



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**<<ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ>>**



**Διεύθυνση προγράμματος : Καθηγήτρια Καλανταρίδου Σοφία**



**<<ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΗ  
ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕ ΓΕΝΝΗΣΗ  
ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ-ΜΙΑ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ>>**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**ΡΑΒΔΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών**  
**<<Αττικό>> Νοσοκομείο**  
**Διευθύντρια : Καθηγήτρια Καλανταρίδου Σοφία**

**Αφιερώνεται στη σύζυγό μου Γεωργία  
και στους γονείς μου Κωνσταντίνο και Χρυσούλα,  
για την αγάπη και την υποστήριξή τους.**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής Γυναικολογίας, τον κ. Παπαντωνίου Νικόλαο, Καθηγητή Μαιευτικής Γυναικολογίας και τον κ. Συριστατίδη Χαράλαμπο, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής Γυναικολογίας για την επιμέλειά τους και τη διεύθυνση επί του μεταπτυχιακού προγράμματος καθώς και για την καθοδήγησή τους σε αυτή την προσπάθεια. Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη συμπαράστασή της στις επίπονες προσπάθειες που καταβάλω για την επιστημονική μου κατάρτιση και την ευδόκιμη άσκηση του Ιατρικού λειτουργήματος.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	8
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	8
2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ,ΟΡΙΣΜΟΣ.....	9
3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	10
4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ (OVULATION INDUCTION).....	11
5. ΦΥΣΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ.....	11
6. ΚΙΤΡΙΚΗ ΚΛΟΜΙΦΑΙΝΗ.....	12
7. ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΕΣ.....	14
8. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕ GNRH - ΑΝΑΛΟΓΑ (GNRH – A).....	15
- GnRH αγωνιστές.....	15
- Μακρύ (long) πρωτόκολλο.....	15
- Βραχύ (short) πρωτόκολλο.....	17
- Υπερβραχύ πρωτόκολλο.....	17
- GnRH ανταγωνιστές.....	18
9. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ.....	19
10. ΩΟΛΗΨΙΑ.....	21
11. ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ.....	21
12. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	22
13. ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΓΑΜΕΤΩΝ (GIFT).....	22
14. ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (INTRACYTOPLASMIC SPERMINJECTION – ICSI).....	23
15. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ.....	25
- Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών.....	25
- Πολύδυμη κύηση.....	28
- Έκτοπη κύηση.....	28

16. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ.....	29
- ANTIMYLLEPHIOΣ OPMONH (AMH).....	29
- FOLLICLE STIMULATING HORMONE (FSH) .....	31
- ANTRAL FOLLICLE COUNT (AFC) .....	31
- ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.....	32
- ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ.....	33
17. ΠΟΣΟΣΤΟ ΓΕΝΝΗΣΕΩΝ ΖΩΝΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ - LIVE BIRTH RATE (LBR).....	33

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....**39

1. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΜΗ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ LBR ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ IVF.....	39
- ΘΕΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	39
- ΜΕΤΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	42
- ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	44
2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΑΜΗ ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΑΜΗ ΤΥΠΟΥ II - ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ IVF.....	46
3. ΑΜΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	47
4. ΑΜΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ.....	49
5. Η ΕΡΕΥΝΑ ΕΠΙ ΤΗΣ ΑΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ BOLOGNA ΚΑΙ POSEIDON.....	52
6. Η ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ IVF.....	55
7. ΟΙ ΤΙΜΕΣ FSH ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΗ ΚΑΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	60
8. ΤΟ AFC ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΟ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΗ.....	62
9. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΜΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΤΜΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΥ DNA.....	63
10. Η ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΤΗΣ ΑΜΗ ΕΠΙ ΤΟΥ LBR ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	65
11. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ LBR ΣΤΗΝ IVF - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΜΗ.....	69
12. ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΑΜΗ.....	72

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	73
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>75</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>77</b>

**ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΡΑΒΔΟΣ

ΟΝΟΜΑ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 6953096129

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ / ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΔΟΜΗ: ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΙΚΑΙΑΣ - ΑΓΙΟΣ  
ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ

E-MAIL: panagiotisravdos@yahoo.gr

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 07/08/1981

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Στις 25 Ιουλίου 1978, στη Μεγάλη Βρετανία, γεννήθηκε με επιτυχία το πρώτο “παιδί του σωλήνα”, η Louise Joy Brown. Το καταπληκτικό αυτό επίτευγμα πρόσφερε στον Robert Edwards το 2010 το βραβείο Νόμπελ στη Φυσιολογία - Ιατρική. Η πρώτη εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) ήταν αποτέλεσμα εργασίας δεκαετιών. Το πρώτο ανθρώπινο ωάριο γονιμοποιήθηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα το 1944 από τον John Rock μαζί με την επιστήμονα του Harvard Miriam F. Menkin. Στις 6 Φεβρουαρίου, 1944, παρήγαγαν το πρώτο γονιμοποιημένο σε εργαστήριο ανθρώπινο ωάριο.

Ο συγγραφέας Martin Hutchinson συνόψισε την ιστορία της IVF τεχνολογίας γράφοντας: “Η ιδέα της εξωσωματικής γονιμοποίησης πρωτοδιατυπώθηκε στις αρχές του 1930, αλλά χρειάστηκε να φτάσουμε γύρω στο 1950 ώστε να μπορέσει κάποιος να γονιμοποιήσει ωάριο θηλαστικού σε δοκιμαστικό σωλήνα. Τα κουνέλια ήταν ένα δοκιμαστικό πεδίο από μόνα τους αλλά οι επιστήμονες ανακάλυπταν σταδιακά πως τα μυστικά του ανθρώπινου αναπαραγωγικού συστήματος αποκαλύπτονται δύσκολα. Ο καθηγητής Edwards ανέφερε πως για το έτος 1965 προσπαθούσε να ωριμάσει ανθρώπινα ωάρια για τα τελευταία πέντε χρόνια. Δεν υπήρχε κανένας να τους ανταγωνιστεί - κανείς δεν είχε διανοηθεί τις ιδέες αυτού του προγράμματος. Χρειάστηκαν περισσότερα χρόνια προσπαθειών για να παραχθεί ο μαγικός αριθμός των 37 ωρών, το χρονικό μέγεθος που χρειάστηκε το ανθρώπινο ωάριο για να καταστεί έτοιμο προς γονιμοποίηση μετά από ένα συγκεκριμένο σημείο του γυναικείου κύκλου.” (The BOSTON IVF,page 16)



Από τότε σημειώθηκε ραγδαία πρόοδος των τεχνικών της IVF ώστε τα ζευγάρια να δέχονται πιο αποτελεσματικές και προσιτές θεραπείες υπογονιμότητας.

Αναλύοντας τους μηχανισμούς της αναπαραγωγής κατανοούμε πλέον καλύτερα τη φυσιολογία αλλά και την παθολογία της γονιμοποίησης, της εμφύτευσης αλλά και της κύησης. Το προσδόκιμο επίτευξης εγκυμοσύνης τοποθετείται στο φάσμα 25-36% ακόμα και σε γόνιμα ζευγάρια, συνυπολογίζοντας και τις βιοχημικές κυήσεις.(ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 689) Τον Σεπτέμβριο του 2019 η 73 ετών Andhra Pradesh καταγράφηκε ως η πιο ηλικιωμένη γυναίκα που γέννησε δίδυμα σε νοσοκομείο στη Guntur.(Independent, 2019) Για το έτος 2018 εκτιμάται πως οκτώ εκατομμύρια παιδιά γεννήθηκαν παγκοσμίως με τη μέθοδο της IVF και άλλων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.(ScienceDaily, 2018)

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όμως δεν είναι απαλλαγμένες προβλημάτων τα οποία πρέπει να ξεπεραστούν με τη βοήθεια ειδικών, όπως υψηλότερα ποσοστά επιποκών σε μητέρα και νεογνό, ενώ αποτελούν ακριβές και στρεσογόνες διαδικασίες για το υπογόνιμο ζεύγος. Επιπρόσθετα υπάρχουν και ηθικά διλήμματα όπως σε περιπτώσεις πολύδυμης κύησης που χρήζει εκλεκτικής μείωσης. Η σωστή πληροφόρηση λοιπόν του ζεύγους για τα οφέλη και τους κινδύνους είναι απαραίτητη.(ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 689)

## **2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ, ΟΡΙΣΜΟΣ**

Πρόκειται για μια διαδικασία γονιμοποίησης όπου το ωάριο συνδυάζεται με σπερματοζώαριο εκτός του σώματος, *in vitro*. Η μέθοδος συνίσταται στην ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων και στη λήψη των ωαρίων από τις ωοθήκες για να γονιμοποιηθούν στο εργαστήριο. Μετά από μια διαδικασία ανάπτυξής τους για 2 έως 5 ημέρες τα έμβρυα (ένα ή περισσότερα) μεταφέρονται εντός της ενδομήτριας κοιλότητας.(ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 690)

### 3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Προκειμένου να επιτευχθεί κύηση πρωταρχικός στόχος είναι να αποσαφηνισθεί η αιτία υπογονιμότητας του ζεύγους. Ο πιο σαφής ορισμός της υπογονιμότητας έχει δημοσιευθεί από την American Society for Reproductive Medicine: “Η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια που καθορίζεται από την αποτυχία να επιτευχθεί επιτυχής εγκυμοσύνη μετά από 12 μήνες ή περισσότερο συνουσίας χωρίς προφύλαξη. Πρώιμη εκτίμηση και θεραπεία μπορεί να δικαιολογηθεί βασισμένη στο ιατρικό ιστορικό και τα αντικειμενικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση ενώ είναι δόκιμη μετά από 6 μήνες για γυναίκες άνω των 35 ετών.”(The BOSTON IVF, page 17)

Η ηλικία της γυναίκας διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο καθώς το προσδόκιμο εγκυμοσύνης σε γυναίκες 40 - 44 ετών χωρίς άλλη αιτία υπογονιμότητας είναι 5% ενώ το 10% των γυναικών που διανύουν την τρίτη δεκαετία θα έχουν χάσει την ωθητική τους εφεδρεία.

Η ηλικία της ασθενούς επηρεάζει και την ποιότητα των ωαρίων που λαμβάνονται καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλά δεν είναι το μοναδικό κριτήριο που αφορά την ποιότητα. Διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS) πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται αναλόγως.

Η απάντηση στην πολλαπλή ωθητική διέγερση είναι εξίσου σημαντικός παράγοντας. Ο αριθμός των λαμβανόμενων ωαρίων επηρεάζει άμεσα τις πιθανότητες επιτυχούς εγκυμοσύνης και τα πρωτόκολλα ωθητικής διέγερσης πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες της ασθενούς για βέλτιστα αποτελέσματα.

Τέλος, ο εξοπλισμός του εργαστηρίου, οι άσηπτες συνθήκες και η εμπειρία του προσωπικού στην ωοληψία και την εμβρυομεταφορά αποτελούν τη βάση για ένα επιτυχημένο αποτέλεσμα.(ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 690)

#### 4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ (OVULATION INDUCTION)

Η ωοθηκική δυσλειτουργία αποτελεί την κυριότερη ένδειξη για τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών με σκοπό την πολλαπλή ωοθηκική διέγερση. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με στόχο την αύξηση των παραγόμενων ωοθυλακίων, και επομένως των πιθανοτήτων επίτευξης κύησης. Αυτό συνήθως συμβαίνει σε ζευγάρια με ανεξήγητη ή άλλων παραγόντων υπογονιμότητα. Τα συχνότερα αίτια ωοθηκικής δυσλειτουργίας είναι το PCOS και η κατάπτωση της ωοθηκικής εφεδρείας. Λιγότερο συχνά, κεντρικής (υποθαλαμικής ή υποφυσιακής) αιτιολογίας διαταραχές ή θυρεοειδοπάθειες μπορεί να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα. Οι ωοθηκικοί όγκοι ή επινεφριδιακές διαταραχές επίσης επηρεάζουν την ωοθηκική λειτουργία. Η θεραπεία της ωοθηκικής διαταραχής συνίσταται στην εντόπιση και θεραπεία του αιτίου που την προκαλεί, πριν από την εφαρμογή πρωτοκόλλου ωοθηκικής διέγερσης. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 690-691)

#### 5. ΦΥΣΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το πρώτο παιδί που γεννήθηκε με εξωσωματική γονιμοποίηση προήλθε από φυσικό κύκλο, χωρίς ωοθηκική διέγερση. Ουσιαστικά έγινε λήψη ενός ωαρίου που προήλθε από φυσικό εμμηνορρυσιακό κύκλο. Η επιλογή του φυσικού κύκλου αποτελεί μια σχετικά συχνή πρακτική με υψηλά όμως ποσοστά ακύρωσης, που κυμαίνονται από 25 - 75% και με ποσοστά επιτυχίας αρκετά χαμηλότερα από ότι σε κύκλους με ωοθηκική διέγερση (αναλογία επιτυχών κύκλων 4:1 αντίστοιχα). Αξιοσημείωτο είναι πως ακόμα και στις περιπτώσεις επιτυχούς ωοληψίας και γονιμοποίησης λαμβάνεται μονάχα ένα έμβρυο για εμφύτευση. Απουσιάζει επομένως η δυνατότητα επιλογής ή κατάψυξης εμβρύων και η επιτυχία της μεθόδου βασίζεται στην ικανότητα εμφύτευσης ενός μόνο εμβρύου. Συνήθως ο φυσικός κύκλος επιλέγεται για πτωχές απαντήτριες σε πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης και για γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών.

Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας πραγματοποιείται με την εξωγενή χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) όταν το ωοθυλάκιο φτάσει ένα συγκεκριμένο μέγεθος με σκοπό τον προγραμματισμό της ωοληψίας, της σπερματέγχυσης ή της επαφής. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 691)

## 6. ΚΙΤΡΙΚΗ ΚΛΟΜΙΦΑΙΝΗ

Φαρμακολογικές επιδράσεις: Η Κιτρική Κλομιφαίνη είναι η αρχική θεραπεία για τις περισσότερες υπογόνιμες γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία. Χημικά είναι παρόμοια με την ταμοξιφαίνη και αποτελεί ένα μη στεροειδές παράγωγο του τριφαινυλοαιθυλενίου που παρουσιάζει ιδιότητες αγωνιστή και ανταγωνιστή των οιστρογόνων. Οι ιδιότητες ανταγωνιστή επικρατούν εκτός από όταν τα οιστρογόνα βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Ως αποτέλεσμα αυτής της δράσης η Κιτρική Κλομιφαίνη προκαλεί καταστολή της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης που προκαλούν τα οιστρογόνα στον υποθάλαμο. Με τον τρόπο αυτό αλλάζει η έκκριση της GnRH και διεγείρεται η έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Η συνεπαγόμενη αύξηση των επιπέδων της FSH διεγείρει τη δραστηριότητα των ωοθυλακίων.

Η Ταμοξιφαίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας αλλά δεν είναι εγκεκριμένη από τον FDA γι' αυτήν την ένδειξη και δεν έχει καταδειχθεί πως έχει κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα επί της Κιτρικής Κλομιφαίνης.

Χορήγηση: Η Κιτρική Κλομιφαίνη χορηγείται από του στόματος, ξεκινώντας τυπικά την 3η με 5η ημέρα μετά από αυτόματη ή προκληθείσα ένεκα προγεστερόνης έναρξη εμμήνου ρύσεως. Οι συχνότητες ωοθυλακιορρηξίας και σύλληψης καθώς και η έκβαση της εγκυμοσύνης είναι παρόμοιες ανεξάρτητα αν η θεραπεία ξεκινήσει την 2η, 3η, 4η ή 5η ημέρα του κύκλου. Η υπερηχογραφία συνιστάται πριν τη θεραπεία με σκοπό τον αποκλεισμό σημείων αυτόματης ωοθυλακικής ανάπτυξης ή ωοθυλακικών κύστεων. Η Κιτρική Κλομιφαίνη μπορεί να χορηγηθεί εάν κανένα ωοθυλάκιο δεν είναι > 20 mm και εφόσον το ενδομήτριο είναι μικρότερο των 5 mm.

Το τεστ εγκυμοσύνης επίσης ενδείκνυται μετά από αυτόματη έναρξη εμμήνου ρύσεως. Παρόλο που δεν είναι αποδεδειγμένα τερατογόνος, η Κιτρική Κλομιφαίνη ανήκει στην κατηγορία X από τον FDA και γι' αυτό αντενδείκνυται σε υποψία ή σε επιβεβαιωμένη εγκυμοσύνη.

Η δόση που χρειάζεται για να επιτευχθεί ωοθυλακιορρηξία συσχετίζεται με το σωματικό βάρος, ωστόσο δεν υπάρχει αξιόπιστος τρόπος να προβλεφθεί με ακρίβεια ποιά δόση θα χρειαστεί σε κάθε ασθενή. Σαν συνέπεια αυτού η Κιτρική Κλομιφαίνη τιτλοδοτείται εμπειρικά για να καθιερωθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε κάθε ασθενή. Η θεραπεία τυπικά ξεκινά με μια ταμπλέτα των 50 mg από του στόματος για πέντε συνεχόμενες ημέρες. Η δόση αυξάνεται κατά 50 mg/d σε κάθε κύκλο μέχρι να επιτευχθεί ωοθυλακιορρηξία. Η δόση της Κιτρικής Κλομιφαίνης δεν θα πρέπει να αυξηθεί εάν έχει επιβεβαιωθεί φυσική ωοθυλακιορρηξία, επομένως η απουσία εγκυμοσύνης από μόνη της δεν δικαιολογεί την αύξηση της δοσολογίας. Η αποτελεσματική δόση της Κιτρικής Κλομιφαίνης κυμαίνεται από 50 mg/d έως 250 mg/d, ενώ δόσεις άνω των 100 mg/d δεν είναι εγκεκριμένες από τον FDA. Μερικές μελέτες έχουν προτείνει ότι συμπληρωματική θεραπεία με γλυκορτικοειδή μπορεί να ευνοήσει μερικές ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην Κιτρική Κλομιφαίνη μόνη της. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι σαφής παρόλο που έχουν προταθεί μερικές άμεσες ή έμμεσες δράσεις της δεξαμεθαζόνης. Η θεραπεία αυτή μπορεί να είναι εμπειρική ή εξατομικευμένη σύμφωνα με τα αυξημένα επίπεδα της DHEAS.

Γενικά, οι γυναίκες που δεν κατορθώνουν ωοθυλακιορρηξία με δόση 100mg/d ή αποτυγχάνουν να συλλάβουν ακολουθώντας αγωγή ωοθυλακιορρηκτικής ανταπόκρισης στην Κιτρική Κλομιφαίνη για 3 έως 6 μήνες θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιες για εναλλακτικές θεραπείες. Σε μια αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 428 ασθενείς οι οποίες λάμβαναν Κιτρική Κλομιφαίνη για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, το 84,5 % των κήσεων που επετεύχθησαν με τη θεραπεία έλαβε χώρα στους πρώτους τρεις ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. (Williams GYNECOLOGY, pages 533 - 534)

## 7. ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΕΣ

Η Κιτρική Κλομιφαίνη είναι εύκολη στην χρήση και προκαλεί ωοθυλακιορρηξία στις περισσότερες ασθενείς. Όμως τα ποσοστά κύψεων είναι κάτω του 50% και αυτό αποδίδεται στο μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου αλλά και στην περιφερική αντι-οιστρογονική της δράση, κυρίως στο ενδομήτριο και στην τραχηλική βλέννη. Για το λόγο αυτό, ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικές στην Κιτρική Κλομιφαίνη, πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ενέσιμων εξωγενών γοναδοτροπινών.

Όπως και με την Κιτρική Κλομιφαίνη, ο στόχος της ωοθηκικής διέγερσης με γοναδοτροπίνες είναι η βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας. Ιδανικά, θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δυνατή δόση για να προκαλέσει την ανάπτυξη ενός επικρατούντος ωοθυλακίου. Καθώς η απάντηση στην ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροπίνες διαφέρει από ασθενή σε ασθενή αλλά και από κύκλο σε κύκλο, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση για τη ρύθμιση της σωστής δόσης αλλά και τον προγραμματισμό της πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας.

Οι διαθέσιμες ανθρώπινες γοναδοτροπίνες (hMG) διαφέρουν ανάλογα με την προέλευση τους (εμμηνοπαυσιακές ή ανασυνδυασμένες) και από την παρουσία ή απουσία της δράσης της LH. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν γοναδοτροπίνες από τα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, στα οποία υπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις FSH και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Σε αυτά περιέχεται επίσης και hCG λόγω της φυσιολογικής της έκκρισης από την υπόφυση, η οποία συνδέεται στον ίδιο υποδοχέα με την LH (LHCGR). Τα σχήματα αυτά εξατομικεύονται ανάλογα με την απάντηση κάθε γυναίκας, αλλά συνήθως η χορήγηση ξεκινάει από την 3η ημέρα σε κύκλο 28 ημερών με 2 αμπούλες hMG καθημερινά και προσαρμόζεται στη συνέχεια ανάλογα. Καθώς ο στόχος είναι η αντιμετώπιση της ωοθηκικής δυσλειτουργίας, αντί για την hMG μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανασυνδυασμένη FSH με την προσθήκη ή όχι LH. Κυριότερο πρόβλημα των πρωτοκόλλων αυτών είναι το μεγάλο ποσοστό ακυρούμενων κύκλων λόγω της πρώιμης αιχμής της LH, καθώς και η ασύγχρονη ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Με τη χορήγηση της hMG, κάποια ωοθυλάκια είναι περισσότερο ώριμα και άλλα λιγότερο, αλλά η αναρρόφηση όλων γίνεται

ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα τα ληφθέντα ωάρια να μην είναι όλα έτοιμα προς γονιμοποίηση. Επιπλέον, η χρήση της hMG δεν δίνει την δυνατότητα προγραμματισμού λήψεων των ωαρίων, με αποτέλεσμα να απαιτείται η συνεχής απασχόληση του προσωπικού του εργαστηρίου σε καθημερινή βάση. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 692)

## 8. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕ GnRH – ΑΝΑΛΟΓΑ (GnRH – Α)

- **GnRH αγωνιστές**

Οι GnRH αγωνιστές αποτελούν συνθετικά παράγωγα της GnRH και είναι κατά πολύ δραστικότεροι. Η χρήση τους σε μεγαλύτερες δόσεις από αυτές που απαιτούνται για τη διέγερση της υπόφυσης και σε συνεχή χορήγηση προκαλεί απευαισθητοποίηση της υπόφυσης (down regulation), ελάττωση της έκκρισης των γοναδοτροπινών και καταστολή των ωοθηκών, παρεμποδίζοντας έτσι την αυτόματη ωοθυλακιωρρηξία. Εν ολίγοις οι GnRH αγωνιστές εμποδίζουν την αιχμή της LH ελαττώνοντας το ποσοστό των ακυρουμένων κύκλων, βελτιώνοντας παράλληλα την ωοθηκική ανταπόκριση, ειδικά σε πτωχές απαντήτριες (poor responders). Επιπλέον, βελτιώνουν το ποσοστό γονιμοποίησης και εμφύτευσης, οδηγώντας σε αύξηση του ποσοστού των κηύσεων ανά κύκλο. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται είναι το μακρύ, το βραχύ και το υπερβραχύ, τα οποία περιγράφονται στην συνέχεια.

- **Μακρύ (long) πρωτόκολλο**

Είναι το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται περισσότερο για την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιωρρηξίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση και βασίζεται στη δευτεροπαθή δράση της GnRH στην υπόφυση. Η χορήγηση του αναλόγου ξεκινά στην αρχή του κύκλου ή στο τέλος του προηγούμενου και για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της χορήγησης των γοναδοτροπινών.

Οιστραδιόλη όρου <40 pg/ml υποδηλώνει καταστολή της υπόφυσης. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται το ρίσκο της πρόιμης αιχμής της LH και, κατά επέκταση, της αυτόματης ωοθυλακιορρηξίας. Απαραίτητη είναι η μέτρηση της οιστραδιόλης και η υπερηχογραφική παρακολούθηση της ωρίμανσης των ωοθυλακίων μετά από κάθε χορήγηση γοναδοτροπινών. Ακολουθεί η χορήγηση της hCG με την υπερηχογραφική εικόνα 3 ή περισσότερων ωοθυλακίων διαμέτρου τουλάχιστον 17 mm. Η ωοληψία προγραμματίζεται 36 ώρες αργότερα και στη συνέχεια προγραμματίζεται εξωσωματική γονιμοποίηση σε ειδικό τρυβλίο. Τα έμβρυα διατηρούνται σε ειδικά καλλιεργητικά μέσα στο εργαστήριο για 3 - 5 ημέρες, όταν και διενεργείται εμβρυομεταφορά εντός της ενδομητρικής κοιλότητας και στον πυθμένα αυτής. Συμπληρωματικά χορηγείται προγεστερόνη με σκοπό την υποστήριξη του ωχρού σωματίου και του ενδομητρίου, με τη μορφή κολπικής γέλης, κολπικού δισκίου, χορήγηση από του στόματος ή ενδομυϊκά.

