



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΗΣ
ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΕΓΕΡΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΥΚΛΩΝ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ Χ. ΖΙΩΓΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2012

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΜΕΣΣΗΝΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Νταφόπουλος Κωνσταντίνος, Επ.καθηγητής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :

Ανυφαντής Γεώργιος, Λέκτορας

Μεσσήνης Ιωάννης , Καθηγητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

- 1.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**
- 2.ΚΥΚΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**
- 3.ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ**
- 4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**
- 5.ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ**
- 2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**
- 3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**
- 4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI), ονομάζεται η θεραπευτική διαδικασία με την οποία σπερματοζωάρια που απομονώνονται από δείγμα σπέρματος τοποθετούνται διαμέσω του τραχήλου, στην κοιλότητα της μήτρας με σκοπό την θεραπεία της υπογονιμότητας. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση θεωρητικά επιτρέπει ένα σχετικά μεγαλύτερο αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων να προσεγγίσουν το ωάριο.(1) Η λογική της διαδικασίας είναι ότι η αύξηση του αριθμού των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων κοντά στο σημείο της γονιμοποίησης αυξάνει και την πιθανότητα κύησης. Αποτελεί την κύρια και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη διαδικασία τεχνητής έγχυσης. Στο παρελθόν πολλές διαδικασίες τεχνητής έγχυσης είχαν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζώα. Αναλυτικά οι διαδικασίες τεχνητής σπερματέγχυσης είναι οι εξής:

- Ενδοκολπική σπερματέγχυση (IVI)
- Ενδοτραχηλική σπερματέγχυση (ICI)
- Ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI)
- Διάχυση σπέρματος στην σάλπιγγα (FSP)
- Ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση (SIFI)
- Άμεση ενδοπεριτοναϊκή σπερματέγχυση (DIPI)
- Ενδοωοθηλακική σπερματέγχυση (FI)

Ωστόσο, στις μέρες μας, οι περισσότερες απ' αυτές τις διαδικασίες έχουν εγκαταλειφθεί και μόνο η ενδομήτρια σπερματέγχυση χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την θεραπεία της υπογονιμότητας.

Η πρώτη επιστημονική εργασία με τον τίτλο ενδομήτρια σπερματέγχυση δημοσιεύτηκε το 1962 (2). Από τότε, η διαδικασία έχει εξελιχθεί πολύ και έχουν προστεθεί καινοτομίες όπως η επεξεργασία του σπέρματος, ο υπερηχογραφικός προσδιορισμός του χρόνου ωοθυλακιωρρηξίας, η πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με την χορήγηση ανθρώπινης β-χοριακής γοναδοτροφίνης (hcg). Ενώ συχνά συνδιάζεται με ωοθηκική διέγερση είτε με γοναδοτροφίνες είτε με κιτρική κλομιφαίνη. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει διαφωνία για το εάν θα έπρεπε να συγκαταλέγεται στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) (3), αποτελεί μια θεραπεία υπογονιμότητας που χρησιμοποιείται ευρύτατα για ένα μεγάλο αριθμό ενδείξεων. Ενώ συχνά αποτελεί και την πρώτη θεραπευτική προσέγγιση του υπογόνιμου ζεύγους. Το ευρωπαϊκό πρόγραμμα παρακολούθησης της εξωσωματικής γονιμοποίησης το 2004

ανέφερε 98.388 κύκλους θεραπείας με ενδομήτρια σπερματέγχυση από 19 χώρες που οδήγησαν σε 12.081 γεννήσεις ζώντων νεογνών (12,3% ανά κύκλο), από τα οποία το 87% ήταν μονήρη και το 13% πολύδυμη κύηση. (4) Στις 17 χώρες που διέθεταν στοιχεία για των αριθμό των κύκλων σε κάθε διαδικασία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είχαμε το 2004, 97.180 κύκλους IUI 52.866 κύκλους IVF και 93.845 κύκλους με ICSI. Ο λόγος των κύκλων IUI προς το συνολικό αριθμό κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF και ICSI) είναι 0.66. Γεγονός που καταδεικνύει την ευρύτατη χρησιμοποίηση της ενδομήτριας σπερματέγχυσης ως θεραπεία υπογονιμότητας .

1.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως η ενδομήτρια σπερματέγχυση αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την θεραπεία των υπογόνιμων ζευγαριών. Ένα ζευγάρι, σε αναπαραγωγική ηλικία, θεωρείται ότι αντιμετωπίζει πρόβλημα υπογονιμότητας όταν μετά από τουλάχιστον ένα χρόνο ελεύθερων και συχνών επαφών αποτυγχάνει να επιτύχει κύηση. Αφορά περίπου το 10-15% των ζευγαριών , χωρίς το ποσοστό αυτό να έχει μεταβληθεί τα τελευταία χρόνια.(5)

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση των ωοθηκών θεωρείται πως ενδείκνυται για ένα μεγάλο εύρος διαγνωστικών συνθηκών. Η πιο προφανής ένδειξη είναι ο ανδρικός παράγοντας ειδικά όταν απαιτείται σπέρμα δότη (6). Ενδείκνυται για όλες τις περιπτώσεις της ανεξήγητης υπογονιμότητας καθώς και για γυναίκες με ενδομητρίωση μικρού ή μέσου βαθμού. Αναλυτικά οι κυριότερες ενδείξεις της ενδομήτριας σπερματέγχυσης είναι οι ακόλουθες.

- Αδυναμία εναπόθεσης του σπέρματος στον οπίσθιο κολπικό θόλο.
 - ψυχολογικοί λόγοι
 - σοβαρός υποσπαδίας
 - παλίνδρομη εκσπερμάτιση,
 - κρυοσυντήρηση του σπέρματος σε περιπτώσεις επακόλουθης χημειοθεραπείας
- Παθολογικός ανδρικός παράγοντας.
 - ολιγοσπερμία
 - ασθενοσπερμία

-τερατοσπερμία

- Ήπια ή μέση ενδομητρίωση
- Ανεξήγητη υπογονιμότητα
- Τραχηλικός παράγοντας
- Ο σύζυγος λείπει για μεγάλο χρονικό διάστημα (π.χ. εργασία στο εξωτερικό)
- HIV αρνητική γυναίκα με επεξεργασμένο σπέρμα από HIV θετικό σύντροφο

Οι αντενδείξεις καθώς και οι περιορισμοί της μεθόδου είναι ελάχιστες. Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν γυναίκες με τραχηλική ατρησία, τραχηλίτιδα, ενδομητρίτιδα, αμφοτερόπλευρη απόφραξη των σαλπίγγων καθώς και στις περισσότερες περιπτώσεις με σοβαρή ολιγοσπερμία ή αμηνόρροια.

Οι πιθανές επιπλοκές της μεθόδου περιλαμβάνουν τον πιθανό κίνδυνο μόλυνσης από τον καθετηριασμό της μήτρας και την έγχυση του σπερματικού πλάσματος. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος έχει αναφερθεί να κυμαίνεται από 0.01-0.2%.⁽⁷⁾ Επιπλέον, αυτόματη αποβολή και έκτοπη κύηση μπορεί να συμβεί σε συχνότητα όμως που δεν διαφέρει από τις υπόλοιπες θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η παραγωγή των αντισπερματικών αντισωμάτων είναι άλλο ένα υποθετικό μειονέκτημα της IUI. Ο κίνδυνος για πολύδυμη κύηση και σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών αφορά μόνο την ενδομήτρια σπερματέγχυση που συνδυάζεται με ωοθηκική διέγερση και μπορεί να μειωθεί σημαντικά με την χρήση χαμηλής δόσης φαρμακευτικής αγωγής, συχνή παρακολούθηση και αυστηρά κριτήρια ακύρωσης του κύκλου.

2.ΚΥΚΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως αποτελεί μια θεραπεία υπογονιμότητας που χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες για αυτό και έχουν αναπτυχθεί και μελετηθεί αρκετές παραλλαγές τόσο στην διαδικασία της μεθόδου, όσο και στην παρέμβαση ή μη στον έμμηνο κύκλο των υπογόνιμων γυναικών. Όσον αφορά την περιγραφή της διαδικασίας, θα αναφερθούμε παρακάτω. Όσον αφορά, τους κύκλους θεραπείας και τα πρωτόκολλα που τους υποστηρίζουν αυτοί αδρά χωρίζονται στην ενδομήτρια σπερματέγχυση που

πραγματοποιείται κατά τον φυσικό έμμηνο κύκλο της γυναίκας και στην ενδομήτρια σπερματέγχυση, η οποία ακολουθεί ωθηκική διέγερση.

Κατά τον φυσικό κύκλο η παρακολούθηση ξεκινά 16 ημέρες πριν την αναμενόμενη έμμηνο ρύση. Όταν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο απεικονίζεται ένα επικρατές ωοθυλάκιο μεγέθους 18-24mm και το ενδομήτριο παρουσιάζεται ως τρεις γραμμές με πάχος μεγαλύτερο από 9mm η γυναίκα θα πρέπει να παρακολουθεί την ποσότητα της ωχρινότροπου ορμόνης, LH στα ούρα κάθε 4-5 ώρες. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση πραγματοποιείται 36-40 ώρες από την αρχική αιχμή της LH και σε περίπτωση που το επικρατές ωοθυλάκιο δεν έχει ριχθεί ακόμη επαναλαμβάνεται μέσα σε 12 ώρες.

