



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ – ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ – ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αντιμετώπιση γυναικών με πτωχή ωοθηκική
ανταπόκριση στην διέγερση των ωοθηκών (poor responders)»

Ιουλία Χ. Μαγαλιού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2020

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα: Χριστίνα Μεσσήνη

Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος: Κωνσταντίνος Νταφόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλος: Γεώργιος – Σπυρίδων Ανυφαντής

Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και συντελεστές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής - Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία - Περιγεννητική Ιατρική» για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν και για τη βοήθειά τους σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Μεταπτυχιακό αυτό.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου και την οικογένειά μου για την ηθική υποστήριξη και ενθάρρυνση που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια και όχι μόνο, της φοίτησής μου.

*Στους γονείς μου και
στην οικογένειά μου
Ζήση, Αντώνιο
και Χρήστο*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαχείριση των πτωχών απαντητριών στην εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους ειδικούς ιατρούς στη γονιμότητα. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί αρκετές δοκιμασίες για την εξέταση των ωοθηκικών εφεδρειών και την πρόβλεψη της πτωχής απάντησης. Αυτές περιλαμβάνουν τα επίπεδα της διέγερσης των ωοθυλακίων και της οιστραδιόλης στον ορό, καθώς και την αντι-μυλεριανή ορμόνη. Χρησιμοποιείται επίσης αξιολόγηση των ωοθηκικών εφεδρειών μέσω υπερήχων, με μέτρηση του όγκου των ωοθηκών και του αριθμού των άτρητων ωοθυλακίων.

Παρά τις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις, η θεραπεία ασθενών με κακή ωοθηκική ανταπόκριση (POR) εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζητήσεων στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο επιπολασμός των πτωχών απαντητριών, ο οποίος εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 9 και 24%. Συγκεκριμένα, οι πτωχές απαντήτριες δεν είναι ένας ομοιογενής πληθυσμός ασθενών και η πρόγνυσή τους μπορεί να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με παραμέτρους όπως η ηλικία και ο αριθμός των ωοθηκών που ανακτήθηκαν.

Έχει προταθεί μια ποικιλία διαφορετικών προσεγγίσεων για τη βελτίωση του αποτελέσματος σε πτωχές απαντήτριες, αλλά οι πολλές διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης και η έλλειψη ομοιόμορφου πληθυσμού έχει οδηγήσει σε σύγκριση ετερογενών ομάδες των ασθενών, καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή οριστικού συμπεράσματος. Ο μεγάλος αριθμός παρεμβάσεων που προτείνονται αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα του προβλήματος και επίσης ότι δεν υπάρχει ιδανική αποτελεσματική θεραπεία για κακή απάντηση σε COS. Έχουν προταθεί αρκετές στρατηγικές για τη βελτίωση του αποτελέσματος, δηλ. γέννηση ενός ζώντος νεογνού, αλλά η μεγάλη πλειονότητα των μελετών που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα δεν έχουν εξετάσει τις γεννήσεις ως πρωταρχικό αποτέλεσμα.

ABSTRACT

Managing poor responders in IVF is a significant challenge for fertility specialists. Several ovarian reserve tests have been developed to predict poor response. These include serum basal follicle stimulating hormone and estradiol levels, as well as, more recently, anti-Müllerian hormone. Sonographic assessment of ovarian reserve has also been employed including ovarian volume and antral follicle count.

Despite scientific and technological advances, the management and treatment of patients with poor ovarian response (POR) is still a debated issue in IVF. It is difficult to determine the prevalence of this condition, which has been estimated to range between 9 and 24%. Notably, poor responders are not a homogeneous population of patients and their prognosis may vary greatly depending on parameters such as age and number of oocytes retrieved.

A variety of different approaches have been suggested to improve the outcome in poor responders but the lack of any large scale, prospective RCTs (Randomised controlled trials) of the different management strategies and the lack of uniform definition of the population has resulted in comparison of heterogeneous groups of patients, making it difficult to draw any definitive conclusion. The large number of interventions proposed reflect the complexity of the problem and also that there is no ideal effective treatment for poor response in COH. Several strategies have been suggested to improve the outcome i.e. a live birth.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. Εισαγωγή	13
1.1. Ορισμός πτωχών απαντητριών (poor responders)	16
1.2. Αίτια εμφάνισης πτωχών απαντητριών	18
1.2.1. Αναμενόμενη κακή απόκριση των ωοθηκών στην COS	18
1.2.2. Μη αναμενόμενη κακή απόκριση των ωοθηκών στην COS	19
1.2.3. Πολυμορφισμοί γονιδίων υποδοχέα FSH	20
1.3. Εργαστηριακή έρευνα κακής ωοθηκικής απόκρισης	23
1.3.1. Βιοχημικοί δείκτες	24
1.3.2. Δείκτες υπερήχων	26
2. Φυσιολογία της Αναπαραγωγής	29
2.1. Ωοθυλάκια	30
2.2. Ενδοκρινολογία του ωοθυλακικού κύκλου	33
2.2.1. Υποθάλαμος	33
2.2.2. Υπόφυση	35
2.2.3. Άξονας Υποθαλάμου – Υπόφυσης - Γονάδων	35
2.2.4.1. Υποθαλαμική Έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών	36
2.2.4.2. Έκκριση Γοναδοτροφινών από Την Υπόφυση	36
2.2.4.3. Έκκριση Των Στεροειδών Ορμονών των Ωοθηκών	37
3. Πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών	39
3.1. Χρήση Γοναδοτροφινών	39
3.2. Βραχυ ή μακρό πρωτόκολλο GnRH αγωνιστη	42
3.3. GnRH ANTAGΩΝΙΣΤΕΣ, ή GnRH αγωνιστές	45
3.4. Πρόγραμμα Flare - up αγωνιστη GnRH	50
3.5. Πρωτόκολλο Flare - up Μικροδόσης GnRH αγωνιστή	51
3.6. Πρωτόκολλο minidose GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ	52
3.7. Προσθήκη λετροζόλης	53
3.8. Ελάχιστη διέγερση ωοθηκών μετά από συνδυασμένη θεραπεία με κιτρική κλομφαίνη των φτωχών ανταποκριτών σε IVF/ICSI προγράμματα	55

3.9. Διπλές διεγέρσεις κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής και ωχρινικής φάσης των φτωχών ανταποκριτών σε IVF/ICSI προγράμματα (πρωτόκολλο Shanghai)	58
3.9.1. Θεωρίες «Στρατολόγησης» ωοθυλακίων	58
4. Θεραπεία με adjuvant	63
4.1. Αυξητική Ορμόνη (Growth Hormone - GH).	63
4.2. Διαδερμική Τεστοστερόνη	64
4.3. Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)	66
5. Πειραματικές Θεραπείες	69
5.1. Η θεραπεία PRP και η χρήση της για την θεραπεία των πτωχών απαντητριών	69
5.2. Χρήση βλαστικών κυττάρων σε ωοθήκες ΠΡΟ- και μετά-εμμηνοπαυσιακών γυναικών	71
5.3. Θεραπεία μυο-ινοσιτόλης για πτωχες Απαντήτριες κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης	75
Συμπέρασμα	77
Βιβλιογραφία	79

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ & ΠΙΝΑΚΩΝ

Εικόνα 1: Κρυσταλλική Δομή Του Ανθρώπινου Υποδοχέα της FSH (Από: Fan Q. R. & Hendrickson W. A., 2005)	21
Εικόνα 2: Μοντέλο Της Μεταγωγής Σήματος Μετά Από Σύνδεση Της FSH Στον Υποδοχέα Της (Από: Simoni M., Gromoll J. & Nieschlag E., 1997)	21
Εικόνα 3: Είδη Τεστ Ωοθηκικών Εφεδρειών. Προσαρμογή στα Ελληνικά Από: Jirge P. R., 2011.	28
Εικόνα 4: Σχηματική Παράσταση Των Ωοθυλακίων από Το Αρχέγονο Έως Το Γρααφιανό.	31
Εικόνα 5: Τα Στάδια Της Ανάπτυξης Του Ωοθυλακίου από Το Αρχέγονο Έως Το Γρααφιανό. (από: Gougeon Et Al., 1986).	31
Εικόνα 6: Διαγραμματική Αναπαράσταση Του Εμμηνορροϊκού Κύκλου	34
Εικόνα 7: Διαδικασία Της Ωρίμανσης Του Ωοθυλακίου Κατά Τη Διάρκεια Του Αναπαραγωγικού Κύκλου	38
Εικόνα 8: Διαγραμματική Απεικόνιση Των Πρωτοκόλλων GnRH Αγωνιστών και GnRH Ανταγωνιστών.	47
Εικόνα 9: Θεωρία των κυμάτων για την στρατολόγηση ωοθυλακίων (Baerwald Et Al., 2012)	59
Εικόνα 10: Πρωτόκολλο της διπλής διέγερσης σε ασθενείς με πτωχή απάντηση των ωοθηκών.	61
Εικόνα 11: Μονοπάτι στερεοειδογένεσης στην ανθρώπινη γονάδα και υπόφυση.	67
Εικόνα 12: Υποθετική μοίρα των Ddx4 ⁺ OSC σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.	72
Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα πρωτοκόλλων διέγερσης με GnRH- a & GnRH- ant	47
Πίνακας 2: Μειονεκτήματα πρωτοκόλλων διέγερσης με GnRH- a & GnRH- ant	47
Πίνακας 3: Κλινικά χαρακτηριστικά πρωτοκόλλων διέγερσης με GnRH- a & GnRH- ant	48

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AFC:	Antral Follicle Count – Μέτρηση Κοιλοτικών Ωοθυλακίων
AMH:	Anti Mullerian Hormone - Αντιμυλλέριος Ορμόνη
AR:	Androgen receptor - υποδοχείς των ανδρογόνων
ART:	Assisted Reproductive Technologies – Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
CC:	Citrate Clomiphene - Κιτρική κλομιφαίνη
COS:	Controlled Ovarian Stimulation – Ελεγχόμενη Διέγερση Ωοθηκών
DHEA:	Dehydroepiandrosterone - Δεϋδροεπιανδροστερόνη
EGF:	Epidermal Growth Factor - Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας
ESHRE:	European Society of Human Reproduction and Embryology - Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας
FSH:	Follicle stimulation hormone – Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
FSHR:	FSH receptor - Υποδοχέας FSH
GC:	granulosa cells - κοκκώδη κύτταρα
GH:	Growth Hormone - Αυξητική ορμόνη
GnRH – ant:	Ανταγωνιστής GnRH
GnRH:	Gonadotrophin Releasing Hormone – Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών
GnSAF:	Gonadotrophin Surge - Attenuating Factor – Παράγοντας αμβλύνσεως του κύματος των γοναδοτροφινών
hMG:	Human Menopause Gonadotrophin – Ανθρώπινη Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροφίνη

ICSI:	Intracytoplasmic Sperm Injection - Μικρογονιμοποίηση
IGF-1:	Insulin - like Growth Factor 1 - Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας 1
ISMAAR:	International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction
IVF:	In Vitro Fertilization – Εξωσωματική Γονιμοποίηση
LH:	Luteinizing Hormone - Ωχρινοτρόπος ορμόνης
MI:	Myo-Inositol- Μυο-Ινοσιτόλη
MSC:	Mesenchymal Stem Cells - Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα
OHSS:	Ovarian hyperstimulation syndrome – Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών
OSC:	Oogonial Stem Cell - Βλαστικά κύτταρα ωοθηκών
ORT:	Ovarian Reserve Test – Δοκιμή Ωοθηκικών Εφεδρειών
PCOS:	Polycystic ovary syndrome - Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor – Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων
PIP:	Phosphatidylinositol Polyphosphate - Πολυφωσφορική Φωσφατιδυλινοσιτόλη
POF:	Premature Ovarian Failure – Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
POR:	Poor Ovarian Response – Πτωχή Ωοθηκική Απάντηση
PRP:	Platelet - Rich Plasma – Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια
rFSH:	Recombinant FSH - Ανασυνδυασμένη FSH
SNP:	single nucleotide polymorphism - μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί
u – FSH:	urine FSH - FSH ούρων
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor - Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
ΔΜΣ:	Δείκτης Μάζας Σώματος
E2:	Estradiol - Οιστραδιόλη
ΠΟΥ:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη ικανότητα κάποιων ζευγαριών να τεκνοποιήσουν αποτελεί μεγάλη απογοήτευση γι' αυτά τα άτομα, κάνοντας τα να αισθάνονται μεγάλη απώλεια, αποτυχία και αποκλεισμό από τον περίγυρό τους. Η κοινωνία, ο οικογενειακός περίγυρος καθώς και οι θρησκευτικές αντιλήψεις στιγματίζουν ορισμένες φορές αρνητικά το υπογόνιμο ζευγάρι προκαλώντας συχνά διαπροσωπικά προβλήματα. Ο ένας σύντροφος μπορεί να προσπαθήσει να κατηγορήσει τον άλλο για το πρόβλημα της υπογονιμότητας θεωρώντας είτε ότι δεν ενδιαφέρεται για την απόκτηση παιδιών, είτε γιατί είναι «ελαττωματικός». Τα άτεκνα ζευγάρια σε κοινωνίες με έντονες θρησκευτικές προκαταλήψεις αποκλείονται από κοινωνικές εκδηλώσεις όπως τα γενέθλια, ο γάμος και η βάπτισή. Στις αναπτυσσόμενες ειδικά χώρες, τα τέκνα είναι απαραίτητα για τη φροντίδα των ηλικιωμένων ατόμων και ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες με συστήματα κοινωνικής υποστήριξης παρέχουν στήριξη στα ηλικιωμένα άτομα μίας οικογένειας. (45)

Η υπογονιμότητα έχει επίσης τόσο σημαντικό δημογραφικό αντίκτυπο, όσο και επιπτώσεις στην υγεία. Σύμφωνα με μια μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για τις αναπτυσσόμενες χώρες, συνολικά, από την ηλικία των 45 έως 49 ετών, μόνο το 3% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών δεν είχαν γεννήσει. Οι χώρες όπως η Κεντροαφρικανική Δημοκρατία, το Καμερούν, η Μοζαμβίκη, η Νίγηρας, η Αϊτή, η Κολομβία και η Βραζιλία έχουν ποσοστό περισσότερο από το 5% ενώ οι χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά είναι η Βραζιλία, η Αιθιοπία, η Βολιβία, η Κολομβία, η Τουρκία και η Νικαράγουα (από 4% έως 6%). Στα ποσοστά αυτά βέβαια ανήκουν και μερικές γυναίκες οι οποίες, δεν επιθυμούν να τεκνοποιήσουν και αυτό παρουσιάζεται είτε σε γυναίκες που δεν είχαν κηύσεις με γέννηση ζωντανών παιδιών είτε γιατί το να αποκτήσουν παιδιά δεν αποτελεί αυτοσκοπό. (45)

Οι αυτοαναφορές για την υπογονιμότητα αφορούν στο 17% γυναικών ηλικίας 15 έως 49 ετών. Σε αυτές περιλαμβάνονται γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια, γυναίκες χωρίς έμμηνο ρύση για πέντε, ή περισσότερα χρόνια, μετεμμηνοπαυσιακές και γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Η υπογονιμότητα μπορεί να είναι πρωτογενής, ή δευτερογενής. Η πρωτογενής υπογονιμότητα αφορά στα ζευγάρια τα οποία δεν έχουν καταφέρει ποτέ να επιτύχουν κύηση ενώ η δευτερογενής υπογονιμότητα είναι η αδυναμία να αποκτήσουν περαιτέρω παιδιά μετά τη γέννηση ενός, ή περισσότερων παιδιών. Η ύπαρξη, ή όχι της υπογονιμότητας, περιπλέκεται όταν χρησιμοποιούνται σκευάσματα αντισύλληψης, καθώς γίνεται δυσκολότερος ο προσδιορισμός της. Η δευτερογενής υπογονιμότητα είναι πιο συχνή στην υποσαχάρια Αφρική. Για τις γυναίκες ηλικίας 25 έως 49 ετών, πάνω από το 30% των γυναικών που είναι δευτερογενώς υπογόνιμες βρίσκονται στις επτά από τις οκτώ χώρες της υποσαχάριας Αφρικής (εξαιρείται η Καμπότζη). (45)

Η αδυναμία τεκνοποίησης, είναι μια κατάσταση που επηρεάζει σημαντικό αριθμό ζευγαριών σε όλο τον κόσμο. Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies - ART) αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό σύνολο τεχνικών για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Η τρέχουσα τάση αναβολής της τεκνοποίησης στις ευρωπαϊκές κοινωνίες έχει επιδεινώσει το ζήτημα της ακούσιας υπογονιμότητας. Παρόλο που είναι σαφές ότι η γυναικεία γονιμότητα μειώνεται απότομα στις ηλικίες άνω των 35 ετών, επειδή ο ρυθμός της απώλειας της γονιμότητας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των γυναικών, μπορεί να είναι δύσκολο για μια μεμονωμένη γυναίκα να καθορίσει για πόσο καιρό μπορεί να αναβάλει την τεκνοποίησή της. (45)

Η συχνότητα εμφάνισης πτωχών απαντητριών στη διέγερση των ωοθηκών έχει αναφερθεί από 9 έως 24%. Η κακή απόκριση στη διέγερση των ωοθηκών εμφανίζεται σε καπνίστριες, σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό πρόωρης εμμηνόπαυσης, αλλά και σε ιατρογενείς λόγους, όπως για παράδειγμα χειρουργική επέμβαση ωοθηκών, συμφύσεις της πυέλου και παχυσαρκία, που αποδεικνύεται από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, ή BMI). Η επίπτωση της σποραδικής κακής απόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών και της πρωτογενούς ανεπάρκειας των ωοθηκών, ήταν γνωστή εδώ και πολύ καιρό. Πρόσφατα, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη βελτίωση της αναπαραγωγικής ικανότητας των μεγαλύτερων σε ηλικία γυναικών λόγω της μεταβαλλόμενης

κοινωνικής δομής και της παγκόσμιας τάσης καθυστέρησης του γάμου και της τεκνοποίησης. (45) Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο αριθμός των γεννήσεων σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 40 και 44 ετών σχεδόν διπλασιάστηκε μεταξύ 1990 και 2002. Το ποσοστό γεννήσεων σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 45 - 49 ετών είναι 0,5 γεννήσεις ανά 1000 γυναίκες. Ωστόσο, η πλειοψηφία αυτών των γεννήσεων μπορεί να αποδοθεί στη χρήση ωοκυττάρων από δότρια. (10)

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 19% όλων των γυναικών που χρησιμοποιούν τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies - ART) είναι ηλικίας ≥ 40 ετών. Στην Ευρώπη, το 2005, το ποσοστό των γυναικών ηλικίας ≥ 40 ετών που υποβλήθηκαν σε ART, όπως ένας συμβατικός κύκλος γονιμοποίησης in vitro (In Vitro Fertilization - IVF) και τη μικρογονιμοποίηση (Intracytoplasmic Sperm Injection - ICSI), ήταν 15,4% και 13,0%, αντίστοιχα. (10) Ο αριθμός των γυναικών που καθυστερούν την αναπαραγωγή έως την πέμπτη δεκαετία της ζωής τους, έχει αυξηθεί σημαντικά και, κατά συνέπεια, το 50% από αυτές θα αντιμετωπίσουν κάποια δυσκολία στην προσπάθειά τους να αποκτήσουν παιδιά. Η συσχετισμένη μείωση της γονιμότητας στην αυθόρμητη σύλληψη και τα ποσοστά επιτυχίας της ART ήταν από καιρό γνωστά. Η μείωση της γονιμότητας οφείλεται κυρίως στη μείωση της ποιότητας των ωαρίων, η οποία συνδέεται με ανωμαλία σε μια χρωματίδα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παράγοντες της μήτρας έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ηλικία. Αν και η ART με ωοκύτταρα δότριας βοήθησε τις γυναίκες στην πέμπτη και την έκτη δεκαετία της ζωής τους να επιτύχει υψηλά ποσοστά εγκυμοσύνης και τοκετού, η διαδικασία σχετίζεται με νομικά, ηθικά, θρησκευτικά και πολιτιστικά προβλήματα που έχουν περιορίσει την καθολική της προσβασιμότητα σε κοινωνίες σε όλο τον κόσμο. Έχουν καταβληθεί εκτεταμένες προσπάθειες για τη βελτίωση των ποσοστών εγκυμοσύνης σε πτωχές απαντήτριες χρησιμοποιώντας πολλά πρωτόκολλα διέγερσης, αλλά παρά τις προσπάθειες αυτές, τα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση, παραμένουν απογοητευτικά χαμηλά. (37) Η ομάδα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE) έχει αναπτύξει έναν νέο ορισμό που μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή μιας πιο ομοιόμορφης ομάδας ασθενών για μελλοντικές κλινικές δοκιμές. (9)

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΤΩΧΩΝ ΑΠΑΝΤΗΤΡΙΩΝ (POOR RESPONDERS)

Η πτωχή ωοθηκική απάντηση (POR – poor ovarian response) στην διέγερση των ωοθηκών συνήθως οδηγεί σε ένα μειωμένο αριθμό ανακτημένων ωοκυττάρων. Αυτό υποδεικνύει και μια μείωση της ωοθυλακικής απόκρισης στην τεχνητή διέγερση των ωοθηκών. Με βάση τα κριτήρια που τέθηκαν από την ESHRE, προκειμένου να καθοριστεί η κακή απόκριση στην εξωσωματική γονιμοποίηση, πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τρία χαρακτηριστικά:

- (i) προχωρημένη ηλικία της μητέρας (≥ 40 ετών), ή οποιοσδήποτε άλλος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση POR
- (ii) προηγούμενη POR (≤ 3 ληφθέντα ωοκύτταρα με κάποιο άλλο συμβατικό πρωτόκολλο διέγερσης) και
- (iii) ένα μη φυσιολογικό τεστ ωοθηκικών εφεδρειών (Ovarian Reserve Test - ORT) (AFC $< 5 - 7$ ωοθυλάκια, ή AMH $< 0,5-1,1$ ng/mL).

