις. Γενικότερα, το eSET, έχει μειωμένες θετικές εκβάσεις στην εξωσωματική γονιμοποίηση και γι' αυτό, δεν προτείνεται, παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου το ζευγάρι δεν επιδιώκει την απόκτηση διδύμων ή παρουσιάζει ιατρικές αντενδείξεις για τη σύλληψη τους [19].

Σε κύκλους δότη-λήπτη ωαρίων, θεωρείται ότι όταν ο δότης εμφανίζει ευνοϊκή πρόγνωση και διατίθενται έμβρυα υψηλής ποιότητας, θα πρέπει να προτιμάται η μονήρης μεταφορά εμβρύου (eSET) [80]. Για την σωστή χρήση του eSET, είναι απαραίτητη η διδασκαλία σε ασθενείς και ιατρούς για τις επιπλοκές της δίδυμης κύησης. Όταν λαμβάνονται υπόψη οι υγειονομικές και κοινωνικές δαπάνες, η επιτυχής έκβαση μετά από eSET έχει αρκετά χαμηλότερο κόστος από τη διπλή εμβρυομεταφορά (DET/Double Embryo Transfer), ιδιαίτερα σε άτομα με καλή πρόγνωση. Συμπερασματικά, σχετικά με το θέμα κόστους-αποτελεσματικότητας, το eSET θεωρείται ωφέλιμη επιλογή για ασθενείς με θετικά προγνωστικά στοιχεία [80].

Δεδομένου ότι οι αισθητά περισσότερες μητρικές και νεογνικές επιπλοκές που συνδέονται με τη δίδυμη εγκυμοσύνη αποτελούν το βασικό παράγοντα υπέρ του eSET, μια σουηδική μελέτη υποδεικνύει ότι το eSET δεν είναι ούτε φιλική ούτε οικονομικά συμφέρουσα προσέγγιση για την εξωσωματική γονιμοποίηση, παρά μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς διαφωνούν για δίδυμα ή παρουσιάζουν ιατρικές αντενδείξεις [26]. Η επιθυμία επιπρόσθετης κύησης με σκοπό την απόκτηση δύο παιδιών, μαζί με την αβέβαιη επίτευξη δεύτερης μονήρους εγκυμοσύνης, επιφέρει βραδύτητα στη θεραπεία, μεγαλύτερη προσπάθεια και υψηλότερες δαπάνες, καθιστώντας έτσι το eSET ως μη εφικτή διαδικασία ρουτίνας [26].

2.20 Κριτήρια Bologna

Στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ο όρος "πτωχή ανταπόκριση" παραπέμπει στην περίπτωση όπου οι ωοθήκες μιας γυναίκας αντιδρούν ανεπαρκώς στα φάρμακα (φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες) που δίνονται για τη διέγερση των ωοθηκών, με στόχο την πολύπλευρη εξέλιξη των ωοθυλακίων. Η ελλιπής αυτή ανταπόκριση πηγάζει συνήθως από την ελάττωση των ωοθηκικών εφεδρειών. Είναι σημαντικό όμως να σημειωθεί, ότι άτομα με πτωχή ανταπόκριση δεν αντιμετωπίζουν απαραίτητα υπογονιμότητα, εκτός αν υπάρχει σχετικό αίτιο [83].

Η χαρακτηριστική πτωχή ανταπόκριση στη διέγερση των ωοθηκών αποτελεί μία περίπλοκη υπόθεση για τη σύγχρονη αναπαραγωγική ιατρική. Μια γυναίκα χαρακτηρίζεται από πτωχή ανταπόκριση όταν η αντίδρασή της στη διέγερση των ωοθηκών κατά τη διάρκεια ενός κύκλου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν είναι σύμφωνη με τις προσδοκίες [105]. Η εμφάνιση αυτού του φαινομένου βρίσκεται συνήθως στο 10% με 24% των ζευγαριών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, ενώ στο γενικότερο σύνολο μπορεί να αγγίξει το 10% των γυναικών κάτω των 40 ετών [105].

Το 2011 λοιπόν, στη Μπολόνια της Ιταλίας, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας, διοργάνωσε ένα συνέδριο με σκοπό τον καθορισμό της πτωχής ανταπόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών για γυναίκες που υπόκεινται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Καθόρισε ότι για να καταταχθεί ένα άτομο στα κριτήρια της Μπολόνια, πρέπει να πληροί τουλάχιστον δύο από τα εξής τρία κριτήρια: α) αυξημένη ηλικία (≥ 40) ή κάποιο άλλο αίτιο για πτωχές ωοθηκικές

εφεδρείες, β) πρότερη πτωχή ανταπόκριση με ≤ 3 ώρια μετά από καθιερωμένο πρωτόκολλο διέγερσης και γ) αλλοιωμένες ωθητικές εφεδρείες [2]. Τέλος, όσον αφορά την αντιμετώπιση, η ανάλυση της διεθνούς βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μέχρι στιγμής δεν φαίνεται να υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο διέγερσης [2].

2.21 Αυτοαντισώματα

Οι αυτοάνοσες διαταραχές προέρχονται από τη μη φυσιολογική παραγωγή αντισωμάτων που εναντιώνονται στα υπάρχοντα όργανα και στους ιστούς, όπως ο πλακούντας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την συμμετοχή των αντισωμάτων αυτών στις πρόωρες αποβολές ή στην υπογονιμότητα. Αν και η ύπαρξη αλλοιωμένων αντισωμάτων πιθανόν να μην επιφέρει αρνητικές συνέπειες, είναι σημαντικό για μία γυναίκα να επιβεβαιώσει ότι είναι καθόλα υγιής [107].