Κατά των κύκλο με ελεγχόμενη ωθηκική διέγερση προσπαθούμε να προκαλέσουμε την παραγωγή περισσότερων ωοθυλακίων από αμφοτέρες τις ωθήκες. Η λογική αυτής της παρεμβάσεως έγκειται στις παρακάτω υποθέσεις. Θεωρείται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός ώριμων ωοθυλακίων αυξάνει και την πιθανότητα γονιμοποίησης. Ότι η αυξημένη παραγωγή στεροειδών από τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια αυξάνει την πιθανότητα εμφύτευσης. Ότι μπορεί να διορθωθούν κάποιες σπάνιες διαταραχές, όπως τα ωχρινοποιημένα άρρηκτα ωοθυλάκια, που δεν διαγιγνώσκονται με τον συνήθη έλεγχο. Τέλος ένα πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να καθοριστεί ο χρόνος της ωοθυλακιόρρηξης και της σπερματέγχυσης με σχετική ακρίβεια. Τα κυριότερα πρωτόκολλα ωοθυλακικής διεγέρσεως αναφέρονται παρακάτω.

- Χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης ή κάποιου άλλου φαρμάκου με όμοια δράση.
- Ανθρώπινες γοναδοτροφίνες από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών μετρίως ή πλήρως κεκαθαρμένες. (HMG)
- Ανθρώπινη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών μετρίως ή πλήρως κεκαθαρμένη.
- Ανασυνδιασμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (r-FSH)
- Συνδιασμοί των παραπάνω
- Αγωνιστές του εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών (GnRH) σε συνδιασμό με γοναδοτροφίνες (HMG) ή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). (μακρύ, βραχύ ή εξαιρετικά βραχύ πρωτόκολλο)
- Ανταγωνιστές του εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών (GnRH) σε συνδιασμό με γοναδοτροφίνες (HMG) ή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). (καθορισμένο ή ελαστικό πρωτόκολλο)

Αξίζει να αναφέρουμε ότι ακόμη και σε αυτά τα πρωτόκολλα υπάρχουν διαφοροποιήσεις στην κλινική πράξη. Ενώ ακόμη και στον

φυσικό κύκλο όταν διαπιστώνεται επικρατές ωοθυλάκιο, συχνά επιδιώκεται αναστολή της λειτουργίας της υπόφυσης με την χορήγηση ενός GnRH ανταγωνιστή και χορήγηση μικρής ποσότητας FSH ή HMG.(Τροποποιημένος φυσικός κύκλος).

Στους κύκλους με ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση όπου η ωοθυλακιορρηξία συνήθως πραγματοποιείται τεχνητά όπως θα αναφερθεί παρακάτω, η έγχυση συμβαίνει 32-38 ώρες μετά την χορήγηση χοριακής γονατροπίνης. (8)

Για την επιλογή του καταλληλότερου πρωτοκόλλου θεραπείας θα αναφερθούμε αναλυτικά αργότερα. Αξίζει να επισημάνουμε πάντως πως πρέπει να λαμβάνουμε πάντοτε υπόψη το κόστος της αγωγής, την διαθεσιμότητα του φαρμάκου καθώς και την δεκτικότητα της ασθενούς. Γενικότερα η κιτρική κλομιφαίνη αποτελεί ακόμη και στις μέρες μας ένα φάρμακο φθινό και αποτελεσματικό στις νέες γυναίκες με καλή πρόγνωση, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις η προτιμότερη αγωγή είναι η χορήγηση FSH ή HMG. Η ανασυνδιασμένη FSH δεν εμφανίζει διαφορά στα ποσοστά κλινικής κύησης από την FSH που λαμβάνεται από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ενώ δεν υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα στην αναστολή λειτουργίας της υποφύσεως με την χρησιμοποίηση Αγωνιστών του εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών σε συνδιασμό με την χορήγηση γοναδοτροφινών για ωοθηκική διέγερση. Στις μέρες μας άλλωστε, πάντοτε αναζητείται η αποτελεσματική θεραπεία με το μικρότερο κόστος.

3.ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Όπως αναφερθήκαμε και προηγουμένως, η επιλογή των ζευγαριών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις της μεθόδου. Απαραίτητη συνήθως θεωρείται μια εξέταση σπέρματος σε διάστημα μικρότερο των 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας που να περιγράφει παράγοντες σπέρματος φυσιολογικούς ή έστω ήπια παθολογικούς, η απουσία εμφανούς λοίμωξης του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος καθώς και η διαβατότητα τουλάχιστον μιας σάλπιγγας. Η ηλικία της γυναίκας περιλαμβάνεται στα κριτήρια επιλογής των ασθενών, ωστόσο διαφέρει αρκετά από κέντρο σε κέντρο. Σίγουρα επιθυμητή είναι μια ηλικία μικρότερη των 43 ετών καθώς και ένα καλός ορμονικός έλεγχος σε μια γυναίκα μεγαλύτερη των 37 ετών.

Η επεξεργασία του σπέρματος πριν την έγχυση, έχει ως στόχο να απομακρυνθεί το σπερματικό πλάσμα για να αποφευχθούν πιθανές συγκολλήσεις λόγω των προσταγλανδινών στην ενδομήτρια κοιλότητα. Η έγχυση επίσης μη επεξεργασμένου σπέρματος που έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά στο παρελθόν, σχετίζεται με πυελική φλεγμονή.(9). Η απομάκρυνση του σπερματικού πλάσματος επιτυγχάνεται με σχετικά απλές διαδικασίες. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι περιλαμβάνουν την φυγοκέντρωση των σπερματοζωαρίων σ' ένα μέσο καλλιέργειας καθώς και την απομόνωση των πλέον κινητών σπερματοζωαρίων μέσα από διαβάθμιση πυκνότητας και την επανοτοποθέτηση τους σε κατάλληλο καλλιεργητικό μέσο. Μια συστηματική ανασκόπηση των τεχνικών προετοιμασίας του σπέρματος κατέληξε ότι δεν υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες για να επιλέξουμε την καλύτερη μέθοδο.(9) Θεωρείται ωστόσο, πως για δείγματα σπέρματος με φυσιολογικές παραμέτρους δεν υπάρχει κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα στην απομόνωση των κινητών σπερματοζωαρίων πριν από την έγχυση συγκριτικά με την έγχυση του συνολικού αριθμού των σπερματοζωαρίων.

Δεν υπάρχει πλήρης ταύτιση απόψεων, για τα χαμηλότερα όρια των παραμέτρων του σπέρματος κάτω από τα οποία θα έπρεπε να προτιμηθεί η μικρογονιμοποίηση (ICSI) αντί για την ενδομήτρια σπερματέγχυση(IUI). Διάφοροι συγγραφείς τοποθετούν αυτό το όριο σε διαφορετικά επίπεδα και το περιγράφουν άλλοτε ως συγκέντρωση του δείγματος άλλοτε ως συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων στο δείγμα σπέρματος και άλλοτε ως τον συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων στο διάλυμα προς έγχυση. Έχει αναφερθεί ότι τα ποσοστά κήσεως είναι μικρότερα εάν το δείγμα περιέχει συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων μικρότερο από 10 εκατομμύρια. (10). Ενώ όσον αφορά το τελικό διάλυμα προς έγχυση, ο ελάχιστος αριθμός κινητών σπερματοζωαρίων κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 3 εκατομμύρια (11) , σε 5 εκατομμύρια (12) έως και σε 10 εκατομμύρια (13)(10).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως κατά το παρελθόν είχαν χρησιμοποιηθεί και άλλες μέθοδοι τεχνητής έγχυσης σπέρματος στον κόλπο, στον τράχηλο, στις σάλπιγγες καθώς και ενδοπεριτοναϊκά. Στις μέρες μας όμως η ενδομήτρια σπερματέγχυση αποτελεί με διαφορά την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο και όλες οι άλλες θεραπευτικές επεμβάσεις έχουν περιορισμένη αποδοχή. Πραγματοποιείται με την γυναίκα σε θέση λιθοτομής. Η ουροδόχος κύστη είναι μερικώς πληρωμένη ενώ μπορεί να υπάρχει και υπερηχογραφική απεικόνιση. Απαλά και ατραυματικά καθαρίζεται το έξω τραχηλικό στόμιο και εισάγεται ο καθετήρας μέσω του τραχήλου χωρίς να φτάσει στον

πυθμένα της μήτρας. Στη συνέχεια ακολουθεί η αργή έγχυση 0,2-0,5 ml επεξεργασμένου δείγματος σπέρματος και απομακρύνεται ο καθετήρας. Η γυναίκα αναπαύεται σ' αυτήν τη θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά.

