

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ>>

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

<<Μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την έκβαση της εξωσωματικής
γονιμοποίησης>>

ΣΒΕΡΩΝΗΣ Δ.ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2014

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΜΕΣΣΗΝΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Υπεύθυνος: ΝΤΑΦΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Μέλη: Ι.Ε.ΜΕΣΣΗΝΗΣ , Η. ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Β. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

Δ. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ε. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

ΣΤ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ζ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΘΟΔΟΣ

Η. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ι. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - SUMMARY

A. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου στις γυναίκες κυμαίνεται από 26 έως 36 ημέρες. Το πρώτο μισό του εμμηνορυσιακού κύκλου αποτελεί την ωοθυλακική φάση, η οποία ονομάζεται και οιστρογονική λόγω της έκκρισης οιστρογόνων. Στη φάση αυτή πραγματοποιείται η επιλογή και η ωρίμαση ενός ωοθυλακίου. Περίπου 12 με 16 μέρες πριν την έναρξη της επόμενης εμμήνου ρύσεως, λαμβάνει χώρα η ρήξη του ώριμου γρααφιανού ωοθυλακίου. Σε μία γυναίκα με εμμηνορυσιακό κύκλο 28 ημερών, η ωοθυλακιόρρηξια συμβαίνει περί τη 14^η μέρα. Μετά την ωοθυλακιόρρηξια, το ωάριο επιβιώνει για περίπου 24 ώρες. Η δεύτερη φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου αποτελεί την ωχρινική φάση η οποία ονομάζεται και οιστρογόνο – προγεστερονική λόγω της έκκρισης οιστρογόνων και προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο. Στη φάση αυτή το ωχρό σωματίο εμφανίζει μεταβολές στη λειτουργία του με αποτέλεσμα την έμμηνο ρύση.

Η διακυκλική αύξηση της FSH ξεκινάει δύο με τρεις μέρες πριν την έμμηνο ρύση και διαρκεί έως πέντε με έξι μέρες μετά. Στη φάση αυτή η FSH είναι υπεύθυνη για τη στρατολόγηση των ωοθυλακίων και την επιλογή και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου. Το επικρατούν ωοθυλάκιο φέρει μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων FSH στα κοκκώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα να αρωματοποιεί πρώτο ανδρογόνα σε οιστρογόνα. Η είσοδος στην κυκλοφορία των οιστρογόνων προκαλεί αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα (αρνητικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης) με αποτέλεσμα την διακοπή της διακυκλικής αύξησης της FSH. Στη διακοπή αυτή συμβάλει και η αύξηση της Inhibin B η οποία ευοδώνει τη δράση της LH στα κύτταρα της θήκης, με αποτέλεσμα την παραγωγή ανδρογόνων, καθώς και η αύξηση της Activin A η οποία ευνοεί την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.

Στην ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου σε ώριμο γραφιανό συμμετέχει η εμφάνιση υποδοχέων LH στα κοκκώδη κύτταρα υπό την επίδραση της FSH. Με την αύξηση των υποδοχέων αυτών, η LH επιδρά στον πολλαπλασιασμό των κοκκωδών κυττάρων και στην αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.

Η προηγηθείσα αύξηση της οιστραδιόλης μέσω του θετικού μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης προκαλεί τη μεσοκύκλια εκκριτική αιχμή της LH και της FSH, αυξάνοντας τους υποδοχείς GnRH στην υπόφυση άρα και την ευαισθησία του γοναδοτρόφου κυττάρου στην GnRH. Με την έναρξη της αιχμής της FSH και της LH αρχίζει μία μικρή αύξηση της προγεστερόνης η οποία πιθανώς ενισχύει το θετικό μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Η αιχμή της LH εμφανίζεται μια μέρα μετά την αιχμή των οιστρογόνων. Η διάρκεια του κύματος της LH είναι 48 με 72 ώρες. Η ωοθυλακιόρρηξια συμβαίνει περίπου 36 ώρες μετά την έναρξη της αιχμής της LH. Ο μηχανισμός αυτός δεν είναι απόλυτα γνωστός. Πιθανολογείται ότι η δράση της LH ενεργοποιεί πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία διαλύουν το τοίχωμα του ωοθυλακίου και έτσι εξέρχεται το ωάριο με τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας (ακτινωτός στέφανος). Τα κοκκώδη κύτταρα υπό την επίδραση της LH ωχρινοποιούνται και μαζί με τα κύτταρα της θήκης σχηματίζουν το ωχρο σωματίο, το οποίο παράγει κυρίως προγεστερόνη αλλά και οιστραδιόλη.

Μετά την ωοθυλακιόρρηξια τα επίπεδα της LH και της FSH ελαττώνονται και παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης λόγω της αύξησης των επιπέδων της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης (αρνητικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης) και της δράσης της Inhibin A. Η διάρκεια ζωής του ωχρού σωματίου, το οποίο υποστηρίζεται από την LH είναι 14 μέρες. Από την 7^η με 8^η μέρα αν δεν επιτευχθεί κύηση το ωχρο σωματίο υποστρέφει και προοδευτικά αντικαθίσταται από το λευκό σωματίο. (ΕΠΙΤΟΜΗ

B. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η διαδικασία της ανθρώπινης αναπαραγωγής ξεκινάει με την εναπόθεση των σπερματοζωαρίων στον κόλπο κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.