Σε γυναίκες νέες, ή σε γυναίκες με φυσιολογικές δοκιμασίες ORT, αρκούν δύο επεισόδια POR μετά τη μέγιστη διέγερση, για να θεωρηθούν ως πτωχές απαντήτριες. Βασιζόμενοι στον ορισμό, ο όρος POR αναφέρεται στην απόκριση των ωοθηκών σε μια διέγερση με χρήση κάποιου πρωτοκόλλου. Επομένως, ένας διεγερμένος κύκλος για να γίνει διάγνωση της POR. Ωστόσο, οι ασθενείς σε προχωρημένη ηλικία με ανώμαλο ORT, μπορεί να ταξινομηθούν ως φτωχά ανταποκρινόμενες, καθώς τόσο η προχωρημένη ηλικία, όσο και μια ανώμαλη ORT, μπορεί να υποδηλώνουν μειωμένο απόθεμα των ωοθυλακίων και να ενεργούν ως υποκατάστατο του κύκλου διέγερσης των ωοθηκών. Σε αυτήν την περίπτωση, οι ασθενείς θα πρέπει να οριστούν πιο σωστά ως «αναμενόμενες πτωχές απαντήτριες». (9)

Εμφανίζεται περίπου στο 9 – 24% των γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, στο 9 – 18% των κύκλων, στο 5 – 24% λόγω υπερδιέγερσης και στο 2 - 30% των γυναικών που υποβάλλονται σε COS (Controlled Ovarian Stimulation). (10)

Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (Premature Ovarian Failure - POF) ορίζεται ως η διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών σε ηλικία <40 ετών μετά από φυσιολογική ανάπτυξη των θηλυκών γονάδων. Θεωρείται ότι είναι ένας ακόμα παράγοντας για την εμφάνιση πτωχής απάντησης. Η χαρακτηριστική κλινική εικόνα των γυναικών αυτών είναι η ολιγομηνόρροια, η πρωτογενής, ή δευτερογενής αμηνόρροια με αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων. Εκτιμάται ότι η συχνότητα εμφάνισης POF είναι 1%. Μια γυναίκα θεωρείται ότι πάσχει από POF όταν πληροί τα ακόλουθα κριτήρια, δηλαδή: ≥ 4 μήνες αμηνόρροιας και δύο μετρήσεις των επιπέδων FSH στον ορό ≥ 40 mIU / ml, που ελήφθησαν με διαφορά ≥ 1 μήνα σε μια γυναίκα ηλικίας ≤ 40 ετών. (5)

Οι αιτίες εμφάνισης POF περιλαμβάνουν κάποιες γενετικές διαταραχές, βλάβη των ιστών των ωοθηκών λόγω ακτινοβολίας, ή χημειοθεραπείας και χειρουργική επέμβαση. Άλλες αιτίες περισσότερο σπάνιες, όπως η γαλακτοζαιμία, θα έπρεπε να είχαν εντοπιστεί από την αρχή της ζωής. Οι γενετικές αιτίες όπως η μονοσωμία στο X χρωμόσωμα, όπως στο σύνδρομο Turner, ή οι διαγραφές και μετατοπίσεις του X χρωμοσώματος ευθύνονται για την εμφάνιση POF. Εκτός από τις μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της FSH, έχουν εντοπιστεί πολλές άλλες ανωμαλίες σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα σε ασθενείς με POF, όπως μεταλλάξεις του γονιδίου της φωσφομαννομάτωσης 2, της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1 - φωσφορικής γαλακτόζης. (40)

Η περιεμμηνόπαυση περιγράφεται ως το χρονικό διάστημα στο οποίο η ωοθυλακική λειτουργία μεταβάλλεται από την συνεχόμενη εξάλειψη των ωοκυττάρων. Σε αυτό το χρονικό διάστημα υπάρχει μια ποσοτική αλλαγή στα ωοθυλάκια. Αυτά τα ωοθυλάκια έχουν λιγότερα κοκκώδη κύτταρα, οπότε εμφανίζεται μειωμένη παραγωγή στεροειδών και γλυκοπρωτεϊνών. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η μίτωση και αυξάνεται η απόπτωση των κυττάρων. Λόγω των μεταβλημένων ενδοκρινών, παρακρινών και αυτοκρινών σημάτων, υπάρχει μεταβολή στην επικοινωνία μεταξύ των κοκκώδων κυττάρων και των ωοκυττάρων, το οποίο

οδηγεί σε ανώμαλη πυρηνική και κυτοπλασματική ωρίμανση μέσα στο ωκύτταρο. Επειδή το κλινικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της ανευλοειδίας η οποία έχει σαν άμεσο αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα αποβολής και μείωση των ποσοστών γονιμότητας στις ART. (22)

1.2. ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΤΩΧΩΝ ΑΠΑΝΤΗΤΡΙΩΝ

Η απόκριση των ωοθηκών στη διέγερση επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, μερικοί από τους οποίους είναι γενετικά προσδιορισμένοι και άλλοι είναι επίκτητοι. Οι παράγοντες αυτοί έχουν την ικανότητα να μπορούν να επηρεάζουν είτε το μέγεθος του πληθυσμού των ωοθυλακίων που μπορούν να ανακτηθούν, είτε την ευαισθησία της αντίδρασης των ωοθυλακίων στις γοναδοτροφίνες. (15)

1.2.1. ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΚΑΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΤΗΝ COS

> 37 ετών

1. Προχωρημένη ηλικία της γυναίκας - ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας της ζωντανής γέννησης.

≤37 ετών

1. Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ωοθηκών.
2. Προηγμένη ενδομητρίωση, ενδομητρίωμα.
3. Υψηλός δείκτης μάζας σώματος.
4. Προηγούμενη πυελική λοίμωξη / συμφύσεις.
5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες - κάπνισμα.
6. Ιατρογενής – μετά από χημειοθεραπεία / ακτινοθεραπεία. (15)

1.2.2. ΜΗ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΚΑΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΤΗΝ COS

Αυτή η κατηγορία ασθενών συνήθως αποτελείται από νέες σε ηλικία γυναίκες που έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων και δεν υπάρχει εμφανής λόγος για επαναλαμβανόμενες χαμηλές αποκρίσεις σε πρωτόκολλα επιθετικής διέγερσης. Η διαχείριση αυτών των νέων σε ηλικία ασθενών με αδυναμία τεκνοποίησης, είναι ένα από τα πιο δύσκολα και απογοητευτικά ζητήματα στην αναπαραγωγική ιατρική. Αν και έχουν προταθεί αρκετές πιθανές αιτιολογίες, θεωρείται ότι ένα μειωμένο απόθεμα των ωοθηκών είναι ο κύριος παράγοντας της κακής απόκρισης των ωοθηκών. (15)

Άλλες πιθανές αιτιολογίες που έχουν προταθεί είναι:

1. Τα κοκκιώδη κύτταρα έχουν έναν σημαντικά μειωμένο αριθμό υποδοχέων FSH,
2. Ελαττωματική μεταγωγή σήματος μετά τη σύνδεση του υποδοχέα FSH,
3. Την παρουσία ενός ειδικού αναστολέα σύνδεσης του υποδοχέα FSH στο ωοθυλακικό υγρό,
4. Η παροχή των γοναδοτροφινών μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη γιατί υπάρχει ένα ακατάλληλο τοπικό αγγειακό δίκτυο,
5. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων που στρέφονται έναντι των κοκκωδών κυττάρων και
6. Η μειωμένη βιοδραστητικότητα του παράγοντα αύξησης της κυκλοφορούσας γοναδοτροφίνης (gonadotrophin surge - attenuating factor - GnSAF). (15), (17)

Μια άλλη πιθανή αιτιολογία είναι η ανίχνευση αντι - FSH αντισωμάτων. Έχουν αναφερθεί δύο τύποι αντισωμάτων που μπορούν να μειώσουν την απόκριση των ωοθηκών: τα φυσικά αντισώματα anti - FSH και αντισώματα αντι - FSH που προκύπτουν από εξωγενείς γοναδοτροφίνες. Η πρώτη αναφορά των αντισωμάτων που επηρεάζουν την απόκριση έγινε από τους Haller et al. (2008) (12), οι οποίοι βρήκαν φυσικά αντι - FSH αντισώματα σε ασθενείς με ενδομητρίωση, ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και καμία από αυτές τις ασθενείς δεν είχε υποβληθεί προηγουμένως σε διέγερση των ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση.

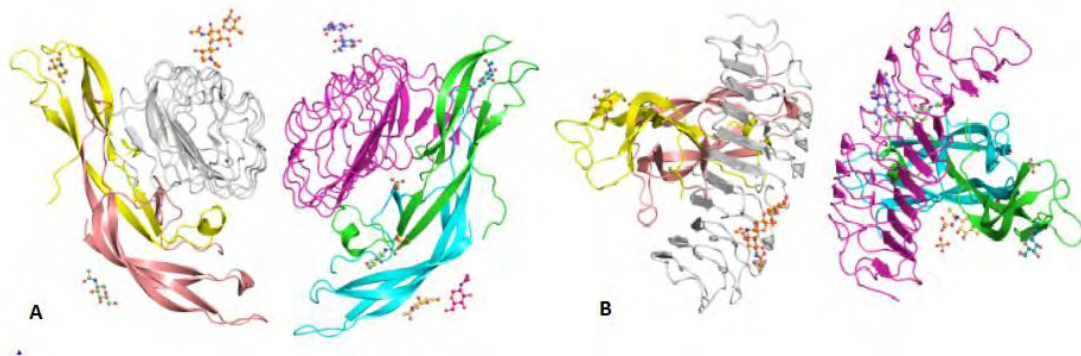
Ανίχνευσαν επίσης αντισώματα κατά της FSH σε υγιείς, μη έγκυες γυναίκες, αλλά σε χαμηλότερα ποσοστά από ότι σε ασθενείς με ενδομητρίωση, ή PCOS. Ομοίως, από τους Shatavi et al. (2006) (31) έγινε τυχαία ανεύρεση αντισωμάτων αντι - FSH στο 27% των ασθενών με ανεξήγητη υπογονιμότητα και ποτέ δεν έλαβαν θεραπεία με γοναδοτροφίνες. Για να εξηγηθεί η παρουσία αυτών των αντισωμάτων, υπέθεσαν ότι έγινε κάποια αλλαγή στο ανοσοποιητικό σύστημα και ότι το αντιγόνο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή τους θα μπορούσε να είναι είτε η κυκλοφορούσα FSH από τον θηλυκό οργανισμό, είτε η FSH σε σπερματικό υγρό που μπορεί να ρυθμίσει την αντι - FSH ανοσοαπόκριση σε γυναίκες. (15), (16)

Σε ασθενείς με αυτοαντισώματα (έναντι πυρηνικών αντιγόνων, λείων μυών, γαστρικών κυττάρων, $\beta 2$ - γλυκοπρωτεΐνης I, καρδιολιπίνης και υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς) οι οποίες υποβάλλονται σε in vitro γονιμοποίηση και έχουν ιστορικό παλαιότερων διεγέρσεων IVF μπορεί να αυξηθούν τα αντισώματα κατά της FSH. Τα αντισώματα αντι - FSH θα μπορούσαν επίσης να συσχετιστούν με αντισώματα κατά των ωοθηκών σε ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με γοναδοτροφίνη. Διαπιστώθηκε ότι τα αντισώματα κατά της FSH συσχετίστηκαν με κακή απόκριση των ωοθηκών σε διέγερση εξωσωματικής γονιμοποίησης. Έτσι, τα αντι - FSH αντισώματα μπορεί να έχουν ανασταλτική επίδραση στην FSH με την παρεμπόδιση της σύνδεσης της ορμόνης στον υποδοχέα της, ή με την παγίδευση της FSH σε ανοσοσυμπλέγματα. (16)

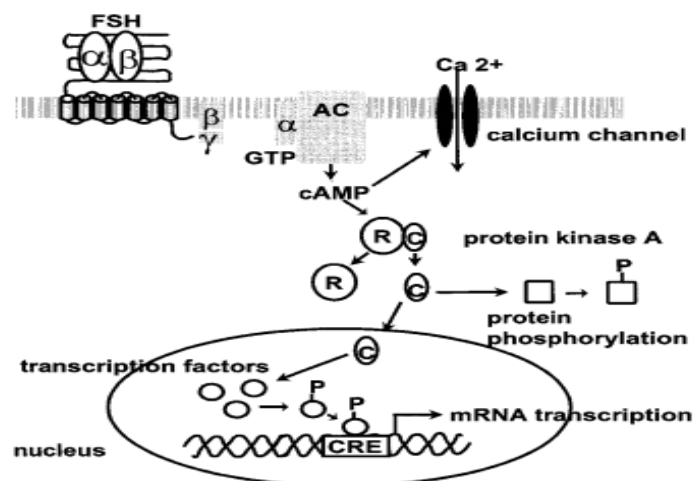
1.2.3. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ FSH

Η θυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle stimulation hormone - FSH) παίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθηκών. Αυτή η γοναδοτροφίνη δεσμεύεται σε έναν ειδικό υποδοχέα των κοκκωδών κυττάρων των ωοθηκών. Επίσης, ασκεί τις τροφικές και διεγερτικές της επιδράσεις στην γαμετογένεση. Ο υποδοχέας FSH (FSHR) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη συζευγμένη με G - πρωτεΐνη. Έχει μια χαρακτηριστική δομή 7 διαμεμβρανικών περιοχών και ο κύριος μηχανισμός μεταγωγής σήματος περιλαμβάνει ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και αύξηση της ενδοκυτταρικής κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Οι

μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) του γονιδίου του υποδοχέα FSH φαίνεται να παίζουν ρόλο στον καλύτερο προσδιορισμό της απόκρισης στη διέγερση FSH. (33)



Εικόνα 1: Κρυσταλλική Δομή Του Ανθρώπινου Υποδοχέα της FSH (Από: Fan Q. R. & Hendrickson W. A., 2005)



Εικόνα 2: Μοντέλο Της Μεταγωγής Σήματος Μετά Από Σύνδεση Της FSH Στον Υποδοχέα Της (Από: Simoni M., Gromoll J. & Nieschlag E., 1997)

Οι γυναίκες με αδυναμία τεκνοποίησης και δυσλειτουργία των ωθηκών, τείνουν να φέρουν την παραλλαγή Ser / Ser σε ομόζυγη κατάσταση, ενώ οι καλές απαντήτριες φέρουν συχνότερα την παραλλαγή Asn / Ser, η οποία έχει συνδεθεί με υψηλότερη ευαισθησία στην FSH και σχετίζεται με αυξημένο αριθμό ωοθυλακίων και ωοκυττάρων σε σύγκριση με ασθενείς με δυσλειτουργία των ωθηκών. Η παραλλαγή γονότυπου Ser / Ser απαιτεί σημαντικά υψηλότερη δόση γοναδοτροφίνης. Η σύγκριση μεταξύ των πολυμορφισμών που υπάρχουν για το γονίδιο του υποδοχέα

επισημαίνουν τη σημασία του FSHR στον προσδιορισμό της ωοθηκικής απόκρισης. Άρα αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μειωμένη έκφραση του FSHR σε κοκκώδη κύτταρα είναι πιθανώς υπεύθυνη για την κακή απόκριση των ωοθηκών στη διέγερση της γοναδοτροφίνης. Επομένως, η ανεπαρκής έκφραση FSHR στα κύτταρα επηρεάζει την απόκριση των ωοθηκών και η απόκριση αυτή δεν βελτιώνεται με αύξηση της δόσης της ανασυνδυασμένης FSH (rFSH). (18)

1.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΚΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Η λειτουργική διάρκεια ζωής των γυναικείων γονάδων καθορίζεται από τον αριθμό και το ρυθμό εξάντλησης των ωοκυττάρων που περικλείονται εντός των ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Το μέγεθος της δεξαμενής ωαρίων που ορίζεται κατά τη γέννηση, καθώς και ο ρυθμός απώλειας ωαρίων στις ωοθήκες καθ' όλη τη μετά τη γέννηση ζωή, μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής και μπορεί να επηρεάσει τη συνολική ευημερία των γυναικών καθώς μεγαλώνουν. Η διαδικασία της κυτταρικής απόπτωσης και των ρυθμιστικών μορίων της, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ωοθηκών του εμβρύου και στις μεταγεννητικές ωοθήκες (κύκλος). (41)

Υπάρχει ένα γενετικά καθορισμένο πρόγραμμα κυτταρικού θανάτου, που φαίνεται να καθορίζει την συνεχή απώλεια ωαρίων σε όλη τη ζωή μιας γυναίκας. Ο πληθυσμός των αρχέγονων ωοκυττάρων που καθορίστηκε κατά τον πέμπτο μήνα της ανθρώπινης εμβρυϊκής ζωής, καθορίζει τις ωοθηκικές εφεδρείες. Σε εκείνη την φάση της ανθρώπινης ζωής, ο αριθμός των αρχέγονων θυλακίων είναι περίπου 10 εκατομμύρια. Ωστόσο, η «αποθήκη» των ωοθυλακίων αλλάζει με την πάροδο του χρόνου ξεκινώντας από την ενδομήτρια ζωή όταν ο αριθμός μειώνεται σε περίπου 1,5 εκατομμύριο μέχρι τη γέννηση και μειώνεται σε σχεδόν 500.000 ωοθυλάκια κατά την περίοδο εμφάνισης της εμμηνόρροιας. Επιπλέον, το διάστημα της εμμηνόρροιας είναι ανάλογο με την ποσότητα των αρχέγονων θυλακίων και το ποσοστό στρατολόγησής τους. Ωστόσο, εκτιμάται ότι τα 500.000 αρχέγονα θυλάκια που διατίθενται στην εμμηνόρροια ενδέχεται να προβλέψουν τον αριθμό των ωοθυλακιορρηξιών. (7)

Η γήρανση, οι ιατρικές ασθένειες και οι χειρουργικές επεμβάσεις, μεταξύ άλλων κινδύνων, ασκούν αρνητικό αντίκτυπο στο μέγεθος των ωοθηκικών εφεδρειών και στην ποιότητα των ωαρίων, οδηγώντας σε μεγαλύτερο αριθμό γυναικών που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας που σχετίζονται με την ηλικία. Ο ρυθμός και η ταχύτητα μείωσης των ωοθηκικών εφεδρειών ενδέχεται να ποικίλλουν από το ένα άτομο στο άλλο. Παρόλα αυτά, ουσιαστική μείωση των ωοθηκικών εφεδρειών

συμβαίνει περί την ηλικία των 37 ετών όταν ο αριθμός των ωοθυλακίων φτάσει το κρίσιμο όριο των 25.000 όπου ο ρυθμός ατρησίας αυξάνεται στο διπλάσιο (7).

Προφανώς, η ηλικία παραμένει ο πιο σημαντικός και καλύτερος δείκτης επιτυχίας της σύλληψης με ART και της γέννησης ενός ζώντος νεογνού. Η ποιότητα των ωαρίων εξαρτάται από την ηλικία και επομένως τόσο η ηλικία, όσο και η ποιότητα των ωαρίων, είναι κάτι στο οποίο δεν υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη σημερινή κοινωνία, όπου οι γυναίκες αναβάλλουν την τεκνοποίηση και οι κλινικοί γιατροί αντιμετωπίζουν όλο και περισσότερο αυτήν τη μεγάλη πρόκληση στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή καθημερινά. Με τις πρόσφατες εξελίξεις, επί του παρόντος μια σειρά δοκιμών για τις ωοθηκικές εφεδρείες έχουν τεθεί σε εφαρμογή για την πρόβλεψη κακής ανταπόκρισης στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών. (41)

1.3.1. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Τα υψηλά επίπεδα FSH στον ορό (>12 – 15 mIU) μπορεί να υποδηλώνουν μειωμένες ωοθηκικές εφεδρείες. Ωστόσο, η FSH δεν συσχετίζεται με μια αποτελεσματική εγκυμοσύνη και η μηνιαία διακύμανση των επιπέδων της, την καθιστά λιγότερα αξιόπιστη ως μέθοδο πρόβλεψης. Τα επίπεδα της FSH είναι αρκετά ακριβή στην πρόβλεψη μιας κακής απόκρισης, αλλά μόνο όταν ανευρεθούν αρκετά υψηλά. Οι γυναίκες άνω των 40 ετών με υψηλά επίπεδα της FSH (μετά από επαναλαμβανόμενους κύκλους) την 3η ημέρα του κύκλου είναι πιθανότερο να έχουν χαμηλότερη απόκριση των ωοθηκών, όπως καταδεικνύεται από χαμηλό αριθμό ωοθυλακίων που ανακτήθηκαν, υψηλά ποσοστά ακύρωσης του κύκλου, με έμβρυα που δεν αξιολογούνται ως κατάλληλα για εμφύτευση και χαμηλά ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης. Τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης την 3η ημέρα (> 75 pg/ml) συσχετίστηκαν με κακή ανταπόκριση στην εξωσωματική γονιμοποίηση και χαμηλά ποσοστά εγκυμοσύνης. (15), (41)

Η AMH (Αντιμυλλέριος ορμόνη - Anti Mullerian Hormone) είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκκρίνεται από κοκκώδη κύτταρα των προκοιλοτικών (πρωτογενή και δευτερογενή) και των μικρών κοιλοτικών ωοθυλακίων. Η παραγωγή

της AMH ξεκινά από το στάδιο της μετάβασης από τα πρωτογενή στα δευτερογενή προκοιλιακά ωοθυλάκια μέχρι το στάδιο των μικρών κοιλιακών ωοθυλακίων με διάμετρο 2 – 6 mm. Τα επίπεδα της AMH φαίνεται να είναι ο καλύτερος ορμονικός δείκτης για τις ωοθηκικές εφεδρείες και συσχετίζεται έντονα με τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων και την εξάντληση των ωοθυλακίων σε προγενέστερο στάδιο, σε σχέση με άλλους δείκτες που χρησιμοποιούνται συνήθως. Η AMH είναι πολλά υποσχόμενη για το μέλλον μαζί με άλλους δείκτες, όπως ο αριθμός των ωοθυλακίων. Από όλα τα διαθέσιμα ORT, η AMH έχει μια μοναδική θέση στο ότι μπορεί να εφαρμοστεί ως δοκιμή διαλογής σε έναν γενικό πληθυσμό με προβλήματα υπογονιμότητας. Έχει περιγραφεί ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων AMH στον ορό. Θεωρείται ότι σε επίπεδα 0,5 - 1,26 ng / ml, η AMH υποδηλώνει ότι οι γυναίκες θα είναι περιεμμηνοπαυσιακές εντός 3 - 5 ετών. (38) Τα επίπεδα εντός αυτού του εύρους εξακολουθούν να συνδέονται με ευνοϊκά αποτελέσματα με ART. Η AMH είναι ένας αξιόπιστος δείκτης, ικανός να διακρίνει μεταξύ των αποκρίσεων στη διέγερση των ωοθηκών, με τις εξής διαβαθμίσεις τιμών:

- I. AMH <0,5 ng / mL: προβλέπει μειωμένο αποθεματικό των ωοθηκών με λιγότερα από τρία θυλάκια σε έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης
- II. AMH <1,0 ng / mL: προβλέπει το αρχικό αποθεματικό των ωοθηκών με πιθανότητα περιορισμένων ωαρίων κατά την ωοληψία
- III. AMH \geq 1,0 ng / mL αλλά \leq 3,5 ng / mL: υποδηλώνει καλή απάντηση στη διέγερση
- IV. AMH > 3,5 ng / mL: προβλέπει έντονη απάντηση στη διέγερση των ωοθηκών και θα πρέπει να δίνεται προσοχή για να αποφευχθεί το OHSS
- V. AMH > 5,0 ng / mL: έχει αποδειχθεί ότι είναι διαγνωστικός δείκτης των PCOS (39)

Φαίνεται πως υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση της AMH με την απόδοση των ωαρίων ανεξάρτητα από την ηλικία, και αυτό οφείλεται στην ικανότητά της να προβλέπει τόσο τις ανταποκρινόμενες, όσο και αυτές που έχουν μια μη βέλτιστη απόκριση. Η κλινική κατηγοριοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τα επίπεδα της AMH, θα επέτρεπε βέλτιστα πρωτόκολλα διέγερσης και στρατηγικές θεραπείας πριν από τον πρώτο κύκλο διέγερσης των ωοθηκών. Έχει δοκιμαστεί η υπόθεση ότι η

AMH, είναι ένας προγνωστικός παράγοντας της απόδοσης των ωαρίων, ο οποίος μπορεί να βοηθήσει στην εξατομίκευση των στρατηγικών θεραπείας για γυναίκες που υποβάλλονται σε COS, για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας και των κλινικών ποσοστών εγκυμοσύνης. (15)

Μία μόνο μέτρηση της κυκλοφορούσας AMH μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξατομίκευση των στρατηγικών θεραπείας για εξωσωματική γονιμοποίηση, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο κλινικό κίνδυνο, μαζί με βελτιστοποιημένο φόρτο θεραπείας και κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης, με την εφαρμογή πρωτοκόλλων ανταγωνιστών GnRH που φαίνεται να είναι ωφέλιμη για ασθενείς στα αναμενόμενα άκρα της ωοθηκικής απόκρισης. (15)

Η ινχιμίνη - B είναι μια ετεροδιμερής πρωτεΐνη που παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα των πρώιμων ωοθυλακίων, αναπτύσσοντας τα ωοθυλάκια που ανταποκρίνονται στην FSH. Τα επίπεδα του ορού της ινχιμίνης - B (<45 pg/ml) συσχετίστηκαν με την κακή απόκριση των ωοθηκών στις γοναδοτροφίνες, τα υψηλά ποσοστά ακύρωσης του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, τον χαμηλό αριθμό των ανακτηθέντων ωοκυττάρων και τα μειωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης. Σημειώνεται επίσης ότι η μείωση της ινχιμίνης - B πιθανότατα προηγείται της αύξησης της συγκέντρωσης της FSH. Η μέτρηση των επιπέδων της ινχιμίνης - B στον ορό είναι ένας δείκτης των μειωμένων ωοθηκικών εφεδρειών και είναι πιθανώς ένας καλύτερος δείκτης της δραστηριότητας των ωοθηκών, καθώς η παραγωγή της σχετίζεται άμεσα με τα αναπτυσσόμενα θυλάκια. (14)

1.3.2. ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ

Σήμερα, οι διαθέσιμοι δείκτες υπερήχων των ωοθηκικών εφεδρειών, περιλαμβάνουν τον αριθμό των κοιλοτικών ωοθυλακίων (Antral Follicle Count - AFC), τη μέτρηση του όγκου των ωοθηκών και την εκτίμηση μέσω Doppler της ροής του αίματος των ωοθηκών. Δοκιμές υπερήχων των ωοθηκικών εφεδρειών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο AFC σε τιμή μικρότερη από τρία, είναι ένας δείκτης ο οποίος εμφανίζει υψηλή εξειδίκευση και ευαισθησία στην πρόβλεψη της ακύρωσης του κύκλου σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART. Αν ο όγκος των ωοθηκών έχει τιμή 3

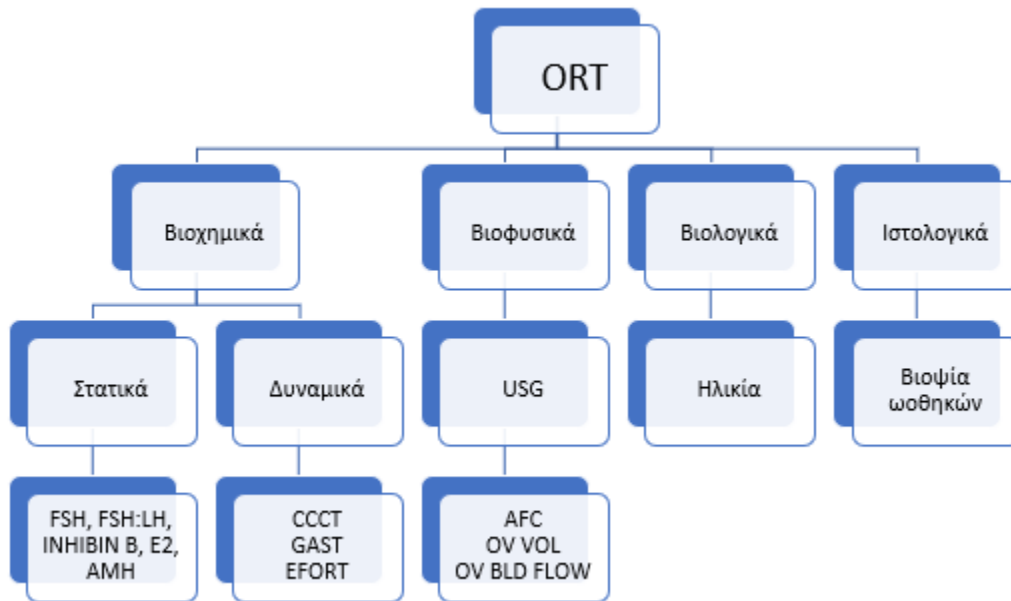
ml, τότε αυτό αποτελεί έναν δείκτη με υψηλή εξειδίκευση ο οποίος επιτρέπει να προβλεφθεί μια πιθανή μη επίτευξη της εγκυμοσύνης και η ακύρωση του κύκλου στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Οι μελέτες Doppler για τη ροή του αίματος στο στρώμα της ωοθήκης είναι πολλά υποσχόμενες. Θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί εάν η χρήση των τριών δοκιμασιών, δηλαδή των υπερήχων, του AFC, του όγκου των ωοθηκών και της αγγειακής ροής του αίματος των ωοθηκών, είτε η μια μετά την άλλη, είτε την ίδια χρονική στιγμή, θα μπορούσε να βελτιώσει την ικανότητα πρόβλεψης του AFC όσον αφορά την εγκυμοσύνη, ή την κακή απόκριση. (14)

Ο αριθμός των πρώιμων ωοθυλακίων έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της απόκρισης των ωοθηκών. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία των ωοθυλακίων μπορεί να επηρεαστεί από τον βαθμό ροής του αίματος των ωοθηκών και την κυκλοφορία των γοναδοτροφινών στα ωοθυλάκια. Η αγγείωση των ωοθηκών μειώνεται με την ηλικία και οποιαδήποτε σχέση μεταξύ των μετρήσεων της ροής του αίματος των ωοθηκών και των ωοθηκικών εφεδρειών μπορεί απλώς να αντικατοπτρίζει αυτή τη διαδικασία. (15)

Μια πρόσφατη συγκριτική ανάλυση των AMH, ινχιμπίνης - Β και τρισδιάστατου υπερηχογραφικού προσδιορισμού των ωοθηκικών εφεδρειών για την πρόβλεψη της κακής απόκρισης σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών από τους Kannamannadiar et al. (2010), έδειξε ότι οι δοκιμασίες AFC και AMH είναι οι δύο πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του αριθμού των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν και της κακής απόκρισης των ωοθηκών στη διέγερση των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της υποβοηθούμενης σύλληψης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν, ότι παρόλο που ο AFC και η AMH, είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους, εμφανίζουν μια προγνωστική ισχύ παρόμοια με τις τρισδιάστατες υπερηχογραφικές ωοθηκικές παραμέτρους, όπως ο όγκος των ωοθηκών, η αγγείωση και η διάχυση, δεν φαίνεται να έχουν σημαντική αξία στην πρόβλεψη της κακής απόκρισης των ωοθηκών. (15)

Όλες οι δοκιμές που έχουν περιγραφεί για την αξιολόγηση των ωοθηκικών εφεδρειών είχαν ως στόχο τον ποσοτικό προσδιορισμό του ποσοστού των ωοθυλακίων που έχουν «στρατολογηθεί». Η υπερηχογραφική εκτίμηση του AFC και του όγκου των ωοθηκών παρέχει άμεση μέτρηση των «επιλεγμένων» και των

εξαρτώμενων από τη γοναδοτροφίνη ωοθυλακίων, ενώ οι ενδοκρινικοί δείκτες, όπως η AMH, η ινχιμίνη - Β, η E2 και η FSH αντικατοπτρίζουν έμμεσα τον πρώιμο αναπτυσσόμενο πληθυσμό των ωοθυλακίων. (14)



Εικόνα 3: Είδη Τεστ Ωοθηκικών Εφεδρειών. Προσαρμογή στα Ελληνικά Από: Jirge P. R., 2011.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

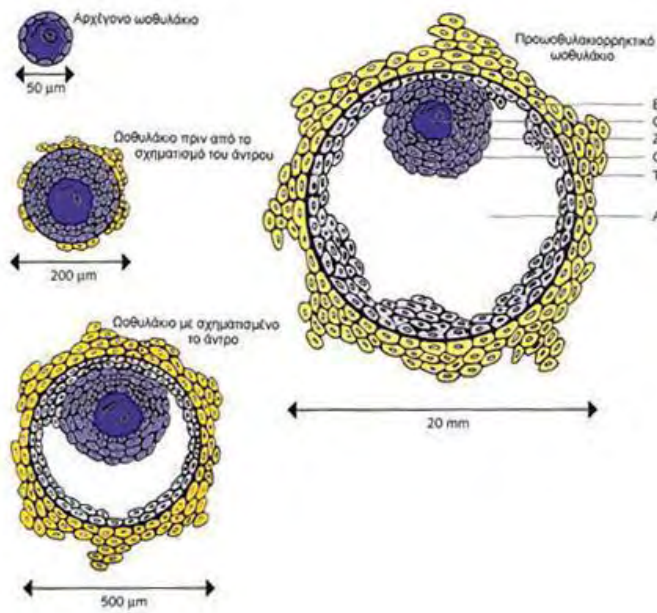
Οι ωοθήκες αποτελούν δύο ουσιώδη όργανα της αναπαραγωγής, αφού είναι η πηγή τόσο των ωαρίων όσο και των ορμονών του φύλου για τη γυναίκα. Εμβρυολογικά, σχηματίζονται από πάχυνση του επιθηλίου που καλύπτει τη γεννητική ταινία. Η λειτουργία των ωοθηκών εξυπηρετείται από μικροσκοπικούς ανατομικολειτουργικούς σχηματισμούς, που λέγονται ωοθυλάκια. Τα ωοθυλάκια σχηματίζονται από τα γεννητικά κύτταρα περίπου μετά την 20^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής και κατασκηνώνουν μέσα στη φλοιώδη μοίρα της ωοθήκης. (53)

Οι ωοθήκες έχουν την ιδιομορφία ότι λειτουργούν μόνο για ορισμένα έτη στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας. Η έναρξη της λειτουργίας τους σηματοδοτεί την έναρξη της ήβης, με κύριο χαρακτηριστικό την εμφάνιση της πρώτης εμμήνου ρύσεως. Το τέλος της λειτουργίας των ωοθηκών τοποθετείται περίπου στην ηλικία των 45 - 55 ετών, οπότε παύει οριστικά η έμμηνος ρύση. Η λειτουργία των ωοθηκών εξαρτάται από την υπόφυση. (51)

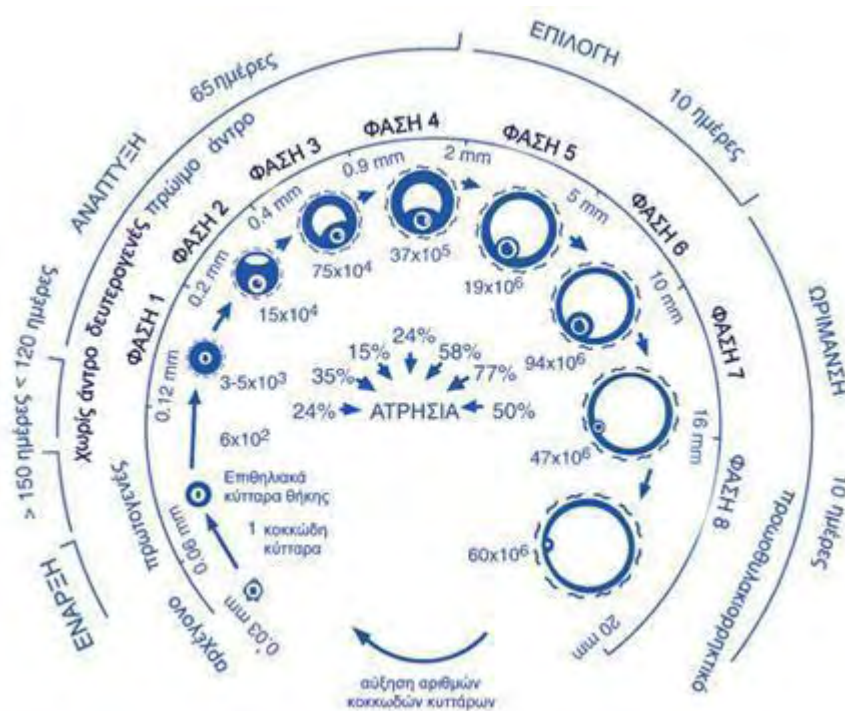
2.1. ΩΟΘΥΛΑΚΙΑ

Οι ωοθήκες παρουσιάζουν δύο διακριτές ζώνες (ουσίες): τη φλοιώδη και τη μυελώδη. Τα ωοκύτταρα αναπτύσσονται από κύτταρα της φλοιώδους ζώνης. Τα ωοκύτταρα της πρώτης τάξης περιβάλλονται από μία απλή στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων. Αυτό το σύνολο αποτελεί τα αρχέγονα ωοθυλάκια. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια βρίσκονται στην περιφέρεια της φλοιώδους ζώνης των ωοθηκών. Το αρχέγονο ωοθυλάκιο έχει διάμετρο 30 - 60 μm και αποτελείται στο κέντρο του από το ωάριο, ή ωοκύτταρο, που βρίσκεται στο στάδιο της δικτυοτενίας (πρόφραση πρώτης μειωτικής διαίρεσης), περιβαλλόμενο από ένα στοίχο επιπέδων κυττάρων (προκοκκώδη κύτταρα). (52), (53)

Το πρωτογενές ωοθυλάκιο με διάμετρο μεγαλύτερο των 60 μm αποτελείται από το ωάριο, ενώ το δευτερογενές ωοθυλάκιο έχει διάμετρο περίπου 120 μm και το ωάριο περιβάλλεται από πολλούς στοίχους κυβοειδών κυττάρων (κοκκώδη κύτταρα), που σχηματίζουν την κοκκώδη στιβάδα. Επιπλέον, με την έκκριση βλεννοπολυσακχαριδών από τα κοκκώδη κύτταρα σχηματίζεται μία μεμβράνη, η οποία περιβάλλει το ωάριο και ονομάζεται διαφανής ζώνη. Κυτταροπλασματικές προσεκβολές των κοκκωδών κυττάρων διελάνουν τη διαφανή ζώνη και δημιουργούν ένα είδος επικοινωνίας με τη μεμβράνη του ωοκυττάρου, μεταφέροντας έτσι πληροφορίες, ή τροφικά στοιχεία στο ωάριο. Η περαιτέρω ωρίμανση του δευτερογενούς ωοθυλακίου ακολουθεί διάφορα στάδια εξέλιξης μέχρι το ώριμο προωοθυλακιορρηκτικό, ή γρααφιανό ωοθυλάκιο. (51)



Εικόνα 4: Σχηματική Παράσταση Των Ωοθυλακίων από Το Αρχέγονο Έως Το Γραφιανό. B = Βασική Μembrάνη O = Ωάριο Z = Διάφανη Ζώνη G = Κοκκιώδη Κύτταρα T = Κύτταρα Της Θήκης A = Άντρο Του Ωοθυλακίου



Εικόνα 5: Τα Στάδια Της Ανάπτυξης Του Ωοθυλακίου από Το Αρχέγονο Έως Το Γραφιανό. (από: Gougeon Et Al., 1986).

Ανάλογα με το κατά πόσο στο δευτερογενές ωοθυλάκιο έχει σχηματιστεί η κοιλότητα (άντρον) ή όχι, αυτό διακρίνεται σε προκοιλοτικό και σε κοιλοτικό. Το πλέον ώριμο προκοιλοτικό ωοθυλάκιο αποτελεί εξέλιξη του δευτερογενούς με το σχηματισμό μιας άλλης στιβάδας κυττάρων γύρω από την κοκκώδη, της έσω θήκης, η οποία έχει σπουδαία λειτουργική σημασία. Μεταξύ της έσω θήκης και της κοκκώδους στιβάδας αναπτύσσεται η βασική μεμβράνη. Η ανάπτυξη της έσω θήκης γίνεται κατά κύριο λόγο στη μυελώδη μοίρα της ωοθήκης, στην οποία το δευτερογενές ωοθυλάκιο μεταναστεύει από τη φλοιώδη μοίρα. Τέλος, η έσω θήκη περιβάλλεται από την έξω θήκη, η οποία προέρχεται από κύτταρα του στρώματος και η οποία δεν εμφανίζει σπουδαία λειτουργική σημασία. Ταυτόχρονα με την ανάπτυξη της έσω θήκης, επιτυγχάνεται και η αγγείωση της, ενώ η κοκκώδης στιβάδα στερείται αγγείων. (51), (52)

2.2. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Η διάρκεια ενός αναπαραγωγικού κύκλου στην ηλικιακή ζωή, από την αρχή της μίας εμμηνου ρύσης (Ημέρα 1) μέχρι την αρχή της επόμενης εμμηνου ρύσης (Ημέρα 1), είναι κατά μέσο όρο περίπου 28 ημέρες (± 7 ημέρες) και περιλαμβάνει τρεις διακριτές φάσεις. Η ωοθυλακική φάση αρχίζει με την έναρξη της εμμηνορρυσίας (πρώτη μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου) και λήγει την ημέρα του κύματος της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Η ωοθυλακιορρηξία συμβαίνει εντός 30 έως 36 ωρών από το κύμα της LH. Η ωχρινική φάση αρχίζει από την ημέρα του κύματος της LH και τελειώνει με την έναρξη της εμμηνορρυσίας.

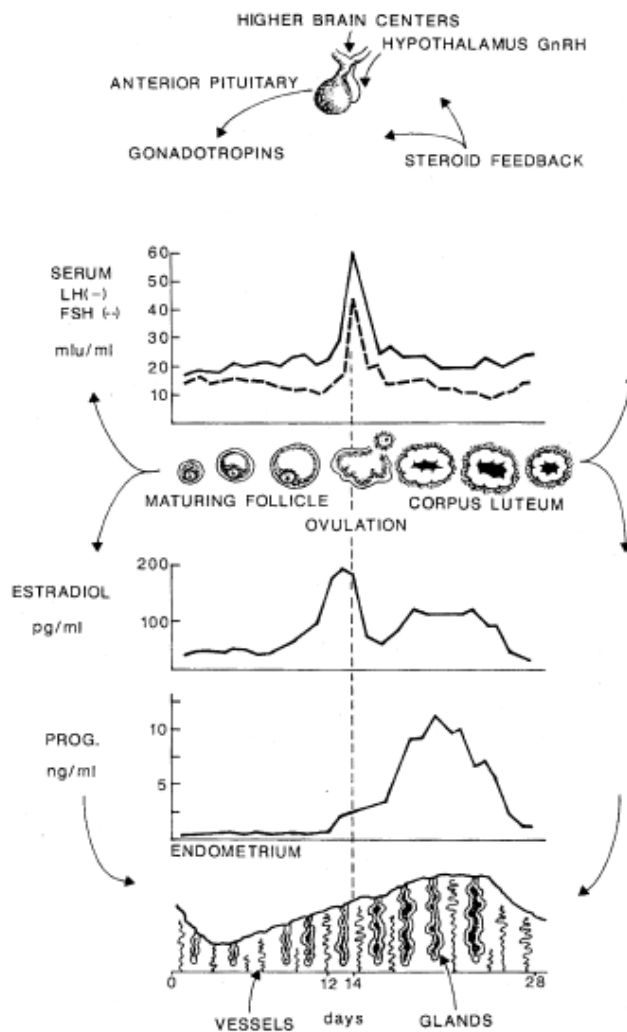
Ο φυσιολογικός γεννητικός κύκλος της γυναίκας είναι αποτέλεσμα της αρμονικής λειτουργίας και συνεργασίας του υποθάλαμου, της υπόφυσης και των ωοθηκών μέσω των μηχανισμών παλίνδρομης αλληλορύθμισης. (52)

2.2.1. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

Ο υποθάλαμος κατασκηνώνει στη βάση του εγκεφάλου μεταξύ του προσθίου ορίου του οπτικού χιάσματος και του οπίσθιου ορίου των μαστίων και σχηματίζει τα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας. Τα νευρικά κύτταρα του υποθαλάμου συγκεντρώνονται σε λειτουργικούς σχηματισμούς, οι οποίοι λέγονται πυρήνες. Τα κύτταρα αυτά παράγουν ορμόνες, οι οποίες λειτουργούν στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η ορμόνη που παίζει βασικό ρόλο για την αναπαραγωγική λειτουργία είναι η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (Gonadotrophin Releasing Hormone-GnRH).