Η έγχυση μπορεί να γίνει σε αρκετά χρονικά σημεία περί την ωοθυλακιωρρηξία καθώς και μπορεί να επαναληφθεί αρκετές φορές. Στην πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών, ωστόσο η έγχυση πραγματοποιείται 32-36 ώρες από την χορήγηση χοριακής γονατροπίνης. Στους κύκλους σπερματέγχυσης σε φυσικό κύκλο η αιχμή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) μπορεί να ανιχνευτεί με ένα ειδικό τεστ ούρων. Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας διεξήγαγε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που κατέληξε ότι η ωοθυλακιωρρηξία συμβαίνει 24 με 36 ώρες από την αρχική αιχμή της LH. Κατά μέσο όρο 32 ώρες από την αύξηση των επιπέδων της ορμόνης.(14). Σε μια άλλη μελέτη η ωοθυλακιωρρηξία συμβαίνει 36-38 ώρες μετά την αύξηση της LH (15). Η παρακολούθηση της LH στα ούρα πρέπει να ξεκινήσει περίπου 3 μέρες πριν την αναμενόμενη ωοθυλακιωρρηξία και γενικά στους φυσικούς κύκλους η έγχυση μπορεί να πραγματοποιηθεί 24 ώρες μετά την αύξηση της LH στα ούρα. Στους κύκλους με ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση όπου η ωοθυλακιωρρηξία συνήθως πραγματοποιείται τεχνητά, αυτή συμβαίνει 32-38 ώρες μετά την χορήγηση χοριακής γονατροπίνης.(16). Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που συνέκριναν εάν το χρονικό σημείο της έγχυσης επηρεάζει το κλινικό αποτέλεσμα, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ωστόσο στην μελέτη του Claman et al, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις κυήσεις ανάμεσα σε πρώιμη (32-34 ώρες) ή όψιμη (38-40 ώρες) σπερματέγχυση.(17) Γενικότερα, όταν χρησιμοποιείται η χοριακή γοναδοτροπίνη, η έγχυση μπορεί να γίνει 34-40 ώρες μετά την ένεση.

Αρκετές μελέτες ακόμη και πρόσφατες έχουν διεξαχθεί όπου συγκρίνουν το αποτέλεσμα κυήσεως εάν πραγματοποιηθεί μια έγχυση σε σχέση με δύο εγχύσεις σ' έναν κύκλο. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά αντιφατικά. Για αυτό το λόγο δυο συστηματικές ανασκοπήσεις διεξήχθησαν για να καταλήξουν σε ένα συμπέρασμα σχετικά με τον προτιμότερο αριθμό εγχύσεων σε κάθε κύκλο. Η πρώτη ήταν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μεταανάλυση (18), ενώ η δεύτερη ήταν ανάλυση βάσης δεδομένων Cochrane.(19) Και στις δυο μελέτες οι συγγραφείς συμφωνούν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι οι διπλές εγχύσεις αυξάνουν την πιθανότητα γεννήσεως ζώντος νεογνού στα υπογόνιμα ζευγάρια σε σχέση με μια. Για αυτό το λόγο η προτροπή του εθνικού ινστιτούτου για την υγεία και την κλινική αριστεία στην Μεγάλη Βρετανία, NICE είναι να πραγματοποιείται μια σπερματέγχυση σε κάθε κύκλο θεραπείας με ενδομήτρια σπερματέγχυση.

4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το ποσοστό κύησης της ενδομήτριας σπερματέγχυσης κυμαίνεται από 10-20% ανά ασθενή, αλλά σε διάφορες δημοσιεύσεις ανευρίσκεται ένα υπερβολικό εύρος από 5% έως και 70%.(20) Σύμφωνα με την αιτιολογία της υπογονιμότητας, τα μεγαλύτερα ποσοστά κύησης παρουσιάζονται στις ασθενείς με ανωοθυλακιορρηξία που υφίστανται ωοθυλακιορρηκτική διέγερση κατά τον κύκλο της ενδομήτριας σπερματέγχυσης, στις ασθενείς με υπογονιμότητα λόγω παθολογικών παραμέτρων του ανδρικού παράγοντα και στις ασθενείς με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Στις ασθενείς που πάσχουν από ενδομητρίωση τα ποσοστά κύησης είναι τα χαμηλότερα.(21) Ο αριθμός των ώριμων ωοθυλακίων ($\geq 17\text{mm}$ σε διάμετρο) αποτελεί έναν ακόμη προγνωστικό παράγοντα της ενδομήτριας σπερματέγχυσης. Όπου η παρουσία 3-4 ώριμων ωοθυλακίων σε κάθε κύκλο σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά κύησης και σχετικά χαμηλά ποσοστά υψηλής τάξης πολύδυμων κύησης.(12) Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία της γυναίκας, η διάρκεια υπογονιμότητας και ο αριθμός των κινητών σπερματοζωαρίων.(22)

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ενδομήτριας σπερματέγχυσης, έχει μελετηθεί αρκετά. Ωστόσο επικρατούν αντικρουόμενες απόψεις ανάμεσα στους διάφορους συγγραφείς και διαφέρει ανάλογα με την αιτία της υπογονιμότητας. Ενδεικτικά αναφέρουμε πως οι περισσότεροι συγγραφείς την θεωρούν ωφέλιμη για το κόστος της, ως θεραπεία για υπογονιμα ζευγάρια με διαβατές σάλπιγγες, με ηλικία της γυναίκας < 38 ετών, και πάνω από 10 εκατομμύρια κινητά σπερματοζωάρια στο επεξεργασμένο δείγμα σπέρματος. (23) Ο Goverde και οι υπόλοιποι διαπίστωσαν ότι η IUI είναι αποτελεσματική και φθηνότερη από την εξωσωματική γονιμοποίηση, IVF για την θεραπεία της ανεξήγητης καθώς και στην οφειλόμενη στον ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητα(24). Ο Peterson και οι υπόλοιποι ανέφεραν ότι τέσσερις κύκλοι ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης(COH) σε συνδυασμό με IUI έχουν καλύτερα αποτελέσματα και με μικρότερο κόστος συγκρινόμενοι με έναν μόνο κύκλο IVF.(25) Επίσης, ο Cohlen και οι υπόλοιποι σε μια ανασκόπηση βάσης δεδομένων Cochrane ανέφεραν ότι η σπερματέγχυση με διέγερση είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος από την IVF (26). Ωστόσο, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη ο Pshayan αποδεικνύει ότι η IVF ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα και ήπιο ανδρικό παράγοντα

είναι φθηνότερη από την αρχική θεραπεία με IUI που σε περίπτωση αποτυχίας επίτευξης κύησης ακολουθείται από IVF. (27)

Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας αναμέσα στους διεγερμένους και μη κύκλους ενδομήτριας σπερματέγχυσης αποτέλεσε ένα πολύ ενδιαφέρον πεδίο έρευνας το οποίο τα τελευταία χρόνια τείνει να διευθετηθεί. Σε μια μεταανάλυση στην οποία περιλήφθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες μελέτες ο Hughes αναφέρει μια σημαντική βελτίωση στην πιθανότητα κύησης με τον συνδυασμό ενδομήτριας σπερματέγχυσης, (IUI) με ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). Υπολόγισε πως η πιθανότητα κύησης αυξάνεται περισσότερο από 2 φορές εάν χρησιμοποιηθούν η IUI ή η FSH μόνες τους, ενώ όταν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός τους, αυξάνεται περίπου 5 φορές.(28) Στην ανασκόπηση βάσης δεδομένων Cochrane που πραγματοποίησε ο Cohlen και αναφέρθηκε προηγουμένως με σκοπό να συσχετιστεί η αποτελεσματικότητα της IUI σε σχέση με την στοχευμένη χρονικά συνουσία, συγκρίθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα της IUI σε διεγερμένους ή μη κύκλους. Δεδομένα από τέσσερις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην μεταανάλυση για αυτήν την σύγκριση. Αν και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην σπερματέγχυση σε φυσικούς κύκλους σε σχέση με τη σπερματέγχυση σε κύκλους με ωοθηκική διέγερση σε ασθενείς με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας τα δεδομένα δείχνουν αυξημένο αριθμό συλλήψεων με ωοθηκική διέγερση. Στο συμπέρασμα τους, οι συγγραφείς προτείνουν την χρήση της IUI σε φυσικό κύκλο σε περιπτώσεις με πολύ επηρεασμένους παράγοντες σπέρματος. (Συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων μικρότερο από 10 εκατομμύρια αλλά με περισσότερα από ένα εκατομμύριο κινητά σπερματοζωάρια μετά την επεξεργασία.) Σε περιπτώσεις με λιγότερο επηρεασμένους παράγοντες σπέρματος, η ενδομήτρια σπερματέγχυση σε συνδυασμό με ωοθηκική διέγερση προτείνεται. Ωστόσο οι διεγερμένοι κύκλοι IUI ενέχουν τον κίνδυνο πολύδυμης κύησης (26)

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της ωοθηκικής διέγερσης με την ενδομήτρια σπερματέγχυση.(29) Η μελέτη παρουσιάζει ένα συνολικό ποσοστό κύησης ανά ζευγάρι για τους διεγερμένους κύκλους 33% ενώ για τους φυσικούς κύκλους ενδομήτριας σπερματέγχυσης 18%. Δεδομένα απ' αυτήν την μελέτη συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση βάσης δεδομένων Cochrane, που συζητήσαμε προηγουμένως η οποία αργότερα ολοκληρώθηκε για προσεγγίσει την αποτελεσματικότητα της IUI στην θεραπεία της ανεξήγητης υπογονιμότητας και δημοσιεύτηκε από τον Verhulst και άλλους συγγραφείς. Στην ερευνά τους, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 25