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, αναφέρεται η ύπαρξη των αυτοαντισωμάτων στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Παρόλα αυτά, οι διεξαγόμενες έρευνες δεν είναι αρκετές και κατατοπιστικές. Σύμφωνα με αναζήτηση που έλαβε χώρα, συγκεντρώθηκαν πέντε ομάδες αποτελεσμάτων και πιο συγκεκριμένα αυτοαντισώματα του θυρεοειδή, αντισώματα κατά των φωσφολιπιδίων, αντιπυρηνικά αντισώματα, αυτοαντισώματα που επιδρούν στο αναπαραγωγικό σύστημα και αυτοαντισώματα σχετικά με την κοιλιοκάκη. Είναι δυνατόν να εννοηθεί ότι σημαντικό ποσοστό των αυτοαντισωμάτων επηρεάζει στατιστικά τις αναλογίες των αποβολών και οι επιτυχείς εκβάσεις των γεννήσεων εξαρτώνται από το είδος των αυτοαντισωμάτων [8].

Τέλος, παρόλο που η ύπαρξη αντισπερματικών αντισωμάτων αποτελεί αναγνωρίσιμο παράγοντα υπογονιμότητας, ο τρόπος λειτουργίας τους δεν έχει εξακριβωθεί. Αυτά τα αντισώματα συνδράμουν στη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων μεταξύ τους, δυσκολεύοντας έτσι την κινητικότητά τους, την ανάμιξή τους με την τραχηλική βλέννα και την πρόσφυσή τους στη διαφανή ζώνη του ωαρίου, επιφέροντας αστοχία στη γονιμοποίηση. Συχνά δημιουργούνται ύστερα από φλεγμονές, τραυματισμούς ή χειρουργικές παρεμβάσεις και ο εντοπισμός τους πραγματοποιείται στο σπερματικό υγρό ή στον ορό του αίματος [106].

2.22 Μορφοκινητική

Η επώαση των εμβρύων με την χρήση της τεχνολογίας time-lapse, αποτελεί την πιο πρόσφατη καινοτομία στον χώρο της εξωσωματικής γονιμοποίησης, δίνοντας στους εμβρυολόγους τη δυνατότητα να ελέγχουν εκτενέστερα την ανάπτυξη τους μέσω παρακολούθησης και φωτογράφισης [108]. Έτσι, οι ειδικοί αποκτούν χιλιάδες ανάτυπα των εμβρύων σε χρονικό διάστημα ενός εικοσιτετράωρου. Ο κύριος στόχος της συγκεκριμένης τεχνικής είναι η ανίχνευση των εμβρύων που πληρούν τις προϋποθέσεις για αποτελεσματική εμφύτευση και τεκνοποίηση, με τη στήριξη της μορφοκινητικής [108].

Πιο συγκεκριμένα, η τεχνολογία time-lapse αποτελεί πρόσφατη εναλλακτική στον τομέα της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), διευκολύνοντας τον εμβρυολόγο στον εντοπισμό ακεραίων και ποσοτικών δεικτών που αφορούν τη βιωσιμότητα και τη σωστή εμφύτευση του εμβρύου. Η μορφοκινητική των εμβρύων συχνά λειτουργεί ως πρόσθετη επιλογή στην παραδοσιακή μορφολογική αξιολόγηση, επιτρέποντας τον πιο λεπτομερή και αναλυτικό έλεγχο των εμβρύων, συμβάλλοντας στην ποιότητα της εξωσωματικής γονιμοποίησης [22].

Εν κατακλείδι, παρότι η τυπική μορφολογική αξιολόγηση θεωρείται η καλύτερη μέθοδος στην αξιολόγηση του εμβρύου, ωστόσο η μορφοκινητική μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά, διότι κατευθύνει σε αποτελεσματικότερη επιλογή του εμβρύου, με δυνητικό όφελος την ελάττωση του αριθμού των μεταφορών και την ταυτόχρονη βελτίωση της κλινικής έκβασης [22].

2.23 Ορμόνες

Η θεραπεία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) συνήθως χρησιμοποιεί την εξωγενή ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) για την ωρίμανση του ωοθυλακίου, ενώ η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) χρησιμεύει για την ωρίμανση των ωαρίων. Ωστόσο, η χρήση της hCG μπορεί να συνδέεται με το "σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών" (OHSS), έναν ιατρογενή κίνδυνο, δυνητικά σοβαρό και θανατηφόρο, σε κατά τα άλλα υγιείς γυναίκες. Για τον λόγο αυτό, οι GnRH αγωνιστές (GnRHAs/ GnRH agonists) υιοθετούνται σαν πλέον ασφαλής εναλλακτική στην τελική ωρίμανση των ωαρίων [12]. Περαιτέρω, το νευροπεπτίδιο κισπεπτίνη, που αποτελεί υποθαλαμικό ρυθμιστή σχετιζόμενο με την έκκριση της GnRH, έχει εξεταστεί ως καινούρια μέθοδος

στην πρόκληση ωρίμανσης των ωαρίων. Η επιλογή του ορμονικού ερεθίσματος στην ωρίμανση των ωαρίων επηρεάζει σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα με IVF [12].

Στην κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση με ελεγχόμενη υπερδιέγερση ωοθηκών (COH), η δημιουργία πολλαπλών ωοθυλακίων προκαλείται με τη συνδρομή των γοναδοτροπινών, συνήθως με τη συμμετοχή ενός αγωνιστή ή ανταγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) [24]. Ο αγωνιστής της GnRH (GnRHa) συμβάλει στην απορρύθμιση της υπόφυσης και συνεπώς στην απενεργοποίηση των ωοθηκών, σε άτομα τα οποία υπόκεινται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) [213,215]. Ωστόσο, η GnRHa εμφανίζει μεγαλύτερες απαιτήσεις με μεγαλύτερη διάρκεια, μεγαλώνοντας όμως τις δαπάνες που απαιτούνται για την εξωσωματική γονιμοποίηση [27].