Το πρωτόκολλο αυτό μπορεί να συνδυαστεί με τη χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων (Combined Oral Contraceptives - COCs) τα οποία αποτρέπουν τη δημιουργία ωοθυλακικών κύστεων. Οι λειτουργικές ωοθηκικές κύστεις, οι οποίες αποτελούν βασική παρενέργεια, δύναται να παρατείνουν το χρόνο που απαιτείται για την καταστολή της υπόφυσης, η οποία είναι προϋπόθεση για την έναρξη της χορήγησης των γοναδοτροπινών, ενώ παράλληλα καταστέλλουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων λόγω των παραγόμενων στεροειδών. Επιπρόσθετα τα COCs συμβάλλουν στη βελτίωση του αποτελέσματος της ωοθηκικής διέγερσης, παρέχοντας συγχρονισμένη έναρξη ανάπτυξης των ωοθυλακίων, μόλις αρχίσει η χορήγηση των γοναδοτροπινών.

Στο γενικό πληθυσμό των γυναικών που επέλεξαν την IVF, το μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή φαίνεται να πλεονεκτεί αυτού με GnRH ανταγωνιστή καθώς έχει υψηλότερη συχνότητα κυήσεων διαρκείας, ενώ φαίνεται πως μειονεκτεί στη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών. Πιο συγκεκριμένα, η θεραπεία με ανταγωνιστή αποτρέπει ένα περιστατικό συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών ανά 40 ασθενείς αλλά καταλήγει σε μία λιγότερη κύηση διαρκείας για κάθε 28 γυναίκες υπό θεραπεία (Lambalk CB, 2017).



- **Βραχύ (short) πρωτόκολλο**

Το πρωτόκολλο αυτό εκμεταλλεύεται την άμεση διεγερτική δράση των GnRH-a στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης και επάγει την έκκριση FSH και LH. Αυτό συμβάλλει στη στρατολόγηση και περαιτέρω ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η έναρξη των GnRH - a γίνεται από την 1η-2η ημέρα του κύκλου και, μετά την αρχική αιχμή των γοναδοτροπινών προκαλείται καταστολή της υπόφυσης. Η εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπινών ξεκινάει 2 ημέρες αργότερα, με σκοπό τη συνέχιση της ωρίμανσης των ωοθυλακίων. Όπως και στο μακρύ πρωτόκολλο, η θεραπεία με GnRH αγωνιστές αποτρέπει την πρόιμη ωοθυλακιόρρηξια. Όμως, το πρωτόκολλο αυτό χαρακτηρίζεται από μεγάλα ποσοστά ακυρωθέντων κύκλων, μικρότερο αριθμό ληφθέντων ωαρίων, μικρότερα ποσοστά κυτταρικών διαιρέσεων και τελικά μικρότερο ποσοστό κλινικών κυήσεων, συγκριτικά με το μακρύ πρωτόκολλο.

Επιπρόσθετα, ειδικά για γυναίκες 35 – 38 ετών προτιμάται ένα μακρύ πρωτόκολλο μίνι δόσης GnRH – a σε σχέση με το βραχύ πρωτόκολλο καθώς είναι τουλάχιστον παρόμοια αποτελεσματικό, αν όχι ελαφρώς καλύτερο σε ποσοστά εμφύτευσης και κλινικών κυήσεων, αλλά προσφέρει και σαφώς καλύτερη ποιότητα εμβρύων και υψηλότερο αριθμό ληφθέντων καλών εμβρύων (Xu HJ, 2014).

- **Υπερβραχύ πρωτόκολλο**

Αποτελεί παραλλαγή του βραχέος πρωτοκόλλου, κατά το οποίο το ανάλογο χορηγείται για 3 ημέρες, με σκοπό την ωοθηκική διέγερση, ενώ ακολουθεί η εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπινών. Σε αυτό το πρωτόκολλο εμφανίζεται συχνότερα η πρόιμη αιχμή της LH και, συνεπώς, έχει πτωχά αποτελέσματα. Συνήθως χρησιμοποιείται σε πτωχές απαντήτριες, στοχεύοντας στην εντονότερη διέγερση των ωοθηκών, καλύτερο πάχος ενδομητρίου και βελτιωμένο σκορ τραχηλικής βλέννης (Zhao X,1997) .

- **GnRH ανταγωνιστές**

Οι GnRH ανταγωνιστές αποτελούν ανάλογα που ανταγωνίζονται τη φυσική GnRH σε επίπεδο υποδοχέων, δεσμεύοντας τα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης. Προκύπτουν από αντικαταστάσεις του μορίου της GnRH, μετά από αλλαγή αμινοξέων. Πλέον, χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές 3ης γενιάς, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από αποτελεσματικότερη δράση και λιγότερες παρενέργειες. Οι ανταγωνιστές είναι ισχυροί αναστολείς των γοναδοτροπινών, δρώντας στο επίπεδο της υπόφυσης. Η χορήγηση των ανταγωνιστών προκαλεί άμεσο υπογοναδισμό, μέσω καταστολής της έκκρισης της FSH και της LH. Η ανασταλτική δράση καταγράφεται λίγες ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης, απουσιάζει η αρχική διεγερτική δράση (flare up), ενώ η δράση του φαρμάκου σταματά λίγες ώρες μετά το πέρας της χορήγησής του. Οι δράσεις των GnRH ανταγωνιστών είναι δόσοεξαρτώμενες, προλαμβάνουν την αιχμή της LH χωρίς να καταργούν τις ενδογενείς γοναδοτροπίνες, με αποτέλεσμα να επάγουν την ανάπτυξη πολλών ωοθυλακίων. Επιπρόσθετα, επηρεάζουν λιγότερο την ωχρινική φάση σε σχέση με τους ανταγωνιστές, ενώ, λόγω της άμεσης αναστολής των υποδοχέων της GnRH, απαιτείται λιγότερος χρόνος θεραπείας για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα.

Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται 2 πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης με GnRH ανταγωνιστές, το πολλαπλής δοσολογίας και το μίας χορήγησης. Το πρωτόκολλο πολλαπλής δοσολογίας συνίσταται στην καθημερινή χορήγηση του ανταγωνιστή από την 7η ημέρα της ωοθυλακικής φάσης, παράλληλα με τη χορήγηση γοναδοτροπινών. Όταν το επικρατές ωοθυλάκιο φτάσει τη διάμετρο των 18-20 mm, σταματάει η χορήγηση του ανταγωνιστή και προκαλείται ωοθυλακιορρηξία με hCG. Στο πρωτόκολλο μίας χορήγησης, χορηγούνται 1 - 2 δόσεις ανταγωνιστών την 9η ημέρα του κύκλου, 7 ημέρες από την έναρξη των γοναδοτροπινών. Απαραίτητες προϋποθέσεις της έναρξης είναι επίπεδα οιστραδιόλης 15-200 pg/ml και διάμετρος ωοθυλακίου > 14mm. Με αυτό το πρωτόκολλο επίσης αποφεύγεται η πρόωμη αιχμή της LH, ενώ παρατηρούνται μικρότερα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Όλα τα πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης συμπληρώνονται με χορήγηση hCG, η οποία αντικαθιστά την αιχμή της LH στο φυσικό κύκλο και προκαλείται ωοθυλακιορρηξία, καθότι δεσμεύεται στον ίδιο υποδοχέα (LHCGR). Ο χρόνος χορήγησης της hCG είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την επιτυχή έκβαση του πρωτοκόλλου. Συνήθως χορηγείται 24 ώρες από τη διακοπή της χορήγησης των γοναδοτροπινών και η ωοθυλακιορρηξία επιτυγχάνεται μετά από 36 ώρες, οπότε και προγραμματίζεται η ωοληψία. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 693 - 694) Έχει μάλιστα παρατηρηθεί πως ενώ η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με GnRH αγωνιστή οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο αριθμό ωαρίων σταδίου μετάφασης II, η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με hCG σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή είχε πολύ καλύτερα ποσοστά εμφύτευσης και συχνότητας κλινικής κύησης, αλλά και πολύ χαμηλότερα ποσοστά πρώιμης απώλειας κύησης (Humaidan P, 2005).

## 9. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Η επιτυχής έκβαση ενός πρωτοκόλλου εξωσωματικής γονιμοποίησης βασίζεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως είναι η ωοθηκική απάντηση στη διέγερση, η ποιότητα των ωαρίων, η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και η λειτουργία του ωχρού σωματίου. Η παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων πραγματοποιείται με τη μέτρηση της 17 β - οιστραδιολής (E2) και το υπερηχογράφημα.

Κατά τη διάρκεια του φυσικού κύκλου, τα επίπεδα της E2 του όρου σχετίζονται με το μέγεθος των ωοθυλακίων. Καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της E2 προέρχεται από το επικρατές ωοθυλάκιο, και η ωοθυλακιορρηξία συμβαίνει όταν αυτό κυμαίνεται υπερηχογραφικά μεταξύ 22 και 27 mm, το υπερηχογράφημα και οι τιμές της E2 αποτελούν αξιόπιστους δείκτες για την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανάπτυξης. Αντίθετα, στους προκλητούς κύκλους, οι παραπάνω συσχετίσεις διαφέρουν, καθώς υπάρχει ταυτόχρονη ανάπτυξη πολλών ωοθυλακίων. Επομένως, τα επίπεδα της E2 την ημέρα χορήγησης της hCG έχουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση του προγράμματος. Εκτός από τις απόλυτες τιμές, σημαντική είναι και η καταγραφή του ποσοστού της αύξησης της E2 (τουλάχιστον κατά 25-30%) και η τιμή της την επομένη της χορήγησης της hCG. Τα επιθυμητά επίπεδα, βέβαια, εξαρτώνται από το εκάστοτε πρωτόκολλο, αλλά η χορήγηση της hCG θα πρέπει να γίνεται σε τιμή E2 600 - 800 pg/ml.

Η παρακολούθηση της ωοθυλακικής ανάπτυξης με διακολπικό υπερηχογράφημα συμβάλλει επίσης στην ορθή εκτίμηση του χρόνου χορήγησης της hCG. Ο ρυθμός ανάπτυξης των ωοθυλακίων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 mm ημερησίως. Όταν η διάμετρος τουλάχιστον ενός ωοθυλακίου είναι μεγαλύτερη ή ίση με 18 mm και τουλάχιστον 2 άλλων με διάμετρο μεγαλύτερη ή ίση των 15 mm, η χορήγηση των γοναδοτροπινών διακόπτεται και σε 24 ώρες χορηγείται hCG. Με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος εκτιμάται επίσης και το πάχος του ενδομητρίου. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 694)

Τα τελευταία δεδομένα υποδεικνύουν πως η υπερηχογραφία από μόνη της δε μπορεί να αλλάξει ουσιωδώς τις πιθανότητες για επίτευξη κλινικής κύησης και ο αριθμός των ληφθέντων ωαρίων είναι παρόμοιος όταν συνδυάζεται η υπερηχογραφική παρακολούθηση με την ορμονική εκτίμηση της ασθενούς. Οι πληροφορίες που υπάρχουν αναφορικά με την υπερηχογραφική παρακολούθηση για το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωθηκών και το ποσοστό των αποβολών αλλά και για τη σύγκριση του 2D και του 3D υπερήχου για την κλινική κύηση και τον αριθμό ληφθέντων ωαρίων είναι προς το παρόν ανεπαρκείς και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα (Martins WP, 2014).