Στα θήλεα, στο αρχέγονο ωάριο ξεκινάει η διαδικασία της μείωσης και σταματάει στη πρόφαση της 1^{ης} μειωτικής διαίρεσης για πολλά χρόνια μέχρι το ωοθυλάκιο που περιέχει το ωάριο αυτό να επιλεγεί και να γίνει ώριμο γρααφιανό. Τότε υπό την επίδραση της LH μέσα σε 36 ώρες από την πρόφαση I, η διαδικασία συνεχίζεται και σταματάει στη μετάφαση της 2^{ης} μειωτικής διαίρεσης. Κατά την ωοθυλακιορρηξία μέσα στη διαφανή ζώνη βρίσκεται το ωάριο μαζί με το πρώτο πολικό σωματίο.

Στα άρρενα, τα σπερματοζωάρια παράγονται από τα σπερματογόνια κύτταρα μέσα στα σπερματικά σωληνάρια των όρχεων. Με τη βοήθεια περισταλτικών κινήσεων, τα ώριμα σπερματοζωάρια μετακινούνται στην επιδιδυμίδα και από εκεί στον σπερματικό πόρο όπου εμπλουτίζονται με το σπερματικό πλάσμα. Η διαδικασία της σπερματογένεσης διαρκεί 74 μέρες και μαζί με το χρόνο της μεταφοράς χρειάζονται περίπου 3 μήνες μέχρι την κάθε εκσπερμάτιση. Μετά την εκσπερμάτιση, τα σπερματοζωάρια μπορούν να επιβιώσουν μέσα στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας περίπου έως και 7 μέρες.

Τα σπερματοζωάρια μετά την εναπόθεσή τους στον κόλπο μετακινούνται μέσω του τραχηλικού σωλήνα στο ανώτερο γεννητικό σύστημα. Πρώτος ηθμός αποτελεί η τραχηλική βλέννη. Δεύτερος ηθμός αποτελούν τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα που υπάρχουν μέσα στην κοιλότητα της

μήτρας. Τρίτος ηθμός αποτελεί το μητρικό στόμιο το σαλπίνγων. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι μόνο τα σπερματοζωάρια με καλή κινητικότητα να μπορέσουν να φτάσουν στον αυλό της σάλπιγγας.

Η γονιμοποίηση ξεκινάει με τη συνένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο μέσα στη σάλπιγγα. Όταν το σπερματοζωάριο εισέλθει στο ωάριο ολοκληρώνεται η μείωση και σχηματίζεται το 2^ο πολικό σωματίο. Μετά το σχηματισμό των δύο προπυρήνων αρχίζει η διαίρεση του γονιμοποιημένου ωαρίου από όπου προκύπτει το μορίδιο. Το προέμβρυο αποτελείται από ολοδύναμα, αδιαφοροποίητα κύτταρα. Η διαίρεση λαμβάνει χώρα μέσα στη σάλπιγγα καθώς το προέμβρυο μετακινείται με τη βοήθεια των κροσσών και τις περισταλτικές κινήσεις της σάλπιγγας, προς την ενδομήτρια κοιλότητα. Η μετακίνηση αυτή διαρκεί περίπου 3 με 4 μέρες. Στην κοιλότητα της μήτρας, το προέμβρυο παραμένει 2 με 3 μέρες μέχρι να σχηματιστεί η βλαστοκύστη. Με τη μορφή της βλαστοκύστης ξεκινάει η διαδικασία της εμφύτευσης. (ΕΠΙΤΟΜΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΜΕΣΣΗΝΗΣ ,An Atlas of Human Gametes and Conceptuses Lucinda L, Veeck , REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY Yen & Jaffe , seventh edition)

Γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

Η περίπλοκη αυτή διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες ενδογενείς και εξωγενείς.

1. Αρχικά είναι σημαντική η φυσιολογική ανατομία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας.

Σε περίπτωση που υπάρχουν διαταραχές του τραχήλου όπως στένωση του τραχηλικού στομίου και ενδοτραχηλικοί πολύποδες είναι δύσκολη έως αδύνατη η διέλευση των σπερματοζωαρίων μέσα από το τραχηλικό κανάλι και η είσοδός τους στο ανώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας.

Διάφορες παθήσεις της μήτρας όπως ενδομητρικοί πολύποδες, ινομυώματα καθώς και ανατομικές ανωμαλίες της κοιλότητας της μήτρας δυσκολεύουν τη διαδικασία της εμφύτευσης.

Σε περίπτωση που οι σάλπιγγες δεν είναι διαβατές είναι αδύνατον να έλθει σε επαφή το σπερματοζωάριο με το ωάριο ώστε να επιτευχθεί κύηση. Πρώτη αιτία που θα μπορούσε να προκαλέσει διαταραχή στη βατότητα των σαλπίγγων είναι η τοπική φλεγμονή, η οποία προκαλεί καταστροφή του ενδοθηλίου. Τέτοιου είδους φλεγμονές οφείλονται σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, στον μεγάλο αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, σε σηπτικές καταστάσεις (σηπτική έκτρωση, ρήξη σκωληκοειδούς απόφυσης) και σε ανιούσα λοίμωξη από την ύπαρξη ενδομήτριου σπειράματος. Άλλη αιτία

αποτελεί η μηχανική απόφραξη των σαλπίγγων λόγω των συμφύσεων που δημιουργούνται μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. (Tubal factor infertility:diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. Dun Ec, Nezhat CH, Obstet Gynecol Clin North Am., REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY Yen & Jaffe , seventh edition, Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW (2010). "Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation". In Johnson, Neil. Cochrane Database Syst Rev (1): CD002125, Kodaman PH, Arici A, Seli E (2004). "Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility". Curr Opin Obstet Gynecol 16 (3): 221–9)