Επιπλέον, η συνδυαστική θεραπεία με αυξητική ορμόνη επιδιόρθωσε την προωορρηξική προς τα κάτω ρύθμιση της πυκνότητας του υποδοχέα FSH (FSHR/FSH Receptor), της μορφογενετικής ορμόνης των οστών υποδοχέα (BMP1B/Bone Morphogenetic Hormone Receptor) και του υποδοχέα LH (LHR/Luteinizing Hormone Receptor) των μεγαλύτερων ωοθυλακίων. Αυτό ενδέχεται να αναβαθμίσει την ωρίμανση της ωχρινοποίησης σε μεγαλύτερα ηλικιακά άτομα με χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία. Γενικότερα, παρατηρήθηκε αύξηση στη γονιμότητα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυξητική ορμόνη (GH/Growth Hormone) [9].

Από την άλλη, ο καθορισμός των τιμών αναφοράς της ορμόνης anti-müllerian (AMH) σε άτομα που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση δίνει την δυνατότητα στους γιατρούς να εστιάσουν αποκλειστικά στα επίπεδα AMH στο πλάσμα των υποψήφιων ατόμων, επιτρέποντας να ελέγξουν εάν η ανταπόκριση των ωοθηκών λειτουργεί σωστά. Έτσι, οι ειδικοί μπορούν να εφαρμόσουν μία εξατομικευμένη θεραπεία για τον εκάστοτε ασθενή [16]. Παρότι η AMH δυνητικά χρησιμεύει για την πρόβλεψη της αντίδρασης των ωοθηκών, παρουσιάζει ελλιπή χρησιμότητα στις επιτυχείς γεννήσεις, με μοναδική βοηθητική παράμετρο την ηλικία [25].

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της προσθήκης συμπληρώματος οιστραδιόλης (E2) στην προγεστερόνη (P) με σκοπό την επίτευξη καλύτερης εγκυμοσύνης σε άτομα που εμφανίζουν φτωχή ανταπόκριση κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα,

προέκυψε ότι η ενίσχυση της οιστραδιόλης (E2) στην προγεστερόνη (P) δεν είχε κάποια ουσιαστική επίδραση [30].

Τέλος, για ασθενείς που παρουσιάζουν αντενδείξεις στην πρόσληψη ορμονών, ενδείκνυται το IVM , καθώς και για εκείνους που είναι επιρρεπείς στο σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών [69].

2.24 Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS)

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) θεωρείται πιθανή επικίνδυνη κατάσταση που εμφανίζεται στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Αναλυτικότερα, πρόκειται για αιφνίδια έντονη ανταπόκριση των ωοθηκών στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την επικείμενη διέγερση τους, ιδιαίτερα στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Σε περίπτωση επιτυχούς τεκνοποίησης, το OHSS μπορεί να εξελιχθεί σε μία δύσκολη για τον οργανισμό περίπτωση με επώδυνες επιπτώσεις. Ανάλογα με τη διαβάθμιση, το σύνδρομο αυτό χωρίζεται σε ήπιο, μέτριο και σοβαρό. Η πλειοψηφία των γυναικών με ήπιο ή μέτριο OHSS παρουσιάζουν συμπτώματα όπως οίδημα, ελαφρύ πόνο στην κοιλιά, προσθήκη βάρους, ναυτία και έμετο, ενώ οι γυναίκες με σοβαρό OHSS, αν και σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα όπως μαζική συγκέντρωση υγρού στον κοιλιακό χώρο, προβλήματα στην αναπνοή κ.ά. . Η αναγνώριση των παραγόντων που συμβάλλουν στην έκλυση του συγκεκριμένου συνδρόμου, βοηθάει τους ειδικούς να εμποδίσουν ή να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά αυτή την επιπλοκή [109].

Σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, συχνά χορηγούνται παραπάνω δόσεις γοναδοτροπινών για το χειρισμό της υπερδιέγερσης των ωοθηκών (COH), επιφέροντας έτσι έντονα αυξημένη ωοθηκική απόκριση. Αυτή χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία αυξημένου συγκροτήματος ωοθυλακίων διαφορετικής ποιότητας, από την επαναφορά των ανώριμων ωαρίων και τέλος από τον έντονο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) [10]. Επιπλέον, το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, κατάσταση επικίνδυνη για τη ζωή, προκαλείται και από τη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) [12].

Η τεχνική της in vitro ωρίμανσης (IVM) παρουσιάζει ως βασικό πλεονέκτημα την ελάττωση της διέγερσης από τις γοναδοτροπίνες, απαλείφοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) σε άτομα

υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με πολυκυστικές ωοθήκες (PCO) και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) [11].

2.25 Ψυχολογικές, συναισθηματικές και οικονομικές επιπτώσεις

Η αρνητική έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης θεωρείται πραγματική καταστροφή για πολλά ζευγάρια, πηγάζοντας από διάφορους παράγοντες, οι οποίοι συχνά δεν λαμβάνονται επαρκώς υπόψη κατά την διάρκεια της θεραπείας. Αυτό συμβαίνει διότι αρκετοί από αυτούς μπορεί να μην συνδέονται άμεσα με την γονιμότητα, όπως είναι ο τρόπος ζωής [29], που συσχετίζεται και με την εκδήλωση νεοπλασιών, όπως για παράδειγμα ο καρκίνος του πνεύμονα και η ποιότητα ζωής στους συγκεκριμένους πάσχοντες [81]. Περαιτέρω, σε υποτροπιάζουσες αποτυχίες της εξωσωματικής γονιμοποίησης ενοχοποιούνται αίτια όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η ανατομική κατασκευή της μήτρας, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI/ Body Mass Index), οι διάφορες δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς αδένου, ανοσοολογικοί παράγοντες, η κληρονομική και η επίκτητη θρομβοφιλία και τέλος η τεχνική της εμβρυομεταφοράς που χρησιμοποιήθηκε [29].