## 10. ΩΟΛΗΨΙΑ

Η πρώτη ωοληψία πραγματοποιήθηκε το 1966 με λαπαροτομία. Στη συνέχεια επικράτησε η λαπαροσκόπηση, ενώ δοκιμάστηκαν και τεχνικές έκπλυσης της περιτοναϊκής κοιλότητας. Πλέον, η ωοληψία γίνεται διακολπικά με συνεχή υπερηχογραφική παρακολούθηση και τη χρήση γενικής αναισθησίας ή τοπικής αναλγησίας. Η μέθοδος συνίσταται στην αναρρόφηση των ωοθυλακίων 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG, μέσω βελόνης που προσαρμόζεται στη διακολπική κεφαλή του υπερηχογράφου. Η βελόνη εισέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα δια του οπισθίου κολπικού θόλου και γίνεται αναρρόφηση του ωοθυλακικού υγρού. Η όλη διαδικασία πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες για την αποφυγή πυελικής φλεγμονής, ενώ με τη συνεχή υπερηχογραφική παρακολούθηση αποφεύγεται η τρώση εντερικής έλικας. Το ωοθηκικό υγρό που συλλέγεται τοποθετείται σε ειδικά τρυβλία και, υπό μικροσκοπικό έλεγχο, ακολουθεί η ανεύρεση των ωοθυλακίων. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 694 - 695)

## 11. ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ

Η αξιολόγηση της ποιότητας των εμβρύων γίνεται 24 ώρες μετά τη γονιμοποίηση και κάθε μέρα, ως την εμβρυομεταφορά. Καταγράφονται η ταχύτητα των κυτταρικών διαιρέσεων, τα ισομερή βλαστομερίδια και το ποσοστό των εξωκυττάρων σπασιμάτων των βλαστομεριδίων. Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται τη 2η έως και 5η ημέρα μετά την ωοληψία. Την 3η ημέρα, τα καλής ποιότητας έμβρυα βρίσκονται στο στάδιο των 6 - 8 κυττάρων. Για τη συνέχιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης πέραν της 2<sup>ης</sup> ημέρας, απαιτούνται ειδικά καλλιεργητικά μέσα, που να επιτρέπουν στο έμβρυο να αναπτυχθεί σε βλαστοκύστη την 5<sup>η</sup> ημέρα. Το πλεονέκτημα της μεταφοράς την 5<sup>η</sup> ημέρα ανάπτυξης είναι ότι δίνεται επιπλέον χρόνος για την επιλογή καλύτερης ποιότητας εμβρύων, αφού μόνο το 20 - 30% αυτών έχουν τη δυνατότητα να φτάσουν στο στάδιο της βλαστοκύστης. Από την άλλη μεριά, το καλλιεργητικό μέσο δεν ευοδώνει την ανάπτυξη όλων των εμβρύων, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο αριθμός των εμβρύων προς κρυοκατάψυξη.

Επίσης, η μεταφορά εμβρύων 5<sup>ης</sup> ημέρας συνοδεύεται από μεγαλύτερα ποσοστά μονοζυγωτικών διδύμων, σε σχέση με τα έμβρυα 3<sup>ης</sup> ημέρας ανάπτυξης.

(ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 695)

## 12. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Δεκατέσσερις ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά γίνεται έλεγχος της β-hCG του ορού. Επί θετικού αποτελέσματος, η εξέταση επαναλαμβάνεται μετά από 4 ημέρες. Ο διπλασιασμός της τιμής της σημαίνει επίτευξη βιοχημικής κύησης. Κατά την 5<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος για την αναζήτηση ενδομητρίου σάκου κύησης και εμβρύου με θετική καρδιακή λειτουργία, οπότε και η κύηση χαρακτηρίζεται κλινική. Καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και από τη στιγμή της εμβρυομεταφοράς, η ωχρινική φάση υποστηρίζεται με την εξωγενή χορήγηση προγεστερόνης. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 695)

## 13. ΕΝΔΟΣΑΛΠΙΓΓΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΓΑΜΕΤΩΝ (GIFT)

Το 1984 περιγράφηκε η πρώτη ενδοσαλπινγική τοποθέτηση γαμετών με τη χορήγηση λαπαροσκοπίου και ειδικού καθετήρα (GIFT). Χρησιμοποιήθηκε ως εναλλακτική μέθοδος εξωσωματικής γονιμοποίησης για τη θεραπεία της ανδρικής στειρότητας. Η παρουσία τουλάχιστον μιας διαβατής σάλπιγγας αποτελεί προϋπόθεση για την επιτυχία της μεθόδου. Η λήψη των ωαρίων γίνεται λαπαροσκοπικά ή υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση και στη συνέχεια τοποθετούνται μαζί με τα σπερματοζώαρια εντός της σάλπιγγας. Αρχικά, υπήρξε ευρεία εφαρμογή της μεθόδου καθώς δεν απαιτούσε εργαστηριακή υποδομή και είχε παρόμοια ποσότητα επιτυχίας με την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση. Εκτός από τους γαμέτες, είναι δυνατή η μεταφορά στη σάλπιγγα γονιμοποιημένων ωαρίων ή διαιρεμένων εμβρύων μέχρι το στάδιο των 4 κυττάρων (ZIFT).

Θα πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί πως αυτές οι μέθοδοι συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά εκτόπων κύησης, ειδικά σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης και πυελικών συμφύσεων. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 695)

Με τη σταδιακή πρόοδο της τεχνολογίας η IVF έχει υποκαταστήσει τη GIFT. Σε γενικές γραμμές η GIFT είναι περισσότερο επεμβατική, παρέχει λιγότερες διαγνωστικές πληροφορίες και προαπαιτεί μεταφορά δύο ή περισσότερων ωαρίων για βέλτιστες πιθανότητες εγκυμοσύνης, κάτι που αυξάνει το ρίσκο για πολύδυμη κύηση. Σαν αποτέλεσμα, η κύρια ένδειξη για GIFT επί του παρόντος είναι να αποφευχθούν θρησκευτικές ή ηθικές ανησυχίες του ζεύγους που μπορεί να προκύψουν με το ενδεχόμενο η γονιμοποίηση να λάβει χώρα εκτός του σώματος (Williams GYNECOLOGY, page 548).

Παλαιότερα είχε γίνει έρευνα για να περιοριστεί η χειρουργική επεμβατικότητα της GIFT και δοκιμάστηκε η διακολπική GIFT/ZIFT. Οι νέες μέθοδοι βρέθηκαν να είναι λιγότερο αποτελεσματικές από την κλασική λαπαροσκοπική προσέγγιση και την IVF, ωστόσο αξίζει να λαμβάνονται υπόψη αναλογιζόμενοι την ασφάλειά τους και την ελάχιστη χειρουργική παρέμβαση χωρίς αναισθησία, ειδικά σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού ρίσκου και εκείνες με υψηλό BMI (Tzafettas J, 1994).

#### **14. ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION – ICSI)**

Η προσπάθεια ανάπτυξης τεχνικών για την αντιμετώπιση της ολιγοσθενοτεροσπερμίας οδήγησε στη μικρογονιμοποίηση. Η τεχνική συνίσταται στην τοποθέτηση του σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα με τεχνητό τρόπο, παρακάμπτοντας έτσι τον φραγμό της διαφανούς ζώνης και της κυτταρικής μεμβράνης του ωαρίου. Για τον σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν διάφορες μέθοδοι, όπως η μερική διάνοιξη της διαφανούς ζώνης (PZD) και της τοποθέτησης σπέρματος υπό την διάφανη ζώνη (SUZI), οι οποίες όμως δεν εφαρμόστηκαν ιδιαίτερα στην κλινική πράξη, λόγω σοβαρών μειονεκτημάτων.

Το 1993 περιγράφηκε η τεχνική της ενδοωαριακής έγχυσης ενός σπερματοζωαρίου (ICSI). Με την τεχνική αυτή καταγράφονται ποσοστά γονιμοποίησης ως 60 - 70% σε πολύ κακής ποιότητας σπέρμα. Επιπλέον, η τεχνική αυτή έδωσε τη δυνατότητα επίτευξης κύησης με λήψη σπερματοζωαρίων από το ορχικό επιθήλιο ή την επιδιδυμίδα σε αζωοσπερμικούς ασθενείς, με αζωοσπερμία αποφρακτικού τύπου ή με βιολογική ανωριμότητα.

Στις τεχνικές συλλογής σπερματοζωαρίων από την επιδιδυμίδα συμπεριλαμβάνονται η MESA (Microscopic Epididymal Sperm Aspiration), που γίνεται με μικροχειρουργική μέθοδο, και η PESA (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration), που γίνεται με παρακέντηση και αναρρόφηση. Από τους όρχεις, οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι με βιοψία TESE (Testicular Sperm Extraction) ή με παρακέντηση και αναρρόφηση TESA (Testicular Sperm Aspiration). Νεότερη μέθοδος αποτελεί η ROSNI (Round Sperm Nuclear Injection), η οποία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που δεν ανευρίσκονται σπερματοζωάρια με τις προηγούμενες μεθόδους. Κατά τη ROSNI, γίνεται απομόνωση του πυρήνα από άωρες μορφές σπερματίδων και τοποθετείται μέσα στο κυτταρόπλασμα των ωαρίων, για να επιτευχθεί γονιμοποίηση. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 695 - 696)

Παρόλο που η ICSI είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται εκτενώς και υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία για τη μεθοδολογία και τα αποτελέσματα αυτής, παραμένουν κάποια φλέγοντα θέματα που δεν έχουν επιλυθεί και πρέπει να ερευνηθούν περαιτέρω ώστε να βοηθηθούν οι εμβρυολόγοι και τα εργαστήριά τους να μπορούν να παρέχουν την καλύτερη εξατομικευμένη αγωγή. Κάποια από τα ζητήματα αυτά είναι α) τα ανώριμα ωάρια, β) η εκφύλιση των ωαρίων, γ) η επιλογή της χρονικής στιγμής για την κάθε φάση, δ) το πολικό σημείο του σώματος του ωαρίου που θα δεχθεί την ένεση, ε) τα ελεύθερα ζώνης ωάρια, στ) η αναποτελεσματική γονιμοποίηση, ζ) τα σπερματοζωάρια με στρογγυλή κεφαλή, η) το μηδενικής κινητικότητας σπέρμα, θ) τα δείγματα σπέρματος με υψηλό κατακερματισμό DNA. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες δίνονται κάποιες απαντήσεις στα άνωθεν ζητήματα αλλά υπάρχει ακόμα αρκετό ερευνητικό κενό για ολοκληρωμένες προτάσεις.



Στις μελέτες αυτές φαίνεται πως η έγχυση σε ωάρια σταδίου μετάφασης I πρέπει να αποφεύγεται λόγω πτωχών κλινικών εκβάσεων και υψηλής συχνότητας ανευπλοειδίας. Η υποβοηθούμενη με laser ICSI φαίνεται να είναι αποτελεσματική μέθοδος για την επίλυση του υψηλού ρυθμού εκφύλισης των ωαρίων. Η βέλτιστη στιγμή για ICSI και η καλύτερη πολική θέση κατά την έγχυση δεν έχουν αποσαφηνισθεί. Τα ελεύθερα ζώνης ωάρια εάν προσεχθούν κατά την έγχυση μπορούν να αναπτυχθούν ως το στάδιο της βλαστοκύστης και να εμφυτευθούν, ενώ αποτελεσματικές επιλογές μπορούν να προσφερθούν σε ασθενείς που έχουν υποστεί αποτυχία γονιμοποίησης σε προηγούμενους συμβατικούς κύκλους ICSI. Τα δεδομένα για την καλύτερη μέθοδο επιλογής βιώσιμων σπερματοζωαρίων, όταν μόνο μηδενικής κινητικότητας σπερματοζωάρια είναι διαθέσιμα για ICSI, είναι εντελώς αντιφατικά και δεν οδηγούν σε κανένα συμπέρασμα. Αντιστοίχως δεν υπάρχει ακόμα αξιόπιστη προσέγγιση για τον πλήρη αποκλεισμό σπερματοζωαρίων με υψηλής κατάτμησης DNA (Rubino P, 2016).

## 15. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

- **Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών**

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS) αποτελεί εκσεσημασμένη απάντηση των ωοθηκών στα πρωτόκολλα πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας. Παράγοντες κίνδυνου αποτελούν οι υψηλές δόσεις χορήγησης γοναδοτροπινών και η αύξηση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων στον ορό των ασθενών. Ο κίνδυνος αυξάνεται με τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και με τη χορήγηση υψηλών δόσεων hCG, που στόχο έχουν την τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων. Η κύηση και ιδιαίτερα η πολύδυμη κύηση, αυξάνει τη χρονική διάρκεια παραμονής του συνδρόμου, ενώ πρόκειται για μια διαταραχή που εκδηλώνεται με ήπια συμπτωματολογία που υποχωρεί αυτόματα μέσα σε λίγες ημέρες ή σοβαρές εκδηλώσεις που απαιτούν νοσηλεία και εντατική παρακολούθηση.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου συνιστάται στην αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης υγρών στον τρίτο χώρο. Η μικρή ηλικία της γυναίκας, το χαμηλό σωματικό βάρος, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και το ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες εμφάνισης του συνδρόμου.