κλινικές μελέτες απέδειξαν πως η γέννηση ενός ζώντος νεογνού ανά ζευγάρι είναι σημαντικά μεγαλύτερη όταν η ενδομήτρια σπερματέγχυση συνδυάζεται με ωθητική διέγερση σε σχέση με την ΙUI σε φυσικό κύκλο (OR 2.07, 95% CI: 1.22-3.5) (30). Ωστόσο στην συγκεκριμένη μελέτη που εξετάζει την καταλληλότερη αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας δεν συγκρίνεται η ενδομήτρια σπερματέγχυση σε σχέση με την αναμονή και αποφυγή θεραπείας. Κάτι τέτοιο συμβαίνει σε μια άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε την ίδια χρονιά με την προηγούμενη ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane. Συγκεκριμένα, ο Steures και υπόλοιποι συγγραφείς δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη όπου συγκρίνεται η σπερματέγχυση με διέγερση σε σχέση με την μη θεραπεία και αναμονή για τα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε καμία διαφορά στην πιθανότητα κύησης.(31) Η παραδοχή αυτή διαψεύστηκε πολύ σύντομα από σειρά άλλων μελετών, τόσο από τον ίδιο συγγραφέα (32) όσο και από άλλους συγγραφείς(26),(24) για αυτό και το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας του Ηνωμένου Βασιλείου στις συστάσεις του, που παρατίθενται αργότερα επισημαίνει πως στην ανεξήγητη υπογονιμότητα, η ενδομήτρια σπερματέγχυση τόσο σε φυσικό όσο και σε διεγερμένο κύκλο έχει καλύτερα ποσοστά κύησης από την αναμονή και αποφυγή θεραπείας.(33)

Όσον αφορά τις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση (ήπια ή μέση) η γενικότερη προσέγγιση ήταν να τις αντιμετωπίζουμε όπως τις γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την χρήση της ενδομήτριας σπερματέγχυσης στην συγκεκριμένη αυτή κατηγορία. Σε μια ανασκοπική μελέτη προηγούμενων τυχαιοποιημένων μελετών ανευρίσκεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών ανάμεσα στην σπερματέγχυση σε συνδυασμό με γοναδοτροφίνες συγκριτικά με την αναμονή και μη θεραπεία.(34) Μια άλλη μελέτη αναφέρει πως ενδομήτρια σπερματέγχυση όταν συνδυάζεται με γοναδοτροφίνες προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα κύησης απ' ό,τι όταν διενεργείται σε φυσικό κύκλο.(35) Η πιθανότητα πολύδωμων κύησης, ωστόσο σ' αυτές τις μελέτες κυμαίνεται από 18% έως και 33%.

Στις γυναίκες που πάσχουν από ετερόπλευρη απόφραξη των σαλπίγγων η καταλληλότερη αντιμετώπιση παραμένει ασαφής. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης, την εξωσωματική γονιμοποίηση(IVF) καθώς και την ενδομήτρια σπερματέγχυση σε συνδυασμό με ωθητική διέγερση. Ωστόσο δυο πρόσφατες αναδρομικές έρευνες υποστηρίζουν την χρήση της ενδομήτριας σπερματέγχυσης σε διεγερμένους κύκλους ως πρώτης γραμμής θεραπεία στην κατηγορία αυτή. Ο Jacob Farhi, αναφέρει πως οι

γυναίκες όπου η απόφραξη βρίσκεται στο εγγύς τμήμα της σάλπιγγας έχουν τα ίδια ποσοστά κύησης μετά από ωοθηκική διέγερση και ενδομήτρια σπερματέγχυση με αυτές που πάσχουν από ανεξήγητη υπογονιμότητα.(36) Ενώ ο Gwang Yi, δεν ανευρίσκει καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες που πάσχουν από ετερόπλευρη απόφραξη της σάλπιγγας είτε στο εγγύς είτε στο άπω τμήμα με τις γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα ούτε στα ποσοστά κύησης ούτε στα ποσοστά έκτοπης κύησης και αποβολής μετά από ωοθηκική διέγερση και ενδομήτρια σπερματέγχυση. (37)

Το καταλληλότερο φάρμακο και πρωτόκολλο για ωοθηκική διέγερση επίσης αναζητήθηκαν. Οι γοναδοτροφίνες με ή χωρίς αγωνιστές ή ανταγωνιστές της GnRH συγκρίθηκαν με την ανασυνδιασμένη r-FSH. Ο Ragni ανέφερε πως η καθημερινή χρήση 50 μονάδων r-FSH σε συνδυασμό με έναν GnRH ανταγωνιστή για ωοθηκική διέγερση πριν την σπερματέγχυση προσφέρει ένα ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού 25,7%.(38) Σε μια άλλη μελέτη, η ημερήσια χορήγηση 50 μονάδων r-FSH είχε όμοια αποτελέσματα με ημερήσια δόση 75 μονάδων u-FSH ως προς τον αριθμό των ώριμων ωοθυλακίων που αναπτύχθηκαν και ως προς τις ημέρες της διέγερσης που χρειάστηκαν. Τα ποσοστά κλινικής κύησης ήταν 12,7% και 11,9% αντίστοιχα. (39) Για αυτό το λόγο η ανασυνδυασμένη FSH δεν φαίνεται να προσφέρει σημαντικό πλεονέκτημα συγκριτικά και με το κόστος της, σε θεραπείες ενδομήτριας σπερματέγχυσης. Αντιθέτως, οι Demirol και Gurgan συνέκριναν την ανασυνδυασμένη FSH με αυτήν που απομονώνεται από τα ούρα και με ανθρώπινες γοναδοτροφίνες σε κύκλους IUI. Κατέληξαν σε ποσοστά κλινικής κυήσεως 25,9% για την r-FSH συγκριτικά με 13,8% για την u-FSH και 12,5% για τις HMG.(40) Ενώ η σύγκριση της χρήσης της r-FSH, σε σχέση με την κιτρική κλομφαίνη CC για την πρόκληση ωοθηκικής διέγερσης σε ζευγάρια με ανεξήγητη ή οφειλόμενη σε ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητα οδήγησε σε συνολικά ποσοστά κυήσεως 38% για την CC-IUI σε σχέση με 34,3% για την FSH-IUI.(41) Πρόσφατα, οι Canteneau και Cohlen διεξήγαγαν μία ανασκόπηση βάσης δεδομένων Cochrane με σκοπό να αξιολογήσουν τα διάφορα πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης.(42) Στις διάφορες συσχετίσεις που πραγματοποίησαν φαίνεται πως η λετροζόλη είναι πιο αποτελεσματική από την κιτρική κλομφαίνη.(OR 12,95% CI:0.64-2.1) Η ανάλυση, ωστόσο αποκάλυψε πως οι γοναδοτροφίνες σε χαμηλή δόση (50-75 IU) είναι ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας για ωοθηκική διέγερση πριν από ενδομήτρια σπερματέγχυση ενώ τα αντοιστρογόνα αποτελούν τον πιο αποτελεσματικό παράγοντα συγκριτικά με το κόστος τους. Ούτε η αύξηση της δόσης των γοναδοτροφινών (>75IU) ούτε η προσθήκη των GnRH αγωνιστών προσέφερε καλύτερο αποτέλεσμα. Παρά μόνο

σχετίζονταν με μεγαλύτερο ποσοστό πολύδύμων κυήσεων και συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών OHSS. Τέλος ο Costello μελέτησε την χρήση της κιτρικής κλομιφαίνης σε γυναίκες με προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας. Στην μεταανάλυση που πραγματοποίησε έδειξε ποσοστά κύησης ανά κύκλο 14.3% για την κιτρική κλομιφαίνη με IUI σχέση με 6.4% για την ενδομήτρια σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο. (43)

Συνοψίζοντας, φαίνεται πως η ενδομήτρια σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο ή με την χρησιμοποίηση κιτρικής κλομιφαίνης είναι μια ικανοποιητική και με χαμηλό κόστος θεραπεία για τις γυναίκες με ανεξήγητη ή και οφειλόμενη σε ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητα. Η ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά κύησης με ισχυρότερο παράγοντα τις γοναδοτροφίνες. Ωστόσο, απαιτεί μεγαλύτερο κόστος, τακτικότερη παρακολούθηση και σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά πολυδύμων κυήσεων και OHSS.