Όσο και αν έχει προχωρήσει η επιστήμη, δεν υπάρχει διασφάλιση σε ένα ζευγάρι ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση θα ολοκληρωθεί επιτυχώς, καθώς δεν υφίσταται βοηθητική φαρμακευτική ενίσχυση, για την αποτελεσματική τοποθέτηση του ζυγωτού κυττάρου. Με τον τρόπο αυτό, εμφανίζονται ζευγάρια που θα υποχρεωθούν σε τεχνικές εμφύτευσης παραπάνω από μια φορά προκειμένου να αποκτήσουν παιδί, ενώ άλλα ζευγάρια δεν θα το καταφέρουν καθόλου [110]. Από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να παρατηρηθούν παρενέργειες, όπως η υπερδιέγερση των ωοθηκών, που θα τερματίσει πρόωρα έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, ή η πολύδυμη κύηση [110].

Από την άλλη μεριά, υπάρχουν άτομα που έχουν καταφέρει επιτυχώς να αποκτήσουν υγιή απόγονο με την εξωσωματική γονιμοποίηση, χωρίς όμως τελικά να γνωρίζουν πως θα χρησιμοποιήσουν τα περισσευούμενα κατεψυγμένα σπερματοζωάρια ή ζυγωτά κύτταρα, δηλαδή είτε να τα δωρίσουν είτε να τα αχρηστεύσουν. Οπότε αναδύονται ηθικά και θρησκευτικά ζητήματα, που είναι

απαραίτητο να ελεγχθούν και να ληφθούν υπόψιν από ένα ζευγάρι, το οποίο πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης [110].

Παρά την ελάττωση του κόστους της εξωσωματικής γονιμοποίησης, αυτή δυστυχώς παραμένει μια οικονομικά απαιτητική μέθοδος, την οποία το δημόσιο σύστημα υγείας δεν είναι σε θέση να καλύψει σε όλα τα αναγκαία φάρμακα, καθιστώντας με τον τρόπο αυτό τη συμμετοχή των ενδιαφερομένων να κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα. Συχνά προτείνεται η εναλλακτική του δημόσιου νοσοκομείου, χωρίς όμως να εκλείπουν και από εκεί οι δαπάνες [110]. Για τον λόγο αυτό, θεωρείται ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε απόλυτη ένδειξη με ενδελεχή μελέτη της επικείμενης ωφέλειας αλλά και των οικονομικών κριτηρίων [5]. Γενικότερα, τα οικονομικά ζητήματα μπορεί να προβληματίσουν ένα ζευγάρι, το οποίο θα πρέπει να καλύψει από μόνο του σημαντικό κόστος για την διεκπεραίωση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, με αβέβαιη έκβαση [111].

Επιπλέον, ανεξάρτητα από το τελικό αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, δεν θα πρέπει να παραβλέπονται και οι ψυχολογικές παράμετροι τις οποίες πολλές φορές τα συμμετέχοντα ζευγάρια καλούνται να αντιμετωπίσουν. Έρευνες αναφέρουν ότι τα ποσοστά άγχους καταγράφονται υψηλότερα στα στάδια της εμβρυομεταφοράς και του αρχικού αιματολογικού ελέγχου χοριακής [110]. Σύμφωνα με τις προαναφερόμενες μελέτες, το ζεύγος που υποβάλλεται στην διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, εμφανίζει διαφορετικές διαβαθμίσεις άγχους από εκείνες που καταγράφονται στα ζεύγη που τεκνοποιούν φυσιολογικά [110].

Άτομα που επιλέγουν την Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF), συχνά βιώνουν αρνητικά συναισθήματα όπως είναι η έντονη στενοχώρια, η απαισιοδοξία και το άγχος εξαιτίας της υπογονιμότητας. Παρόλα αυτά αρέσκονται στην ιδέα της τεχνολογίας, ως μίας καινοτόμου εναλλακτικής. Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση ωστόσο, αντιπροσωπεύει ίσως και την πιο αγχωτική θεραπεία συγκριτικά με τις υπόλοιπες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με κύρια πηγή πίεσης τον χρόνο, επηρεάζοντας αρνητικά τις γενικότερες ανθρώπινες σχέσεις, όπως τις οικογενειακές, τις επαγγελματικές και τις κοινωνικές σχέσεις. Προς τούτο, απαιτούνται γενικότερα, μεγάλα χρονικά διαστήματα αναμονής και υπομονής κατά τη διάρκεια της θεραπείας [111].

Σημειώνεται ωστόσο ότι, παρά τις συναισθηματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις της στειρότητας και της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η πλειοψηφία των ατόμων εμφανίζει ικανοποιητικά συναισθηματικά επίπεδα, χωρίς μετέπειτα διαπροσωπικές και ατομικές αρνητικές συνέπειες [111].

2.26 Η εξέλιξη και οι προσφορές της εξωσωματικής γονιμοποίησης
Όπως ήδη έχει προαναφερθεί στο Γενικό Μέρος (σελίδα 12), “Η αποτυχία γονιμοποίησης αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα με κύριο αίτιο την ηλικία. Η υπογονιμότητα επηρεάζει το 15% έως 20% των ατόμων, που προσπαθούν να τεκνοποιήσουν. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με την εξωσωματική γονιμοποίηση να θεωρείται ως η πρωταρχική μέθοδος [10]. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι ουσιαστικά μία διαδικασία γονιμοποίησης ωαρίων εκτός σώματος, δηλαδή στο εργαστήριο [84]. Για να πραγματοποιηθεί θα πρέπει αρχικά να γίνει έλεγχος της γονιμότητας των ενδιαφερομένων, ώστε να αναζητηθεί η αιτία της υπογονιμότητας. Κατά την διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης καταναλώνονται συγκεκριμένα φάρμακα με σκοπό τη διέγερση των ωοθηκών για την παραγωγή πολλών ωαρίων, ενώ παράλληλα προγραμματίζονται η ωοληψία και η λήψη σπέρματος. Έπειτα, το υλικό μεταφέρεται και τοποθετείται, υπό την μορφή γονιμοποιημένου ωαρίου, στη μήτρα της γυναίκας, εντός δύο ή τριών ημερών από την ωοληψία. Δώδεκα ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά η γυναίκα θα πρέπει να κάνει τις απαραίτητες εξετάσεις με σκοπό να εξακριβώσει την ύπαρξη ή μη εγκυμοσύνης [82]. Η πρώτη επιτυχής γέννηση, πραγματοποιήθηκε το 1978 και από τότε εκατομμύρια παιδιά έχουν συλληφθεί και γεννηθεί με την τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης [2]”.