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών περιλαμβάνει 3 μορφές, την ήπια, τη μέτρια και τη σοβαρή, αναλόγως της βαρύτητας των κλινικών εκδηλώσεων. Στην ήπια μορφή εμφανίζεται ήπιο άλγος υπογαστρίου, ναυτία, έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις και κοιλιακή διόγκωση. Συνήθως τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται μετά τη χορήγηση της hCG για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή μετά από την εμβρυομεταφορά. Επί εμμονής των συμπτωμάτων, παρατηρείται ασκίτης υπό τάση, απότομη αύξηση σωματικού βάρους, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, προοδευτική ολιγουρία και προοδευτική διαταραχή των φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών της ασθενούς. Επιπλοκές του συνδρόμου απειλητικές για τη ζωή αποτελούν η νεφρική ανεπάρκεια, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας λόγω του ασκίτη υπό τάση ή του υδροθώρακα που μπορεί να δημιουργηθεί, η αιμορραγία από ρήξη των ωοθηκών, που προσλαμβάνουν μεγάλο μέγεθος και κυστική μορφολογία, και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου συνιστάται στον έλεγχο των συμπτωμάτων. Ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία αντιμετωπίζονται με παρακολούθηση στο σπίτι και χρήση αναλγητικών. Επί επιδείνωσης της κλινικής εικόνας, συστήνονται ισχυρότερα αναλγητικά και αντιεμετικά φάρμακα, ενώ απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση των ασθενών με κλινική εξέταση και υπερηχογραφικό έλεγχο, καθημερινή μέτρηση του σωματικού βάρους και εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, αλβουμίνη, ολικά λευκώματα και κρεατινίνη. Η ασθενής πρέπει να ακολουθεί άναλο δίαιτα, να καταναλώνει υγρά όχι λιγότερα από ένα λίτρο ημερησίως και να περιορίζει τη φυσική δραστηριότητα. Σε εμφάνιση ασκίτη υπό τάση, ολιγουρίας, δύσπνοιας, υπότασης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών συστήνεται άμεση χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και η σφιχτή περιδεδση των κάτω άκρων, καθώς και η χορήγηση υγρών και αλβουμίνης σε συνδυασμό με έλεγχο της διούρησης και υποστήριξη των ζωτικών σημείων.

Επί θρομβοεμβολής, αναπνευστικής δυσχέρειας και νεφρικής ανεπάρκειας, κρίνεται απαραίτητο η ασθενής να μεταφερθεί σε μονάδα εντατικής φροντίδας.

Ο κάτωθι πίνακας αφορά την κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Ήπιο OHSS	Κοιλιακή διόγκωση Ήπιο κοιλιακό άλγος Μέγεθος ωοθήκης συνήθως < 8 cm
Μέτριο OHSS	Μέτριο κοιλιακό άλγος Ναυτία ή/και έμετοι Υπερηχογραφική ένδειξη για ασκίτη Μέγεθος ωοθήκης συνήθως 8 – 12 cm
Σοβαρό OHSS	Κλινικός ασκίτης (με ή χωρίς υδροθώρακα) Ολιγουρία (<300 ml/ημέρα ή < 30 ml/ώρα) Αιματοκρίτης > 0,45 Υπονατριάμια (νάτριο < 135 mmol/l) Χαμηλή οσμωτικότητα (οσμωτικότητα < 282 mOsm/kg) Υπερκαλιαιμία (κάλιο > 5 mmol/l) Υποπρωτεϊναιμία (αλβουμίνη ορού < 35 g/l) Μέγεθος ωαρίου συνήθως > 12 cm
Κρίσιμο OHSS	Ασκίτης υπό τάση / μεγάλος υδροθώρακας Αιματοκρίτης > 0,55 Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων > 25000/ml Ολιγουρία / ανουρία Θρομβοεμβολή Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Το μέγεθος της ωοθήκης μπορεί να μη συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του OHSS σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξαιτίας του φαινομένου της ωοθηκικής εισρόφησης. Οι γυναίκες που επιδεικνύουν οποιοδήποτε χαρακτηριστικό σοβαρού ή κρίσιμου OHSS πρέπει να εντάσσονται σε εκείνη την κατηγορία (RCOG, 2016).

- **Πολύδυμη κύηση**

Οι πολύδυμες κύσεις πλέον αντιμετωπίζονται ως επιπλοκή των πρωτοκόλλων της ωοθηκικής διέγερσης. Κίνδυνοι που αφορούν τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβρυο είναι η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης. Το ποσοστό των πολύδυμων κύσεων εξαρτάται από τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρονται σε κάθε κύκλο και από την ηλικία της μητέρας. Σε εμβρυομεταφορά τεσσάρων εμβρύων, ο κίνδυνος για δίδυμη, τρίδυμη και τετράδυμη κύηση ανέρχεται σε 15%, 3% και 1% αντίστοιχα. Επίσης, οι γυναίκες νεαρής ηλικίας παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά κύσεων αλλά και μεγαλύτερα ποσοστά πολύδυμων κύσεων. Για το λόγο αυτό, υπάρχει περιορισμός στον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων, ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. Επίσης, η αύξηση των πολύδυμων κύσεων, μέσω της εξωσωματικής γονιμοποίησης, οδήγησε και στην αύξηση του ποσοστού των καισαρικών τόμων.

- **Έκτοπη κύηση**

Ως έκτοπη κύηση ορίζεται η κύηση κατά την οποία η εμφύτευση γίνεται εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας. Η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει συνδεθεί με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης έκτοπης κύησης. Το ποσοστό κυμαίνεται από 1-5% και πολλές φορές αγγίζει το 12%. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε γυναίκες με σαλπινγικό παράγοντα υπογονιμότητας και με προηγούμενο ιστορικό έκτοπης κύησης. Τεχνικά, ο μεγαλύτερος όγκος μεταφερόμενου καλλιεργητικού μέσου κατά τη διάρκεια της εμβρυομεταφοράς, καθώς και η τοποθέτηση του καθετήρα σε μεγαλύτερο βάθος μέσα στην μήτρα μπορούν να οδηγήσουν σε μεταφορά των εμβρύων στη σάλπιγγα. Επίσης, ετερότοπη κύηση, η οποία συνίσταται στην ταυτόχρονη εμφάνιση ενδομητρίου και εξωμητρίου κύσεως, παρουσιάζεται συχνότερα στην εξωσωματική γονιμοποίηση από ότι στη φυσική σύλληψη (1% και 1/30.000 αντίστοιχα). (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 696 - 697)

Ενδιαφέρον έχουν καινούριες μελέτες που αναδεικνύουν τη μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία ως ανεξάρτητο παράγοντα για έκτοπη κύηση μετά από IVF. Πράγματι, 2061 γυναίκες που ορίστηκαν ως χαμηλής ωοθηκικής εφεδρείας ( $FSH > 10 IU/L$ ) συγκρίθηκαν με ίσο αριθμό γυναικών παρόμοιας ηλικίας και φυσιολογικής εφεδρείας ( $FSH \leq 10 IU/L$ ). Μετά από κύκλους φρέσκιας εμβρυομεταφοράς, 93 ασθενείς διαγνώστηκαν με έκτοπη κύηση. Η επίπτωση της έκτοπης κύησης σε κλινικές εγκυμοσύνες ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα μειωμένης ωοθηκικής εφεδρείας από εκείνη της φυσιολογικής ωοθηκικής εφεδρείας (5,51% vs. 2,99%). Μετά από προσαρμογή για πιθανούς παράγοντες που μπορεί να συγχέουν τα αποτελέσματα βρέθηκε πως η επίπτωση της έκτοπης κύησης συσχετίζεται σημαντικά με τη μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία (Lin S, 2017).

## 16. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ

- ANTIMYALLEPIOS OPMONH - AMH

Η AMH είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη και μέλος της υπερικογενείας των TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), η οποία είναι πιο καλά γνωστή σε όλους ως προϊόν των όρχεων κατά την εμβρυική ανάπτυξη που καταστέλλει την ανάπτυξη των Μυλλέριων δομών (αρχικά γνωστή ως Μυλλέριος - Ανασταλτική Ουσία). Η AMH παράγεται επίσης από τα κοκκώδη κύτταρα των πρώιμων αλλά και των ώριμων ωοθυλακίων και παρατηρούμε πως είναι πιο σταθερός προγνωστικός δείκτης της ωοθηκικής εφεδρείας καθώς δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Πράγματι έχει αναφερθεί πως υψηλότερες συγκεντρώσεις AMH συσχετίζονται με μεγαλύτερο αριθμό ώριμων ωαρίων, εμβρύων και κλινικών κήσεων κατά τη διάρκεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. (Infertility in Practise, page 78)

Πιο αναλυτικά, το γονίδιο της AMH βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p, θέση 13.3 (Cate RL, 1986) ενώ για τον υποδοχέα της ο κώδικας του γονιδίου AMHR2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 (Imbeaud S, 1995). Σε ανταπόκριση διέγερσης από την FSH τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων παράγουν δύο μέλη της υπερικογενείας TGF- $\beta$ , την inhibin-B και την AMH.

Η AMH παράγεται από τα πρωτογενή και δευτερογενή πρώιμα ωοθυλάκια (αλλά όχι από τα αρχέγονα) και από τα μικρά ωοθυλάκια διαμέτρου μέχρι 5-6 mm. Η inhibin-B παράγεται από περισσότερο διαφοροποιημένα πρώιμα, από μικρά και μετρίου μεγέθους ωοθυλάκια μέχρι 12-14 mm. Η AMH πρωτοανακαλύφθηκε από τον Seifer και τους συνεργάτες του σε ωοθηκικό υγρό το 1993. Αναστέλλει τη μετάβαση από αρχέγονα σε πρωτογενή ωοθυλάκια και μειώνει τη διαλογή που η FSH προκαλεί σε αυτά αλλά και τη δραστηριότητα της αρωματάσης. Το 2002 ο van Rooij και οι συνεργάτες του διατύπωσαν πρώτοι τη θεωρία πως η AMH μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης ωοθηκικής εφεδρείας. Επιπλέον η AMH παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των πολυκυστικών ωοθηκών. Επειδή η AMH εκκρίνεται στα αρχικά στάδια διαφοροποίησης των ωοθυλακίων, η μέτρησή της είναι πλησιέστερη στην αρχέγονη ωοθηκική φάση και έτσι αποτελεί μια πιο άμεση εκτίμηση της ωοθηκικής εφεδρείας. Μερικοί εξωγενείς παράγοντες, όπως η λήψη αντισυλληπτικής αγωγής, τα ανάλογα GnRH, το κάπνισμα και η παχυσαρκία μπορούν προσωρινά να μειώσουν τα επίπεδα AMH στον ορό. Η ανάπτυξη ενός διεθνούς συστήματος μετρήσεως των επιπέδων της AMH κρίνεται απαραίτητη για μελλοντικές κλινικές εφαρμογές στην IVF. (Niederberger Cr, 2018)

Παρόλο που η AMH έχει αποδειχθεί πως καθρεπτίζει αξιόπιστα την ωοθηκική εφεδρεία της γυναίκας, δεν μπορεί να προσφέρει εκτίμηση για τα ωάρια και την ποιότητα των εμβρύων στην IVF. Ωστόσο μπορεί να λειτουργήσει ως έμμεσος δείκτης για τη διάρκεια της γονιμότητας της ασθενούς, όπως σε περιπτώσεις γυναικών που πάσχουν από πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια ή για εκείνες που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η AMH προσφέρει επιπλέον σημαντικές πληροφορίες για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο που έχουν λάβει γοναδοτοξικά φάρμακα ή που έχουν διέλθει ακρωτηριαστικά για τις ωοθήκες χειρουργεία. Συμπερασματικά, ενώ η AMH δε μπορεί να θεωρηθεί από μόνη της ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την εγκυμοσύνη στις γυναίκες, μπορεί να αποτελέσει ωστόσο χρήσιμο εργαλείο στη διαχείριση και θεραπεία της γυναικείας υπογονιμότητας (Dewailly D, 2019).

- FOLLICLE – STIMULATING HORMONE (FSH)

Η Follicle-stimulating hormone (FSH) είναι μια γοναδοτροπίνη, ορμόνη που συνιστάται σε γλυκοπρωτεϊνικό πολυπεπίδιο. Η FSH παράγεται και εκκρίνεται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Μαζί με την LH, η FSH δεσμεύεται στα κύτταρα της θήκης και τα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης για να διεγείρει την ωοθυλακιογένεση όπως επίσης και την ωοθηκική παραγωγή μιας σειράς από στεροειδείς ορμόνες (οιστρογόνα, προγεστερόνη και ανδρογόνα), γοναδικά πεπτίδια (ακτιβίνη, ινχιμπίνη και φολιστατίνη) και παράγοντες ανάπτυξης. (Williams GYNECOLOGY, pages 400 - 401)

Η μέτρηση των επιπέδων FSH στον ορό κατά την πρώιμη ωοθυλακική φάση είναι ένας απλός και ευαίσθητος δείκτης ωοθηκικής εφεδρείας (Toner, 1991). Με τη μειούμενη ωοθηκική λειτουργία, τα κοκκώδη κύτταρα και τα κύτταρα του ωχρού σωματίου εκκρίνουν λιγότερη ινχιμπίνη, μια πεπτιδική ορμόνη που είναι υπεύθυνη για την αναστολή της έκκρισης της FSH από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης, οπότε και τα επίπεδα της FSH είναι αυξημένα κατά την πρώιμη ωοθυλακική φάση. Οι μετρήσεις των επιπέδων FSH εκτελούνται κλασσικά την τρίτη ημέρα του κύκλου μετά από την έναρξη της εμμηνου ρύσεως, παρόλα αυτά δεν είναι λάθος να ελέγχεται και κατά τη δεύτερη ή την τέταρτη ημέρα. Μια τιμή > 10 mIU/ml σηματοδοτεί σημαντική απώλεια ωοθηκικής εφεδρείας και θα πρέπει να προάγει πιο άμεση εκτίμηση της ασθενούς και περισσότερο εντατική θεραπεία. Σε μια μεγάλη μελέτη που εκτιμούσε κύκλους IVF, όταν το επίπεδο της FSH τρίτης ημέρας υπερέβαινε τα 15 mIU/ml αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα για σημαντικά μειωμένη συχνότητα κνήσεων (Muasher, 1988 / Scott, 1995 / Toner, 1991).