Η GnRH είναι ένα δεκαπεπτίδιο με σύντομο χρόνο ημιζωής (5 λεπτά) στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ενδοκρινικές πληροφορίες περιέχονται τόσο στη συχνότητα παλμών όσο και στο πλάτος του παλμού. Η απελευθέρωση της GnRH σε νευροεκκριτικές εκρήξεις και ο μικρός χρόνος ημιζωής της διασφαλίζει ότι κάθε

παλμός είναι έντονος. Κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου, οι παλμοί GnRH χαρακτηρίζονται από υψηλή συχνότητα, με έναν παλμό να εμφανίζεται κάθε 60-90 λεπτά και ένα μικρό εύρος παλμού. Κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου, οι παλμοί GnRH χαρακτηρίζονται από χαμηλή συχνότητα, με έναν παλμό να εμφανίζεται κάθε 120-240 λεπτά και μεγάλο εύρος παλμού. (52)



Εικόνα 6: Διαγραμματική Αναπαράσταση Του Εμμηνορροϊκού Κύκλου Που Δείχνει Τις Χρονικές Σχέσεις Της Έκκρισης Της Υπόφυσης Της Ορμόνης Διέγερσης Των Ωοθυλακίων (FSH), Της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH), Της Οιστραδιόλης Και Της Προγεστερόνης. Η Προοδευτική Απόκριση Του Ενδομητρίου Στις Διαδοχικές Αλλαγές Στα Στεροειδή Απεικονίζεται Στο Κατώτερο Μέρος Της Εικόνας.

2.2.2. ΥΠΟΦΥΣΗ

Η υπόφυση αποτελεί τη συνέχεια του υποθαλάμου, με τον οποίο συνδέεται μέσω του μίσχου της. Χωρίζεται σε δύο λοβούς, τον πρόσθιο λοβό (ή αδενούπόφυση) και τον οπίσθιο λοβό (ή νευροϋπόφυση). Τα κύτταρα του πρόσθιου λοβού που εκκρίνουν την LH και την FSH, ονομάζονται γοναδοτρόφα. Η GnRH ασκεί τη δράση της στην υπόφυση μέσω ειδικών υποδοχέων, που υπάρχουν στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των γοναδοτρόφων κυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται με G πρωτεΐνες και η διέγερση τους ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C, η οποία στη συνέχεια υδρολύει τη διφωσφορική ινοσιτόλη σε τριφωσφορική ινοσιτόλη. Η τελευταία κινητοποιεί το ασβέστιο από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες, ενώ παράλληλα ασβέστιο εισέρχεται μέσα στο κύτταρο μέσω ειδικών διαύλων, που ενεργοποιούνται. Το ασβέστιο στη συνέχεια σε συνεργασία με τη διασυλ-γλυκερόλη ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία φαίνεται ότι παίζει μεσολαβητικό ρόλο στη βιοσύνθεση των γοναδοτροφινών. (51)

2.2.3. ΆΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ – ΥΠΟΦΥΣΗΣ - ΓΟΝΑΔΩΝ

Ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης - γονάδων αναφέρεται στις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των ωθηκών που ρυθμίζουν τον αναπαραγωγικό κύκλο. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις βασίζονται στη συνεργεία των ορμονών που απελευθερώνονται από αυτές τις δομές: την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών, τις γοναδοτροφίνες: ωοθυλακιότροπο ορμόνη και ωχρινότροπο ορμόνη και τις στεροειδείς ορμόνες φύλου των ωθηκών, τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη. Μέσα από διεγερτικές και ανασταλτικές δράσεις, αυτές οι ορμόνες διεγείρουν άμεσα και έμμεσα την ανάπτυξη των ωοκυττάρων και την ωορρηξία, την ανάπτυξη του ενδομητρίου για διευκολύνει την εμφύτευση του εμβρύου και την εμμηνορρυσία. (51)

2.2.4.1. ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗ ΈΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΛΥΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών εκκρίνεται με έναν παλμικό ρυθμό από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Η GnRH φτάνει στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης μέσω της αγγειακής πύλης υποθαλάμου - υπόφυσης. Η παλμική έκκριση της GnRH διεγείρει και ρυθμίζει την έκκριση της γοναδοτροφίνης από την υπόφυση. Λόγω της απομακρυσμένης θέσης της και με χρόνο ημιζωής 2 με 4 λεπτά, η GnRH δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα. Συνεπώς, χρησιμοποιούνται οι μετρήσεις των ώσεων της LH για να υποδείξουν την παλμική έκκριση της GnRH. Η ωθηκική λειτουργία απαιτεί την παλμική έκκριση της GnRH με συγκεκριμένο πρότυπο που κυμαίνεται από μεσοδιαστήματα 60 λεπτών έως 4 ωρών. Συνεπώς, ο υποθάλαμος χρησιμεύει ως ρυθμιστής των ώσεων του αναπαραγωγικού κύκλου. Η συντονισμένη απελευθέρωση της GnRH διεγείρεται από διάφορους νευροδιαβιβαστές και κατεχολαμίνες καθώς και από την εγγενή παλμικότητα των νευρώνων της GnRH. (52)

2.2.4.2. ΈΚΚΡΙΣΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ

Οι γοναδοτροφίνες LH και FSH της υπόφυσης είναι γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες που εκκρίνονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Οι LH και FSH εκκρίνονται επίσης με παλμικό ρυθμό (κατά ώσεις) σε απόκριση στην παλμική απελευθέρωση της GnRH. Το μέγεθος της έκκρισης και οι ρυθμοί έκκρισης της LH και/ή FSH καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών των ωθηκών, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, καθώς και από άλλους παράγοντες των ωθηκών (όπως η ινχμπίνη Β, η ακτιβίνη και η φολιστατίνη).

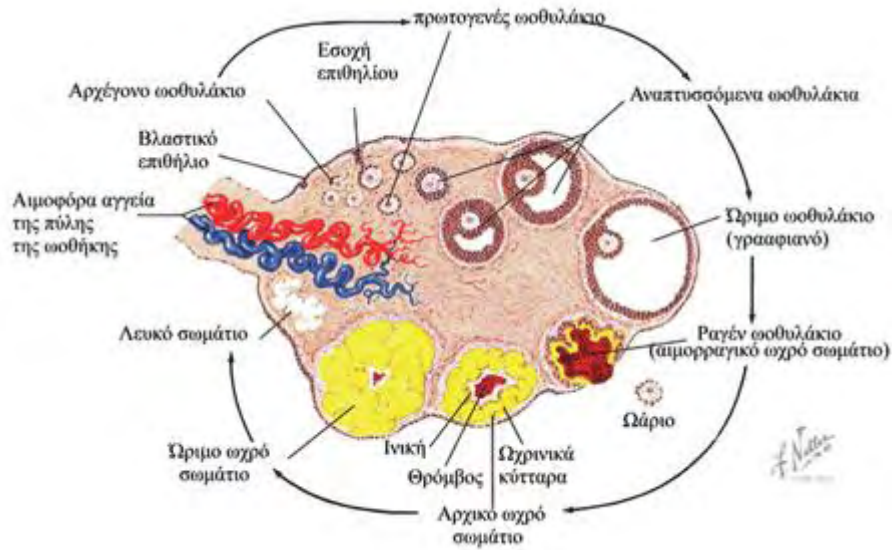
Η κύρια γοναδοτροφίνη που εκκρίνεται σε περίπτωση ανεπάρκειας οιστρογόνων είναι η FSH. Η ωθήκη αντιδρά στην έκκριση της FSH με την παραγωγή οιστραδιόλης, με επακόλουθο την αρνητική ανατροφοδότηση στην υπόφυση, η οποία αναστέλλει την έκκριση της FSH, και θετική ανατροφοδότηση, η οποία διευκολύνει την έκκριση της LH. (52)

ΩΟΘΗΚΩΝ

Στο μέσο του κύκλου, υπάρχει μια σημαντική αύξηση στην έκκριση της LH το κύμα της LH, η οποία διεγείρει την ωορρηξία. Με την ωορρηξία, το ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο και αρχίζει να εκκρίνει προγεστερόνη. Κατά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, η FSH προσδένεται στους υποδοχείς της στα κοκκιώδη κύτταρα, που προκαλεί κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξημένη πρόσδεση της, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή της οιστραδιόλης. Η οιστραδιόλη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των υποδοχέων LH στα κύτταρα θήκης και τα κοκκιώδη κύτταρα και η LH διεγείρει τα κύτταρα θήκης να παράγουν ανδρογόνα. Η μεγαλύτερη παραγωγή ανδρογόνων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οιστραδιόλης. Τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων επηρεάζουν τη υπόφυση μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης και οδηγούν στην καταστολή της έκκρισης της FSH και της LH.

Στην τελευταία ωοθυλακική φάση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχουν θετική ανατροφοδότηση στην υπόφυση, η οποία διεγείρει το κύμα της LH στο μέσο του κύκλου το οποίο είναι απαραίτητο για την ωορρηξία. Με την ωορρηξία, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο απελευθερώνει το ωάριο του και μετατρέπεται σε ωοθηκική κύστη που εκκρίνει προγεστερόνη, το ωχρό σωματίο.

(52)



Εικόνα 7: Διαδικασία Της Ωρίμανσης Του Ωοθυλακίου Κατά Τη Διάρκεια Του Αναπαραγωγικού Κύκλου

3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

3.1. ΧΡΗΣΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ

Οι γοναδοτροφίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες, καθεμία από τις οποίες αποτελείται από δύο υπομονάδες που συνδέονται με μη ομοιοπολικούς δεσμούς και χαρακτηρίζονται άλφα και βήτα. Η ίδια υπομονάδα 92 αμινοξέων υπάρχει σε TSH, hCG, LH και FSH. Είναι η β - υπομονάδα κάθε γλυκοπρωτεϊνικής ορμόνης της υπόφυσης που παρέχει βιολογική και ανοσολογική εξειδίκευση. Οι γοναδοτροφίνες είναι πολύ επιμήκη μόρια με σύμπλεξη της άλφα και της β - υπομονάδας. (48)

Αν και η GnRH διεγείρει τόσο την απελευθέρωση της LH όσο και της FSH, οι δύο γοναδοτροφίνες απελευθερώνονται διαφορετικά καθ' όλη τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου. Η διαφορική απελευθέρωση διαμορφώνεται από τη συχνότητα παλμού GnRH (η έκκριση της LH προτιμά μέτρια ταχείες συχνότητες παλμού και η έκκριση της FSH συχνούς αργούς παλμούς), την ινχιμπίνη Α και Β (που εκκρίνονται από την ωοθήκη και αναστέλλουν την έκκριση της FSH) και τις ακτιβίνες (που διεγείρουν την έκκριση της FSH). Πολλά από τα αρνητικά αποτελέσματα ανατροφοδότησης της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης προκαλούνται μέσω αλλαγών στην υποθαλαμική απελευθέρωση της GnRH και όχι απευθείας στην υπόφυση. Τα θετικά αποτελέσματα ανατροφοδότησης της οιστραδιόλης πιθανώς μεσολαβούνται στο επίπεδο τόσο της υπόφυσης όσο και του υποθάλαμου. (47), (48)

Οι LH, FSH και hCG διεγείρουν τα κύτταρα στόχους δεσμευόμενες σε συζευγμένους με G - πρωτεΐνες υποδοχείς. Ο υποδοχέας LH δεσμεύει τόσο την LH όσο και την hCG. Ο υποδοχέας LH εκφράζεται στα κύτταρα της θήκης και κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης καθώς και στα κύτταρα Leydig των όρχεων. Ο υποδοχέας FSH εκφράζεται σε κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης και στα κύτταρα Sertoli των όρχεων. (48)

Κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, τα επίπεδα της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμίνης είναι χαμηλά. Ελλείπει σημαντικής αρνητικής ανάδρασης από στεροειδή και πρωτεΐνες των ωοθηκών, η μονάδα υποθαλάμου-υπόφυσης αυξάνει την έκκριση των GnRH, LH και FSH, διεγείροντας έτσι την ανάπτυξη μιας ομάδας μικρών ωοθυλακίων. Από όλα αυτά τα αναπτυσσόμενα μικρά ωοθυλάκια, ένα από αυτά θα επιτύχει ταχύτερη ανάπτυξη και θα εκκρίνει αυξανόμενες ποσότητες οιστραδιόλης και ινχιμίνης A και B. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της FSH και τη διακοπή της ανάπτυξης σε όλα τα υπόλοιπα ωοθυλάκια εκτός από το μεγαλύτερο και κυρίαρχο θυλάκιο. Ένα αυξανόμενο επίπεδο οιστραδιόλης τελικά θα προκαλέσει αύξηση της LH ξεκινώντας την διαδικασία της ωορρηξίας. Εντός 12 ωρών από την έναρξη της αύξησης της LH, τα επίπεδα προγεστερόνης αρχίζουν να αυξάνονται λόγω της λουτεϊνοποίησης του θύλακα και τα επίπεδα της οιστραδιόλης αρχίζουν να μειώνονται. Κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου, τα επίπεδα της FSH είναι χαμηλά, εμποδίζοντας την ανάπτυξη μιας νέας ομάδας ωοθυλακίων, η συχνότητα απελευθέρωσης της LH επιβραδύνεται σημαντικά και τα επίπεδα της προγεστερόνης κορυφώνονται κατά τη διάρκεια της μέσο - ωχρινικής φάσης. Εάν δεν εμφανιστεί εγκυμοσύνη, το ωχρό σωματίο αρχίζει να υποβάλλεται σε λουτεόλυση με μείωση της παραγωγής ινχιμίνης, οιστραδιόλης και προγεστερόνης και επακόλουθη αύξηση της έκκρισης της υπόφυσης των LH και FSH, ξεκινώντας έναν νέο κύκλο ανάπτυξης ωοθυλακίων. (47), (48)

Ίσως η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη στρατηγική για τη βελτίωση της απόδοσης των ωαρίων σε πτωχές απαντήτριες είναι η αύξηση της ημερήσιας δόσης των γοναδοτροφινών. Η αρχική κατάλληλη δόση είναι τουλάχιστον 300 IU την ημέρα, παρόλο που όλα τα πρωτόκολλα της πτωχής απόκρισης χρησιμοποιούν υψηλή δόση γοναδοτροφίνης (συνήθως 300 - 450 IU / ημέρα). Ασθενείς με προβλεπόμενες πτωχές ωοθηκικές εφεδρείες, όπως καθορίζεται από τα χαμηλά επίπεδα AMH, δεν επωφελήθηκαν από υψηλότερη αρχική δόση FSH. (15)

Η διέγερση των ωοθηκών χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένη FSH (r - FSH), σχετίζεται πιθανώς με την ανάκτηση σημαντικά υψηλότερων αριθμών ωαρίων, μεγαλύτερου αριθμού εμβρύων και υψηλότερων ποσοστών εγκυμοσύνης σε σύγκριση με την διέγερση των ωοθηκών χρησιμοποιώντας FSH ούρων (u - FSH). Ωστόσο, το πιθανό όφελος της διέγερσης των ωοθηκών χρησιμοποιώντας r - FSH, σε

σχέση με τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε πτωχές απαντήτριες είναι ασαφές. Ίσως, η πιο λογική προσέγγιση στη διαχείριση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται σε ένα τυπικό πρωτόκολλο διέγερσης γοναδοτροφίνης, είναι να εξετάσουν το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των γοναδοτροφινών. Αν και δεν έχει καθοριστεί μία μόνο μέγιστη αποτελεσματική δόση γοναδοτροφίνης, θα υπήρχε μικρό όφελος στην αύξηση της αρχικής ημερήσιας δόσης FSH σε > 450 IU / ημέρα. (15)

Η corifollitropin alpha είναι μια νέα γλυκοπρωτεΐνη που έχει δημιουργηθεί με την τεχνολογία του ανασυνδεδασμένου DNA και ανήκει στην κατηγορία των φαρμακευτικών γοναδοτροφινών. Η δράση αυτής της γλυκοπρωτεΐνης είναι μια παρατεταμένη διέγερση των ωοθυλακίων έχοντας πανομοιότυπα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα όπως η rFSH και η ενδογενής FSH, αλλά με εκτεταμένη βιοδιαθεσιμότητα ικανή να διατηρήσει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων για έως και 7 ημέρες. Η εισαγωγή της corifollitropin alpha άνοιξε νέες οδούς για τη θεραπεία των πτωχών απαντητριών, επειδή έχει αποδειχθεί ότι φτάνει στο ανώτερο επίπεδο στην κυκλοφορία του αίματος μέσα σε 2 ημέρες, ενώ η καθημερινή δόση FSH επιτυγχάνει τα ίδια επίπεδα μετά από 3 - 5 ημέρες. (28)

3.2. ΒΡΑΧΥ Η ΜΑΚΡΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ

Η προτίμηση, όχι η αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου, υπαγορεύει την επιλογή ενός βραχέος, ή μακρού πρωτοκόλλου αγωνιστή για την καταστολή της πρόωρης αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η επίδραση του αγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροφινών (GnRH - a) στην απελευθέρωση γοναδοτροφινών από την υπόφυση, χρησιμοποιείται στο βραχύ πρωτόκολλο για την ενίσχυση της αρχικής ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Αντίθετα, το μακρύ πρωτόκολλο οδηγεί σε μια πιο συντονισμένη ανάπτυξη των ωοθυλακίων.

Στο μακρύ πρωτόκολλο, ο GnRH - a χορηγείται συνήθως στη μέση της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου, ενώ στο βραχύ πρωτόκολλο, ο GnRH - a χορηγείται στην αρχή του κύκλου της εμμηνου ρύσεως και συνεχίζεται μέχρι τη χορήγηση της hCG.

Το μακρύ πρωτόκολλο GnRH - a είναι το πιο δημοφιλές σχήμα στη θεραπεία IVF-ET / ICSI και έχουν επιτευχθεί εξαιρετικά αποτελέσματα. Το βραχύ πρωτόκολλο GnRH - a προτάθηκε ως εναλλακτικό πρωτόκολλο. Επειδή ο GnRH -a μπορεί να προκαλέσει ένα αρχικό φαινόμενο "flare - up", το βραχύ πρωτόκολλο GnRH - a παρέχεται συνήθως σε πτωχές απαντήτριες για να αποφευχθεί η υπερβολική καταστολή της υπόφυσης. (40)

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Ou et al. (2015) έδειξε ότι τα μακρά πρωτόκολλα είναι καλύτερα σε σύγκριση με τα βραχέα πρωτόκολλα. Πολλοί λόγοι μπορούν να εξηγήσουν γιατί το μακρύ πρωτόκολλο ήταν καλύτερο: (1) Το μακρύ πρωτόκολλο, ξεκινώντας από τη μέση της ωχρινικής φάσης του κύκλου, οδηγεί σε καλύτερο συγχρονισμό των ωοθυλακίων. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων που «στρατολογούνται» για τον κύκλο. Ένα αυξημένο μήκος διέγερσης μπορεί να επιτρέψει την είσοδο επιπλέον αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στην ομάδα των διεγερμένων ωοθυλακίων. Έτσι, υπάρχει η ικανότητα λήψης περισσότερων ωαρίων. (2) Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε κάθε ηλικιακή ομάδα, ο αριθμός των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν, τα ωοκύτταρα MII και τα έμβρυα τα οποία δημιουργήθηκαν μετά από την γονιμοποίηση

βαθμολογούνται ως καλής ποιότητας στην ομάδα μακρού πρωτοκόλλου ήταν όλα σημαντικά μεγαλύτερα από αυτά της ομάδας σύντομων πρωτοκόλλων. Η ποιότητα των μεταφερόμενων εμβρύων ήταν καλύτερη στην ομάδα των μακρών πρωτοκόλλων. (3) Η δεκτικότητα του ενδομητρίου μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για εμφύτευση εμβρύου λόγω της πλήρους καταστολής και του χαμηλότερου επιπέδου LH στον ορό στο μακρύ πρωτόκολλο. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η LH, εκτός από τις γνωστές επιδράσεις της στις ωοθήκες, μπορεί να έχει άμεσες επιδράσεις στο ενδομήτριο. Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη, το πάχος του ενδομητρίου ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα GnRH - a μακράς δράσης από ότι στην ομάδα GnRH - a. (24)

Το βραχύ πρωτόκολλο φαινόταν να είναι ένα αποτελεσματικό και οικονομικά αποδοτικό για τις πτωχές απαντήτριες. Το βραχύ θεραπευτικό σχήμα GnRH - a θεωρήθηκε ότι είναι μια εναλλακτική λύση για να βελτιωθούν τα αποτελέσματα αποφεύγοντας την υπερβολική καταστολή της υπόφυσης και εκμεταλλευόμενοι την αρχική επίδραση φλεγμονής του GnRH - a. Ωστόσο, το μακρό πρωτόκολλο ήταν πιο αποτελεσματικό από το βραχύ πρωτόκολλο όσον αφορά τον αριθμό των ανακτηθέντων ωαρίων και τα ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης, ακόμη και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι το μακρό πρωτόκολλο ήταν ανώτερο από το βραχύ πρωτόκολλο για όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμη και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών. (35)

Σε μια συστηματική επισκόπηση και μετα-ανάλυση του 2015 δεν υπήρχαν πειστικά στοιχεία ότι το μακρό πρωτόκολλο GnRH_a συσχετίστηκε με αύξηση των ζωντανών γεννήσεων και των συνεχιζόμενων κλινικών ποσοστών εγκυμοσύνης σε σύγκριση με το βραχύ πρωτόκολλο GnRH_a, αν και υπήρξε μέτρια ένδειξη αύξησης των κλινικών ποσοστών εγκυμοσύνης. Μελέτες που αφορούν τις πτωχές απαντήτριες, έδειξαν μόνο διαφορά στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, τον αριθμό των ωοθηκών που ανακτήθηκαν και τα ποσοστά ακύρωσης, ευνοώντας το μακρό πρωτόκολλο GnRH_a σε σύγκριση με το βραχύ πρωτόκολλο GnRH_a. (35)

Δεν υπήρχε διαφορά στη γέννηση ζώντος νεογνού και στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης σε σύγκριση με άλλα πρωτόκολλα GnRH_a για την αρνητική ρύθμιση της υπόφυσης σε θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Επίσης δεν υπήρξε διαφορά στη δόση των γοναδοτροπινών που χρησιμοποιήθηκε όταν συγκρίθηκε ένα βραχύ πρωτόκολλο GnRH_a με ένα υπερβραχύ πρωτόκολλο GnRH_a. Δεν βρέθηκε

καμία ένδειξη οποιασδήποτε διαφοράς για οποιαδήποτε αναπαραγωγική έκβαση (είτε πρωτογενή είτε δευτερογενή) όταν ο GnRHα ξεκίνησε στην ωοθυλακική φάση σε σύγκριση με την ωχρινική φάση, ούτε όταν σταμάτησε, μειώθηκε ή συνεχίστηκε κατά την έναρξη της διέγερσης των ωοθηκών, ούτε όταν διήρκεσε δύο ή τρεις εβδομάδες πριν από τη διέγερση. (35)