5.ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα, υπάρχουν αρκετά ζητήματα κατά την άσκηση της ενδομήτριας σπερματέγχυσης όπου κυριαρχούν αντικρουόμενες απόψεις. Αρκετά απ' αυτά έχουν διευθετηθεί ενώ άλλα μένουν να διευθετηθούν στο μέλλον. Παρακάτω παρατίθενται οι συστάσεις του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE) που αφορούν την κλινική εφαρμογή της ενδομήτριας σπερματέγχυσης. (33)

- Στα ζευγάρια με υπογονιμότητα ανδρικού παράγοντα με μέσες παραμέτρους, με ανεξήγητη υπογονιμότητα ή και με ήπια ή μέση ενδομητρίωση θα πρέπει να προσφέρονται μέχρι και έξι κύκλοι ενδομήτριας σπερματέγχυσης γιατί αυξάνουν την πιθανότητα κύησης.
- Όταν η ενδομήτρια σπερματέγχυση χρησιμοποιείται για να αντιμετωπιστεί η υπογονιμότητα λόγω του ανδρικού παράγοντα η ωοθηκική διέγερση δεν θα πρέπει να προσφέρεται γιατί δεν επιτυγχάνει καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα από τον φυσικό κύκλο ενώ ενέχει τον κίνδυνο πολύδυμων κυήσεων.
- Όταν η ενδομήτρια σπερματέγχυση χρησιμοποιείται για να αντιμετωπιστεί η ανεξήγητη υπογονιμότητα τόσο οι διεγερμένοι όσο και οι φυσικοί κύκλοι υπερτερούν της μη θεραπείας. Ωστόσο η ωοθηκική διέγερση δεν θα 'πρεπε να προσφέρεται αν και σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό κύησης από τον φυσικό κύκλο μιας και ενέχει τον κίνδυνο πολύδυμων κυήσεων.
- Όταν η ενδομήτρια σπερματέγχυση χρησιμοποιείται για να αντιμετωπιστεί η υπογονιμότητα λόγω ήπιας ή μέσης ενδομητρίωσης, τα ζευγάρια θα πρέπει να πληροφορούνται πως η ωοθηκική διέγερση αυξάνει την πιθανότητα κύησης σε σχέση με την μη θεραπεία αλλά η αποτελεσματικότητα της ενδομήτριας σπερματέγχυσης σε φυσικό κύκλο παραμένει αβέβαια.
- Κάθε φορά που πραγματοποιείται ένας κύκλος ενδομήτριας σπερματέγχυσης θα πρέπει να προσφέρεται μια και όχι δύο εγχύσεις.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Ένα ζευγάρι που επιθυμεί τεκνοποιία, θεωρείται ότι αντιμετωπίζει πρόβλημα υπογονιμότητας όταν μετά από ένα τουλάχιστον έτος ελεύθερων και συχνών επαφών αποτυγχάνει να επιτύχει κύηση. Αφορά περίπου το 10-15% των ζευγαριών και το ποσοστό αυτό δεν έχει μεταβληθεί τα τελευταία χρόνια. (5) Η ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς ωοθηκική διέγερση αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την θεραπεία των υπογόνιμων ζευγαριών. Η πρώτη επιστημονική εργασία με τον τίτλο ενδομήτρια σπερματέγχυση δημοσιεύτηκε το 1962. (2) Από τότε, η διαδικασία έχει εξελιχθεί πολύ και έχουν προστεθεί καινοτομίες ενώ συχνά συνδυάζεται με ωοθηκική διέγερση είτε με γοναδοτροφίνες είτε με κιτρική κλομιφαίνη. Η ωοθηκική διέγερση και η ενδομήτρια σπερματέγχυση έχουν χρησιμοποιηθεί μόνες τους καθώς και σε συνδυασμό για την θεραπεία πλήθους διαγνωστικών συνθηκών όπως είναι η ανεξήγητη υπογονιμότητα, η υπογονιμότητα που σχετίζεται με τον ανδρικό παράγοντα η ενδομητρίωση και άλλες, με την προϋπόθεση η γυναίκα να διαθέτει μια τουλάχιστον διαβατή σάλπιγγα, πλήρη ή μερική ωοθηκική λειτουργία και ο άνδρας κινητά σπερματοζώαρια. (44)

Αν και τα τελευταία χρόνια η αποτελεσματικότητα και η χρησιμότητα της ενδομήτριας σπερματέγχυσης τείνει να διευθετηθεί, κατά το παρελθόν, αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί όπου συγκρίνεται τόσο η αποτελεσματικότητα της ενδομήτριας σπερματέγχυσης με ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση σε σχέση με την ενδομήτρια σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο, όσο και με άλλες θεραπευτικές επιλογές με αντιφατικά αποτελέσματα. Έχουν δημοσιευτεί, κατά καιρούς αμφιλεγόμενα αποτελέσματα που διαφέρουν σημαντικά τόσο μεταξύ τους όσο και ανάλογα με την αιτία της υπογονιμότητας και με τις παραμέτρους του σπέρματος.

Ο σκοπός αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι να συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα της ενδομήτριας σπερματέγχυσης μεταξύ διεγερμένων και μη κύκλων και να διερευνήσουμε τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας που περιλαμβάνουν την πολύδυμη κύηση (45) και το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών.(46)

2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Στην αναδρομική αυτή μελέτη ερευνήσαμε το σύνολο των υπογόνιμων ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια σπερματέγχυση στην μονάδα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από τον 1/2009 έως και τον 5/2012. Από το σύνολο των 261 ζευγαριών που επισκέπτηκαν την κλινική, στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 253 για τα οποία υπάρχει επαρκής καταγραφή στοιχείων. Η μελέτη περιλαμβάνει αναδρομικά δεδομένα και δεν είναι απαραίτητη η έγκριση της αρμόδιας ηθικής επιτροπής. Όλα τα ζευγάρια, είχαν υποβληθεί σε τακτικό διαγνωστικό έλεγχο υπογονιμότητας που περιλαμβάνει ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση, επιβεβαίωση της ωοθυλακιορρηξίας με μέτρηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος, υπερηχογράφημα και μέτρηση προγεστερόνης στην μέση ωχρινική φάση, ανάλυση σπέρματος, τίτλο αντισωμάτων για χλαμύδια και επιβεβαίωση διαβατότητας των σαλπίγγων με υστεροσαλπιγγογραφία. Η ανάλυση σπέρματος διενεργήθηκε σύμφωνα με τις καθορισμένους μεθόδους του WHO από εξειδικευμένο τεχνικό προσωπικό. Ως ανεξήγητη υπογονιμότητα καθορίστηκε όταν δεν ανευρίσκεται κάποια παθολογία στις διαγνωστικές εξετάσεις. Ως ανδρική υπογονιμότητα καθορίστηκε όταν δεν ανευρέθηκε κάποια άλλη παθολογία και οι παράμετροι του σπέρματος ήταν εκτός των φυσιολογικών ορίων σύμφωνα με τα κριτήρια του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO) του 2010.(Συγκέντρωση σπέρματος <15 εκατομμύρια, τύποι α+β κινητικότητα \leq 32% και φυσιολογική μορφολογία <4%). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση, τάξης III ή IV, αντένδειξη σ'ένα ή περισσότερα φάρμακα, παραμένονσα πάνω από ένα μήνα κύστη ωοθήκης >19mm. Καθώς και οποιαδήποτε είδους κακοήθεια.

Πρωτόκολλα θεραπείας

Οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στην μελέτη ταξινομούνται σε δυο ομάδες. Σ' αυτές που πραγματοποιήθηκε σπερματέγχυση κατά διάρκεια του φυσικού κύκλου και σ' αυτήν όπου προηγήθηκε ωθηκική διέγερση. Σ' αυτές όπου η σπερματέγχυση διενεργήθηκε σε φυσικό κύκλο είτε δεν χορηγήθηκε καμία φαρμακευτική αγωγή είτε διενεργήθηκε η ακόλουθη διαδικασία. Ο τακτικός έλεγχος περιλαμβάνει μέτρηση οιστρογόνων στον ορό αίματος και όταν φθάνουν σε επίπεδο 400-600pg/ml διενεργείται διακολπικό υπερηχογράφημα όπου διαπιστώνεται ο αριθμός και το μέγεθος των ωοθυλακίων καθώς και το πάχος και η εικόνα του ενδομητρίου. Όταν υπερηχογραφικά διαπιστώνεται κυρίαρχο ωοθυλάκιο (LF) = 14 mm περίπου την 11η έως και την 13η μέρα κάθε κύκλου χορηγείται ένας GnRH ανταγωνιστής και 150 IU FSH (HMG ή recFSH) (υποδορίως). Όταν το ωοθυλάκιο φθάσει τα 18-20mm χορηγήθηκαν 5000 IU HCG (ενδομυϊκά) για να προκληθεί ωοθυλακιόρρηξη. Η σπερματέγχυση πραγματοποιήθηκε 36 ώρες αργότερα. Στους κύκλους με ελεγχόμενη ωθηκική διέγερση χορηγήθηκαν γοναδοτροφίνες σε ποικίλο αριθμό μονάδων από την αρχή κάθε κύκλου και όταν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο παρατηρείται κυρίαρχο ωοθυλάκιο ακολουθείται ή ίδια διαδικασία με τον τροποποιημένο φυσικό κύκλο που περιγράφεται παραπάνω. Σε ένα πρωτόκολο ωθηκικής διέγερσης χορηγούνται γοναδοτροφίνες μαζί με GnRH αγωνιστές αντί για ανταγωνιστές με όμοια την υπόλοιπη διαδικασία. Ο κύκλος ακυρώνεται εάν διαπιστωθούν πάνω από 3 ωοθυλάκια $\geq 15\text{mm}$.

Τα δείγματα σπέρματος, αρχικά ρευστοποιούνται για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ανάλυση σύμφωνα με τις μεθόδους του WHO(47) και προετοιμάζεται προς έγχυση είτε με φυγοκέντρηση των σπερματοζωαρίων σ' ένα μέσο καλλιέργειας είτε με την απομόνωση των πλέον κινητών σπερματοζωαρίων μέσα από διαβάθμιση πυκνότητας και την επανατοποθέτηση τους σε κατάλληλο καλλιεργητικό μέσο.