Στην μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης, υπάρχουν δύο βασικοί τρόποι για την μεταφορά του εμβρύου: α) η μεταφορά φρέσκου εμβρύου και β) η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου [28]. Επιπροσθέτως, η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) χρησιμοποιείται συνήθως είτε για μονήρη είτε για δίδυμη κύηση [80].

Έχουν περάσει σχεδόν 35 χρόνια από την αρχική προσπάθεια τεχνητής γονιμοποίησης επί εδάφους φυσικού καταμήνιου κύκλου, με την καθοριστική ερευνητική συμβολή δυο επιστημόνων που μετέτρεψαν την εξωσωματική

γονιμοποίηση σε διεθνές εργαλείο για την επίτευξη τεκνοποίησης, σε σημαντικό ποσοστό ατόμων με θέματα γονιμότητας. Στα αρχικά στάδια της, η τεχνητή γονιμοποίηση συνάντησε αρκετά εμπόδια και έτσι οι θετικές εκβάσεις ήταν λίγες. Με τον καιρό όμως, διάφοροι επιστήμονες συνεργάζονταν για ένα καθολικό σκοπό, την υγιή τεκνοποίηση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία σημαντικού γνωστικού υλικού τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο. Επίσης, είναι γνωστό, ότι οι χρησιμοποιούμενες υποστηρικτικές μέθοδοι για την επιτυχή διεκπεραίωση της εξωσωματικής γονιμοποίησης (τεχνικές αποστείρωσης, χρησιμοποιούμενα αναλώσιμα κλπ.), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των εμβρύων. Αν και υπάρχει ποικιλία μέσων καλλιέργειας εμβρύων, ωστόσο η βιωσιμότητα τους ποικίλλει, ενώ είναι πλέον αποδεκτό για τους ιατρικούς συλλόγους ότι τα έμβρυα που βρίσκονται στο επίπεδο της βλαστοκύστης παρουσιάζουν ισχυρό δυναμικό εμφύτευσης με μικρότερο ποσοστό χρωμοσωμικών αλλοιώσεων [112].

Ωστόσο, υπάρχουν παράμετροι που δεν αλλάζουν με τα χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, η γυναικεία ηλικία είναι σταθερά η κυριότερη προγνωστική μεταβλητή για εκείνους που υποβάλλονται σε τεχνητή γονιμοποίηση, ενώ δεν εμφανίζουν όλα τα έμβρυα την ίδια τύχη σωστής και αποτελεσματικής εμφύτευσης. Γενικότερα, η μοριακή σύνδεση ανάμεσα στην μητέρα και στο έμβρυο, μετά την εμβρυομεταφορά θεωρείται ακόμα άγνωστη και αδιευκρίνιστη [112].

Η εξωσωματική γονιμοποίηση αναδύεται ίσως η μοναδική τεχνική, που δυνητικά ξεπερνάει ισχυρές δυσκολίες, διευκολύνοντας έτσι την τεκνοποίηση. Στη σύγχρονη εποχή, η εξωσωματική γονιμοποίηση, αποτελεί το ασφαλέστερο ιατρικό μέσο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αφού αξιοποιεί την ελάχιστη δυνατή δόση φαρμάκων, ενώ έχει αποδειχθεί ανώτερη σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με τις μικρότερου βαθμού επεμβατικές μεθόδους, όπως είναι η σπερματέγχυση. Γυναίκες που επιλέγουν να κυοφορήσουν χρησιμοποιώντας υλικό από δότη, ή ομόφυλα άτομα που επίσης επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν υλικό από δότη, καταφεύγουν εν τέλει στην εξωσωματική γονιμοποίηση με στόχο τη δυναμική της υγείους εμφύτευσης ενός υγείους ζυγωτού κυττάρου. Γενικότερα, η τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης αποτελεί συχνά την τρίτη επιλογή ενός ζευγαριού χωρίς ταυτοποιημένο παράγοντα υπογονιμότητας. Εν κατακλείδι, η εξωσωματική γονιμοποίηση καταπολεμά αποτελεσματικά ζητήματα όπως είναι οι μη λειτουργικές

σάλπιγγες, η ηλικία των γυναικών συνήθως μετά τα 38 έτη, η ανδρική υπογονιμότητα, η ανεξήγητη υπογονιμότητα, η γέννηση παιδιών απαλλαγμένων από γενετικές νόσους, η ενδομητρίωση κ.ά., καθιστώντας πραγματικότητα την τεράστια επιθυμία των ζευγαριών για την απόκτηση απογόνου, υπερβαίνοντας την δυσμενή κατάσταση της υπογονιμότητας με έναν αντικειμενικά ασφαλή και αποδεκτό τρόπο τεκνοποίησης [113].

Το σημαντικότερο από όλα είναι ότι με την εξωσωματική γονιμοποίηση, χιλιάδες ζευγάρια έχουν πλέον την ευκαιρία να βιώσουν τη γονιμότητα, να φέρουν στον κόσμο και τελικά να αναθρέψουν υγιή παιδιά [112].