2. Η ενδομητρίωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα ο οποίος επηρεάζει τη φυσιολογική σύλληψη. Ο τρόπος με τον οποίο η ενδομητρίωση επηρεάζει τη γονιμότητα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Έχουν ενοχοποιηθεί συμφύσεις και ουλές από τη νόσο ή και τις χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπισή της (Schenken et al,Fertil Steril,1984). Μία άλλη υπόθεση αποτελεί η αυξημένη συγκέντρωση προσταγλανδινών στο περιτοναϊκό υγρό με αποτέλεσμα να μειώνονται οι περισταλτικές κινήσεις των σαλπίγγων και να επηρεάζεται η μεταφορά του γονιμοποιημένου ωαρίου στην ενδομήτρια κοιλότητα. Επίσης λόγω του άλγους κατά τη σεξουαλική επαφή που νιώθουν οι γυναίκες, υπάρχει μείωση και της συχνότητας των επαφών (Suginami & Yano.Fertil Steril,1988 , Lebovic et al,Fertil Steril,2001).

3. Η ενδοκρινική λειτουργία της γυναίκας και η ύπαρξη ωοθυλακιορρηξίας επίσης σχετίζεται με τη δυνατότητα φυσιολογικής σύλληψης. Διαταραχές του υποθάλαμο – υποφύσιο – ωθηθικού άξονα, διαταραχές στη λειτουργία άλλων ενδοκρινών αδένων όπως του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων καθώς και η υπερπρολακτιναιμία είναι αιτίες που επηρεάζουν την έκβαση της φυσιολογικής σύλληψης (Toner et al.1991,Fertil Steril.,55:784-791).

4. Από την πλευρά του άντρα, η ύπαρξη και η μεταφορά ζωντανών και κινητών σπερματοζωαρίων αποτελεί σημαντικό παράγοντα για να μπορέσουν τα σπερματοζωάρια να περάσουν τους ηθμούς του γυναικείου γεννητικού συστήματος, να φτάσουν στο ωάριο και να το γονιμοποιήσουν. Η ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών, οι φλεγμονές των γεννητικών οργάνων, οι ενδοκρινικές διαταραχές, οι νευρολογικές διαταραχές, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η κισσοκήλη καθώς και διάφορες τοξικές ουσίες μπορούν να διαταράξουν τη διαδικασία της σπερματογένεσης με αποτέλεσμα να μην έχουμε σπερματοζωάρια ικανά να συμμετέχουν στη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης.

5. Η κατάλληλη χρονική στιγμή της επαφής και ο σωστός συγχρονισμός του ζευγαριού είναι απαραίτητος παράγοντας για την επίτευξη κύησης. Σε αυτό συμβάλει σημαντικά και η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών. Η καθημερινή επαφή φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα σύλληψης. Καλύτερη κινητικότητα στο σπέρμα υπάρχει όταν η εκσπερμάτιση γίνεται κάθε 3 με 4 μέρες. Επίσης η πιθανότητα φυσικής σύλληψης αυξάνεται όταν υπάρχει σεξουαλική επαφή κάθε 2 με 3 μέρες. Η εκσπερμάτιση 8 φορές εβδομαδιαίως τείνει να μειώνει τις παραμέτρους του σπέρματος αλλά όχι τη γονιμοποιητική του ικανότητα. Με βάση τη μελέτη των Wilcox et al. (NEJM 1995 & BMJ 2000), τα μεγαλύτερα ποσοστά κυήσεων προκύπτουν όταν οι επαφές ξεκινούν 6 μέρες πριν την ωοθυλακιορρηξία με το μέγιστο όταν η επαφή είναι μία μέρα πριν την ωοθυλακιορρηξία. Μέθοδοι προσδιορισμού της ωοθυλακιορρηξίας ώστε να προγραμματιστεί η χρονική στιγμή της επαφής είναι η μέτρηση της θερμοκρασίας του σώματος, ο έλεγχος της τραχηλικής βλέννης, το υπερηχογράφημα με παρακολούθηση του ωοθυλακίου και τέλος τα έτοιμα kit ούρων για τον προσδιορισμό του μεσοκύκλιου κύματος της LH.

6. Η γυναικεία γονιμότητα μειώνεται με την ηλικία (Fertility and age Trussel et al. 1985 Popul.Stud.,29:269-286, Federation CECOS et al., 1982 N.Eng.J.Med.,306:404-406). Μετά την ηλικία των 30 παρατηρείται μείωση στα ποσοστά των κυήσεων και είναι πιο εκσεσημασμένη μετά τα 35 (Velde et al. Mol Cell Endocrinol 1998). Με την αύξηση της ηλικίας διαπιστώθηκε όχι απότομη μείωση του αριθμού των κοιλοτικών ωοθυλακίων αλλά σταθερά αυξανόμενος ρυθμός απώλειας (Hensen et al. Hum Reprod 2008, Coxworth & Hawkes. Hum Reprod 2010). Σε έλεγχο που έγινε από το CDC στην Αμερική το 2003 φαίνεται ότι η πιθανότητα για αυτόματες εκτρώσεις αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και συγκεκριμένα στην ηλικία των 45 ετών αγγίζει το 85%. Η ποιότητα των ωαρίων ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας και η πιθανότητα για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε γυναίκες ηλικίας 40 έως 47 ετών είναι στο 71% (Munne et al, Fertil Steril, 1995).