ΕΚΒΑΣΗ

Οι ασθενείς πραγματοποίησαν ένα τεστ κύησης 16 ημέρες μετά την έγχυση εάν δεν είχαν έμμηνο ρύση. Εάν ήταν θετικό επαναλαμβάνεται μετά από 2 ημέρες και πραγματοποιήθηκε ένα διακολπικό υπερηχογράφημα περίπου την 6^η -7^η εβδομάδα από την τελευταία έμμηνο ρύση. Σε περίπτωση που διαπιστώνεται κλινική κύηση, ακολουθείται η τακτική παρακολούθηση κύησης.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η συσχέτιση μεταξύ συνεχών αριθμητικών μεταβλητών εξετάστηκε με τον συντελεστή συσχέτισης (Pearson's colleration). Η σύγκριση μεταξύ των μέσων τιμών διαφορετικών ομάδων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας είτε την ανάλυση μεταβλητότητας (one way analysis of variance) με περεταίρω ανάλυση (post hoc) Bonferroni, είτε με το t – test για ανεξάρτητα δείγματα. Τα ποσοστά συγκρίθηκαν με το Χ τετράγωνο τεστ. Για να διερευνηθεί η επίδραση διαφόρων παραγόντων στο τελικό αποτέλεσμα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος logistic regression. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως $P < 0,05$. Το στατιστικό πρόγραμμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε είναι SPSS version 17.0.

3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 253 ζευγάρια. Στα 168 ζευγάρια πραγματοποιήθηκε ενδομητρική σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο.(IUI group) Ενώ στα υπόλοιπα 85 ζευγάρια πραγματοποιήθηκε ωοθηκική διέγερση και στη συνέχεια ενδομητρική σπερματέγχυση.(IUI+COH group) Τα βασικά χαρακτηριστικά των δυο αυτών ομάδων παρατίθενται στον Πίνακα 1. Όπως φαίνεται και στον πίνακα, δεν παρατηρούνται αξιόλογες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ζευγαριών που συμμετέχουν σε κάθε ομάδα. Εκτός από την συγκέντρωση σπέρματος του συζύγου, όπου στα ζευγάρια που πραγματοποιήθηκε σπερματέγχυση μετά από ενδομήτρια διέγερση παρατηρείται σημαντικά μεγαλύτερη συγκέντρωση σπέρματος. Ωστόσο και στις δυο ομάδες, οι μέσες τιμές είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

	ΙΙΙ(n=168)	ΙΙΙ+COH(n=85)
ΗΛΙΚΙΑ	32,64 <small>n=165, SD=4,04</small>	32,72 <small>N=83, SD=4,22</small>
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ 73,2% ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ 26,8% <small>n=164</small>	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ 69,1% ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ 30,8% <small>n=81</small>
<u>ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ</u>		
ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	24,8% <small>n=149</small>	20,8% <small>n=77</small>
ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ	48,9% <small>n=149</small>	42,9% <small>n=77</small>
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	6,7% <small>n=149</small>	2,6% <small>n=77</small>
ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	12,1% <small>n=149</small>	14,3% <small>n=77</small>
ΑΛΛΑ	7,4% <small>n=149</small>	19,5% <small>n=77</small>
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ	43,58εκ/ml <small>n=151, SD=43,39</small>	66,08εκ/ml ^a <small>n=69, SD=64,19</small>
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ	82,38% (a+b) <small>n=152, SD=16,9</small>	81,52% (a+b) <small>n=68, SD=22,20</small>

a. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,05. (P=0,03)

Συνολικά στα 253 ζευγάρια που περιλαμβάνονται στην μελέτη πραγματοποιήθηκαν 451 κύκλοι θεραπείας. Από τους οποίους οι 303 ήταν φυσικοί κύκλοι ή τροποποιημένοι φυσικοί κύκλοι όπως αναφέρθηκε

προηγούμενως ενώ οι 151 κύκλοι στους οποίους προηγήθηκε ωοθηκική διέγερση . Στους φυσικούς κύκλους χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 375 μονάδες γοναδοτροφινών και αναπτύχθηκαν 1,04 ωοθηλάκια. Ενώ στους κύκλους με ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 1091 μονάδες γοναδοτροφινών και αναπτύχθηκαν 1,34 ωοθηλάκια. (Πίνακας 2)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΥΚΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

	ΚΥΚΛΟΙ ΙUI (n=303)	ΚΥΚΛΟΙ IUI+COH (n=151)	
ΩΟΘΥΛΑΚΙΑ $\geq 16\text{mm}$ που αναπτύχθηκαν ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ	1,0429 n=303, SD=0,27	1,34 n=150, SD=0,80	P<0,01
ΜΟΝΑΔΕΣ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΑΝ ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ	375 n=261, SD=265,36	1091,10 N=142, SD=641,56	P<0,01

Τα ποσοστά κύησης ανά κύκλο θεραπείας στις δύο ομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Στα αποτελέσματα δεν παρουσιάζεται η πιθανότητα πρόκλησης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών γιατί δεν παρατηρήθηκε κάποιο. Εμφανίζεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την πιθανότητα βιοχημικής κύησης κάτι όμως που δεν έχει κλινική σημασία. Καθώς στον δείκτη γέννησης ζώντος νεογνού, οι κύκλοι με ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση εμφανίζουν μεν αυξημένα ποσοστά αλλά χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά από τους φυσικούς κύκλους. Όσον αφορά την πρόκληση πολυδύμων κύησης,

φαίνεται πως η διέγερση προκαλεί σημαντική αύξηση στην εμφάνιση τους. (OR 8.41)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

	IUI(n=303)	IUI+COH(n=151)
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	10,56% (32)	17,2% (26) ^a
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	8,2% (25)	13,2% (20)
LIVE BIRTH	6,3% (19)	10,6% (16)
ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ	0,3% (1)	2.6% (5) ^b
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ	1,9% (6)	2.6% (4)

a. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,05. (P=0,045)

b. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,01. (P=0,003)

Τα αποτελέσματα αυτά καθώς και όσα παρατίθενται παρακάτω, εξετάστηκε εάν επηρεάζονται από την ηλικία της γυναίκας, την συγκέντρωση και την κινητικότητα του σπέρματος καθώς και τον αριθμό των ώριμων ωοθυλακίων που αναπτύχθηκαν. Χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο logistic regression επιλέγοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή την πιθανότητα κύησης και ως ανεξάρτητους παράγοντες όσους αναφέρθηκαν προηγουμένως. Τα ποσοστά κύησης ανά κύκλο δεν φαίνεται να επηρεάζονται στατιστικά σημαντικά από τους παραπάνω παράγοντες. (Τα δεδομένα δεν παρατίθενται) Ανάλογα με το αίτιο υπογονιμότητας τα ποσοστά κύησης ανά κύκλο στις δύο ομάδες επίσης εξετάστηκαν. Όσον αφορά τα ζευγάρια που η υπογονιμότητα οφείλεται

σε ανδρικό παράγοντα δεν φαίνεται η ωοθηκική διέγερση να αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά κύησης παρά μόνο τα ποσοστά πολυδύμων κύησης. (Πίνακας 4)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ
ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

	IUI(n=81)	IUI+COH(n=28)
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	7,4%(6)	17,9%(5)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	7,4%(6)	14,3%(4)
LIVE BIRTH	7,4% (6)	14,3% (4)
ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ	0%(0)	7,1%(2) ^a
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ	0%(0)	0%(0)

a. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,05. (P=0,015)

Συγκρίνοντας το αποτέλεσμα της θεραπείας στα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που αποτελεί το πιο συχνό συχνό αίτιο στον πληθυσμό μας, ενώ φαίνεται πως στην ομάδα των κύκλων με ωοθηκική διέγερση υπάρχουν καλύτερα ποσοστά κύησης, δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά.(Πίνακας 5). Ωστόσο, εάν πάλι για το ίδιο αίτιο υπογονιμότητας επιλέξουμε μόνο τους κύκλους όπου το δείγμα σπέρματος προς έγχυση έχει πριν την επεξεργασία συγκέντρωση

>15εκ/ml (Φυσιολογικά όρια κατά WHO το 2010) (47) τότε έχουμε ενδιαφέροντα αποτελέσματα. (Πίνακας 6) Φαίνεται πως τα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα και φυσιολογική ποσότητα σπέρματος προς έγχυση έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα επίτευξης κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού εάν προηγηθεί ωοθηκική διέγερση. Ωστόσο ενέχει σημαντικός κίνδυνος επίτευξης πολύδυμης κύησης.