3. Βιβλιογραφία

- (1) Paffoni A, Reschini M, Pisaturo V, Guarneri C, Palini S, Viganò P. Should rescue ICSI be re-evaluated considering the deferred transfer of cryopreserved embryos in in-vitro fertilization cycles? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):121.
- (2) Beilby KH, Kneebone E, Roseboom TJ, van Marrewijk IM, Thompson JG, Norman RJ, Robker RL, Mol BWJ, Wang R. Offspring physiology following the use of IVM, IVF and ICSI: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Hum Reprod Update*. 2023;29(3):272-290.
- (3) Drakopoulos P, Romito A, Errázuriz J, Santos-Ribeiro S, Popovic-Todorovic B, Racca A, Tournaye H, De Vos M, Blockeel C. Modified natural cycle IVF versus conventional stimulation in advanced-age Bologna poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(4):698-703.
- (4) Gao M, Jiang X, Li B, Li L, Duan M, Zhang X, Tian J, Qi K. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer can improve in vitro fertilization-embryo transfer outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2019;112(1):89-97.
- (5) van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, Bhattacharya S, van der Veen F, Eijkemans MJ, McLernon DJ. IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? *Hum Reprod*. 2019;34(7):1249-1259.
- (6) Goldman RH, Farland LV, Thomas AM, Zera CA, Ginsburg ES. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):617.e1-617.e13.
- (7) Farhi J, Cohen K, Mizrahi Y, Weissman A, Raziel A, Orvieto R. Should ICSI be implemented during IVF to all advanced-age patients with non-male factor subfertility? *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):30.
- (8) Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, Giannelou P, Rapani A, Tsioulou P, Pantou A, Kalampokas T, Vlahos N, Pantos K, Koutsilieris M. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):892.
- (9) Regan SLP, Knight PG, Yovich JL, Arfuso F, Dharmarajan A. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1298-1310.
- (10) Siristatidis CS, Maheshwari A, Vaidakis D. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD006606.
- (11) Walls ML, Hart RJ. In vitro maturation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:60-72.
- (12) Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel Concepts for Inducing Final Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization Treatment. *Endocr Rev*. 2018;39(5):593-628.

- (13) Artini PG, Obino ME, Vergine F, Sergiampietri C, Papini F, Cela V. Assisted reproductive technique in women of advanced fertility age. *Minerva Ginecol.* 2018;70(6):738-749.
- (14) Murugappan G, Farland LV, Missmer SA, Correia KF, Anchan RM, Ginsburg ES. Gestational carrier in assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2018;109(3):420-428.
- (15) Liu H, Zhao H, Yu G, Li M, Ma S, Zhang H, Wu K. Conventional in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI): which is preferred for advanced age patients with five or fewer oocytes retrieved? *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(5):1301-1306.
- (16) Heidar Z, Bakhtiyari M, Foroozanfard F, Mirzamoradi M. Age-specific reference values and cut-off points for anti-müllerian hormone in infertile women following a long agonist treatment protocol for IVF. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(7):773-780.
- (17) Guinard E, Collinet P, Lefebvre C, Robin G, Rubod C. Management of infertile women with pelvic endometriosis: a literature review. *Minerva Ginecol.* 2017;69(2):178-189.
- (18) Hwang YI, Cha SW, Song IO, Yang KM, Min EG, Kim HO. Fertility of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization by age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(1):91-5.
- (19) Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Risks of spontaneously and IVF-conceived singleton and twin pregnancies differ, requiring reassessment of statistical premises favoring elective single embryo transfer (eSET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):25.
- (20) González-Foruria I, Peñarrubia J, Borràs A, Manau D, Casals G, Peralta S, Creus M, Ferreri J, Vidal E, Carmona F, Balasch J, Fàbregues F. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2016;106(2):342-347.e2
- (21) El-Mazny A, Abou-Salem N, Hammam M, Saber W. Hysteroscopic tubal electrocoagulation versus laparoscopic tubal ligation for patients with hydrosalpinges undergoing in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(3):250-2.
- (22) Basile N, Caiazzo M, Meseguer M. What does morphokinetics add to embryo selection and in-vitro fertilization outcomes? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):193-200.
- (23) Siristatidis CS, Vrachnis N, Creatsa M, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD006606.
- (24) Allersma T, Farquhar C, Cantineau AE. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(8):CD010550.
- (25) Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, Oktem M. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-

- Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jun;30(5):657-65.
- (26) Gleicher N, Bard DH. Mistaken advocacy against twin pregnancies following IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(4):575-9.
- (27) Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD002808.
- (28) Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, Checa MA. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;99(1):156-162.
- (29) Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1033-8.
- (30) Aghahosseini M, Aleyassin A, Khodaverdi S, Esfahani F, Mohammadbeigi R, Movahedi S, Kord Valeshabad A, Mahdavi A, Fallahi P, Shabani P, Rezaeeian Z, Khodaverdi M. Estradiol supplementation during the luteal phase in poor responder patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(9):785-90.
- (31) Tsafrir A, Simon A, Margalioth EJ, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age - ovulation induction and IUI, or IVF? *Reprod Biomed Online.* 2009;19 Suppl 4:4334.
- (32) Ata B, Chian RC, Tan SL. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(1):101-12.
- (33) Lee SF, Chapman M, Bowyer L. Monozygotic triplets after single blastocyst transfer: case report and literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):583-6.
- (34) Brosens IA, Lier MC, Mijatovic V, Habiba M, Benagiano G. Severe spontaneous hemoperitoneum in pregnancy may be linked to in vitro fertilization in patients with endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2016;106(3):692-703.
- (35) Saha L, Fook-Chong SM, Rajesh H, Chia DS, Yu SL. Use of In Vitro Fertilisation Prediction Model in an Asian Population-Experience in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2015;44(11):524-9.
- (36) Lorente González J, Ríos Castillo JE, Pomares Toro E, Romero Nieto MI, Castelo-Branco C, Arjona Berral JE. Essure a novel option for the treatment of hydrosalpinx: a case series and literature review. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):166-70.
- (37) Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1039-43.
- (38) Patrizio P, Sanguineti F, Sakkas D. Modern andrology: from semen analysis to postgenomic studies of the male gametes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:59-63.