3.3. GnRH ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ, Η GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Η χρήση GnRH ανταγωνιστών (GnRH - ant) για τη βελτίωση του ποσοστού εγκυμοσύνης σε πτωχές απαντήτριες, βασίζεται στο γεγονός ότι η ενδογενής έκκριση της γοναδοτροφίνης δεν καταστέλλεται κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής στρατολόγησης. Ο τύπος του ανάλογου GnRH που χρησιμοποιείται για την αναστολή της αύξησης της LH, δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη συνεχιζόμενη εγκυμοσύνη. Αντιθέτως, εμφανίστηκαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα με τη χρήση GnRH - ant σε σχέση με τη διάρκεια της διέγερσης, τη συνολική δόση των γοναδοτροφινών που απαιτήθηκε και τον αριθμό των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν. Οι GnRH - a αποτρέπουν την πρόωρη ωορρηξία και την ωχρινοποίηση, αλλά η χρήση τους σχετίζεται επίσης με υψηλότερες απαιτήσεις γοναδοτροφίνης. Η συνήθης πρακτική είναι να χορηγηθεί GnRH - a στη μέση ωχρινική φάση, αλλά, ειδικά στις πτωχές απαντήτριες, μπορεί να υπάρξει όφελος στη μείωση της δόσης GnRH - a, ή στην αλλαγή του χρόνου στον κύκλο έναρξης. (43)

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη από τους Prapas et al. (2013), το μακρό πρωτόκολλο GnRH - a φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό σε πτωχές απαντήτριες που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σύγκριση με το πρωτόκολλο ανταγωνιστή ως προς το ποσοστό εγκυμοσύνης ανά κύκλο που ξεκίνησε. Παρ' όλα αυτά τα δύο πρωτόκολλα εμφανίζουν παρόμοια ποσοστά εγκυμοσύνης ανά εμβρυομεταφορά. Το υψηλότερο ποσοστό ακύρωσης κύκλου που παρατηρείται στην ομάδα των ανταγωνιστών υποδηλώνει ότι το μακρό πρωτόκολλο GnRH - a θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα ως πρώτη επιλογή για την διέγερση ωοθηκών σε γυναίκες με πτωχή απόκριση, αλλά η θεραπεία GnRH - ant μπορεί να ληφθεί υπ' όψιν για εκείνες τις γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται σε ένα μακρό πρωτόκολλο GnRH - a. (26)

Μια μετά-ανάλυση από τους Xiao et al. (2013) διαπίστωσε ότι τα πρωτόκολλα ανταγωνιστών και των μακρών ή βραχέων πρωτοκόλλων αγωνιστών έχουν παρόμοια αποτελέσματα στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και ακύρωσης του κύκλου. Τα πρωτόκολλα GnRH - a προτείνονται σε ασθενείς που ήταν πτωχές απαντήτριες σε προηγούμενους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης το ενδομήτριο ήταν πολύ λεπτό, το επίπεδο E2 την ημέρα της χορήγησης hCG ήταν πολύ χαμηλό και ο αριθμός

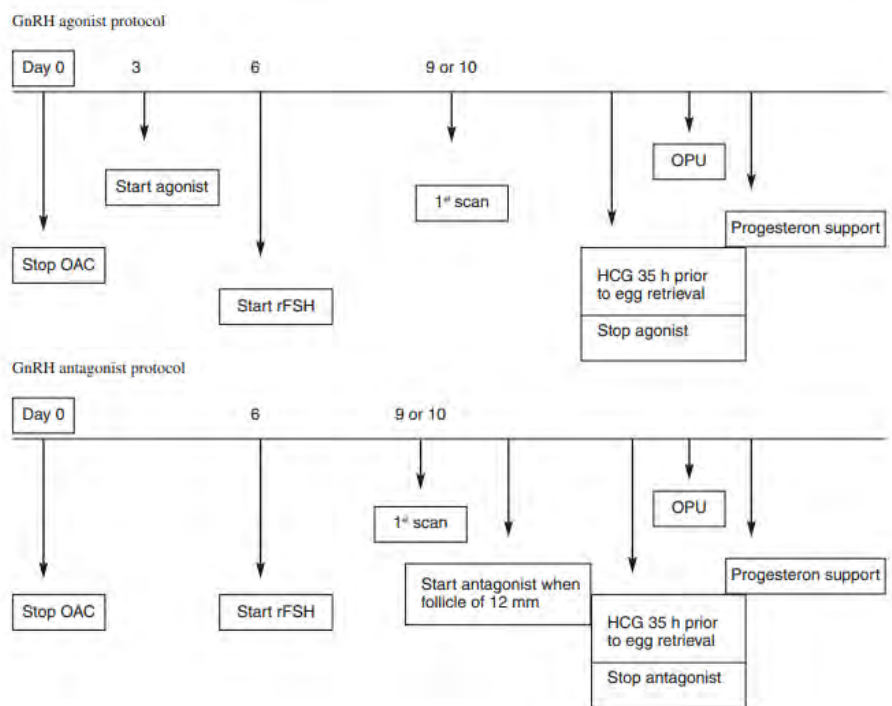
των ωαρίων που ανακτήθηκαν ήταν πολύ μικρός. Όσον αφορά την περίοδο διέγερσης και τη δοσολογία γοναδοτροφίνης, τόσο πρωτόκολλα των GnRH - ant όσο και τα βραχεία πρωτόκολλα GnRH - a είναι καλές επιλογές. Συμπερασματικά, τα τυπικά μακρά και βραχεία πρωτόκολλα GnRH - a και το πρωτόκολλο GnRH - ant παρουσιάζουν τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα σε ασθενείς με εξωσωματική γονιμοποίηση που είναι πτωχές απαντήτριες στις ωοθήκες. (46)

Η αγωγή με GnRH - ant είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της πρόωρης αύξησης της LH και ως εκ τούτου οδηγεί σε ένα μικρότερο και πιο οικονομικά αποδοτικό πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών σε σύγκριση με το πρωτόκολλο μακρού αγωνιστή. Ωστόσο, υπάρχει διαφορά στον συγχρονισμό της «στρατολόγησης» ωοθυλακίων και της ανάπτυξης στα σχήματα GnRH - a και GnRH - ant, με καλύτερη ανάπτυξη ωοθυλακίων και ωρίμανση ωαρίων στη θεραπεία GnRH - a. (11), (46)

Τα χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης που παρατηρούνται όταν χορηγείται ένας GnRH - ant για την πρόληψη των πρόωρων αυξήσεων της LH, επιδέχονται διάφορες επεξηγήσεις. Πρώτον, οι αυξήσεις της LH μπορεί να μην κατασταλούν επαρκώς. Αυξήσεις της LH σημειώνονται σε πάνω από το 8% των πρωτοκόλλων ανταγωνιστών σε σύγκριση με λιγότερο από 1% με τους αγωνιστές μακρού πρωτοκόλλου. Περίπου το 80% αυτών των αυξήσεων εμφανίστηκε πριν από την έναρξη της ανταγωνιστικής θεραπείας. Αυτό δείχνει ότι η έναρξη του ανταγωνιστή στην διέγερση FSH την 6η ημέρα για την πρόληψη των αυξήσεων των επιπέδων της LH ίσως να είναι πολύ καθυστερημένη. Το ίδιο ισχύει πιθανότατα για τη λεγόμενη ευέλικτη εκκίνηση των ανταγωνιστών με βάση τη διάμετρο των ωοθυλακίων των 14 mm, καθώς αυτό είναι συνήθως αργότερα από την 6η ημέρα της διέγερσης και μπορεί συνεπώς να οδηγήσει σε ακόμη υψηλότερο ρυθμό αύξησης LH. (21)

Δεύτερον, τα χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης που επιτυγχάνονται με ανταγωνιστικά πρωτόκολλα αποδίδονται στην συσχέτιση μεταξύ της απόδοσης των ωαρίων που ανακτώνται και της επιτυχούς εγκυμοσύνης. Ένας λόγος για τη μείωση της απόδοσης των ωαρίων μπορεί να είναι η ασύγχρονη ανάπτυξη των ωοθυλακίων λόγω της ενδογενούς έκκρισης FSH στην πρόωμη θυλακοειδή φάση, ενώ η καταστολή της FSH κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αγωνιστικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πιο σύγχρονη ανάπτυξη χωρίς την υποχρεωτική χορήγηση hCG και

τον τερματισμό της διέγερσης, επιτρέποντας έτσι την επέκταση της διάρκειας της χορήγησης εξωγενούς FSH. (21)



Εικόνα 8: Διαγραμματική Απεικόνιση Των Πρωτοκόλλων GnRH Αγωνιστών και GnRH Ανταγωνιστών.

Η χρήση ανταγωνιστή μπορεί να παρουσιάσει ένα ενδοκρινολογικά δυσμενές σενάριο: στο αρχικό στάδιο του κύκλου, μπορεί να υπάρχει ανεπαρκής καταστολή της έκκρισης της ενδογενούς γοναδοτροφίνης της υπόφυσης που οδηγεί σε πρόωρες αυξήσεις της LH και προχωρημένη ανάπτυξη ωοθυλακίων ενώ, αργότερα στον κύκλο, υπάρχει ανεπαρκής καταστολή. Σε αυτές τις γυναίκες είναι απαραίτητη η χορήγηση στεροειδών (μόνο προγεσταγόνο ή σε συνδυασμό με οιστρογόνο) λόγω της απουσίας ενδογενούς κύκλου πριν την εφαρμογή του ανταγωνιστικού πρωτοκόλλου. (21)

Μακρό GnRH-a	A. Σταθερά και χαμηλά επίπεδα LH και P καθ' όλη τη φάση διέγερσης B. Καταστολή ενδογενών επιπέδων FSH που οδηγούν σε μια ομάδα μικρών ωοθυλακίων κατά την έναρξη της διέγερσης της FSH με αποτέλεσμα μια συγχρονισμένη ανάπτυξη ωοθυλακίων.
Καθορισμένο GnRH-ant	A. Άμεση, αναστρέψιμη καταστολή της έκκρισης γοναδοτροφινών B. Έναρξη της IVF με χρήση ενός φυσικού εμμηνορροϊκού κύκλου C. Αύξηση της ενδογενούς FSH μεταξύ κύκλων και όχι καταστολή, με αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της δοσολογίας και μικρότερος χρόνος θεραπείας, συγκριτικά με το GnRHα
Ευέλικτο GnRH-ant	A. Απαιτείται μειωμένη δόση του ανταγωνιστή B. Τα ωοθυλάκια έχουν περισσότερο χρόνο να αναπτυχθούν, οδηγώντας έτσι σε μεγαλύτερο αριθμό ωοθυλακίων στη μέση ωοθυλακική φάση.
Βραχύ και υπερ-βραχύ GnRH-a	A. Η καταστολή των ωοθηκών δεν είναι υπερβολική. B. Η αρχική διέγερση των υποδοχέων GnRH και η επακόλουθη έκκριση των ενδογενών γοναδοτροφινών ενισχύουν τις επιδράσεις των εξωγενώς χορηγούμενων γοναδοτροφινών

Πίνακας 1 Πλεονεκτήματα πρωτοκόλλων διέγερσης με GnRH- a & GnRH- an

Μακρό GnRH-a	A. Πιο χρονοβόρα και σύνθετα πρωτόκολλα διέγερσης B. Οξεία διέγερση γοναδοτροφινών και στεροειδών ορμονών λόγω των επιδράσεων της φλεγμονής Γ. Βαθιά υποοιστροναιμία λόγω μειωμένης ρύθμισης Δ. Κίνδυνος επιπλοκών (OHSS).
Καθορισμένο GnRH-ant	Υψηλές ενδογενείς συγκεντρώσεις FSH μεταξύ των κύκλων που προκαλούν «στρατολόγηση» ωοθυλακίων σε δεύτερο χρόνο και οδηγούν σε ασύγχρονη ανάπτυξη ωοθυλακίων.
Ευέλικτο GnRH-ant	Τα επίπεδα της LH παραμένουν μη κατεσταλμένα κατά την πρόιμη ωοθυλακική φάση και ενισχύουν την παραγωγή E2.
Βραχύ και υπερ-βραχύ GnRH-a	Αποτελέσματα flare up στη μέση ωοθυλακική φάση

Πίνακας 2 Μειονεκτήματα πρωτοκόλλων διέγερσης με GnRH- a & GnRH- ant

Μακρό GnRH-a	<p>A. Αυξημένος αριθμός συλλεγόμενων ωαρίων.</p> <p>B. Πρόσθετες πιθανότητες εγκυμοσύνης από κρυοσυντηρημένα έμβρυα</p> <p>Γ. Βελτίωση της καθημερινότητας των εν θεραπεία ασθενών</p>
Καθορισμένο GnRH-ant	<p>A. Περισσότεροι κύκλοι εξωσωματικής γονιμοποίησης που θα πραγματοποιηθούν σε μια δεδομένη περίοδο.</p> <p>B. Έναρξη διέγερσης σε ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί για αντινεοπλασματικές θεραπείες (κρυοσυντήρηση ωαρίων)</p>
Ευέλικτο GnRH-ant	Είναι εφικτό να προσαρμόζεται η διέγερση στις ανάγκες των ασθενών
Βραχύ και υπερ-βραχύ GnRH-a	<p>A. Ένα πρωτόκολλο φλεγμονής μικροδόσης GnRH_a είναι χρήσιμο σε πτωχές απαντήσεις</p> <p>B. Έχουν ελεγχθεί αρκετές μικροδοσολογίες GnRH_a στα πρωτόκολλα flare up για την επίτευξη της απελευθέρωσης γοναδοτροφίνης και την αποφυγή παρενεργειών του κλασικού πρωτοκόλλου</p>

Πίνακας 3 Κλινικά χαρακτηριστικά πρωτοκόλλων διέγερσης με GnRH- a & GnRH- ant

3.4. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ FLARE - UP ΑΓΩΝΙΣΤΗ GnRH

Τα σχήματα flare - up περιλαμβάνουν την πρόωμη έναρξη της ωοθυλακικής φάσης του GnRH - a, με ελάχιστη καθυστέρηση πριν από την έναρξη της χορήγησης γοναδοτροφίνης. Τα πλεονεκτήματα αυτού του πρωτοκόλλου είναι ότι δεν εμφανίζεται υπερβολική καταστολή των ωοθηκών και παράλληλα η αρχική διέγερση των υποδοχέων GnRH και η επακόλουθη έκκριση ενδογενών γοναδοτροφινών αυξάνουν τα αποτελέσματα των εξωγενώς χορηγούμενων γοναδοτροφινών. Σε μια πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκαν δύο πρωτόκολλα (το συμβατικό πρωτόκολλο μακρού GnRH - a με το πρωτόκολλο flare GnRH - a) σε μια ομάδα 60 πτωχών απαντητριών. Η έρευνα έδειξε ότι τα συλλεγόμενα ωοκύτταρα είναι σημαντικά περισσότερα και τα ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν δραματικά υψηλότερα (22,5 έναντι 3,4%) σε σύγκριση με το συμβατικό μακρό πρωτόκολλο GnRH - a. Παρ' όλα τα θεωρητικά πλεονεκτήματα, δεν υπάρχουν αρκετά αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες που να υποστηρίζουν ότι η χρήση βραχυπρόθεσμων, ή εξαιρετικά βραχυπρόθεσμων πρωτοκόλλων είναι καλύτερη από το σύνηθες μακρό πρωτόκολλο. (27), (43)

3.5. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ FLARE - UP ΜΙΚΡΟΔΟΣΗΣ GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ

Στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο αρχικά χορηγείται ένα αντισυλληπτικό από του στόματος (per os) για 21 ημέρες. Στην συνέχεια, μια εξαιρετικά χαμηλή δόση GnRH - a ξεκινά την 2^η - 3^η ημέρα του κύκλου, π.χ. η οξική λευπρολίδη, 20 - 40 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα,. Έπειτα, η χορήγηση γοναδοτροφινών ξεκινάει 1 - 2 ημέρες μετά τον GnRH - a. Η μείωση της δόσης GnRH - a σε πρωτόκολλο μικροδόσης, μείωσε την επίπτωση της επαναλαμβανόμενης ακύρωσης για κακή ανταπόκριση και βελτιωμένων ποσοστών εγκυμοσύνης, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης, ή προγεστερόνης στη θυλακοειδή φάση. Παρουσιάζονται επίσης σημαντικές βελτιώσεις στα ανώτερα επίπεδα E2, την πρόσληψη ωοθυλακίων και τον αριθμό των ώριμων ωαρίων κατά την ανάκτηση, σε σύγκριση με την απόδοση του ίδιου ασθενούς σε προηγούμενους κύκλους. Τα ποσοστά των κυήσεων παραμένουν σχετικά χαμηλά. (15), (27)

3.6. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ MINIDOSE GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ

Αυτή είναι μια άλλη εναλλακτική προσέγγιση, μειώνοντας τη δόση του GnRH - a που ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, πριν από τη διέγερση των ωοθηκών. Χρησιμοποιούνται τρεις προσεγγίσεις πριν από τη διέγερση της γοναδοτροφίνης: (1) μία εφάπαξ ένεση του GnRH - a D-Trp6 3,75 mg, (2) D-Trp6 0,5 mg ημερησίως έως την έμμηνο ρύση που ακολουθείται από μείωση της δόσης στα 0,1 mg ημερησίως και (3) D-Trp6 0,1 mg ημερησίως μέχρι την εμμηνόρροια, ακολουθούμενη από μείωση της δόσης στα 0,05 mg ημερησίως. Με την χρήση των GnRH - a αυξήθηκαν τα επίπεδα E2, ο αριθμός των ωαρίων που ανακτήθηκαν και τα έμβρυα που είναι διαθέσιμα για εμβρυομεταφορά, με τη μείωση της δόσης GnRH - a. Μειώθηκαν επίσης τα ποσοστά ακύρωσης του κύκλου. Η τάση αύξησης των ποσοστών εμφύτευσης και εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε στο πρωτόκολλο της μινδόζης.

Η οξική λευπρολίδη εμφανίζει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στο σύνηθες μακρό GnRH - a πρωτόκολλο. Υπήρξε σταδιακή μείωση της ημερήσιας υποδόριας δόσης, η οποία ξεκίνησε την μέση ωχρινική φάση με 0,5 mg και έπειτα με 0,25 mg μετά την εμμηνόρροια όταν ξεκίνησε η διέγερση γοναδοτροφίνης. Με το πέρας της δόσης εμφανίστηκαν αυξημένα επίπεδα E2, αυξημένος αριθμός ωαρίων καθώς και έμβρυα καλής ποιότητας, τα οποία υποδηλώνουν ότι υπήρξε βελτίωση στην απόκριση COS. Συγκριτικά με άλλες μεθόδους που χρησιμοποιούνται στην ART υπήρξε σημαντική μείωση στη διάρκεια της διέγερσης της γοναδοτροφίνης και των απαιτούμενων δόσεων. (15)

3.7. ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΛΕΤΡΟΖΟΛΗΣ

Μελέτες έδειξαν ότι η επιλεκτική αναστολή της αρωματάσης εμποδίζει τη συνολική παραγωγή οιστρογόνων και προκαλεί τη συσσώρευση ωοθυλακικών ανδρογόνων, τα οποία θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ευαισθησία των ωοθυλακίων ή να διεγείρουν τον IGF-1.

Συγκεκριμένα στην μελέτη των Garcia - Velasco et al. (2005), χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 147 ασθενείς με ιστορικό φτωχής απόκρισης με προηγούμενο ακυρωμένο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, υποβλήθηκαν σε δύο διαφορετικές θεραπείες. Σε 71 από αυτούς χορηγήθηκε αγωγή λετροζόλης 2,5 mg κατά τις πρώτες 5 ημέρες διέγερσης των ωοθηκών συνδυασμένο με ένα υψηλό δοσολογικό σχήμα FSH / HMG - ant, ενώ στους υπόλοιπους 76 ασθενείς χορηγήθηκε μόνο με μια υψηλή δόση ανταγωνιστή FSH / HMG. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στην πρώτη ομάδα ασθενών αυξήθηκε ο αριθμός των ανακτηθέντων ωαρίων (6,1 έναντι 4,3, $p = 0,03$), καθώς και το ποσοστό εγκυμοσύνης (41,6% έναντι 28,9%), χωρίς όμως να παρατηρηθεί διαφορά στα ποσοστά γονιμοποίησης.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μια μεγάλη αναδρομική ελεγχόμενη μελέτη από τους Yarali et al. (2009). Σε αυτή τη μελέτη, η επίδραση του πρωτοκόλλου GnRH-ant / λετροζόλης συγκρίθηκε με το πρωτόκολλο flare UP μικροδόσης GnRH - a σε 885 ασθενείς που υποψιάζονταν ότι είχαν, ή με ιστορικό κακής απόκρισης των ωοθηκών. Αν και το ποσοστό γονιμοποίησης και ο ρυθμός τουλάχιστον ενός εμβρύου κορυφαίας ποιότητας που μεταφέρθηκαν ήταν υψηλότεροι στην ομάδα GnRH - ant / λετροζόλης, τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων. (15)

Στο παρελθόν έχουν αναφερθεί ορισμένες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας με λετροζόλη για την υπογονιμότητα. Η λετροζόλη έχει κατηγορηθεί ότι μπορεί να σχετίζεται με τερατογόνες επιδράσεις (αυξημένος ρυθμός ανωμαλιών στην καρδιά και στα οστά). Η λετροζόλη έχει χρόνος ημιζωής 45 ωρών. Αυτό εξασφαλίζει ουσιαστικά την απομάκρυνσή της από το σώμα πριν από την εμφύτευση του εμβρύου και επομένως η πιθανότητα τερατογένεσης φαίνεται απίθανη. Η ασφάλεια της λετροζόλης βεβαιώνεται από τα στατιστικά δεδομένα που δείχνουν ότι

το ποσοστό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και των συγγενών δυσπλασιών ήταν 2,4% και των καρδιακών ανωμαλιών ήταν 0,2% με λετροζόλη σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετροζόλη. Τα ποσοστά αυτά διαβεβαιώνουν την ασφάλεια της λετροζόλης. Παρά τις υπάρχουσες μελέτες η λετροζόλη μέχρι σήμερα δεν έχει πάρει επίσημα έγκριση από τον FDA για τη χρήση της στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. (15)

3.8. ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΙΤΡΙΚΗ ΚΛΟΜΙΦΑΙΝΗ ΤΩΝ ΦΤΩΧΩΝ

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΤΩΝ ΣΕ IVF/ICSI ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

Στις ασθενείς οι οποίες εμφανίζουν μειωμένη ωοθηκική λειτουργία συχνά δεν ανευρίσκονται ωάρια κατά την ωοληψία. Ο συνδυασμός συνεχών θεραπειών CC και E2 Η χρήση πρωτοκόλλων ήπιας διέγερσης προτείνεται ως μέθοδος για την ελάχιστη διέγερση των ωοθηκών με πολύ χαμηλό ρυθμό ακύρωσης της ωοληψίας.