- ANTRAL FOLLICLE COUNT (AFC)

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του αριθμού μικρών ωοθυλακίων, AFC, χρησιμοποιείται συχνά για τον έλεγχο της υπογονιμότητας ως ένας αξιόπιστος δείκτης για μεταγενέστερη ανταπόκριση σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Frattarelli, 2000) / Maseelall, 2009).

Ο αριθμός των μικρών ωοθυλακίων αντανακλά το μέγεθος της ωοθηκικής εφεδρείας. Μετρώνται τα μικρά ωοθυλάκια μεταξύ 2 και 10 mm και στις δύο ωοθήκες. Το συνολικό AFC είναι συνήθως 10 με 20 για γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας. Μια μέτρηση μικρότερη των 10 προβλέπει πτωχή ανταπόκριση σε διέγερση με γοναδοτροπίνη.

- ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η υπογονιμότητα που συσχετίζεται με την ηλικία της γυναίκας συνδέεται με την απώλεια βιώσιμων ωαρίων. Στο μέσο της κύησης, ένα φυσιολογικό ανθρώπινο θήλυ έμβryo έχει περίπου 7 εκατομμύρια ωάρια, τα οποία μειώνονται σε 1 με 2 εκατομμύρια ως τη γέννηση. Η συνεχιζόμενη ατρησία και τα μη κυρίαρχα ωοθυλάκια συνεχίζουν να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Περίπου 300000 ωοθυλάκια είναι παρόντα κατά την εφηβεία και λιγότερο από 1000 κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης. Πριν λοιπόν το κορίτσι φτάσει στην εμμηναρχή έχει ήδη χάσει την πλειοψηφία των ωαρίων της.

Καθώς η γυναίκα μεγαλώνει σε ηλικία, το ρίσκο για γενετικές ανωμαλίες και για μιτοχονδριακές διαγραφές στα υπόλοιπα ωάρια μεγαλώνει (Keefe, 1995 / Pellestor, 2003). Οι παράγοντες αυτοί οδηγούν σε μειωμένη συχνότητα κύσεων και αυξημένα ποσοστά αποβολών για τους αυτόματους κύκλους και τους κύκλους υπό διέγερση. Το συνολικό ποσοστό αποβολών για γυναίκες άνω των 40 ετών έχει εκτιμηθεί πως βρίσκεται μεταξύ 50 και 75% (Maroulis, 1991). Γι' αυτούς τους λόγους, ξεκινώντας από την ηλικία των 35, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η επιτέλεση ελέγχου γονιμότητας μετά από αποτυχία σύλληψης επί ενός έτους, ή ίσως και μετά από 6 μήνες σε όλες τις ασθενείς που επιθυμούν να συλλάβουν.

Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι η ωοθηκική εφεδρεία μπορεί να απωλεσθεί για πολλούς λόγους εκτός της ηλικίας της ασθενούς. Ο έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται με ανεξήγητη αλλαγή στην κυκλικότητα της εμμήνου ρύσεως ή με οικογενειακό ιστορικό πρόωρης εμμηνόπαυσης. Εκτίμηση επίσης θα πρέπει να διενεργείται σε γυναίκες με βαρύ ιστορικό καπνίσματος ή σε γυναίκες με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις ωοθήκες, με χημειοθεραπείες ή ακτινοβολίες στην πύελο.



ΗΛΙΚΙΑ ΓΥΝΑΙΚΑΣ (ΕΤΗ)	ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ
20 – 29	8%
30 – 34	14,6%
35 – 39	21,9%
40 – 44	28,7%

(Williams GYNECOLOGY, page 514)

- ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ

Πολλοί Ιατροί μετρούν τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό ταυτόχρονα με την FSH (Buyalos, 1997 / Licciardi, 1995). Η προσθήκη της μέτρησης οιστραδιόλης μπορεί να μειώσει την επίπτωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που μπορούν να αποδώσουν μόνες τους οι τιμές της FSH. Παραδόξως, ενώ υπάρχει η συνολική εξάντληση των ωοθυλακίων, τα επίπεδα των οιστρογόνων σε μεγαλύτερες γυναίκες θα είναι ανεβασμένα νωρίς στον κύκλο λόγω της αυξημένης στεροειδογένεσης από τα αυξημένα επίπεδα FSH. Μια τιμή οιστραδιόλης τρίτης ημέρας > 80 pg/ml θεωρείται μη φυσιολογική.

## 17. ΠΟΣΟΣΤΟ ΓΕΝΝΗΣΕΩΝ ΖΩΝΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ-LIVE BIRTH RATE (LBR)

Το LBR είναι το ποσοστό όλων των κύκλων IVF που οδήγησαν σε γέννηση ζώντος νεογνού. Το ποσοστό αυτό δεν περιλαμβάνει αποβολές νεογνών ή γεννήσεις θνησιγενών νεογνών. Οι πολύδυμες κήσεις προσμετρούνται ως μία κήση. Η γέννηση ζώντος νεογνού μπορεί να απαιτήσει πολλαπλές προσπάθειες απόψυξης (εάν εφαρμόστηκε ως μέθοδος) από μια συγκεκριμένη απόπειρα λήψης ωαρίου.

Για παράδειγμα, μια ασθενής που δεν πέτυχε εγκυμοσύνη ως πρωταρχικό αποτέλεσμα, αλλά είχε γέννηση ζώντος νεογνού μετά από τρεις διαδοχικές εμβρυομεταφορές θα έχει το ίδιο αθροιστικό LBR (100% = 1 γέννηση ζώντος νεογνού/1 κύκλο για λήψη ωαρίου) με μια ασθενή της οποίας το πρωταρχικό αποτέλεσμα μετά από την πρώτη εμβρυομεταφορά είναι γέννηση ζώντος νεογνού (100% = 1 γέννηση ζώντος νεογνού/1 κύκλο για λήψη ωαρίου). Μια περίληψη του 2017 που δημιουργήθηκε από την Society for Reproductive Medicine η οποία αναφέρει τον μέσο όρο επιτυχίας της IVF στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ανά ηλικιακή ομάδα που δε χρησιμοποίησε ωάρια από δότρια προσκομίζει τα εξής δεδομένα (SART, 2017):

	age of woman				
	< 35	35 - 37	38 - 40	41 - 42	> 42
Number of cycle starts	43755	25629	24747	12728	10173
<b>Singleton births per cycle start</b>	<b>40.5 %</b>	<b>30.2 %</b>	<b>18.7 %</b>	<b>9.1 %</b>	<b>2.9 %</b>
Live Births	46.8 %	34.4 %	21.0 %	10.1 %	3.1 %
(Confidence Range)	(46.3 - 47.3)	(33.8 - 35.0)	(20.5 - 21.5)	(9.5 - 10.6)	(2.8 - 3.5)
Singleton (percentage of live births)	86.6 %	87.7 %	89.0 %	90.5 %	93.1 %
Twins (percentage of live births)	13.1 %	12.0 %	10.7 %	9.3 %	6.9 %
Triplets or more (percentage of live births)	0.3 %	0.2 %	0.3 %	0.2 %	0 %
Term	82.5 %	83.5 %	83.3 %	82.9 %	83.4 %
Pre-term	14.3 %	13.7 %	14.0 %	14.8 %	13.5 %
Very pre-term	3.2 %	2.9 %	2.7 %	2.3 %	3.1 %

Σε αυτό το σημείο θα παρατεθούν δεδομένα για το LBR σύμφωνα με τα τελευταία πρωτόκολλα του 2019 για την ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση (ESHRE guidelines 2019) :

- Η χρήση GnRH ανταγωνιστή ή του μακρύ πρωτοκόλλου GnRH αγωνιστή σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξε συγκρίσιμη LBR και για τις δυο μεθόδους (3 RCT, RR 0.90, 95% CI 0.69–1.19, 363 γυναίκες).
- Στον γενικό πληθυσμό, σε υποτιθέμενες φυσιολογικές απαντήτριες, η σύγκριση του GnRH ανταγωνιστή με το πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή δεν ανέδειξε διαφορά στην LBR (10 RCT, RR 0.91, 95% CI 0.79–1.04, 1590 γυναίκες).
- Η Κιτρική Κλομφαίνη συγκρινόμενη με το βραχύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή – FSH βρέθηκε πως έχει παρόμοια LBR (RR 0.72, 95% CI 0.23–2.21).
- Ο συνδυασμός της Κιτρικής Κλομφαίνης και των γοναδοτροπινών σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή δεν υπερτερεί στην LBR από τη χρήση γοναδοτροπινών σε πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή (3 RCT, RR 0.88, 95% CI 0.62– 1.26, 874 γυναίκες).
- Για ασθενείς που κατατάσσονται ως πτωχές απαντήτριες, η σύγκριση δόσης 450 IU vs 600 IU γοναδοτροπίνης δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην LBR (1 RCT, OR 1.33, 95% CI 0.71–2.52, 356 γυναίκες).
- Η χρήση μακρύ πρωτοκόλλου GnRH αγωνιστή παρατηρείται πως έχει παρόμοια LBR με τη χρήση του υπερβραχέως πρωτοκόλλου GnRH αγωνιστή (1 RCT, OR 1.78, 95% CI 0.72–4.36, 150 γυναίκες).
- Δεν παρατηρούνται διαφορές για την LBR κατά τη σύγκριση πρωτοκόλλου προγεστίνης για καταστολή της LH με την εφαρμογή της μεθόδου φυσικού κύκλου (8,3% (10/102) vs. 3,92% (4/102) σε 204 γυναίκες). Επίσης καμία διαφορά στην LBR μεταξύ της προγεστίνης και του βραχέως πρωτοκόλλου GnRH αγωνιστή (42.6% (49/115) vs. 35.5% (50/141)).

- Η χρήση της hMG είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματική με την rFSH σε κύκλους GnRH ανταγωνιστή αναφορικά με την αθροιστική LBR (40% vs. 38%). Παρομοίως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην LBR με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών για ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (23,1% vs. 35,7%) αλλά και για τις γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας (44,4% (28/63) vs. 29,7% (19/64)).
- Η χρήση rFSH και hp-FSH σε τρεις ομάδες 70, 127 και 160 γυναικών δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην LBR (αντιστοίχως 31,3% vs. 31,4%, 16,1% vs. 18,4% και 40% vs. 22,5%). Παρόμοια αποτελέσματα και για ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (21,3% (17/80) vs. 23,8% (19/80)).
- Ασθενείς που δέχθηκαν θεραπεία με rFSH + rLH συγκρινόμενες με εκείνες που δέχθηκαν μόνο rFSH είχαν παρόμοια LBR (4 RCT, OR 1.32, 95% CI 0.85-2.06).
- Η χρήση μίας ενέσιμης δόσης της μακράς διάρκειας rFSH φαίνεται πως είναι ισοδύναμη με της ημερήσιες ενέσιμες δόσεις rFSH για την LBR.
- Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα πως η χρήση μετοφορμίνης πριν ή κατά τη διάρκεια ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης βελτιώνει την LBR σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (placebo) για ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (5 RCT, OR 1.39, 95% CI 0.81-2.40). Αντιθέτως, σε μια άλλη μελέτη που συνέκρινε τη μετοφορμίνη με το placebo για πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών βρέθηκε πως στην ομάδα της μετοφορμίνης η LBR ήταν μειωμένη (27,6% (16/58) vs. 51,6% (33/64)).
- Σε ασθενείς που κατατάσσονται ως φυσιολογικές ανταποκρίτριες δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ εκείνων που διήλθαν θεραπείας IVF με χρήση Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone – GH) και εκείνων που διήλθαν IVF θεραπείας με χρήση placebo (2 RCT, OR 1.32, 95% CI 0.40–4.43). Για τις περιπτώσεις όμως των πτωχών ανταποκριτριών η χρήση της GH ανέδειξε σημαντικά υψηλότερη LBR σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (9 RCT, RR 1.73, 95% CI 1.25–2.40, 562 γυναίκες).