Η επίδραση της ηλικίας στην ανδρική γονιμότητα δεν είναι τόσο ευκρινής.

7. Το κάπνισμα αποτελεί αίτιο υπογονιμότητας σε ποσοστό 13%. Επιφέρει την εμμηνόπαυση νωρίτερα κατά 1 με 4 έτη. Επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα των ωαρίων καθώς και την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Αυξάνει τον κίνδυνο για αυτόματες εκτρώσεις και εξωμήτριο κύηση. Υπάρχουν επίσης σοβαρές επιπτώσεις στο έμβρυο (συγγενείς ανωμαλίες, χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτριος ή και νεογνικός θάνατος) αλλά και στην κύηση (πρόωρος τοκετός, προδρομικός πλακούντας, πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, πρόωρη ρήξη των υμένων). Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό μειώνει τη γονιμότητα αργότερα στη ζωή τόσο στα άρρενα όσο και στα θήλεα. Το κάδμιο που περιέχεται στον καπνό του τσιγάρου και η κοτινίνη, χημική ουσία που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό όταν αυτός εκτίθεται στην νικοτίνη, ευθύνονται για μεταλλάξεις στα ωάρια. Το παθητικό κάπνισμα έχει ανάλογες

επιδράσεις (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertil & Steril 2004, Dechanet et al. Gynecol Obstet Fertil 2011).

Το κάπνισμα στους άνδρες μειώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης και επιδρά αρνητικά στον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Pant et al. Andrologia 2014).

8. Σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης αποτελεί ο δείκτης μάζας σώματος. Τόσο η παχυσαρκία όσο και το χαμηλό βάρος σώματος προκαλούν διαταραχές στην έμμηνο ρύση. Η πολύωρη, καθημερινή και επίπονη σωματική άσκηση όπως άνδρες και γυναίκες αθλητές με εξοντωτικά προγράμματα, σχετίζεται με μείωση της γονιμότητας, μειωμένη παραγωγή σπέρματος καθώς και διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας. Η απότομη απώλεια βάρους προκαλεί διαταραχές στον εμμηνορυσιακό κύκλο μέχρι και δευτεροπαθή αμηνόρροια. Η μειωμένη πρόσληψη θερμίδων έχει σαν αποτέλεσμα ο οργανισμός να αναγκάζεται να καταναλώσει τα αποθέματα λίπους για την παραγωγή ενέργειας. Έτσι μειώνεται η μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και επηρεάζεται η λειτουργία των ωοθηκών. Όπως το εξαιρετικά χαμηλό βάρος έτσι και το υπερβολικό βάρος μειώνει τη γονιμότητα. Οι γυναίκες αυτές έχουν διαταραχές στην έκκριση των υποφυσιακών ορμονών και εξωαδενική αρωματοποίηση ανδρογόνων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται ο εμμηνορυσιακός κύκλος. Οι παχύσαρκοι άνδρες παρουσιάζουν επίσης ορμονικές διαταραχές που επηρεάζουν την παραγωγή σπέρματος (Stokes et al. Clin Endocrinol, 2014).

Δ. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη και Ευρωπαϊκή εταιρία υπογονιμότητας (ASRM, ESHRE), ένα ζευγάρι χρειάζεται να ελεγχθεί για υπογονιμότητα εάν μετά από τακτικές επαφές για ένα έτος δεν έχει πετύχει εγκυμοσύνη. Στο 40% των περιπτώσεων το αίτιο οφείλεται στον άντρα, στο 40% στη γυναίκα ενώ υπάρχει και ένα 20% με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Η υπογονιμότητα ορίζεται ως ανεξήγητη όταν παρόλο τον ενδελεχή έλεγχο δεν ανευρίσκεται κάποιο εμφανές αίτιο το οποίο να ευθύνεται για την αδυναμία επίτευξης κύησης. Στη συνέχεια υποδιαιρούμε την υπογονιμότητα σε πρωτοπαθή, όταν δηλαδή το ζευγάρι δεν είχε επιτύχει ποτέ σύλληψη και εμφανίζεται με ένα ποσοστό 70% μεταξύ των υπογόνιμων ζευγαριών και σε δευτεροπαθή, όπου υπήρχε σύλληψη στο ζευγάρι αλλά όχι τον τελευταίο χρόνο και αναλογεί στο υπόλοιπο 30% των υπογόνιμων ζευγαριών. Στην Ελλάδα ο αριθμός των ζευγαριών με ανεπιθύμητη ατεκνία υπολογίζεται περίπου στα 300.000 ζευγάρια. Ενώ παρατηρείται μια αύξηση στον αριθμό των ζευγαριών που αναζητούν ιατρική βοήθεια τα τελευταία χρόνια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην βελτίωση του μορφωτικού επιπέδου των πολιτών όπως επίσης και στην καλύτερη και ευρύτερη πληροφόρηση και τέλος στην αποτελεσματική θεραπεία με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. (REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY Yen & Jaffe ,seventh edition)

Ε. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η γονιμοποίηση που πραγματοποιείται εκτός του σώματος και λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένο εργαστήριο σε Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στην παρούσα εργασία ασχοληθήκαμε με υπογόνιμα ζευγάρια τα οποία υποβλήθηκαν σε IVF (In Vitro Fertilization) και σε ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection).