Η CC είναι ένα μη στεροειδές παράγωγο τριφαινυλαιθυλενίου που περιέχει δύο ισομερή, την enclomiphene και την zuclomiphene, οι οποίες έχουν βραχεία και μεγάλη ημιζωή, αντίστοιχα. Η CC εμφανίζει δύο αντίρροπες δράσεις: ως οιστρογονικός αγωνιστής όταν τα επίπεδα E2 είναι ιδιαίτερα χαμηλά και ως ανταγωνιστής οιστρογόνων. Η CC δεσμεύει κυρίως τους υποδοχείς των υποθαλαμικών οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την εξάντληση αυτών των υποδοχέων και την αυξημένη ενδογενή απελευθέρωση GnRH του υποθάλαμου και την έκκριση από την υπόφυση LH και FSH μέσω αρνητικής ανάδρασης. Η θεραπεία με CC μπορεί να προκαλέσει ωοθυλακιογένεση και να αναστείλει την πρόωμη ωορρηξία λόγω πρόωρου κύματος της LH. Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα για την χρήση της CC σε COS κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης: (i) μείωση της χορήγησης των γοναδοτροφινών και μείωση του κόστους. (ii) έχουν λιγότερες παρενέργειες και (iii) αποτρέπουν την αναποτελεσματική διέγερση των ωοθυλακίων. (44)

Ο Hofmann GE et al. (1989) προτείνουν ότι οι PORs θα ωφελούνταν περισσότερο από τα «επιθετικά» πρωτόκολλα εξωσωματικής γονιμοποίησης όπου τα πρωτόκολλα COS συνήθως περιλαμβάνουν GnRH αγωνιστή και υψηλή δόση διέγερσης με γοναδοτροφίνες. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την αναποτελεσματικότητά της στις POR στις ακόλουθες πτυχές: (1) Υψηλή δόση FSH θα προκαλούσε υψηλή συχνότητα εμφάνισης εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η πιθανότητα εμφάνισης τέτοιων εμβρύων θα επιδειωνόταν λόγω της προχωρημένης ηλικίας της υποψήφιας μητέρας. (2) Υψηλή δόση γοναδοτροφινών θα προκαλούσε ταχεία «κατανάλωση» των ωοθυλακίων, κάτι που δεν ωφελεί ειδικά για τις ασθενείς με POR. (3) Ο GnRH αγωνιστής είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας

για την αρνητική ρύθμιση της υπόφυσης για να μπορούν να αναπτύσσονται ταυτόχρονα τα ωοθυλάκια, ενώ η υπερβολική ρύθμιση από τον GnRH αγωνιστή σε συμβατικά πρωτόκολλα COS αναστέλλει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και θα αυξάνει την ποσότητα της χορηγούμενης γοναδοτροφίνης. Επιπροσθέτως, η πρόσδεση των GnRH αγωνιστών στους υποδοχείς τους για μια μακρά περίοδο, θα επηρεάσουν τη λειτουργία του ωχρού σωματίου και την αύξηση του προγεσταγόνου. (36)

Σε μετανάλυση του 2016 όπου συνέκριναν την ήπια διέγερση των ωοθηκών με CC σε γυναίκες με DOR με κλασσικά πρωτόκολλα γοναδοτροφινών / GnRH-a φάνηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά στο αποτέλεσμα επίτευξης κύησης και στη γέννηση ενός ζωντανού εμβρύου. Για αυτές τις επιλεγμένες μελέτες, στα συμβατικά πρωτόκολλα COS χορηγήθηκε υψηλή δόση γοναδοτροφινών μαζί με GnRH αγωνιστή, ενώ στο πρωτόκολλο ήπιας διέγερσης συνταγογραφήθηκε CC αποκλειστικά ή με χαμηλή δόση γοναδοτροφινών και GnRH ανταγωνιστή. (36)

Οι περισσότερες ασθενείς με POR έχουν δοκιμάσει αρκετές προσπάθειες διέγερσης των ωοθηκών. Η εφαρμογή πρωτοκόλλου ήπιας διέγερσης στοχεύει τόσο στη μείωση του κόστους θεραπείας όσο και στις ενοχλήσεις της ασθενούς που προκαλείται από την χορήγηση υψηλής δόσης γοναδοτροφίνης. Η ISMAAR (International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction) δήλωσε ότι οι ήπιες, εξατομικευμένες και ευέλικτες στρατηγικές διέγερσης των ωοθηκών αντικαθιστούν γενικά το κανονικό συμβατικό πρωτόκολλο διέγερσης ειδικά για ασθενείς με POR. (36)

Η προσθήκη E2 σε πρωτόκολλο με CC μπορεί να διεγείρει την ανάπτυξη ωοθυλακίων καθώς καταστείλει τα υψηλά επίπεδα ενδογενών γοναδοτροφινών. Επίσης βοηθάει στην καλύτερη ανταπόκριση στη διέγερση και την ανάπτυξη ωοθυλακίων λόγω της ενεργοποίησης των υποδοχέων FSH στα ωοθυλάκια. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Kuroda et al. (2016) χρησιμοποιώντας E2 και CC σε γυναίκες με DOR, και προηγούμενο ιστορικό ακύρωσης κύκλου, υπήρχε χαμηλότερο ποσοστό ακύρωσης της ωοληψίας και υψηλότερος αριθμός ωαρίων μετά την ωοληψία. (20)

Αν και η διέγερση των ωοθηκών με CC και E2 δεν βελτίωσε το ποσοστό εγκυμοσύνης σε ασθενείς σε προχωρημένη ηλικία, η παρατεταμένη χορήγηση CC και

E2 φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα στη διέγερση σε νεαρές γυναίκες με DOR οι οποίες έχουν καλής ποιότητας ωάρια (όπως στην πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια). (20)

Η CC δε συστήνεται για την πρόκληση ωοθυλακίων σε ασθενείς με σοβαρό DOR με υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών. Επίσης λόγω της αντιοιστρογονικής της δράσης στο ενδομήτριο μειώνεται η ποιότητα και η ποσότητα της τραχηλικής βλέννας, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει το κατάλληλο περιβάλλον που απαιτείται για την εμφύτευση του εμβρύου. (36)

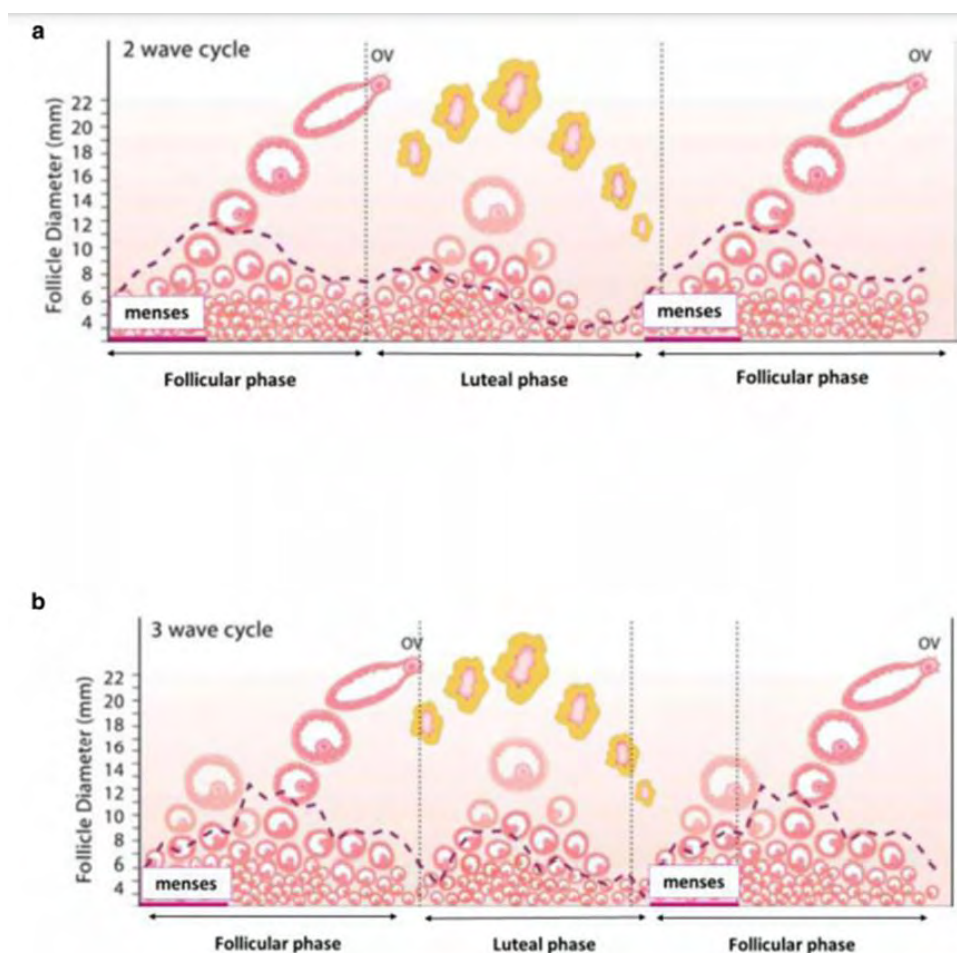
3.9. ΔΙΠΛΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗΣ ΚΑΙ ΩΧΡΙΝΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΤΩΧΩΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΤΩΝ ΣΕ IVF/ICSI ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ (ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ SHANGHAI)

3.9.1. ΘΕΩΡΙΕΣ «ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗΣ» ΩΟΘΥΛΑΚΙΩΝ

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων είναι μια εξαιρετικά δυναμική διαδικασία. Σύμφωνα με την κλασική θεωρία (Θεωρία μίας φάσης Στρατολόγησης), μία μεμονωμένη ομάδα ωοθυλακίων με άντρο αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου των ωοθηκών μετά από την υποχώρηση της ωχρινικής φάσης. Παρόλα αυτά, η θεωρία αυτή έχει ήδη ξεπεραστεί λόγω της ένδειξης πολλαπλών διεγερτικών κυμάτων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια ενός ωοθυλακικού κύκλου σε πολλά θηλαστικά. Τέτοια στοιχεία, που αρχικά αναφέρθηκαν σε μοντέλα ζώων, επιβεβαιώθηκαν και σε ανθρώπους και οδήγησαν σε δύο περαιτέρω θεωρίες στρατολόγησης ωοθυλακίων: η θεωρία της συνεχούς στρατολόγησης, σύμφωνα με την οποία τα ωοθυλάκια αρχίζουν να αναπτύσσονται και υποχωρούν συνεχώς κατά τη διάρκεια του κύκλου και η θεωρία των κυμάτων, σύμφωνα με την οποία προστίθενται 2-3 ομάδες προκοιλοτικών ωοθυλακίων ανά κύκλο. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που διέπουν την στρατολόγηση των ωοθυλακίων δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Αρκετοί ενδο-ωοθυλακικοί ρυθμιστές, τα επίπεδα της FSH και προγεστερόνης, φλεγμονώδεις δείκτες (π.χ. η αντιδραστική πρωτεΐνη ορού C) προτάθηκαν όλοι ως ρυθμιστές των ωοθυλακικών κυμάτων. Από κλινική άποψη, η αυξανόμενη γνώση για τα ωοθηκικά κύματα, άνοιξε νέες επιλογές για την COS για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της στρατολόγησης των ωαρίων και κατ' επέκταση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. (32)

Έχει προταθεί ότι υπάρχουν δύο κύματα ωοθυλακικής ανάπτυξης κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Το πρώτο κύμα εμφανίζεται στη θυλακοειδή φάση και ένα δεύτερο κύμα στη ωχρινική φάση. Οι περισσότερες γυναίκες φαίνεται ότι εμφανίζουν δύο κύματα, με έναν μικρό αριθμό από αυτές να εμφανίζει τρία κύματα. Οι γυναίκες με τρία κύματα μπορεί να έχουν μεγαλύτερο εμμηνορρυσιακό κύκλο σε σύγκριση με τις γυναίκες με δύο κύματα. Η ινχιμπίνη Β που παράγεται από

την στρατολογημένη ομάδα αναστέλλει την έκκριση FSH κατά τη διάρκεια της μεσο-θυλακικής φάσης. Μια δεύτερη σύντομη κορυφή της ινχιμπίνης B είναι παρούσα μετά την αύξηση της LH, υποστηρίζοντας την ιδέα ενός δεύτερου κύματος ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Το ωοθυλακικό κύμα που αναδύεται στην πρόιμη έως τη μέση θυλακική φάση προάγει την ωορρηξία, ενώ το κύμα ή τα κύματα που εμφανίζονται στην ωχρινική φάση είναι συνήθως ανασταλτικά. Τα ωοθυλακικά κύματα είναι επίσης παρόντα στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης και σε γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών. Τα ωοθυλακικά κύματα θα μπορούσαν να στρατολογηθούν από υψηλές συνεχόμενες συγκεντρώσεις FSH. (32)



Εικόνα 9: Η θεωρία των κυμάτων για την στρατολόγηση ωοθυλακίων υποδηλώνει ότι δυο ή περισσότερα κύματα ωοθυλακίων εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του κύκλου. Σε γυναίκες με δυο ωοθυλακικά κύματα (α), ένα κύμα ωοθυλακιωρρηξίας εμφανίστηκε στην πρόιμη ωχρινική φάση ακολουθούμενο από την εμφάνιση του ωοθυλακικού κύματος κατά τη διάρκεια της πρόιμης θυλακικής φάσης. Σε γυναίκες με τρία κύματα (β), ένα κύμα ωοθυλακιωρρηξίας εμφανίστηκε κατά τη στιγμή της ωορρηξίας (ov), ένα δεύτερο κύμα ωοθυλακιωρρηξίας εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της μέσης έως όψιμης ωχρινικής φάσης και το κύμα ωορρηξίας εμφανίστηκε στην πρόιμη έως τη μέση θυλακική φάση. Το κυρίαρχο θυλάκιο αναπτύσσεται με «κυκλική πρόσληψη», η οποία είναι η διαδικασία με την οποία ένα μόνο «κυρίαρχο» θυλάκιο επιλέγεται από την στρατολογημένη ομάδα. (Baerwald Et Al., 2012)

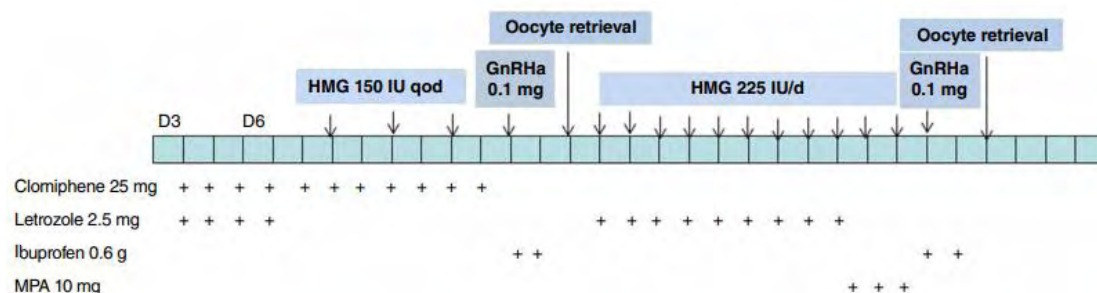
Αυτή η νέα γνώση σχετικά με τη λειτουργία των ωοθηκών και, συγκεκριμένα, η θεωρία της πολυκυκλικής ανάπτυξης των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, οδήγησε σε νέες προσεγγίσεις στη διέγερση των ωοθηκών και, συγκεκριμένα, στα πρωτόκολλα τυχαίας έναρξης διέγερσης των ωοθηκών, δηλαδή στη χορήγηση εξωγενών γοναδοτροφινών τυχαία σε οποιαδήποτε ημέρα του μηνιαίου εμμηνορροϊκού κύκλου. Παράλληλα με αυτές τις νέες θεωρίες στα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, οι εξελίξεις στην υαλοποίηση των εμβρύων και των ωοκυττάρων επέτρεψαν να σημειωθεί σημαντική πρόοδος προς μια νέα αντίληψη της συνολικής «αποσυναρμολόγησης» μεταξύ διέγερσης των ωοθηκών και μεταφοράς εμβρύων. (32)

Η συνεχής ωοθυλακικής ανάπτυξης, η τυχαία έναρξη της διέγερσης των ωοθηκών και η «αποσυναρμολόγηση» της διέγερσης και η μεταφορά εμβρύων οδήγησαν στη δυνατότητα διεξαγωγής διαδοχικών κύκλων διέγερσης των ωοθηκών και διαδικασιών ανάκτησης ωαρίων προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των διαθέσιμων ωαρίων (και πιθανώς εμβρύων) ανά ασθενή σε έναν δεδομένο κύκλο. Η DOS (Double Ovarian Stimulation - Διπλή Διέγερση Ωοθηκών) αποτελείται από δύο διαδοχικά ωοθηκικά ερεθίσματα στην θυλακική και στην επακόλουθη ωχρινική φάση με δύο ανακτήσεις ωοκυττάρων στο τέλος και των δύο ωοθηκικών διεγέρσεων. (42)

Το πρώτο πρωτόκολλο το οποίο έκανε χρήση της διπλής διέγερσης είναι το πρωτόκολλο Shanghai. Το παραπάνω πρωτόκολλο επιτρέπει την διέγερση των ασθενών που υποβάλλονται σε ART, δύο φορές κατά τη διάρκεια ενός κύκλου. Πραγματοποιείται διπλή διέγερση κατά τον ίδιο κύκλο, χρησιμοποιώντας λετροζόλη (2,5mg/ημερησίως), κλομιφαίνη (25mg/ημερησίως), hMG (150 IU/κάθε δεύτερη ημέρα, αντικατάσταση της λετροζόλης μετά την 6^η ημέρα) και GnRH - a. Η κλομιφαίνη και η λετροζόλη έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς για την προώθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και υποτέθηκε ότι είναι δυνατή η συνεργασία μεταξύ τους. Αυτό που διαφοροποιεί το πρωτόκολλο αυτό είναι ότι η δεύτερη διέγερση που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, επιτρέπει την ανάκτηση περισσότερων ωαρίων (που ταιριάζουν στην ομάδα των πτωχών απαντητριών) με την εξάλειψη του OHSS. (19)

Η αγωγή για τη δεύτερη διέγερση, η οποία ξεκινά 2-3 ημέρες μετά την πρώτη ωοληψία, ξεκινά με λετροζόλη 2,5 mg και HMG 225IU κάθε μέρα. Μετά από 7-8

ημέρες διέγερσης, στο στάδιο του κυρίαρχου ωοθυλακίου (διάμετρος 14 mm) η λετροζόλη διακόπτεται ενώ η hMG συνεχίζεται με δόση 225 IU / d. Η τελική ωρίμανση των ωαρίων διεγείρεται και πάλι από τον GnRH - a (τριπρολίνη 0,1 mg), ακολουθούμενο από ωοληψία 32-36 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. (19)



Εικόνα 10: Το πρωτόκολλο της διπλής διέγερσης κατά τη διάρκεια των φάσεων σε ασθενείς με πτωχή απάντηση των ωοθηκών. GnRH_a: αγωνιστής ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροφινών. hMG: ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροφίνη, MPA: οξική μεδροξυπρογεστερόνη, κάθε δεύτερη ημέρα.

Δύο ωοληψίες εντός της ωοθυλακικής και της ωχρινικής φάσης του ίδιου εμμηνορροϊκού κύκλου (διπλή διέγερση) μπορεί να αντιπροσωπεύει μια κλινικά πολύτιμη εναλλακτική λύση για τις πτωχές απαντήτριες όταν δεν ανακτώνται ωοκύτταρα μετά από διέγερση ωοθηκών. Το πρωτόκολλο αυτό περιλαμβάνει 2 συνεχόμενους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης στην διάρκεια του ίδιου εμμηνορροϊκού κύκλου (στον ίδιο μήνα), χωρίς εμβρυομεταφορά ή επιπλέον επιβάρυνση της υγείας. Τα ωάρια ή τα έμβρυα που προκύπτουν καταψύχονται και μεταφέρονται στη μήτρα σε μελλοντικό κύκλο. Με το πρωτόκολλο αυτό επιτυγχάνεται η συλλογή περισσότερων ωαρίων ανά κύκλο σε σύγκριση με τα κλασικά πρωτόκολλα διέγερσης. Μεταξύ των δύο σταδίων, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στους ρυθμούς ωρίμανσης ωαρίων, γονιμοποίησης και διάσπασης. Παρομοίως, ο αριθμός των εμβρύων υψηλής ποιότητας και των κρυοσυντηρημένων εμβρύων ήταν παρόμοιος μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης ανάκτησης ωαρίων. Επομένως, η διπλή διέγερση σε αυτό το υποσύνολο των ασθενών μπορεί να αυξήσει τον τελικό αριθμό των μεταφερόμενων βλαστοκύστεων και βελτιώνοντας τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα. (19)

Ένα ακόμα πρωτόκολλο που έχει προταθεί ως μια νέα στρατηγική COS είναι η διπλή διέγερση στον ίδιο κύκλο ωοθηκών (DuoStim). Ένα τέτοιο πρωτόκολλο

ταιριάζει ιδιαίτερα στην κακή πρόγνωση και στους ογκολογικούς ασθενείς, οι οποίοι απαιτούν τη μεγιστοποίηση της εκμετάλλευσης του αποθεματικού των ωοθηκών τους σε περιορισμένο χρονικό διάστημα. Το DuoStim, συνδυάζοντας τη συμβατική διέγερση θυλακικής φάσης (Follicular Phase Stimulation - FPS) με διέγερση ωχρινικής φάσης (Luteal Phase Stimulation - LPS), μπορεί να θεωρηθεί πολύτιμη επιλογή σε ασθενείς με μειωμένες ωοθηκικές εφεδρείες και / ή προχωρημένη ηλικία για τη μεγιστοποίηση του αριθμού των ωαρίων που ανακτώνται σε έναν μόνο κύκλο ωοθηκών, και για ασθενείς στις οποίες δεν συλλέχθηκαν ωοκύτταρα μετά από συμβατικό FPS. (42)

Σε αντίθεση με το πρωτόκολλο της Shanghai, το πρωτόκολλο DuoStim συνίσταται από συγχορήγηση με μέγιστη δόση FSH και LH και GnRH ανταγωνιστή για την πρόληψη ωορρηξίας τόσο στην FPS όσο και στην LPS. Η χορήγηση FSH 300 IU / ημέρα και LH 75 IU / ημέρα σε ένα πρωτόκολλο ανταγωνιστή, αντί να υιοθετηθεί μια ήπια διέγερση, είναι να περιοριστεί ο κίνδυνος ακύρωσης του κύκλου και πιθανώς να μειωθεί ο χρόνος έως την εγκυμοσύνη μεγιστοποιώντας τον αριθμό των ωοκυττάρων που συλλέχθηκαν ανά διέγερση. (42)

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ADJUVANT

4.1. ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (GROWTH HORMONE - GH).