Όσον αφορά τα ζευγάρια που η υπογονιμότητα τους οφείλεται σε σαλπινγικό παράγοντα, ενδομητρίωση ή κάποιον άλλον παράγοντα δεν παρουσιάζεται κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα διεγερμένων και μη κύκλων. Ωστόσο ο αριθμός των κύκλων αυτών στον πληθυσμό μας είναι σχετικά μικρός. (Παρατίθενται μόνο τα δεδομένα που αφορούν τον σαλπινγικό παράγοντα, Πίνακας 7)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ ΜΕ ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

	IUI(n=126)	IUI+COH(n=57)
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	12,7%(16)	17,5%(10)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	9,5%(12)	15,8%(9)
LIVE BIRTH	7,9% (10)	14% (8)
ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ	0,8%(1)	5,3%(3)
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ	1,6%(2)	1,8%(1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ ΜΕ ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ >15/ml

	IUI(n=87)	IUI+COH(n=34)
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	14,9%(13)	26,5%(9)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	11,5%(10)	26,5%(9) ^a
LIVE BIRTH	9,2% (8)	23,5% (8) ^b
ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ	1,1% (1)	8,8%(3) ^c
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ	2,3%(2)	2,9% (1)

a. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,05. (P=0,042)

b. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,05. (P=0,036)

c. Η διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο του 0,05. (P=0,034)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑ ΚΥΚΛΟ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ ΜΕ ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ**

	IUI(n=37)	IUI+COH(n=22)
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	8,1%(3)	0%(0)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	2.7%(1)	0%(0)
LIVE BIRTH	2.7% (1)	0% (0)
ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ	0%(0)	0%(0)
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ	0%(0)	0%(0)

4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ενώ η ενδομήτρια σπερματέγχυση αποτελεί για δεκαετίες μια θεραπεία υπογονιμότητας εύχρηστη, ευρέως διαδεδομένη και με χαμηλό κόστος, ο συνδυασμός της με την ωοθηκική διέγερση παρά τις πολυάριθμες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί αποτελεί μέχρι και στις μέρες μας, αντικείμενο αντιπαράθεσης. Διεξήγαμε αυτήν την αναδρομική μελέτη για να διευκρινίσουμε την αποτελεσματικότητα της ενδομητρικής σπερματέγχυσης σε υπογόνιμα ζευγάρια και να διερευνήσουμε εάν η εφαρμογή της σε διεγερμένους κύκλους προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα.

Στην έρευνα μας δεν παρατηρήθηκε περιστατικό συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Αυτό μπορεί να συνέβη λόγω τόσο της πιστής εφαρμογής των πρωτοκόλλων ακύρωσης του κύκλου θεραπείας

όσο και στην προσπάθεια μας, για όσο το δυνατόν ηπιότερη διέγερση των ωοθηκών. Για αυτό το λόγο στους διεγερμένους κύκλους αναπτύχθηκαν μόνο κατά 30% περισσότερα ωοθυλάκια πάνω από 16mm απ' ότι στους φυσικούς κύκλους. Ωστόσο στους κύκλους θεραπείας με ωοθηκική διέγερση χορηγήθηκαν περίπου 2.9 φορές περισσότερες μονάδες γοναδοτροφινών κάτι που αυξάνει κατά πολύ το κόστος θεραπείας. Χαρακτηριστικά, αναφέρουμε πως όταν η ενδομήτρια σπερματέγχυση πραγματοποιείται σε φυσικό κύκλο απαιτούνται περίπου 88€ για αγορά γοναδοτροφινών ενώ όταν αυτή πραγματοποιείται σε κύκλο όπου προηγείται ωοθηκική διέγερση απαιτούνται περίπου 256€ για αγορά γοναδοτροφινών.

Στην μελέτη μας, παρατηρείται συνολικό ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού για την ενδομήτρια σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο 6,3% σε σχέση με 10,6% για τη ενδομήτρια σπερματέγχυση μετά από ωοθηκική διέγερση χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Αν και την βιβλιογραφία υπάρχει ένα πολύ μεγάλος εύρος ποσοστών κύησης μετά από ενδομήτρια σπερματέγχυση, γενικά αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά που ανευρίσκονται συνηθέστερα στην κλινική πράξη. (48) (49) Το σημαντικά αυξημένο ποσοστό βιοχημικής κύησης στους κύκλους με ωοθηκική διέγερση δεν έχει κάποια κλινική σημασία και δεν είναι ασύνηθες ως εύρημα. Αντίθετα, σημαντικό εύρημα θεωρείται η σημαντική αύξηση των πολυδύμων κυήσεων στους κύκλους θεραπείας με ωοθηκική διέγερση, που αποτελεί και το σοβαρό μειονέκτημα της μεθόδου. Είναι εμφανές ότι όταν διενεργείται η ενδομήτρια σπερματέγχυση σε κύκλους με ωοθηκική διέγερση υπάρχει πάνω από 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης πολυδύμου κυήσεως σε σχέση με την ενδομήτρια σπερματέγχυση που διενεργείται σε φυσικό κύκλο. Σ' αυτήν την διαπίστωση υπάρχει απόλυτη συμφωνία ανάμεσα στα δημοσιευμένα παλαιότερα δεδομένα.(20) Τα αποτελέσματα κυήσεως συσχετίστηκαν με τους κυριότερους παράγοντες που έχει δημοσιευθεί πως επηρεάζουν το ποσοστό κύησης (22)(αριθμός ωοθυλακίων >16mm, συγκέντρωση, κινητικότητα σπέρματος, ηλικία γυναίκας) χωρίς να διαπιστωθεί κάποια σημαντική σχέση.

Όσον αφορά την θεραπεία της υπογονιμότητας που οφείλεται στον ανδρικό παράγοντα, στην ανασκόπηση βάσης δεδομένων Cochrane που πραγματοποίησε ο Cohlen και συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της IUI σε διεγερμένους ή μη κύκλους δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην σπερματέγχυση σε φυσικούς κύκλους σε σχέση με τη σπερματέγχυση σε κύκλους με ωοθηκική διέγερση σε ασθενείς με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας. Ωστόσο οι διεγερμένοι κύκλοι IUI ενέχουν τον κίνδυνο πολύδυμης κύησης (26). Αντίστοιχα αποτελέσματα ανευρίσκονται και στην αναδρομική μας μελέτη, όπου παρατηρείται

στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες μόνο όσον αφορά στην πολύδυμη κύηση.

Ο Verhulst και άλλοι συγγραφείς, σε μια μεταανάλυση, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 25 κλινικές μελέτες, προσπάθησαν να προσεγγίσουν την αποτελεσματικότητα της IUI στην θεραπεία της ανεξήγητης υπογονιμότητας. Απέδειξαν πως η γέννηση ενός ζώντος νεογνού ανά ζευγάρι είναι σημαντικά μεγαλύτερη όταν η ενδομήτρια σπερματέγχυση συνδυάζεται με ωοθηκική διέγερση σε σχέση με την IUI σε φυσικό κύκλο (OR 2.07, 95% CI: 1.22-3.5) (30). Ωστόσο στην έρευνα μας, δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στους κύκλους θεραπείας των ζευγαριών με ανεξήγητη υπογονιμότητα που αποτελεί και την μεγαλύτερη υποομάδα του πληθυσμού μας. Ωστόσο ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία διαπιστώνουμε πως υπάρχει πλήθος μελετών που συσχετίζει το αποτέλεσμα της IUI με τις παραμέτρους του δείγματος σπέρματος προς έγχυση (συγκέντρωση-κινητικότητα-μορφολογία). (10-13) Με διαφορετικά όρια σε καθεμιά και με σημαντικότερη πιθανότητα παράμετρο τον συνολικό αριθμό των κινητών σπερματοζωαρίων στο επεξεργασμένο δείγμα σπέρματος προς έγχυση. Στη μελέτη μας επιλέξαμε ως όριο την συγκέντρωση του σπέρματος στο δείγμα πριν την επεξεργασία (15 εκατομμύρια/ml κατά WHO 2010)(47). Τα αποτελέσματα είναι πολύ ενδιαφέροντα καθώς υπάρχει μια σημαντική διαφορά στο ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού ανάμεσα σε διεγερμένους και μη κύκλους, αλλά με σημαντική ωστόσο αύξηση του κινδύνου πολύδυμης κύησης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με πλήθος κλινικών μελετών (24) (26),(32) και με τις συστάσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Κλινικής Αριστείας του Ηνωμένου Βασιλείου,(NICE) (33) Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε πως όταν οι παράμετροι του δείγματος σπέρματος προς έγχυση είναι ικανοποιητικοί, για τα ζευγάρια που πάσχουν από ανεξήγητη υπογονιμότητα που αποτελεί και την πολυπληθέστερη κατηγορία, η ωοθηκική διέγερση μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό κύησης της ενδομήτριας σπερματέγχυσης με παράλληλη όμως σημαντική αύξηση της πιθανότητας πολύδυμης κύησης.

Όσον αφορά τις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση (ήπια ή μέτρια) η γενικότερη προσέγγιση ήταν να τις αντιμετωπίζουμε όπως τις γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την χρήση της ενδομήτριας σπερματέγχυσης στην συγκεκριμένη αυτή κατηγορία. Σε μια ανασκοπική μελέτη προηγούμενων τυχαιοποιημένων μελετών ανευρίσκεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών ανάμεσα στην σπερματέγχυση σε συνδυασμό με γοναδοτροφίνες συγκριτικά με την αναμονή και μη θεραπεία.(34) Μια άλλη μελέτη αναφέρει πως

ενδομήτρια σπερματέγχυση όταν συνδυάζεται με γοναδοτροφίνες προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα κύησης απ' ό,τι όταν διενεργείται σε φυσικό κύκλο.(35) Η πιθανότητα πολύδυμων κύησης, ωστόσο σ' αυτές τις μελέτες κυμαίνεται από 18% έως και 33%. Στην έρευνα μας δεν ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην κατηγορία αυτή μιας και το μέγεθος του δείγματος, δυστυχώς ήταν εξαιρετικά μικρό.