Η τεχνική IVF χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που υπάρχει ανωμαλία στις σάλπιγγες όπως μη διαβατότητα αυτών (σαλπιγγικός παράγων), ενδομητρίωση, σε ανεξήγητη υπογονιμότητα, σε διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας, καθώς επίσης και σε περιπτώσεις που υπεύθυνος για την υπογονιμότητα του ζευγαριού είναι ο άντρας (ανδρικός παράγων).

Η τεχνική ICSI έχει ως ενδείξεις την αζωοσπερμία, την κρυπτοζωοσπερμία, την ασθενοζωοσπερμία, την ολιγοζωοσπερμία, την τερατοζωοσπερμία, τις διαταραχές εκσπερμάτισης καθώς επίσης και τις επανειλημμένες αποτυχίες με τη μέθοδο IVF. Τα ποσοστά επιτυχίας όσο αφορά την γονιμοποίηση, την εμφύτευση και την επίτευξη κύησης είναι παρόμοια για αυτές τις δυο τεχνικές.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνει διάφορα στάδια για την ολοκλήρωση της. Αρχικά κατά την ωοθηκική διέγερση, έχουμε σαν στόχο την απευαισθητοποίηση της υπόφυσης ώστε να προλάβουμε το πρόωρο κύμα της LH και έτσι την πρόωμη ωχρινοποίηση. Επόμενος στόχος είναι να πετύχουμε μια ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS) με την χορήγηση γοναδοτροφινών, έτσι ώστε να αναπτυχθεί ένας ικανοποιητικός αριθμός ωοθυλακίων και τέλος να χορηγήσουμε hCG για την ωρίμανση των ωαρίων. Για να τα πετύχουμε τα παραπάνω χρησιμοποιούμε διάφορα θεραπευτικά

πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών τα οποία προσαρμόζουμε ανάλογα σε κάθε ζευγάρι.

α) Πρωτόκολλο διέγερσης με χορήγηση GnRH αγωνιστή (GnRHagonist+FSH±LH/HCG), το οποίο μπορεί να είναι είτε μακρύ πρωτόκολλο, είτε βραχύ πρωτόκολλο.

β) Πρωτόκολλο διέγερσης με χορήγηση GnRH ανταγωνιστή (FSH±LH+GnRHantagonist/HCG).

γ) Φυσικός κύκλος.

Όταν τα ωοθυλάκια έχουν φτάσει στο επιθυμητό στάδιο ωρίμανσης προγραμματίζεται η ωοληψία. Η ωοληψία πραγματοποιείται σε ειδικό χώρο του εργαστηρίου, σε αποστειρωμένο περιβάλλον, με χορήγηση ενός συνθετικού οπιοειδούς αναλγητικού (rapifen). Υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση γίνεται παρακέντηση διακολπικά και αναρρόφηση των ωοθυλακίων. Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 15 λεπτά, ανάλογα με τον αριθμό των ωοθυλακίων που θα αναρροφηθούν και της τεχνικής δυσκολίας που μπορεί να προκύψει. Το ωοθυλακικό υγρό που συλλέγεται από την αναρρόφηση των ωοθυλακίων παραδίδεται άμεσα στον εμβρυολόγο προκειμένου να εντοπιστούν τα ωάρια που υπάρχουν. Έπειτα, τα ωάρια που έχουν συλλεχθεί, τοποθετούνται σε ειδικά τρυβλία με καλλιεργητικό υλικό. Τέσσερις ώρες μετά την ωοληψία, ακολουθεί η γονιμοποίηση των ωαρίων η οποία μπορεί να γίνει είτε με την κλασσική τεχνική IVF, είτε με την μέθοδο της μικρογονιμοποίησης ICSI.

Κατά την διαδικασία της γονιμοποίησης με τη μέθοδο IVF, στα ωάρια τα οποία βρίσκονται στα τρυβλία, τοποθετείται μια μεγάλη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων. Αυτά επωάζονται σε κατάλληλες συνθήκες και μετά από 16 με 18 ώρες ελέγχεται από τον εμβρυολόγο η γονιμοποίηση.

Κατά τη μικρογονιμοποίηση (ICSI), το κάθε ωάριο που βρίσκεται στα τρυβλία σταθεροποιείται με μία βελόνα Holder. Υπό μικροσκοπική καθοδήγηση γίνεται η αναρρόφηση ενός σπερματοζωαρίου και η έγχυσή του μέσα στο ωάριο με μία ειδική βελόνα ICSI. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας γίνεται έλεγχος της γονιμοποίησης μετά από 16 με 18 ώρες.

Αφού γίνει ο έλεγχος της γονιμοποίησης και της διαίρεσης των κυττάρων των εμβρύων, μετά από συνεννόηση με τον εμβρυολόγο αποφασίζεται η ημέρα της εμβρυομεταφοράς. Η εμβρυομεταφορά μπορεί να πραγματοποιηθεί τις ημέρες 2, 3, 5 και 6 μετά την ωοληψία ανάλογα με την ποιότητα των εμβρύων, την διαίρεσή τους και την κατάσταση της υγείας της γυναίκας. Κατά την εμβρυομεταφορά γίνεται η τοποθέτηση των γονιμοποιημένων ωαρίων μέσα στην ενδομήτρια κοιλότητα της γυναίκας. Χρησιμοποιείται ειδικός καθετήρας όπου «φορτώνονται» τα έμβρυα. Με τη βοήθεια κολποδιαστολέα, γίνεται διαστολή του κόλπου και ανευρίσκεται ο τράχηλος της μήτρας. Ο καθετήρας με τα έμβρυα διέρχεται μέσα από το τραχηλικό στόμιο στην ενδομήτρια κοιλότητα τόσο ώστε να απέχει περίπου ένα εκατοστό από τον πυθμένα της μήτρας. Τότε γίνεται η τοποθέτηση των εμβρύων στην ενδομήτρια κοιλότητα. Μετά από 12 με 14 ημέρες γίνεται μέτρηση της β-hCG στο αίμα της γυναίκας για να διαπιστώσουμε αν έχει επιτευχθεί κύηση.