Υπάρχει ένα σύνθετο ενδο - ωθυλακικό σύστημα ρύθμισης που περιλαμβάνει τον αυξητικό παράγοντα IGF-1 με σύμπλοκα, υποδοχείς και πρωτεΐνες σύνδεσης. Η παρουσία υποδοχέων για GH και IGF-1 στην ωθήκη και η ικανότητα του IGF-1 να βελτιώνει την απόκριση των κοκκωδών κυττάρων στην FSH, υποδηλώνει ένα ρόλο για την GH στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Η GH παίζει σημαντικό ρόλο στη στεροειδογένεση των ωθηκών και στην ανάπτυξη των ωθυλακίων. Η θεραπεία με GH ενισχύει τις επιδράσεις της γοναδοτροφίνης στα κοκκώδη κύτταρα. (50)

Η θεραπεία με GH έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την απόκριση των ωθηκών στη διέγερση γοναδοτροφίνης σε γυναίκες με ωθήκες που είναι σχετικά ανθεκτικές στη θεραπεία με hMG. Η χρήση της GH ήταν πιο επιτυχημένη για ασθενείς με ανεπάρκεια GH στην αύξηση της ευαισθησίας των ωθηκών σε διέγερση γοναδοτροφίνης και υπάρχει μια πρόταση ότι μπορεί επίσης να έχει κάποια αξία σε ασθενείς που έλαβαν GnRH - a. (13)

Η προσθήκη GH αυξάνει την πιθανότητα ζωντανής γέννησης σε πτωχές απαντήτριες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωθηκών με ανάλογα GnRH και γοναδοτροφίνες για εξωσωματική γονιμοποίηση. Αποδείχθηκε ότι η πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης αυξήθηκε σημαντικά και ότι η προσθήκη GH οδήγησε σε απόλυτη αύξηση του ποσοστού κλινικής εγκυμοσύνης. (13)

Η χορήγηση GH σε γυναίκες >40 ετών που υποβάλλονται σε διέγερση των ωθηκών για υποβοηθούμενη θεραπεία αναπαραγωγής, βοηθά τις γυναίκες αυτές να επιτυγχάνουν εγκυμοσύνες, με αποτέλεσμα περισσότερους τοκετούς και ζωντανές γεννήσεις, σε σύγκριση με γυναίκες της ίδιας ηλικιακής κατηγορίας που διεγείρονται μόνο με γοναδοτροφίνες. (15), (50)

4.2. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ

Τα ανδρογόνα παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Οι υποδοχείς ανδρογόνων έχουν βρεθεί στις ανθρώπινες ωοθήκες. Η προσθήκη ανδρογόνων κατά τη διάρκεια της πρώιμης θυλακοειδούς φάσης μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στον αριθμό των μικρών ωοθυλακίων και να βελτιώσει την ευαισθησία των ωοθηκών στην FSH. (15), (50)

Με διαδερμική θεραπεία τεστοστερόνης (20 mg / kg ανά ημέρα) κατά τη διάρκεια των 5 ημερών που προηγούνται της θεραπείας με γοναδοτροφίνη. Το 80% των ασθενών εμφάνισαν αύξηση πάνω από πέντε φορές στον αριθμό των ωοθυλακίων που παραλήφθηκαν, βελτιωμένο αριθμό ωοττάρων που ανακτώνται, δύο ή τρία έμβρυα και κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης 30% ανά ανάκτηση ωαρίων. Υπήρξε ένα 20% ακυρωμένων κύκλων. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά και προτείνουν την χρήση τεστοστερόνης σε πτωχές απαντήτριες. Η προετοιμασία με διαδερμική τεστοστερόνη μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία των ωοθηκών σε FSH και την ωοθυλακική απόκριση στη θεραπεία με γοναδοτροφίνη σε προηγούμενους ασθενείς με IVF χαμηλής απόκρισης. (1), (23)

Η προετοιμασία με 12,5 mg διαδερμικής γέλης τεστοστερόνης (TTG) καθημερινά για 21 ημέρες στον κύκλο πριν από την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για IVF εμφάνισε πολύ θετικά αποτελέσματα. Η συνολική δόση και οι ημέρες της rFSH που χρησιμοποιήθηκαν ήταν σημαντικά λιγότερες στην ομάδα προεπεξεργασίας TTG. Ο αριθμός των ανακτηθέντων ωαρίων, των γονιμοποιημένων ωαρίων και των εμβρύων καλής ποιότητας ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα προεπεξεργασίας TTG. Το ποσοστό εμφύτευσης εμβρύου και το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης ανά κύκλο που ξεκίνησε ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TTG. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν πιθανό ευεργετικό ρόλο της προεπεξεργασίας TTG στη βελτίωση τόσο της απόκρισης σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών όσο και των αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε πτωχές απαντήτριες. (23)

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ανδρογόνα διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων και την ανάπτυξη μεγαλύτερων

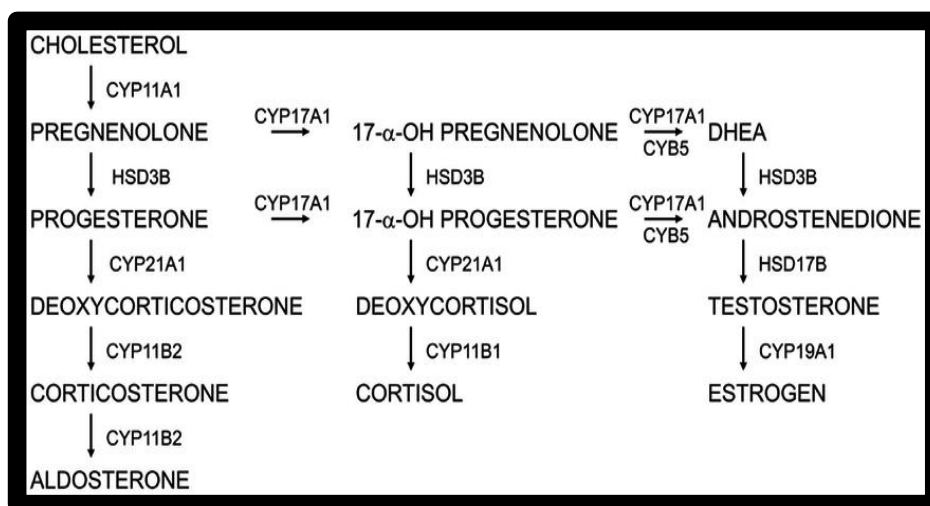
ωοθυλακίων στις ωοθήκες μη ανθρώπινων πρωτευόντων. Τα ανδρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των πρωτογενών, μικρών και μεσαίων ωοθυλακίων στις ωοθήκες των πιθήκων rhesus (*Macaca mulatta*). Παρατήρησαν επίσης ότι τα ανδρογόνα αύξησαν την έκφραση του IGF-I σε αρχέγονα ωοθυλάκια. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση υποδοχέα ανδρογόνων στα κοκκιώδη κύτταρα των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, κυρίως σε καταβολές ωοθυλακίων. (1), (23)

4.3. ΔΕΥΔΡΟΕΠΙΑΝΔΡΟΣΤΕΡΟΝΗ (DHEA)

Η χορήγηση 80 mg ημερησίως για 2 μήνες συμπληρώματος δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχει ως αποτέλεσμα καλύτερες μετρήσεις των επιπέδων E2 στον ορό καθώς και μεγαλύτερο αριθμό ανακτηθέντων ωοθυλακίων στους επόμενους κύκλους ελεγχόμενης υπερδιέγερσης των ωοθηκών (COS). Η χορήγηση DHEA 25 mg τρεις φορές την ημέρα για 4 μήνες πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση, προκάλεσε μια βελτίωση στον αριθμό των ωαρίων που γονιμοποιούνται καθώς και την ποιότητά των εμβρύων που προκύπτουν από τις γονιμοποιήσεις αυτές. Μειώθηκε επίσης το ποσοστό ακύρωσης του κύκλου και βελτιώθηκε το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης. Έχουν επίσης εμφανιστεί μειωμένα ποσοστά αποβολών και αύξηση της AMH στον ορό. (4)

Ο μηχανισμός με τον οποίο το συμπλήρωμα DHEA μπορεί να αυξήσει την απόδοση των ωαρίων σε πτωχές απαντήτριες είναι άγνωστος. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζωικά μοντέλα έχει δημιουργήσει μια νέα θεωρία η οποία υποστηρίζει ότι τα ανδρογόνα μπορούν να μεσολαβούν και διευκολύνουν την ανταπόκριση των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στην FSH. Στους ανθρώπους, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο αριθμό AFC σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων των ωοθηκών, όπως σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Έχει υποτεθεί ότι η DHEA παίζει σημαντικό ρόλο στην υπερβολική απόκριση των ωοθηκών στις εξωγενείς γοναδοτροφίνες στην COS. Άλλες θεωρίες περιλαμβάνουν αύξηση του IGF-1 κατά τη διάρκεια της διέγερσης της γοναδοτροφίνης και βελτιωμένη στεροειδογένεση των ωοθυλακίων. Σε ορισμένες μελέτες, τα υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης κατά την έναρξη βρέθηκαν να συσχετίζονται με μεγαλύτερο αριθμό ανακτηθέντων ωοκυττάρων και βελτιωμένων αποτελεσμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι προχωρημένης ηλικίας ασθενείς έχουν μειωμένα επίπεδα DHEA. Άρα αν τα επίπεδα στον ορό επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να επωφεληθούν τα άτομα αυτά. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι το συμπλήρωμα DHEA μειώνει την απόπτωση των ωοθυλακίων, αυξάνοντας έτσι τα αρχέγονα ωοθυλάκια. (4), (50)

Η DHEA χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως παγκοσμίως και θεωρείται πιθανός παράγοντας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης των POR. Είναι ένα ενδογενές στεροειδές που δημιουργείται από τα επινεφρίδια και τα κοκκώδη κύτταρα των ωθηκών και δρα ως πρόδρομος της τεστοστερόνης, η οποία αναφέρθηκε ότι εμπλέκεται στην πρόωμη ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η DHEA χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε POR το 2000 και αποδείχτηκε ότι η θεραπεία με DHEA θα μπορούσε να ενισχύσει την ανταπόκριση στη διέγερση των ωοθηκών. Υπάρχουν τις ευεργετικές επιδράσεις της DHEA στις ωοθηκικές εφεδρείες, στα σοκύτταρα, στην ποιότητα του εμβρύου και στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης στις POR. (4), (50)



Εικόνα 11: Μονοπάτι στεροειδογένεσης στην ανθρώπινη γονάδα και υπόφυση.

Ο κύριος μηχανισμός της δράσης της DHEA για τη βελτίωση των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων μετά από την χορήγηση DHEA. Μια πρόδρομη ουσία της οιστραδιόλης και της τεστοστερόνης είναι η DHEA, μια προορμόνη της τεστοστερόνης του ωοθυλακικού υγρού κατά την ενεργοποίηση των ωοθηκών. Η DHEA συνδέεται στους υποδοχείς των ανδρογόνων (ARs), οι οποίοι εμφανίζονται στα κοκκώδη κύτταρα (GCs). Αυτό συμβαίνει σε οποιοδήποτε ωοθυλακοειδές στάδιο, αλλά πιο εξειδικευμένα στα

προσπηλαιώδη και στα πρώιμα σπηλαιώδη ωοθυλάκια. Παράδειγμα αποτελούν οι knockout GC ποντικοί, οι οποίοι εμφάνιζαν υπογονιμότητα και ταυτόχρονα μακρύτερους εμμηνορροϊκούς κύκλους, ωορρηξία με μειωμένα παραγόμενα ωοκύτταρα, ελαττωμένη ωρίμανση και ταυτόχρονα αυξημένη ατρησία των ωοθυλακίων. Τα ανδρογόνα έχουν αναφερθεί ότι παίζουν ρόλο στη στρατολόγηση των αρχέγονων ωοθυλακίων, στην προώθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αυξάνοντας την έκφραση του υποδοχέα FSH και στην πρόληψη της ατροφίας των ωοθυλακίων μειώνοντας την απόπτωση. Επιπλέον, η χορήγηση DHEA αυξάνει τη συγκέντρωση στον ορό του IGF-1, ο οποίος έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την ποιότητα των ωαρίων και την ανάπτυξη των εμβρύων. Ως εκ τούτου, παρουσιάστηκε κυρίως έμμεση δράση της DHEA. Όσον αφορά τον μοριακό μηχανισμό, οι προηγούμενες μελέτες μας αποκάλυψαν ότι η χορήγηση DHEA θα μπορούσε να βελτιώσει τη μιτοχονδριακή λειτουργία και να μειώσει την απόπτωση στα κοκκιώδη κύτταρα. (4), (50)

5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

5.1. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ PRP ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΠΤΩΧΩΝ ΑΠΑΝΤΗΤΡΙΩΝ

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet - rich Plasma - PRP) χρησιμοποιείται εντονότερα στην κλινική πρακτική την τελευταία δεκαετία. Οι χρήσεις του PRP αφορούν στους μυοσκελετικούς τραυματισμούς, στην ανάπτυξη και την ενδυνάμωση του τριχωτού της κεφαλής καθώς και στην αισθητική δερματολογία. Τα αιμοπετάλια είναι μικρά κύτταρα με διάμετρο 2-3 μm, που προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Περιέχουν μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών καθώς και αρκετούς αυξητικούς παράγοντες. (2), (30)

Κάποιοι από τους αυξητικούς παράγοντες που αποθηκεύονται και απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια είναι ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (Platelet Derived Growth Factor - PDGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (Epidermal Growth Factor - EGF), ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (Insulin - like Growth Factor 1 - IGF-1) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF). (2), (29)

Για πρώτη φορά η χρήση του PRP στην ανθρώπινη αναπαραγωγή έγινε από τους Chang Y et al. (2015) για την βελτίωση του πάχους του ενδομητρίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε IVF. Η μελέτη αυτή αφορούσε 5 ασθενείς των οποίων η υπογονιμότητα οφειλόταν σε προβλήματα ανάπτυξης του ενδομητρίου στους προηγούμενους κύκλους. Στις ασθενείς αυτές εφαρμόστηκε αυτόλογη έγχυση PRP στην ενδομήτρια κοιλότητα την 10^η μέρα της ορμονοθεραπείας. Οι 4 από τις 5 ασθενείς είχαν επιτυχείς εγκυμοσύνες, οι οποίες οδηγήθηκαν στον τοκετό. (29)

Οι Farimani M et al. (2019) ερεύνησαν το αποτέλεσμα μιας ενδο - ωοθηκικής θεραπείας PRP σε πτωχές απαντήτριες. Μελετήθηκαν 19 γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε διέγερση των ωοθηκών με βάση το πρωτόκολλο Shanghai. Μετά

από την πρώτη ωοληψία έγινε έγχυση ενδοωοθηκικά 2ml PRP. Έπειτα ακολούθησε η 2^η διέγερση σύμφωνα με το πρωτόκολλο και ωοληψία. Μετά από 2-3 μήνες, επαναλήφθηκε η ίδια διαδικασία. Ο μέσος αριθμός των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν από τις γυναίκες αυτές είναι 0,64 και 2,1, πριν και μετά την PRP, αντίστοιχα. Από αυτές τις γυναίκες οι 3 γέννησαν ζώντα νεογνά. (8)

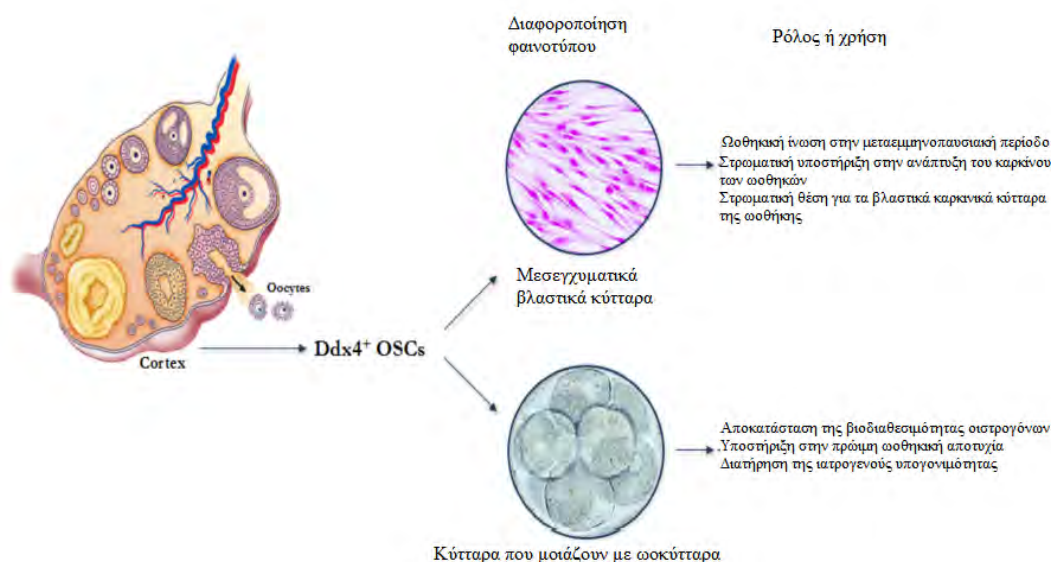
Από τις δυο αυτές μελέτες φαίνεται ότι η PRP αυξάνει την ροή του αίματος. Αυτό έχει θετική επίδραση στις ωοθήκες καθώς αυξάνει την ικανότητα τους να αντιδρούν στις γοναδοτροφίνες. Η αύξηση της ροής του αίματος επιτρέπει την παροχή μεγαλύτερης ποσότητας οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Παράλληλα, εφόσον τα αιμοπετάλια είναι πλούσια σε VEGF αυτό αιτιολογεί γιατί αυξάνεται η παροχή του αίματος, καθώς μπορούν να δημιουργηθούν νέα αιμοφόρα αγγεία στις ωοθήκες. Επιπλέον, ο VEGF ρυθμίζει την ωοθυλακιογένεση και προλαμβάνει την ατρησία των ωοθυλακίων επάγοντας την έκφραση αντι - αποπτωτικών πρωτεϊνών σε ενδοθηλιακά κύτταρα. (2), (29), (30)

5.2. ΧΡΗΣΗ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΩΟΘΗΚΕΣ ΠΡΟ- ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της αναγεννητικής ιατρικής έχουν επικεντρωθεί στην εφαρμογή βλαστικών ωογόνιων κυττάρων (Oogonial Stem Cell, OSC), τα οποία, λόγω της ικανότητάς τους να διαφοροποιούνται σε κύτταρα που μοιάζουν με ωοκύτταρα *in vitro*, θεωρούνται πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τη υπογονιμότητα και την εμμηνόπαυση. Πράγματι, οι ενδείξεις εμφάνισης OSC στον φλοιό των ωοθηκών μη εμμηνόπαυσιακών και εμμηνόπαυσιακών γυναικών και η ικανότητα αυτών των κυττάρων να διαφοροποιηθούν για να σχηματίσουν ώριμα ωοκύτταρα *in vitro*, τονίζουν έντονα την πιθανή χρήση τους στη θεραπεία των μειωμένων ωοθηκικών εφεδρειών. Ωστόσο, βάσει του στελέχους τους, της εμφάνισης σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και της ευαισθησίας των ορμονών, ιδιαίτερα στην FSH, παραμένει η πιθανότητα τα κύτταρα που εκφράζουν Ddx4 + να εμπλέκονται σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες σωματικών κυττάρων και ότι μπορούν επίσης να συμβάλουν στην καρκινογένεση στη γήρανση των ωοθηκών. Η απόδειξη ότι κύτταρα που εκφράζουν Ddx4 +, καλλιεργημένα με FSH και EGF, αποκτούν τον φαινότυπο μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων (mesenchymal stem cells, MSC) υποστηρίζει την έννοια της πολυδυναμίας και της πλαστικότητας που χαρακτηρίζουν τα βλαστοκύτταρα. (34)

Η ύπαρξη Ddx4⁺ OSC στον φλοιό των ανθρώπινων ωοθηκών και η διαφοροποίηση της γενετικής τους γενεάς δηλώνει ότι είναι πιθανό να εξεταστούν οι μελλοντικές πιθανές εφαρμογές τους στην αναγεννητική ιατρική. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου των γυναικών έως την εμμηνόπαυση, η νέο-ωογένεση των ωοθηκών που προκαλείται από OSC μπορεί να συμβάλει όχι μόνο στην ανάπτυξη νέων τεχνικών για την αποτελεσματική αποκατάσταση της γυναικείας γονιμότητας σε αρκετές καταστάσεις αποτυχίας των ωοθηκών, όπως πρόιμη εξάντληση των ωοθηκών, αλλά θα επέτρεπε επίσης τη διατήρηση της γονιμότητας για τις ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή άλλες γοναδοτοξικές θεραπείες. Παρά τις καινοτόμες αντικαρκινικές θεραπείες με μικρά μόρια, στοχευμένη θεραπεία και ανοσοθεραπεία, τα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας που υιοθετούνται σε μεγάλο βαθμό οδηγούν σε σημαντική μείωση του ωοθυλακικού αποθέματος των γόνιμων

γυναικών, με επακόλουθη μείωση στα επίπεδα οιστραδιόλης και αύξηση στην παραγωγή FSH από την υπόφυση, ορίζοντας ένα τυπικό ενδοκρινικό προφίλ εμμηνόπαυσης. (34)



Εικόνα 12: Υποθετική μοίρα των $Ddx4^+$ OSC σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Υπό την επίδραση διαφορετικών ορμονικών και μικροπεριβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την ηλικία ή ασθένειες, τα $Ddx4^+$ OSC ενδέχεται να διαφοροποιηθούν σε μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα και / ή κύτταρα που μοιάζουν με ωοκύτταρα. Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, η μεσεγχυματική διαφοροποίησή τους θα μπορούσε θεωρητικά να υποστηρίξει την ίνωση των ωοθηκών ή τη στρωματική συμβολή στην ανάπτυξη του καρκίνου, ενώ η διαφοροποίηση που προκαλείται από ωοκύτταρα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση της ορμονικής ανεπάρκειας ή της γονιμότητας των ωοθηκών.