- (39) Weinberg M, Sar-Shalom Nahshon C, Feferkorn I, Bornstein J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113(5):955-969.e4.
- (40) Immediata V, Patrizio P, Parisen Toldin MR, Morengi E, Ronchetti C, Cirillo F, Baggiani A, Albani E, Levi-Setti PE. Twenty-one year experience with intrauterine inseminations after controlled ovarian stimulation with gonadotropins: maternal age is the only prognostic factor for success. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(5):1195-1201.
- (41) Teixeira DM, Hadyme Miyague A, Barbosa MA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, Martins WP. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):CD010167.
- (42) Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;137:103078.
- (43) Rehman R, Mahmood H, Syed F, Syed H, Gul H. Intracytoplasmic sperm injection and advanced maternal age: Success or treatment failure? *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(4):1495-1499.
- (44) Liao S, Xiong J, Tu H, Hu C, Pan W, Geng Y, Pan W, Lu T, Jin L. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds combined with female age, female cause of infertility, and ovarian response in a prospective cohort of 8269 women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17470.
- (45) Yefimova M, Bourmeyster N, Becq F, Burel A, Lavault MT, Jouve G, Veau S, Pimentel C, Jégou B, Ravel C. Update on the cellular and molecular aspects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and male fertility. *Morphologie*. 2019;103(341):4-10.
- (46) Takahashi N, Harada M, Tanabe R, Takayanagi A, Izumi G, Oi N, Hirata T, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(10):1956-1962.
- (47) Kermack AJ, Macklon NS. Nutritional supplementation and artificial reproductive technique (ART) outcomes. *Reprod Fertil Dev*. 2015;27(4):677-83.
- (48) Ozgur K, Bulut H, Berkkanoglu M, Coetzee K, Kaya G. ICSI pregnancy outcomes following hysteroscopic placement of Essure devices for hydrosalpinx in laparoscopic contraindicated patients. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(1):113-8.
- (49) Cabry R, Merviel P, Hazout A, Belloc S, Dalleac A, Copin H, Benkhalifa M. Management of infertility in women over 40. *Maturitas*. 2014;78(1):17-21.
- (50) Ohlander S, Hotaling J, Kirshenbaum E, Niederberger C, Eisenberg ML. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic

- sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):344-9.
- (51) Teixeira DM, Barbosa MA, Ferriani RA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, Martins WP. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD010167.
- (52) Popal W, Nagy ZP. Laboratory processing and intracytoplasmic sperm injection using epididymal and testicular spermatozoa: what can be done to improve outcomes? *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):125-30.
- (53) Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(1):30-5.
- (54) Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011;37(5):570-83.
- (55) Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(2):CD002807.
- (56) Resorlu B, Abdulmajed MI, Kara C, Unsal A, Aydos K. Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotrophic hypogonadism? A comparison between idiopathic and secondary hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Fertil (Camb)*. 2009;12(4):204-8.
- (57) Sun YF, Zhang J, Xu YM, Luo ZY, Sun Y, Hao GM, Gao BL. Effects of age on pregnancy outcomes in patients with simple tubal factor infertility receiving frozen-thawed embryo transfer. *Sci Rep*. 2020;10(1):18121.
- (58) Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897-2911.
- (59) Mai Z, Liu M, Pan P, Li L, Huang J, Chen X, Yang D. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:724333.
- (60) Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(2):239-245. (CN: Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: asrm@asrm.org; AD: American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, Birmingham, Alabama).
- (61) Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 2018;15(9):535-562.
- (62) Yu HC, Rei WM, Chiou ST, Deng CY. Multivariate analysis of the factors associated with live births during in vitro fertilisation in Southeast Asia: a cross-sectional study of 104,015 in vitro fertilisation records in Taiwan. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(9):2415-2423.

- (63) Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2021;116(1):123-129.
- (64) Tannus S, Son WY, Gilman A, Younes G, Shavit T, Dahan MH. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age. *Hum Reprod*. 2017;32(1):119-124.
- (65) Klitzman RL. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016;106(1):216-224.
- (66) Mac Dougall K, Beyene Y, Nachtigall RD. Age shock: misperceptions of the impact of age on fertility before and after IVF in women who conceived after age 40. *Hum Reprod*. 2013;28(2):350-6.
- (67) Navarro J, Risco R, Toschi M, Schattman G. Gene therapy and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) - a review. *Placenta*. 2008;29 Suppl B:193-9.
- (68) Boitrelle F, Guthauser B, Alter L, Bailly M, Bergere M, Wainer R, Vialard F, Albert M, Selva J. High-magnification selection of spermatozoa prior to oocyte injection: confirmed and potential indications. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):6-13.
- (69) Sauerbrun-Cutler MT, Vega M, Keltz M, McGovern PG. In vitro maturation and its role in clinical assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(1):45-57.
- (70) Bernie AM, Ramasamy R, Stember DS, Stahl PJ. Microsurgical epididymal sperm aspiration: indications, techniques and outcomes. *Asian J Androl*. 2013;15(1):40-3.
- (71) Kailasam C, Hunt LP, Ryder I, Bhakri I, Gordon UD. Safety and effectiveness of diclofenac sodium in assisted reproduction treatment: a randomized prospective double-blind study. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(5):724-9.
- (72) Perkins KM, Boulet SL, Jamieson DJ, Kissin DM. Trends and outcomes of gestational surrogacy in the United States. *Fertil Steril*. 2016;106(2):435-442.e2.
- (73) Machtinger R, Duvdevani NR, Lebovitz O, Dor J, Hourvitz A, Orvieto R. Outcome of gestational surrogacy according to IVF protocol. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(4):445-449.
- (74) Raziel A, Friedler S, Gidoni Y, Ben-ami I, Strassburger D, Ron-El R. In vitro fertilization surrogacy in rare coexisting Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome and triple X karyotype. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1788.e11-3.
- (75) Jotkowitz A. Surrogate motherhood revisited: maternal identity from a Jewish perspective. *J Relig Health*. 2011;50(4):835-40.
- (76) Garrisi JG, Colls P, Ferry KM, Zheng X, Garrisi MG, Munné S. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2009;92(1):288-95.