ΣΤ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό να μελετήσει παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Να συγκριθούν με στατιστικά προγράμματα μεταξύ τους για να διαπιστώσουμε αν υπάρχει ή όχι συσχέτιση μεταξύ αυτών.

Ζ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η εργασία περιέλαβε 305 υπογόνιμα ζευγάρια τα οποία είχαν πραγματοποιήσει κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Τα ζευγάρια που περιλήφθηκαν στην εργασία είχαν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση την περίοδο 2013 - 2014. Η επιλογή των ζευγαριών έγινε τυχαία. Όσα ζευγάρια δεν ολοκλήρωσαν τον κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης στον οποίο είχαν υποβληθεί ή οι φάκελοι τους δεν περιείχαν όλα τα στοιχεία που θέλαμε να εξετάσουμε, απορρίφθηκαν.

Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν και μεταφέρθηκαν σε πίνακες αφορούν στον τελευταίο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης στον οποίο υποβλήθηκε κάθε ζευγάρι.

Αναλυτικά από κάθε ζευγάρι συγκεντρώθηκαν τα εξής:

✓ Για τον άνδρα συλλέξαμε τα κάτωθι στοιχεία:

- 1) Η ηλικία ανδρός στον κύκλο που επιλέχθηκε.
- 2) Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI).
- 3) Η ποιότητα σπέρματος με έλεγχο του σπερμοδιαγράμματος (ικανοποιητικό

ή μη ικανοποιητικό).

✓ Για την γυναίκα συλλέξαμε τα κάτωθι στοιχεία:

1) Η ηλικία γυναίκας στον κύκλο που επιλέχθηκε.

2) Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI).

3) Η αιτία της υπογονιμότητας:

- Σαλπιγγικός παράγων (οι γυναίκες είχαν υποβληθεί σε υστεροσαλπιγγογραφία και κάποιες από αυτές και σε λαπαροσκόπηση).
- Ενδομητρίωση (οι γυναίκες είχαν υποβληθεί σε λαπαροσκόπηση).

5) Η μέτρηση της συγκέντρωσης της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στο αίμα, την 2^η ημέρα του κύκλου της κάθε γυναίκας. Ο εργαστηριακός έλεγχος είχε πραγματοποιηθεί στις πρώτες επισκέψεις του ζευγαριού στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής κατά την διερεύνηση της υπογονιμότητας.

6) Η μέτρηση της συγκέντρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) στο αίμα, την 2^η ημέρα του κύκλου της κάθε γυναίκας. Ο εργαστηριακός έλεγχος είχε πραγματοποιηθεί στις πρώτες επισκέψεις του ζευγαριού στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής κατά την διερεύνηση της υπογονιμότητας.

7) Η μέτρηση της συγκέντρωσης της οιστραδιόλης E2 την ημέρα χορήγησης της hCG (pregnyl).

8) Το πρωτόκολλο διέγερσης που ακολουθήθηκε

- βραχύ πρωτόκολλο GnRH agonist
- μακρύ πρωτόκολλο GnRH agonist
- GnRH antagonist

9) Ο αριθμός των ωαρίων που συλλέχθηκαν

10) Η μέθοδος που εφαρμόστηκε (IVF ή ICSI)

11) Η ύπαρξη ή όχι κύησης μετά από την ολοκλήρωση της διαδικασίας της εξωσωματικής.

Επιπλέον καταγράφηκε ο αριθμός των προσπαθειών καθώς και το αν υπογονιμότητα είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής.

Η. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν αναλύθηκαν στατιστικά με το πρόγραμμα SPSS με t-test, με πίνακες συνάφειας χ^2 test καθώς και με έλεγχο συσχέτισης.

A) Από τα στατιστικά στοιχεία που προέκυψαν από το t-test είναι φανερό ότι:

ΚΥΗΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	p-value
ΗΛΙΚΙΑ	34.1+/-0.5	36.6+/-0.4	<0.05
ΑΡΙΘΜΟΣ ΩΑΡΙΩΝ	6.5+/-0.4	4.5+/-0.3	<0.01

Στο t-test για ανεξάρτητα δείγματα παρατηρούμε ότι η ηλικία της γυναίκας έχει $p=0.000$, δηλαδή $p<0.05$ άρα απορρίπτουμε την υπόθεση ότι η μέση ηλικία της γυναίκας δεν διαφέρει στην επίτευξη ή όχι κύησης και συμπεραίνουμε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μέση ηλικία της γυναίκας για την επίτευξη κύησης.

Επιπλέον παρατηρούμε ότι ο αριθμός των ωαρίων έχει $p=0.000$, δηλαδή $p<0.05$ άρα απορρίπτουμε την υπόθεση ότι ο μέσος αριθμός ωαρίων δεν διαφέρει στην επίτευξη κύησης και συμπεραίνουμε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στο μέσο αριθμό των ωαρίων για την επίτευξη κύησης.