Ιδιαίτερα στην ανεπάρκεια των ωοθηκών, η πρόσληψη OSC και η καλλιέργεια τους *in vitro* για τη δημιουργία ώριμων ωαρίων, ακολουθούμενη από γονιμοποίηση και επακόλουθη εμφύτευση στη μήτρα, θα ήταν ελκυστική εναλλακτική λύση για τα ωοκύτταρα που λαμβάνονται από ωορρηξίες που προκαλούνται *in vivo* με επαναλαμβανόμενη ορμονική διέγερση. Οι επαναλαμβανόμενες ορμονικές διεγέρσεις χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό από ιατρούς για την θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες. Οι χρόνιες ιατρογενείς διεγέρσεις έχουν συνέπειες όπως ο επίμονος υπερ-οιστρογονισμός θα μπορούσε επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο κακοηθειών που εξαρτώνται από τις ορμόνες, όπως οι όγκοι του μαστού και οι γυναικολογικοί όγκοι. Αυτή η πτυχή σχετίζεται ιδιαίτερα με προγράμματα αποκατάστασης γονιμότητας σε προεμμηνόπαυσιακούς ασθενείς με

αυτούς τους όγκους, στους οποίους οι ευαίσθητοι καρκινικοί κυτταρικοί κλώνοι που προέρχονται από τον πρωτογενή όγκο υφίστανται μοριακές διαταραχές πολλαπλασιαστικής ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, με αποτέλεσμα την καρκινογένεση. (34)

Για να αποφευχθούν επαναλαμβανόμενες ορμονικές διεγέρσεις σε προεμμηνόπαυσιες γυναίκες με όγκο, η κρυοσυντήρηση και η μεταμόσχευση φλοιού των ωοθηκών για την αποκατάσταση της γονιμότητας μιας γυναίκας υιοθετείται επί του παρόντος μόνο σε επιλεγμένα ιδρύματα. Η τεχνική αυτή επιβαρύνεται από τον υψηλό κίνδυνο ότι τα μεταμοσχευμένα αυτόλογα ωοκύτταρα ενδέχεται να μην οδηγήσουν σε φυσική γονιμοποίηση, ενώ οι ασθενείς χρειάζονται ακόμη, ίσως σε χαμηλότερη δόση, διέγερση μέσω ορμονών. Αντίθετα, μόλις ανακτηθούν κατάλληλοι αριθμοί OSC και διαφοροποιηθούν *in vitro*, αυτά τα κύτταρα μπορεί να διατηρηθούν κρυοσυντηρημένα μέχρι τη γονιμοποίηση και στη συνέχεια εμφυτεύονται στη μήτρα χωρίς την ανάγκη ορμονικών θεραπειών. Αυτή η προσέγγιση για την αποκατάσταση της γυναικείας γονιμότητας μέσω αυτόλογων OSC σε επιζώντες από καρκίνο, ως διαδικασία χωρίς ορμόνη, είναι ασφαλής και μπορεί να προταθεί ως εναλλακτική προσέγγιση για την ιατρογονική φροντίδα της υπογονιμότητας. (34)

Σε αντίθεση με την υποτιθέμενη εντατική χρήση των OSC για την αντιστροφή της ωοθηκικής ανεπάρκειας σε προεμμηνόπαυσιες γυναίκες, η υποθετική χρήση αυτού του μοντέλου αναγεννητικής ιατρικής στην μετεμμηνόπαυσιες χρονική περίοδο φαίνεται περιορισμένη, εάν συσχετιστεί με την αναπαραγωγή. Η αναπαραγωγική γήρανση χαρακτηρίζεται πράγματι από μια προοδευτική μείωση της γονιμότητας και της γονιμότητας μέσω της μειωμένης λειτουργίας των ωοθηκών, η οποία συμβάλλει επίσης στην ανάπτυξη άλλων επιπλοκών στην υγεία όπως η οστεοπόρωση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος. Μέχρι τώρα, η έννοια της αναζωογόνησης του περιβάλλοντος των ωοθηκών για την αντιμετώπιση των διαταραχών που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση με αντικατάσταση ορμονών έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες, κυρίως μέσω μεταμόσχευσης ιστών των ωοθηκών. Σε αυτό το πλαίσιο, η τεχνολογία OSC σε κλινικές εφαρμογές μπορεί να προσφέρει μια πολλά υποσχόμενη καινοτόμο στρατηγική για τη διόρθωση της ορμονικής ανισορροπίας που συνήθως σχετίζεται με την αποτυχία των ωοθηκών, με το πλεονέκτημα της πιθανής χρήσης ετερόλογων OSC χωρίς την ανάγκη για αυτόλογο

ιστό για κάθε μεταμόσχευση. Ωστόσο, αυτό θα απαιτούσε πρόσθετα υποστηρικτικά στοιχεία προκειμένου να ξεπεραστούν πολλές ηθικές ανησυχίες που σχετίζονται με τη λήψη του εμφυτεύματος των γεννητικών κυττάρων, ακόμη και για σκοπούς που δεν σχετίζονται με την αναπαραγωγή. (34)

Γενικά, η *in vitro* πρόσληψη ωαρίων από OSC παρέχει καινοτόμες προσεγγίσεις για τη θεραπεία τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς υπογονιμότητας. Το κύριο πλεονέκτημα στην αποκατάσταση της γονιμότητας των καρκινοπαθών από OSC δίνει την ευκαιρία να αποφευχθεί η εντατική ορμονική διέγερση που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο καρκινογένεσης εξαρτώμενης από ορμόνη. Από την άλλη πλευρά, η αντικατάσταση των ωαρίων στο φλοιό των ωοθηκών των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μπορεί να είναι χρήσιμη στη ρύθμιση της ανισορροπίας των ορμονών που συναντάται συνήθως στη γήρανση. (34)

5.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΥΟ-ΙΝΟΣΙΤΟΛΗΣ ΓΙΑ ΠΤΩΧΕΣ ΑΠΑΝΤΗΤΡΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η ινοσιτόλη είναι ένα μόριο παρόμοιο με την γλυκόζη. Το μόριο αυτό για μεγάλο χρονικό διάστημα είχε κατηγοριοποιηθεί στις βιταμίνες. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι η μυο-ινοσιτόλη (Myo-Inositol-MI), μια ισομορφή της ινοσιτόλης, είναι ένας από τα πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση πολυφωσφορικής φωσφατιδυλινοσιτόλης (Phosphatidylinositol Polyphosphate-PIP). Τα PIP είναι βασικά βιομόρια που θεωρούνται ότι ανήκουν στο σύστημα μεταγωγής σήματος που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στη ρύθμιση διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών. Οντως, η MI παίζει καθοριστικό ρόλο στη μεταγωγή σήματος, στη μορφογένεση των κυττάρων και στην κυτταρογένεση, εμπλέκεται στον σχηματισμό κυτταρικής μεμβράνης, στη σύνθεση λιπιδίων και στην ανάπτυξη των κυττάρων. (3)

Πρόσφατα έχει υποθεθεί ότι η ινοσιτόλη θα μπορούσε να έχει διαφορετικό τρόπο δράσης σε διαφορετικά είδη κυττάρων, εκτός από τον μηχανισμό μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Πράγματι, σε επίπεδο ωθηκών η MI έχει αποδειχθεί ζωτικής σημασίας για τη σηματοδότηση FSH και εμπλέκεται στην ωρίμανση των ωαρίων και στην ανάπτυξη εμβρύων. Η ινοσιτόλη μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από διαφορετικούς παράγοντες μέσω της επαγωγής φυσικών αντιοξειδωτικών αμυντικών αυξάνοντας τα επίπεδα υπεροξειδίου δισμουτάσης (superoxide dismutase-sod) και καταλάσης (cat) και ενδοκυτταρικής περιεκτικότητας της γλουταθειόνης (glutathione-GSH). (3)

Η ινοσιτόλη γίνεται μέρος της κλινικής πρακτικής στη θεραπεία τόσο των PCO όσο και των μη PCO γυναικών, τόσο για την ιδιότητά της να προκαλεί ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη όσο και για την επίδρασή της στην ωρίμανση και την ποιότητα των ωαρίων. (3)

Η MI θα μπορούσε να παίζει ρόλο στην ωρίμανση και την ικανότητα των ωοκυττάρων και η συγκέντρωσή της θα μπορούσε να επηρεάσει την κυτταρική ομοιόσταση. Αν και η χρήση συμπληρωμάτων MI δεν επηρεάζει το ποσοστό εγκυμοσύνης, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με MI έδειξε σημαντική αύξηση του δείκτη ευαισθησίας των ωθηκών σε διέγερση με γοναδοτροφίνη

(Ovarian Sensitivity Index - OSI), που προέκυψε από την αναλογία μεταξύ του αριθμού των ωοκυττάρων που ελήφθησαν και των μονάδων της γοναδοτροφίνης που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό υποδηλώνει το ρόλο της ΜΙ στις ενδοκυτταρικές οδούς μεταγωγής σήματος που μεσολαβούνται από τον υποδοχέα γοναδοτροφίνης, υποστηρίζοντας την ανάπτυξη νέων ερευνητικών και θεραπευτικών στρατηγικών για τη διαχείριση ασθενών με πτωχή απάντηση. (3)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διαχείριση πτωχών απαντητριών στην εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους ιατρούς. Έχουν αναπτυχθεί αρκετές δοκιμασίες για τις ωοθηκικές εφεδρείες για την πρόβλεψη της φτωχής απάντησης. Αυτές περιλαμβάνουν τα επίπεδα ορμόνης FSH και οιστραδιόλης, καθώς και την AMH. Χρησιμοποιήθηκε επίσης αξιολόγηση των ωοθηκικών εφεδρειών μέσω υπερηχογραφήματος, συμπεριλαμβανομένου του όγκου των ωοθηκών και του αριθμού των ωοθυλακίων.

Για τον σωστό σχεδιασμό μελετών ικανών να αποσαφηνίσουν ποια είναι η καλύτερη προσέγγιση για αυτήν την ομάδα ασθενών, πρέπει να υπάρξει ένας ομοιογενής πληθυσμός βάσει ενός σαφούς ορισμού της πτωχής απάντησης. Το έργο που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα εμπειρογνομόνων στην αναπαραγωγική ιατρική που συγκεντρώθηκε στο ESHRE Campus στη Μπολόνια το 2011 εκτιμάται ιδιαίτερα. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ένα σημαντικό βήμα προόδου στον εντοπισμό των πτωχών απαντητριών και, κατά συνέπεια, στην εξεύρεση της πιο αποτελεσματικής στρατηγικής στη διαχείριση τους.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη στρατηγική είναι η ημερήσια χρήση γοναδοτροφινών. Οι γοναδοτροφίνες λειτουργούν πολύ καλά σε ασθενείς που δεν μπορούν αν επιτύχουν τα επίπεδα FSH για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η χρήση ανασυνδυασμένης FSH σχετίζεται πιθανώς με την ανάκτηση σημαντικά υψηλότερων αριθμών ωαρίων, μεγαλύτερου αριθμού εμβρύων και υψηλότερων ποσοστών εγκυμοσύνης.

Η χορήγηση GnRH αγωνιστών προλαμβάνει την πρόωρη ωοθυλακιορρηξία και την ωχρινοποίηση, αλλά η χρήση τους σχετίζεται με απαίτηση μεγαλύτερης ποσότητας γοναδοτροφινών. Στις πτωχές απαντήτριες, φαίνεται ότι η χορήγηση τους σε διαφορετική φάση από την μέση ωοθυλακική οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα. Η χρήση GnRH ανταγωνιστών προλαμβάνει την πρόωμη αύξηση των επιπέδων της LH και έτσι δεν υπάρχει επιμηκυμένη καταστολή στην πρόωμη ωοθυλακική φάση, που είναι μια κρίσιμη φάση του κύκλου για τις πτωχές απαντήτριες.

Άλλες προσεγγίσεις που έχουν προταθεί είναι η χορήγηση πρόσθετων θεραπειών (adjuvant) με σκοπό την ενδυνάμωση της επίδρασης των εξωγενών

γοναδοτροφινών. Χορήγηση της αυξητικής ορμόνης φαίνεται να επηρεάζει την δράση της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα. Η FSH μπορεί να αυξήσει την τοπική σύνθεση του IGF-I. Ο IGF-I πολλαπλασιάζει την επίδραση της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα και στα κύτταρα της θήκης. Τα ανδρογόνα που παράγονται κυρίως από τα κύτταρα της θήκης, παίζουν έναν καίριο ρόλο στην στεροειδογένεση των ωοθυλακίων και στην σωστή ανάπτυξη των ωοθυλακίων και των κοκκιωδών κυττάρων. Επιπλέον, τα ανδρογόνα μπορούν να αυξήσουν την έκφραση του υποδοχέα της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα όποτε να αυξήσουν την απάντηση των ωαρίων στην FSH. Μειωμένα ποσοστά ανδρογόνων έχουν συνδεθεί με την μειωμένη ευαισθησία των ωοθηκών στην FSH και με χαμηλά ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από IVF.

Ένας τεράστιος αριθμός δημοσιεύσεων τις τελευταίες δύο δεκαετίες προσπαθούν να διευκρινίσουν το πιο αποτελεσματικό πρωτόκολλο διέγερσης για τη διαχείριση ασθενών με πτωχή απάντηση των ωοθηκών. Ένα πολύ ελπιδοφόρο πρωτόκολλο διέγερσης είναι ο συνδυασμός μιας τεχνητής γοναδοτροπίνης μακράς δράσης (corifollitropin alfa) με hMG σε ένα σχήμα - ant GnRH. Ωστόσο, απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να επιβεβαιωθεί το πιθανό όφελος αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης. Τέλος, πρέπει επίσης να σκεφτούμε εναλλακτικές στρατηγικές ικανές να αποτρέψουν τις συνέπειες της πτωχής απάντησης των ωοθηκών. Η κρυσυντήρηση ωαρίων για τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη μείωση των ωοθηκικών εφεδρειών είναι μια σημαντική επιλογή που πρέπει να είναι προσφέρεται σε τέτοιες ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bercaire, L., Nogueira, S., Lima, P. et al. (2018) *ANDRO-IVF: a novel protocol for poor responders to IVF controlled ovarian stimulation*, *JBRA Assisted Reproduction*, 22(1):52-55.
2. Bos-Mikich, A., de Oliveira, R., Frantz, N. (2018) *Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine*. *Journal Of Assisted Reproduction and Genetics*, 35:753-756.
3. Caprio, F., Diletta D'Eufemia, M., Trotta, C. et al. (2015) *Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial*. *Journal of Ovarian Research* 8(37)
4. Chern, CU., Tsui, KH., Vitale, SG. et al. (2018) *Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study*. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16:90
5. Cohen, J., Chabbert-Buffet, N., Darai, E. (2015) *Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions*. *J Assist Reprod Genet*, 32:1709–1712
6. Domingues, T. S., Rocha, A. M., & Serafini, P. C. (2010). *Tests for ovarian reserve: reliability and utility*. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 22:271-276.
7. Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A. et al. (1992) *Accelerated disappearance of ovarian follicle in mid-life: implications for forecasting menopause*. *Human Reproduction*. 7(10):1342-1346.
8. Farimani, M., Heshmati, S., Poorolajal, J., Bahmanzadeh, M. (2019) *A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma*. *Molecular Biology Reports*, 46:1611-1616.

9. Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G., & Gianaroli, L. (2011). *ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. *Human Reproduction*, 26(7), 1616–1624.
10. Fukuda, A. (2016). *Ovarian Stimulation for Poor Responders*. *Ovarian Stimulation Protocols*, 113–119.
11. Gordts, S., Van Turnhout, C., Campo, R. et al. (2012) *A prospective randomized study comparing a GnRH-antagonist versus a GnRH-agonist short protocol for ovarian stimulation in patients referred for IVF*. *FVV in ObGyn*. 4(2):82-87.
12. Haller, K., Salumets, A., Uibo, R. (2008) *Anti-FSH antibodies associate with poor outcome of ovarian stimulation in IVF*. *Reproductive biomedicine online*, 16, 350–355.
13. Ho, Y-K., Lee, T-H., Lee, C-L. et al. (2017) *Effects of growth hormone plus gonadotropins on controlled ovarian stimulation in infertile women of advanced age, poor responders, and previous in vitro fertilization failure patients*. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 56:806-810.
14. Jirge, P.R. (2011) *Ovarian reserve tests*. *J Hum Reprod sci*. 4(3)Q 108-113.
15. Kamble, L., Gudi, A., Shah, A., Homburg, R. (2011) *Poor responders to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation (IVF)*. *Human Fertility*, 14(4): 230–245.
16. Kara, E., Dupuy, L., Bouillon, C. et al. (2019) *Modulation of Gonadotropins Activity by Antibodies*. *Front. Endocrinol*. 10(15):1-12.
17. Keltz, M., Sauerbrun-Cutler, MT., Breborowicz, A. (2013) *Managing poor responders in IVF*. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 8(2):121-134.
18. König, T.E., van der Lee, J., Schats, R., Lambalk C.B. (2019) *The relationship between Fsh receptor polymorphism status and IVF cycle outcome: a retrospective observational study*. *RBMO*, 1-10.

19. Kuang, Y., Chen, Q., Hong, Q. et al. (2014) *Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol)*. *Reproductive BioMedicine Online*, 29, 684–691.
20. Kuroda, K., Kitade, M., Kumakiri J. et al. (2016) *Minimum ovarian stimulation involving combined clomiphene citrate and estradiol treatment for in vitro fertilization of Bologna-criteria poor ovarian responders*. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 42(2):178–183.
21. Lambalk C.B., Banga F.R., Huirne J.A. (2017) *GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type*. *Hum Reprod Update.* 23(5):560-579
22. Nikolaou, D., Lavery, S., Turner, C. et al. (2002) *Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure?* *Human Reproduction.* 17(4):1106-1111.
23. Noventa, M., Vitagliano, A., Andrisani, A. et al (2019) *Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 36:673-683.
24. Ou, J., Xing, W., Li, Y. et al. (2015) *Short versus Long Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Suppression Protocols in IVF/ICSI Cycles in Patients of Various Age Ranges*. *PLoS One*, 10(7): e0133887.
25. Pihlajoki, M., Dörner, J., Cochran, RS. et al. (2015) *Adrenocortical zonation, renewal, and remodeling*. *Frontiers in Endocrinology*, 6:1-14.
26. Prapas, Y., Petousis, S., Dagklis, T. et al (2013) *GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 166(1):43-6.
27. Roman, R., Mussarat, N., Detti, L. (2017) *Ovarian Stimulation in Poor Responders: Have We Made Progress? Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(8):614-618.

28. Rombauts, L. & Talmor, A. (2012) *Corifollitropin alfa for female infertility. Expert Opin. Biol. Ther.* 12(1):107-112.
29. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Grigoriadis, S. et al. (2020) *Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. J. Clin. Med.* 9, 1809.
30. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N. et al. (2018) *A Case Series On Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder Patients. Gynecol Obstet Invest.*
31. Shatavi S.V., Llanes B., Luborsky J.L. (2006) *Association of unexplained infertility with gonadotropin and ovarian antibodies. Am J Reprod Immunol.* 56:286–91.
32. Sighinolfi, G., Sunkara, S. K., La Marca, A. (2018) *New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation. RBMO.* 37(4):489-497.
33. Simoni, M., Gromoll, J., Nieschlag, E. (1997) *The Follicle Stimulating Hormone Receptor: Biochemistry, Molecular Biology, Physiology and Pathophysiology. Endocrine Reviews,* 18(6):739-773.
34. Silvestris, E., Cafforio, P., Felici C. (2019) *Ddx4+ Oogonial Stem Cells in Postmenopausal Women's Ovaries: A Controversial, Undefined Role, Cells,* 8, 650.
35. Siristatidis, C.S., Gibreel, A., Basios, G. et al. (2015) *Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11. Art. No.: CD006919.*
36. Song, D., Shi, Y., Zhong, Y. et al. (2016) *Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\ICSI procedures: a meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 204: 36-43.
37. te Velde, E. R., Habbema, D., Leridon, H., & Eijkemans, M. (2012). *The effect of postponement of first motherhood on permanent involuntary childlessness*

and total fertility rate in six European countries since the 1970's. Human Reproduction Update, 27, 1179–1183

38. Tolikas, A., Tsakos, E., Gerou, S. et al. (2011) *Anti-Mullerian hormone (AMH) level in serum and follicular fluid as predictors of ovarian response in stimulated (IVF and ICSI) cycles. Human Fertility*, 14(4):246-253.
39. Toner, J.P., Seifer, D.B. (2013) *Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertil Steril*, 99(7):1825-30.
40. Torrealday, S., Kodaman, P., Pal, L. (2017). *Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. F100Res*. 6: 2069.
41. Ubaldi, F., Vaiarelli, A., D'Anna, R et al. (2014) *Management of Poor Responders in IVF: Is There Anything New? BioMed Research International*, 2014:1-10.
42. Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Trabucco, E. et al. (2018) *Double stimulation in the same Ovarian cycle (Duostim) to Maximize the Number of Oocytes retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter experience and SWOT Analysis. Front. Endocrinol.* 9:317.
43. Wang, R., Lin, S., Wang, Y., et al. (2017) *Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE* 12(4): e0175985.
44. Wei, L. H., Ma, W. H., Tang, N., & Wei, J. H. (2016). *Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. Taiwanese J Obstet Gynecol.*, 55(1):50–54.
45. World Health Organization and ORC Macro (2004) *Infecundity, Infertility and Childlessness in Developing Countries. Demographic and Health Surveys (DHS). Comparative Reports No. 9*

46. Xiao, J., Chang S, Chen, S. (2013) *The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility*, Vol. 100(6):1594-1601.
47. Youssef, MAF., van Wely, M., Mochtar, M. et al. (2018) *Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility*. 109(2):289-301.
48. Zev Rosenwaks and Paul M. Wassarman (eds.) (2014), *Human Fertility: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 1154: 145-169.
49. Zhang, J., Mao, X., Wang, Y. et al. (2017) *Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after human menopausal gonadotropin and medroxyprogesterone acetate treatment cycles. Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(6):1207-1217.
50. Zhang, Y., Zhang, C., Shu, J. et al. (2020) *Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Human Reproduction Update*, 1–17.
51. Δαπόντε Α. Ι. (επ.) Μαιευτική και γυναικολογία, Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις, 427-433.
52. Μεσσήνης Ι. Ε. (2010) Επιτομή: Μαιευτική και Γυναικολογία, MDcommunications, 15-40.
53. Σμοκοβίτης Α. (2009) Φυσιολογία, Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη α.ε., 502-505.