- (77) Evidence-based outcomes after oocyte cryopreservation for donor oocyte in vitro fertilization and planned oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2021;116(1):36-47.
- (78) Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):330-342.e9.
- (79) Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril*. 2014;102(1):19-26.
- (80) Min JK, Hughes E, Young D. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(4):363-377.
- (81) L Zoganas, G Bablekos, M Maiwand, A Charalabopoulos, V Andronadi, A Batistatou, G Vergoulas, K Charalabopoulos. Quality of life survey and palliative care in lung cancer patients. *Hippokratia*. 2006;10(4):163.
- (82) <https://www.ivf-embryo.gr/diakasia-exosomatikis>
- (83) <https://www.eugonia.com.gr/el/eksosomatiki/diakasia/antapokrisi-oothikon/ptoxi-antapokrisi-poor-responders>
- (84) https://kapetanakis-center.gr/gonimotita-anaparagogi/therapeftikes-epiloges/exosomatiki-gonimopoiisi-ivf/?gclid=CjwKCAjw-eKpBhAbEiwAqFL0mhhVGMlaU1_LuzJqF2p9BQvaQJlosZ1LQwq-uOREiJ8LUGkA_Ka1nRoCtSwQAvD_BwE
- (85) <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/aitia-ypogonimotitas/salpiggikos-paragon/ydrosalpigga-therapeia>
- (86) <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/aitia-ypogonimotitas/salpiggikos-paragon>
- (87) <https://medifem.gr/pachy-endomitrio/>
- (88) <https://www.iaso.gr/thessalias/medical-directory/details/medical/2023/03/07/endomitriosi-ti-einai-pos-prokaleitai-kai-pos-antimetopizetai>
- (89) <https://affidea.gr/news/syndromo-polykystikvn-vothikvn-symptvmata-diagnosi-kai-therapeia/>
- (90) <https://athenslab.gr/blog/upogonimotita-spermascan/andriki-upogonimotita>
- (91) <https://embryolab.eu/%CE%B1%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BC%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE%CF%84%CE%B7%CF%82/>
- (92) <https://ypogonimotita.com/diabetis-kai-ypogonimotita/>
- (93) <https://www.ovum-ivf.com/portal/enimerosi-gonimotitas/62-hpv>
- (94) <https://drakopoulos-ivf.gr/%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%AE%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%B1->

- [%CF%83%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%AD%CE%B3%CF%87%CF%85%CF%83%CE%B7-iui/](#)
- (95) <https://www.pavlatou.gr/pathiseis-gonadwn-ypogonadotrofikos-ypogonadismos/>
- (96) <https://www.panagiotopoulosmd.com/%CE%AC%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%B1-%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%BC%CF%85%CF%8E%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BC%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1/>
- (97) <https://drhaidopoulos.gr/salpigges-oothikes/>
- (98) <https://www.doctoranytime.gr/p/upogonimotita>
- (99) <https://drvasilopoulos.com/exosomatiki-gonimopoiisi-oi-fovoi-ton-gynaikon-gia-ta-farmaka-gonimotitas-kai-ti-pragmatika-ischyei/>
- (100) <https://www.fertilitycrete.gr/el/%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82-%CF%85%CF%80%CE%BF%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BC%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1%CF%82/%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%AD%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7-%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1/>
- (101) <https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/34891>
- (102) <https://fertiabygenesis.com/%CF%84%CE%B5%CF%87%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%AE-%CE%BD%CE%BF%CE%B7%CE%BC%CE%BF%CF%83%CF%8D%CE%BD%CE%B7-%CF%83%CF%84%CE%BF-%CE%B5%CF%81%CE%B3%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%AE%CF%81%CE%B9%CE%BF-%CE%B5%CE%BE%CF%89/>
- (103) <https://www.hygeia.gr/proemfyteytiki-genetiki-diagnosi/>
- (104) <https://naturalfertility.gr/%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CE%B5%CE%BE%CF%89%CF%83%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%B9%CE%B7%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%BF%CF%85-%CF%86%CF%85%CF%83%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%8D/>
- (105) <https://www.neogenesis.gr/ftoches-apantitries/>
- (106) <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/diagnosi-ypogonimotitas/diagnostikes-eksetaseis-gia-ton-andra/elegxos-antispermatikon-antisomatou>
- (107) <https://www.ivf-embryo.gr/exosomatiki-ivfsyhnes-erotiseisgynaikεια-gonimotita/aytoanoses-diatarahes-gonimotita>
- (108) <https://www.ivf-embryo.gr/blog/epilogi-embryon-me-time-lapse-tehniti-noimosyni>

- (109) <https://drakopoulos-ivf.gr/%CF%83%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF-%CF%85%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%B4%CE%B9%CE%AD%CE%B3%CE%B5%CF%81%CF%83%CE%B7%CF%82-%CF%84%CF%89%CE%BD-%CF%89%CE%BF%CE%B8%CE%B7%CE%BA%CF%8E%CE%BD/>
- (110) <https://www.meniadouvri.gr/themata-psyxologias/gonimotita/ta-iper-kai-ta-kata-tis-exosomatikis-gonimopoiisis.php>
- (111) <https://psychomed.gr/ivf/>
- (112) <https://embryolab.eu/35-xronia-exosomatiki/>
- (113) <https://www.meniadouvri.gr/themata-psyxologias/gonimotita/ta-iper-kai-ta-kata-tis-exosomatikis-gonimopoiisis.php>