Στις γυναίκες που πάσχουν από ετερόπλευρη απόφραξη των σαλπίγγων η καταλληλότερη αντιμετώπιση παραμένει ασαφής. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης, την εξωσωματική γονιμοποίηση(IVF) καθώς και την ενδομήτρια σπερματέγχυση σε συνδυασμό με ωοθηκική διέγερση. Ωστόσο δυο πρόσφατες αναδρομικές έρευνες υποστηρίζουν την χρήση της ενδομήτριας σπερματέγχυσης σε διεγερμένους κύκλους ως πρώτης γραμμής θεραπεία στην κατηγορία αυτή. Ο Jacob Farhi, αναφέρει πως οι γυναίκες όπου η απόφραξη βρίσκεται στο εγγύς τμήμα της σάλπιγγας έχουν τα ίδια ποσοστά κύησης μετά από ωοθηκική διέγερση και ενδομήτρια σπερματέγχυση με αυτές που πάσχουν από ανεξήγητη υπογονιμότητα.(36) Ενώ ο Gwang Yi, δεν ανευρίσκει καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες που πάσχουν από ετερόπλευρη απόφραξη της σάλπιγγας είτε στο εγγύς είτε στο άπω τμήμα με τις γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα ούτε στα ποσοστά κύησης ούτε στα ποσοστά έκτοπης κύησης και αποβολής μετά από ωοθηκική διέγερση και ενδομήτρια σπερματέγχυση. (37) Στην έρευνα μας, τα αποτελέσματα κύησης είναι πτωχά αν και στη συγκεκριμένη κατηγορία το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό για να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

Συνοψίζοντας καταλήγουμε πως τα αποτελέσματα της έρευνας μας, αν και πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη και όχι για τυχαioποιημένη προοπτική μελέτη, έρχονται σε πλήρη συμφωνία με την σύγχρονη βιβλιογραφία. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση παραμένει και στις μέρες μας μια χρήσιμη θεραπευτική επιλογή στα χέρια του κλινικού ιατρού. Ενώ ο συνδυασμός της με την ωοθηκική διέγερση αυξάνει κατά πολύ τους κινδύνους και το κόστος της θεραπείας, ενώ μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά κύησης σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C. Keck, C. Gerber-Schafer, C. Wilhelm, D. Vogelgesang, and M. Breckwoldt, "Intrauterine insemination for treatment of male infertility," *International Journal of Andrology*, vol. 20, supplement 3, pp. 55–64, 1997.
2. Cohen MR. Intrauterine insemination. *Int J Fertil* 1962;7:235–240.
3. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, Sullivan E. The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology. *Fertil Steril* 2006b;86:16–19
4. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756–771.
5. E. H. Stephen and A. Chandra, "Use of infertility services in the United States: 1995," *Family Planning Perspectives*, vol. 32, no. 3, pp. 132–137, 2000
6. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra Uterine Insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; ArtNo.: CD000360, doi:10.1002/14651858.CD00360.pub4
7. Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:584837
8. J. Testart and R. Frydman, "Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture," *Fertility and Sterility*,

vol. 37, no. 1, pp. 50–53, 1982

9. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Art No.: CD004507, doi:10.1002/14651858,CD004507.pub3.
10. Van Voorhis BJ, Barnett MR, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001;75:661–668.
11. Strandell A, Bergh C, Söderlund B, Lundin K, Nilsson L. Fallopian tube sperm perfusion: the impact of sperm count and morphology on pregnancy rates. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1023–1029.
12. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ;80:74–81.
13. Kahn JA, von Düring V, Sunde A, Molne K. Fallopian tube sperm perfusion used in a donor insemination programme. *Hum Reprod* 1992; 7:806–812.
14. World Health Organization, “Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle, stimulating hormone and progesterone,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 138, no. 4, pp. 383–390, 1980.
15. M. L. Taymor, M. M. Seibel, D. Smith, and L. Levesque, “Ovulation timing by luteinizing hormone assay and follicle puncture,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 62, no. 2, pp. 191–195, 1983.
16. R. G. Edwards and P. C. Steptoe, “Control of human ovulation, fertilization and implantation,” *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 67, no. 9, pp. 932–936, 1974.
17. P. Claman, V. Wilkie, and D. Collins, “Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy

- rates as after superovulation therapy,” *Fertility and Sterility*, vol. 82, no. 1, pp. 13–16, 2004
18. C. Osuna, R. Matorras, J. I. Pijoan, and F. J. Rodríguez-Escudero, “One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients’ husbands: a systematic review of the literature,” *Fertility and Sterility*, vol. 82, no. 1, pp. 17–24, 2004.
 19. A. E. Cantineau, M. J. Heineman, and B. J. Cohlen, “Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples,” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, Article ID CD003854, pp. 1–32, 2003.
 20. N. C. Allen, C. M. Herbert III, W. S. Maxson, B. J. Rogers, M. P. Diamond, and A. C. Wentz, “Intrauterine insemination: a critical review,” *Fertility and Sterility*, vol. 44, no. 5, pp. 569–580, 1985.
 21. K. Ahinko-Hakamaa, H. Huhtala, and H. Tinkanen, “Success in intrauterine insemination: the role of etiology,” *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 86, no. 7, pp. 855–860, 2007.
 22. M. J. Tomlinson, J. B. Amissah-Arthur, K. A. Thompson, J. L. Kasraie, and B. Bentick, “Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success,” *Human Reproduction*, vol. 11, no. 9, pp. 1892–1896, 1996.
 23. B. J. Van Voorhis, A. E. T. Sparks, B. D. Allen, D.W. Stovall, C. H. Syrop, and F. K. Chapler, “Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study,” *Fertility and Sterility*, vol. 67, no. 5, pp. 830–836, 1997
 24. A. J. Goverde, J. McDonnell, J. P. W. Vermeiden, R. Schats, F. F. H. Rutten, and J. Schoemaker, “Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis,” *The Lancet*, vol. 355, no. 9197, pp. 13–18, 2000.

25. C. M. Peterson, H. H. Hatasaka, K. P. Jones, A. M. Poulson Jr., D. T. Carrell, and R. L. Urry, "Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis," *Fertility and Sterility*, vol. 62, no. 3, pp. 535–544, 1994.
26. B. J. Cohlen, P. Vandekerckhove, E. R. te Velde, and J. D. Habbema, "Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD000360, 2000.
27. N. Pashayan, G. Lyratzopoulos, and R. Mathur, "Costeffectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility," *BMC Health Services Research*, vol. 6, article 80, pp. 1–11, 2006.
28. E. G. Hughes, "The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis," *Human Reproduction*, vol. 12, no. 9, pp. 1865–1872, 1997.
29. D. S. Guzick, S. A. Carson, C. Coutifaris, et al., "Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility," *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 3, pp. 177–183, 1999.
30. S. M. Verhulst, B. J. Cohlen, E. Hughes, M. J. Heineman, and E. te Velde, "Intra-uterine insemination for unexplained subfertility," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD001838, pp. 1–82, 2006.
31. P. Steures, J.W. van der Steeg, P. G. Hompes, et al., "Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial," *The Lancet*, vol. 368, no. 9531, pp. 216–221, 2006.
32. P. Steures, J. W. van der Steeg, P. G. A. Hompes, et al., "The additional value of ovarian hyperstimulation in intrauterine

insemination for couples with an abnormal postcoital test and a poor prognosis: a randomized clinical trial,” *Fertility and Sterility*, vol. 88, no. 6, pp. 1618–1624, 2007.

33. NICE Guidelines: National Institute for Clinical Excellence, *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*, RCOG Press, London, UK, 2004.
34. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
35. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993;82:780–6.
36. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2007;88:396-400.
37. Gwang Yi, Byung Chul Jee, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim Stimulated intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39(2):68-72
38. G. Ragni, F. Alagna, C. Brigante, et al., “GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages,” *Human Reproduction*, vol. 19, no. 1, pp. 54–58, 2004.
39. S. Gerli, M. L. Casini, V. Unfer, L. Costabile, V. Bini, and G. C. Di Renzo, “Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness,” *Fertility and Sterility*, vol. 82, no. 3, pp. 573–578, 2004.
40. A. Demirel and T. Gurgan, “Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination

- cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study,” *Human Reproduction*, vol. 22, no. 1, pp. 97–100, 2007.
41. T. Dankert, J. A. Kremer, B. J. Cohlen, et al., “A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility,” *Human Reproduction*, vol. 22, no. 3, pp. 792–797, 2007.
 42. A. E. P. Cantineau and B. J. Cohlen, “Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility,” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, Article ID CD005356, pp. 1–135, 2007.
 43. M. F. Costello, “Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination,” *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 44, no. 2, pp. 93–102, 2004.
 44. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
 45. Evans MI, Littmann L, St Louis L, et al. Evolving patterns of iatrogenic multifetal pregnancy generation: implications for aggressiveness of infertility treatments. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1750-3.
 46. Dourron NE, Williams DB. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14:355-65.
 47. World Health Organization, “Collection and examination of human semen,” in *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 5th edition, 2010.

48. P.G. Crosignani, The ESHRE Capri Workshop Group.
Intrauterine insemination .*Human Reproduction Update* , Vol.15, No.3
pp. 265–277, 2009

49. S. Nuojuu-Huttunen, M. Gissler, H. Martikainen, and L.
Tuomivaara, “Obstetric and perinatal outcome of pregnancies
after intrauterine insemination,”*Human Reproduction*, vol. 14,
no. 8, pp. 2110–2115, 1999.