- Τα δεδομένα για την επίπτωση επί της LBR που έχει η χρήση τεστοστερόνης πριν από θεραπεία ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης σε πτωχές απαντήτριες είναι αντιφατικά και ως εκ τούτου η χρησιμοποίησή της επί του παρόντος δεν συνιστάται.
- Η χρήση ασπιρίνης πριν ή και κατά τη διάρκεια θεραπείας ωοθηκικής διέγερσης δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση επί της LBR όπως αυτό παρατηρήθηκε σε 1053 γυναίκες (3 RCT, RR 0.91, 95% CI 0.72-1.15) με ομάδα λήψης ασπιρίνης και ομάδα ελέγχου.
- Αναφορικά με το πάχος του ενδομητρίου, θεωρείται πως το υπερηχογραφικά λεπτό ενδομήτριο κατά την ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση συσχετίζεται με πτωχά αποτελέσματα στην IVF, ακόμα και με απουσία προγενέστερων ενδομητρίων επεμβάσεων ή φλεγμονών. Εάν υποθέσουμε λοιπόν πως το πάχος του ενδομητρίου είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει το αποτέλεσμα, τότε για μια βασική LBR της τάξεως του 20% η αύξηση του πάχους του ενδομητρίου κατά 2 mm οδηγεί σε αύξηση του LBR κατά περίπου 1,6%.
- Στο θέμα του μεγέθους του ωοθυλακίου και την επιλογή πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην LBR όταν επιλέχθηκε να γίνει πρόκληση στα 22 mm (35% (34/97)) σε σχέση με τα 18 mm (23% (21/93)).
- Αναφορικά με τον αριθμό ληφθέντων ωαρίων, η πιο πρόσφατη μελέτη για γυναίκες όπου ο αριθμός αυτός ήταν 0 – 5 η LBR υπολογίζεται στο 17%, ενώ για γυναίκες όπου λαμβάνονται 15 ώρια στις ηλικιακές ομάδες 18-34, 35-37, 38-39, 40 και άνω, η LBR αντίστοιχα είναι 40, 36, 27 και 16%.
- Κατά τη σύγκριση της φρέσκιας με την κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά δεν παρατηρείται διαφορά στην LBR (48,7% (525/1077) vs. 50,2% (542/1080)).

- Οι μελέτες για τη δοσολογία της προγεστερόνης κατά την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης έδειξαν πως χαμηλές δόσεις ( $\leq 100$  mg) δεν είχαν διαφορά στην LBR με τις υψηλές δόσεις ( $\geq 100$  mg), ενώ παρόμοια αποτελέσματα ανευρέθησαν για ασθενείς με επίπεδα προγεστερόνης κάτω των 15 ng/ml κατά το μέσο της ωχρινικής φάσης (υψηλή δόση προγεστερόνης 25% (9/36) vs. της συνήθους δόσης 17,1% (6/35)). Άλλη μελέτη που συγκρίνει τα 600 mg κολπικής προγεστερόνης σε κάψουλες με τα 90 mg κολπικής προγεστερόνης σε gel επίσης δεν αναφέρει διαφορά στην LBR (52,8% (28/53) vs. 42,6% (20/47)).
- Η διυδρογεστερόνη σε ημερήσιες δόσεις των 30 mg χρησιμοποιείται συχνά για υποστήριξη της ωχρινικής φάσης. Η σύγκρισή της με το gel κολπικής προγεστερόνης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην LBR (34.4% (170/494) vs. 32.5% (159/489)).
- Παραμένοντας στο στάδιο υποστήριξης της ωχρινικής φάσης, συχνά χρησιμοποιείται συμπληρωματική δόση οιστραδιόλης με τη χορήγηση προγεστερόνης. Η σύγκριση της μεθόδου χορήγησης κολπικής προγεστερόνης με 2 mg οιστραδιόλης και με 6 mg οιστραδιόλης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην LBR μεταξύ των δόσεων (37% (10/27) vs. 22.9% (8/35)). Μια διαφορετική μέθοδος είναι η χορήγηση GnRH αγωνιστή σε δόσεις 0,1 mg για την τριπτορελίνη και 1 mg για την λευπρολίδη. Η LBR είναι σημαντικά υψηλότερη με τον GnRH αγωνιστή συγκριτικά με την προγεστερόνη (17,6% (254/1436) vs. 9,8% (108/1093)).
- Η συμπληρωματική χορήγηση LH μαζί με την προγεστερόνη δεν φαίνεται να έχει ευεργετική δράση για την LBR ή τον αριθμό των ωαρίων που λαμβάνονται αλλά το ερευνητικό αυτό αντικείμενο χρειάζεται ακόμα κλινικές δοκιμές για περαιτέρω διερεύνηση.
- Η σύγκριση του GnRH αγωνιστή με την hCG ως μέθοδοι ωρίμανσης του τελικού ωαρίου δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά ως προς την LBR (1/15 vs. 2/13), ενώ πάλι για τον GnRH αγωνιστή σε φρέσκια μεταφορά ή με freeze-all μέθοδο επίσης δεν ανέδειξε διαφορά στην LBR (27,3% (33/121) vs. 26,9% (32/119)).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΜΗ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ LBR ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ IVF

Σε αυτό το σημείο θα παρατεθούν ερευνητικές μελέτες και εργασίες των τελευταίων πέντε ετών που αναδεικνύουν τις αντικρουόμενες απόψεις της επιστημονικής κοινότητας στο επίκαιρο αυτό θέμα.

#### A. ΘΕΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- Κατά τη σύγκριση της ΑΜΗ με το AFC ξεχωριστά αλλά και σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά για την πρόβλεψη του LBR μετά από ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση, εφαρμόστηκε η μέθοδος “boosted tree” και αναπτύχθηκαν τρία προγνωστικά μοντέλα. (Nelson SM, 2015)  
Ενσωματώθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με την ΑΜΗ ή το AFC ή έναν συνδυασμό αυτών σε 2124 κύκλους IVF από το 2006 ως το 2010 ώστε να προβλεφθούν οι πιθανότητες για γέννηση ζώντος νεογνού σε μια ανεξάρτητη ομάδα δεδομένων από 1121 κύκλους για τις χρονολογίες 2011-2012. Η προγνωστική ισχύς ήταν υψηλότερη για το μοντέλο της ΑΜΗ, ακολουθούμενη από το μοντέλο ΑΜΗ-AFC και τέλος από το AFC μοντέλο. Το προγνωστικό σφάλμα ήταν από 1% έως <5% σε κάθε προγνωστικό μοντέλο εκτός από τις προβλεπόμενες πιθανότητες για γέννηση ζώντος νεογνού τάξεως <10% στο AFC μοντέλο όπου το προγνωστικό σφάλμα ήταν 8%. Η βελτίωση στην προγνωστική ισχύ ήταν υψηλότερη για το ΑΜΗ μοντέλο: 76,2% βελτίωση σχετικά με την ηλικία μόνη της, σε σύγκριση με την κατά 59% βελτίωση για το AFC και 73,3% για το συνδυασμένο μοντέλο. Συμπερασματικά, επιβεβαιώνεται πως η ΑΜΗ όταν συνδυασθεί με κλινικά χαρακτηριστικά μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού με χαμηλό προγνωστικό σφάλμα. Το AFC δεν πρόσφερε περαιτέρω προγνωστική αξία σε αυτή της ΑΜΗ.

- Η ανεύρεση ενός προγνωστικού δείκτη πριν από θεραπεία με IVF / ICSI είναι μια πολύ σημαντική ερευνητική προσπάθεια, καθώς οι προσδοκίες είναι υψηλές για κάθε ζευγάρι που καταφεύγει στην έσχατη λύση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και είναι σημαντικό να τους δίνουμε μια ρεαλιστική προοπτική για την επίτευξη γέννησης ζώντος νεογνού. (Metello JL, 2019) Για τον σκοπό αυτό επιτελέστηκε μια αναδρομική κοόρτα μελέτη όλων των IVF/ICSI κύκλων που πραγματοποιήθηκαν στο δικό τους κέντρο μεταξύ του 2012 και του 2016. Εκτιμήθηκαν τα ακόλουθα δεδομένα : AMH, AFC, ηλικία, BMI, προηγούμενη διάγνωση, τύπος θεραπείας, αριθμός προηγούμενων τοκετών, εθνικότητα, κάπνισμα. Στη διαδικασία λοιπόν αυτή εκτιμήθηκαν 739 κύκλοι. Το 9,1% αυτών ακυρώθηκαν, το 10,2% δεν είχαν ωάρια, το 15,6% δεν είχαν έμβρυα δεύτερης ημέρας, το 31,4% πέτυχε γέννηση ζώντος νεογνού. Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε σημαντικές διαφορές σχετικά με την AMH, το AFC και την ηλικία της γυναίκας μεταξύ των ζευγαριών με ή χωρίς γέννηση ζώντος νεογνού ( $p < 0,001$ ) και της αιτίας της υπογονιμότητας. Δε βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ των γεννήσεων ζώντων νεογνών και των άλλων μεταβλητών. Συμπερασματικά, η ηλικία, η AMH, το AFC και η αιτία υπογονιμότητας όταν υποκατηγοριοποιηθούν, είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενα με τα αποτελέσματα της θεραπείας IVF/ICSI. Τα αποτελέσματα αυτά καθιστούν ικανά τα ζευγάρια να προσβλέπουν σε ρεαλιστικές προοπτικές για το εξατομικευμένο τους σενάριο.
- Κατά την προσπάθεια σύγκρισης της ικανότητας τεσσάρων διαφορετικών τεστ ωθηκικής εφεδρείας στο να προβλέπουν γεννήσεις ζώντων νεογνών ανά κύκλο IVF/ICSI, καθώς και την πτωχή ή την έντονη ανταπόκριση σε ελεγχόμενη ωθηκική διέγερση, επιτελέστηκε μια κοόρτα μελέτη σε ένα ιδιωτικό κέντρο υπογονιμότητας σε συνεργασία με το Uppsala University, αποτελούμενη από 1230 κύκλους IVF/ICSI σε 892 γυναίκες μεταξύ του Απριλίου 2008 και του Ιουνίου 2011. (Brodin T, 2015) Τα επίπεδα AMH, το AFC, συνδυασμός βασικών επιπέδων FSH και Luteinizing Hormone, καθώς και η διάρκεια του καταμήνιου κύκλου αναλύθηκαν για συσχετισμό και πρόβλεψη του αποτελέσματος της θεραπείας σε στατιστικά μοντέλα που ρυθμίζονταν από την ηλικία της ασθενούς.



Όλα τα τεστ ωοθηκικής εφεδρείας συσχετίστηκαν σημαντικά μεταξύ τους, με την ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ του AFC και της AMH ( $r=0,71$ ,  $p<0,0001$ ). Η AMH και η ηλικία ισοδύναμα προέβλεπαν τη γέννηση ζώντος νεογνού (c-statistic 0,61), και μαζί παρέχουν ένα σημαντικά καλύτερο μοντέλο (c-statistic 0,64). Για πρόγνωση πτωχής και εκτεταμένης ανταπόκρισης το καλύτερο μοντέλο συμπεριλάμβανε τις AMH, AFC και την ηλικία (c-statistic 0,89). Συμπερασματικά σύμφωνα με την εργασία αυτή η AMH βελτιώνει την ικανότητα να εκτιμούμε την LBR μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή συγκρινόμενη με την ηλικία της γυναίκας μόνη της. Οι AMH, AFC και η ηλικία μαζί συνιστούν το καλύτερο μοντέλο για πρόγνωση ωοθηκικής ανταπόκρισης.