B) Με τον υπολογισμό συντελεστών συσχέτισης, με τον παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης του Pearson (r), παρατηρούμε ότι:

1) Όταν συγκρίνουμε τον αριθμό των ωαρίων με την ηλικία της γυναίκας υπάρχει αρνητική γραμμική συσχέτιση ($r=-0.248$). Αυτό σημαίνει ότι μικρές τιμές της ηλικίας αντιστοιχούν σε μεγάλο αριθμό ωαρίων και αντίστροφα. Επιπλέον η συσχέτιση είναι στατιστικώς πολύ σημαντική, στο επίπεδο του 1% ($p\text{-value} < 0.0001$).

2) Όταν συγκρίνουμε τον αριθμό των ωαρίων με τις τιμές της οιστραδιόλης E2 υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση ($r=+0.241$). Αυτό σημαίνει ότι μικρός αριθμός ωαρίων αντιστοιχεί σε μικρές τιμές οιστραδιόλης E2 και αντίστροφα. Άρα η συσχέτιση είναι στατιστικώς πολύ σημαντική, στο επίπεδο του 1% ($p\text{-value} < 0.0001$).

3) Όταν συγκρίνουμε τις τιμές της FSH με τον αριθμό των ωοκυττάρων υπάρχει αρνητική γραμμική συσχέτιση ($r=-0.303$). Αυτό σημαίνει ότι μεγάλες τιμές FSH αντιστοιχούν σε μικρό αριθμό ωοκυττάρων και αντίστροφα. Επιπλέον η συσχέτιση είναι στατιστικώς πολύ σημαντική, στο επίπεδο του 1% ($p\text{-value} < 0.0001$).

4) Όταν συγκρίνουμε τον αριθμό των προσπαθειών με την ηλικία της γυναίκας υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση ($r=+0.128$). Αυτό σημαίνει ότι μικρός αριθμός προσπαθειών αντιστοιχεί σε μικρή ηλικία γυναίκας και αντίστροφα. Επιπλέον η συσχέτιση είναι στατιστικώς σημαντική, στο επίπεδο του 5% ($p\text{-value} < 0.05$).

Γ) Στον πίνακα chi-squares ελέγχουμε την τιμή sig. του Pearson chi-square test και παρατηρούμε ότι είναι $p=0.179$ και επειδή $0.179 > 0.05$, συνεπώς δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων όσο αφορά την επίτευξη κύησης.

pregnancy * protocol Crosstabulation

Count

		Protocol			Total
		1,00	2,00	3,00	
Pregnan	1,00	9	84	0	93
cy	2,00	24	180	7	211
Total		33	264	7	304

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,443 ^a	2	,179
Likelihood Ratio	5,473	2	,065
Linear-by-Linear Association	,136	1	,712
N of Valid Cases	304		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5.

The minimum expected count is 2.14.

Δ) Στον πίνακα chi-squares ελέγχουμε την τιμή sig. του Pearson chi-square test και παρατηρούμε ότι είναι $p=0.281$ και επειδή $0.281 > 0.05$, συνεπώς δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πρωτοπαθούς ή της δευτεροπαθούς υπογονιμότητας όσο αφορά την επίτευξη κύησης.

pregnancy * PRIMARY Crosstabulation

Count

		PRIMARY		Total
		1,00	2,00	
Pregnan	1,00	64	29	93
cy	2,00	131	79	210
Total		195	108	303

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,164 ^a	1	,281		
Continuity Correction ^b	,900	1	,343		
Likelihood Ratio	1,178	1	,278		
Fisher's Exact Test				,301	,171
Linear-by-Linear Association	1,160	1	,281		
N of Valid Cases	303				

a. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 33.15.

b. Computed only for a 2x2 table

Θ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει η γυναικεία γονιμότητα μειώνεται με την ηλικία (Fertility and age Trussel et al. 1985 Popul.Stud.,29:269-286, Federation CECOS et al.,1982,N,Eng.J.Med.,306:404-406). Επίσης μετά την ηλικία των 30 παρατηρείται μείωση στα ποσοστά των κυήσεων η οποία είναι πιο εκσεσημασμένη μετά την ηλικία των 35 (Velde et al. Mol Cell Endocrinol 1998). Βάσει της στατιστικής ανάλυσης που πραγματοποιήσαμε διαπιστώσαμε ότι η γονιμότητα και ο αριθμός των ωαρίων μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας και άρα συμφωνούμε με την διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης συγκρίνοντας την τιμή της οιστραδιόλης με τον αριθμό των ωαρίων βρήκαμε ότι αυξάνεται αναλόγως με τον αριθμό των ωαρίων γεγονός που σημαίνει ότι μεγάλος αριθμός ωαρίων έχει σαν αποτέλεσμα υψηλές τιμές οιστραδιόλης. Τέλος συγκρίναμε την αποτελεσματικότητα των δύο πρωτοκόλλων όσον αφορά στην επίτευξη κύησης και βρήκαμε ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ αυτών όσον αφορά στο ποσοστό κύησης, γεγονός που συμφωνεί με την διεθνή βιβλιογραφία (Al-Inany et al.Cohrane Database Syst Rev 2011).

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περίπλοκη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η φυσιολογική ανατομία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας, η ύπαρξη ή όχι ενδομητρίωσης, η φυσιολογική ενδοκρινική λειτουργία της γυναίκας, η ύπαρξη ή όχι ωοθυλακιορρηξίας, η ηλικία της γυναίκας, η κατάλληλη χρονική στιγμή της επαφής, ο σωστός συγχρονισμός του ζευγαριού, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος αλλά και η ύπαρξη και μεταφορά ζωντανών και κινητών σπερματοζωαρίων.

Όπως είναι γνωστό, όταν ένα ζευγάρι έχει τακτικές σεξουαλικές επαφές για ένα έτος αλλά δεν έχει πετύχει εγκυμοσύνη, τότε θεωρείται υπογόνιμο. Στο 40% των περιπτώσεων η αιτία της υπογονιμότητας οφείλεται στον άντρα, στο 40% στη γυναίκα ενώ στο 20% η υπογονιμότητα είναι ανεξήγητη.

Η υπογονιμότητα μπορεί να είναι πρωτοπαθής, όταν δηλαδή το ζευγάρι δεν είχε επιτύχει ποτέ σύλληψη (σε ποσοστό 70% των υπογόνιμων ζευγαριών) και δευτεροπαθής, όπου υπήρχε σύλληψη στο ζευγάρι αλλά όχι τον τελευταίο χρόνο (σε ποσοστό 30% των υπογόνιμων ζευγαριών).

Με τη μέθοδο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούμε να επιτύχουμε γονιμοποίηση είτε με την τεχνική της κλασσικής IVF (In Vitro Fertilization) είτε με την τεχνική της μικρογονιμοποίησης ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection).

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης για να διαπιστώσουμε αν υπάρχει ή όχι συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων αυτών και της επίτευξης ή όχι κύησης.

Μετά από την ανάλυση των στοιχείων που συλλέχθηκαν από 305 υπογόνιμα ζευγάρια που προσήλθαν στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για το έτος 2013 – 2014, αρχικά παρατηρήθηκε ότι η γυναικεία γονιμότητα μειώνεται με την ηλικία. Συγκεκριμένα μετά την ηλικία των 30 ετών παρατηρείται μείωση στα ποσοστά των κυήσεων η οποία είναι πιο εκσεσημασμένη μετά την ηλικία των 35 ετών. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η γονιμότητα και ο αριθμός των ωαρίων μειώνεται καθώς αυξάνει η ηλικία της γυναίκας όπως ισχύει και στη διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης η τιμή της οιστραδιόλης αυξάνεται αναλόγως με τον αριθμό των ωαρίων γεγονός που σημαίνει ότι μεγάλος αριθμός ωαρίων έχει σαν αποτέλεσμα υψηλές τιμές οιστραδιόλης. Στατιστικώς σημαντική διαφορά υπήρχε επίσης στο μέσο αριθμό των ωαρίων για την επίτευξη κύησης καθώς και στο γεγονός ότι μεγάλες τιμές FSH αντιστοιχούν σε μικρό αριθμό ωαρίων. Τέλος παρατηρήσαμε ότι δεν υπάρχει σημαντικά στατιστική διαφορά όταν χρησιμοποιήσαμε το βραχύ πρωτόκολλο των GnRH agonists, το μακρύ πρωτόκολλο των GnRH agonists ή το πρωτόκολλο των GnRH antagonists όσον αφορά στο ποσοστό κύησης. Καθώς επίσης δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πρωτοπαθούς ή της δευτεροπαθούς υπογονιμότητας όσο αφορά στην επίτευξη κύησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) W.H.O Sexual and reproductive health-Assisting couples and individuals-
Fertility and Infertility
- 2) ESHRE Guideline on the management of women with endometriosis
- 3) REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY Yen & Jaffe (seventh edition)
- 4) ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΕΠΙΤΟΜΗ Ιωάννης Ε. Μεσσήνης
- 5) Gynecology Berek & Novac (fifteenth edition)
- 6) Al-Inany et al.Cohrane Database Syst Rev 2011
- 7) Verkauf BS. J Fla Med Assoc,1987
- 8) Wilcox et al. NEJM 1995 & BMJ 2000
- 9) Schenken et al,Fertil Steril,1984
- 10) Suginami & Yano.Fertil Steril,1988
- 11) Lebovic et al,Fertil Steril,2001
- 12) Toner et al.1991,Fertil Steril.,55:784-791
- 13) Fertility and age Trussel et al. 1985 Popul.Stud.,29:269-286
- 14)Federation CECOS et al.,1982,N,Eng.J.Med.,306:404-406
- 15) Velde et al. Mol Cell Endocrinol 1998
- 16) Hensen et al. Hum Reprod 2008
- 17)Coxworth & Hawkes. Hum Reprod 2010

- 18) Munne et al, Fertil Steril, 1995
- 19) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2008). "[Smoking and Infertility](#)". *Fertil Steril* **90** (5 Suppl): S254–9
- 20) Fertil & Steril 2004, Dechanet et al. Gynecol Obstet Fertil 2011
- 21) Pant et al. Andrologia 2014
- 22) Stokes et al. Clin Endocrinol, 2014
- 23) Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. Dun Ec, Nezhat CH, Obstet Gynecol Clin North Am
- 24) An Atlas of Human Gametes and Conceptuses Lucinda L, Veeck
- 25) Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H (2011). "Effects of cigarette smoking on reproduction". *Hum. Reprod. Update* **17** (1): 76–95
- 26) Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW (2010). "Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation". In Johnson, Neil. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002125
- 27) Kodaman PH, Arici A, Seli E (2004). "Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility". *Curr Opin Obstet Gynecol* **16** (3): 221–9
- 28) Textbook of Assisted Reproductive Techniques Laboratory and Clinical Perspectives Davis K Gardner , Ariel Weissman , Colin M Howles , Zeev Shoham