- Σε μια αναδρομική μελέτη που σχεδιάστηκε για να καθορίσει τη σχέση μεταξύ των εύρων των AMH και AFC σε ασθενείς που διέρχονται υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της AMH και της AFC κατηγορίας ( $r=0,458$ ,  $P<0,01$ ) με μια κατά 87% γραμμική συμφωνία παρατηρούμενη για συγκεκριμένα εύρη AFC και μέσου επιπέδου AMH στον ορό. (Keane K, 2017) Και οι δύο δείκτες συσχετίζονται αντιστρόφως με την ηλικία της γυναίκας ( $r=-0,428$  και  $r=-0,392$  αντίστοιχα). Η εγκυμοσύνη και η LBR επηρεάζονται και από την AMH ( $P<0,05$ ) και από το AFC ( $P<0,05$ ). Αντιστρόφως, η συχνότητα αποβολών εμφανίζεται να είναι περισσότερο εξαρτημένη από την κατηγορία του AFC ( $P>0,05$ ) αλλά βασίζεται περισσότερο στην ηλικία της γυναίκας. Επιπλέον, ο αριθμός των ωαρίων που συλλέχθηκαν είχε θετική συσχέτιση με την AMH και το AFC, ενώ τα ωοκύτταρα και η συχνότητα χρήσης εμβρύου είχαν αρνητική συσχέτιση. Συνολικά, και οι δύο δείκτες είχαν θετική και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους και όταν μεμονωμένες τιμές AMH κατηγοριοποιήθηκαν σε συγκεκριμένα εύρη, έδειξαν πιο ισχυρή συσχέτιση με τις ομαδοποιημένες τιμές AFC. Εφαρμόζοντας λοιπόν την AMH της ασθενούς σε συγκεκριμένα εύρη τιμών μπορεί αυτό να οδηγήσει σε καλύτερη εκτίμηση της ωοθηκικής εφεδρείας αλλά και του αποτελέσματος της IVF.

## B. ΜΕΤΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- Σε μια προσπάθεια εκτίμησης της σχέσης μεταξύ των επιπέδων AMH και της αθροιστικής LBR σε ασθενείς που διέρχονται τον πρώτο κύκλο IVF, έγινε σύγκριση των επιπέδων AMH στον ορό με το AFC και τον δείκτη ωοθηκικής ευαισθησίας (Ovarian Sensitivity Index-OSI) ως προγνωστικούς δείκτες γέννησης ζώντος νεογνού. (Alson SSE, 2018) Ο OSI υπολογίζεται ως ο αριθμός των ληφθέντων ωαρίων διαιρούμενος από τη συνολική δόση της χορηγούμενης FSH (ανά 1000 IU). (Li HW, 2014) Χρησιμοποιήθηκε μια προοπτική κούρτα μελέτη για 454 ασθενείς κάτω από την ηλικία των 40 ετών και με τακτικό καταμήνιο κύκλο 21-35 ημερών οι οποίες διήλθαν τον πρώτο κύκλο θεραπείας IVF μεταξύ του Σεπτεμβρίου 2010 και του Ιουνίου 2015. Οι συμμετέχουσες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες βασισμένες στα επίπεδα AMH ( $AMH \leq 10$ ,  $AMH 10 < 30$  και  $AMH \geq 30$  pmol/l ). Οποιαδήποτε διαφορά στην κατανομή της AMH μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς γέννηση ζώντος νεογνού αναλύθηκε χρησιμοποιώντας Mann-Whitney τεστ και οι LBR συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων. Επίσης έγινε στατιστική ανάλυση των AMH, AFC και OSI ως προγνωστικών δεικτών γέννησης ζώντος νεογνού. Οι ασθενείς με γέννηση ζώντος νεογνού είχαν υψηλότερη AMH, μέσο εύρος 26 [0-137] pmol/l, συγκρινόμενες με τις ασθενείς χωρίς γέννηση ζώντος νεογνού, AMH 22 [0-154] pmol/l,  $p=0,035$ . Η μέση LBR ήταν 0,36 (0,48) στη συνολική κούρτα, 0,26 (0,44) στην ομάδα  $AMH < 10$ , 0,34 (0,48) στην ομάδα  $AMH 10 < 30$  και 0,41 (0,49) στην AMH ομάδα  $\geq 30$ . Κατ' αυτόν τον τρόπο η LBR αυξήθηκε κατά 8% ανά ομάδα AMH. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη για το AFC ήταν 0,56, για την AMH ήταν 0,57 και για την OSI ήταν 0,63 αντιστοίχως. Εν κατακλείδι η εργασία αυτή συμπεραίνει πως η συγκέντρωση της AMH στον ορό συσχετίζεται με την LBR μετά από IVF. Τα αποτελέσματά της προτείνουν πως και η AMH, και το AFC και η OSI έχουν μια ίση αλλά μέτρια προγνωστική ικανότητα για την LBR.

- Προσπαθώντας να αναζητηθεί η προγνωστική ακρίβεια της AMH για γέννηση ζώντος νεογνού, έγινε μια μελέτη που υλοποιήθηκε σύμφωνα με τα πρωτόκολλα PRISMA και η βιβλιογραφία αναζητήθηκε από τα PubMed, Embase, Medline, Web of Knowledge και το αρχείο Cochrane trial, ενώ αναζητήθηκαν και αδημοσίευτες μελέτες. (Pliodromiti S, 2014) Οι εργασίες που πληρούσαν τα κριτήρια συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και εκείνες με δεδομένα που μπορούσαν να εξαχθούν εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση. Ο έλεγχος ποιότητας έγινε με την QUADAS 2 λίστα. Μια περιληπτική εκτίμηση της diagnostic odds ratio (DOR) παραλήφθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο random effects για δυαδικά δεδομένα. Από ένα σύνολο 361 μελετών, επιλέχθηκαν 47, οι 17 πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας και 13 είχαν εξαγωγή δεδομένα και έτσι συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση. Τρεις από τις 13 μελέτες ανέλυαν μόνο γυναίκες με χαμηλή αναμενόμενη ωοθηκική εφεδρεία και αναλύθηκαν ξεχωριστά από τις υπόλοιπες 10 μελέτες για να μειωθεί η ετερογένεια. Η DOR για γυναίκες με άγνωστη ωοθηκική εφεδρεία (n=5764 γυναίκες) ήταν 2,39. Μετά από προσαρμογή για την ηλικία η DOR άλλαξε λίγο στο 2,48 και η DOR που προσαρμόστηκε στα επίπεδα της AMH ήταν σχεδόν πανομοιότυπη, στο 2,42. Για γυναίκες με αναμενόμενη χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία (n=542 γυναίκες) η DOR ήταν 4,63. Σαν συμπέρασμα από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι η AMH, ανεξαρτήτως ηλικίας, έχει κάποια σχέση με την πρόγνωση γέννησης ζώντος νεογνού μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και μπορεί να είναι χρήσιμη στη συμβουλευτική ζευγαριών πριν διέλθουν θεραπεία υπογονιμότητας. Παρόλα αυτά η προγνωστική της ακρίβεια είναι πτωχή.

## Γ. ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη που έγινε επί περιστατικών γυναικών που κατοικούν στην Κίνα, έγινε προσπάθεια πρόγνωσης της ωοθηκικής ανταπόκρισης σε ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση για IVF χρησιμοποιώντας την AMH. (Zheng H, 2017) Σύμφωνα με την εργασία αυτή ο υπολογισμός της προγνωστικής αξίας της AMH στις Κινέζες γυναίκες που διέρχονται θεραπεία IVF έχει έλλειψη δεδομένων, οπότε και αναλύθηκαν η λήψη ωαρίων, οι ακυρώσεις κύκλων και τα αποτελέσματα των κυήσεων. Συμπεριελήφθησαν όλες οι ασθενείς που ξεκίνησαν τον πρώτο κύκλο IVF με θεραπεία αγωνιστή της gonadotropin-releasing hormone στο κέντρο τους από τον Οκτώβριο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2014, εκτός από τις ασθενείς που διεγνώσθησαν με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Δείγματα ορού συλλέχθηκαν πριν τη θεραπεία IVF για να καθορίσουν τα επίπεδα AMH στον ορό. Ένα σύνολο 4017 κύκλων αναλύθηκε. Το επίπεδο της AMH συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων. Συνολικά, η AMH συσχετίστηκε σημαντικά με το ρίσκο ακύρωσης του κύκλου, την πτωχή ωοθηκική ανταπόκριση (3 ή λιγότερα ληφθέντα ωοκύτταρα) και με την υψηλή ανταπόκριση (>15 ωοκύτταρα). Ένα cutoff της AMH του 0,6 ng/ml είχε ευαισθησία 54% και ειδικότητα 90% για πρόβλεψη ακύρωσης του κύκλου και ένα cutoff των 0,8 ng/ml είχε ευαισθησία 55% και ειδικότητα 94% για πρόγνωση πτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης. Συγκρινόμενη με AMH >2 ng/ml οι ασθενείς με AMH <0,6 ng/ml είχαν 53,6 φορές αυξημένο ρίσκο για ακύρωση (P<0,001) και με AMH <0,8 ng/ml είχαν 17,5 φορές αυξημένη πιθανότητα για πτωχή ωοθηκική ανταπόκριση. Παρά ταύτα, η AMH ήταν λιγότερο προγνωστική για εγκυμοσύνη και γέννηση ζώντος νεογνού. Η συχνότητα κλινικής εγκυμοσύνης, η συχνότητα συνεχιζόμενης κύησης και η LBR ανά λήψη ωαρίου δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές για τα διάφορα επίπεδα AMH. Ακόμα και με AMH ≤0.4 ng/mL το 50% των ασθενών κατόρθωσε εγκυμοσύνη και το 34,8% των ασθενών πέτυχε γέννηση ζώντος νεογνού μετά από εμβρυομεταφορά.

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας προτείνουν πως η AMH είναι ένας αρκετά ισχυρός δείκτης για πρόγνωση ακύρωσης του κύκλου και της λήψης ωαρίων για τις γυναίκες της Κίνας, αλλά είναι ένα σχετικά πτωχό τεστ για πρόγνωση αποτελέσματος κύησης. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα AMH μπορούν να πετύχουν λογικά αποτελέσματα θεραπείας και δεν πρέπει να αποτραπούν από τη χρήση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

- Μια σημαντική εργασία έχει κατατεθεί στη βιβλιογραφία που ασχολείται με την προγνωστική αξία των AMH, AFC και του δείκτη πρόγνωσης ωοθηκικής ανταπόκρισης για τα αποτελέσματα της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. (Ashrafi M, 2017) Η μελέτη αυτή επιτελέστηκε από τον Ιούνιο του 2012 έως τον Ιούνιο του 2014 στο Royal Institute για να συγκρίνει τις προγνωστικές αξίες της AMH, του AFC και του δείκτη πρόγνωσης ωοθηκικής ανταπόκρισης (ovarian response prediction index-ORPI) όσον αφορά τα αποτελέσματα κύκλων IVF/ICSI. Ο ORPI υπολογίζεται ως εξής:  $[AFC \times AMH]/age$ . Πεντακόσιες πενήντα γυναίκες συμπεριελήφθησαν στη μελέτη με αντρικό παράγοντα υπογονιμότητας και με ανεξήγητη υπογονιμότητα ως οι πρώτες υποψήφιες για IVF/ICSI κύκλους. Τα επίπεδα AMH στον ορό μετρήθηκαν με το εμπορικό κυτίο ELISA και το AFC υπολογίστηκε με διακολλικό υπερηχογράφημα τις μέρες 2 και 3 του καταμήνιου κύκλου πριν ξεκινήσει η ωοθηκική διέγερση. Όλες οι γυναίκες διήλθαν IVF/ICSI κύκλου χρησιμοποιώντας το μακρύ πρωτόκολλο με αγωνιστή της gonadotropin-releasing hormone. Οι καμπύλες της ROC ανάλυσης έδειξαν πως και η AMH και το AFC ήταν καλοί προγνωστικοί δείκτες για την ωοθηκική ανταπόκριση με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη  $AUC > 0,75$ , αν και φαίνεται πως το AFC ήταν καλύτερος δείκτης. Ο συνδυασμός αυτών των μεταβλητών είναι απαραίτητος καθώς το ORPI δεν βελτιώνει την προγνωστική αξία. Όλες οι μεταβλητές είχαν πτωχή προγνωστική ικανότητα ( $AUC < 0,60$ ) για κλινική εγκυμοσύνη και LBR. Συμπληρωματικά η λογιστική αναδρομική ανάλυση έδειξε πως η AMH κάτω των 0,4 ng/ml και η ποιότητα των μεταφερόμενων εμβρύων ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για τη συχνότητα της κλινικής εγκυμοσύνης.

## 2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ AMH ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ AMH ΤΥΠΟΥ II-ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ IVF

Μετά από την παράθεση των αντικρουόμενων δεδομένων που έχουμε στη διάθεση μας για το κατά πόσο η AMH επηρεάζει το αποτέλεσμα της θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι ενδιαφέρον να μελετήσουμε το θέμα στα πλαίσια του πολυμορφισμού του μορίου της AMH και εάν αυτό επιφέρει κάποιες εκσεσημασμένες αλλαγές στα στατιστικά αποτελέσματα της LBR. Αρνητική απάντηση φαίνεται να δίνει μια εργασία που ασχολήθηκε με αυτούς ακριβώς τους πολυμορφισμούς και την πιθανή συσχέτισή τους με την ωθηκική εφεδρεία, την ανταπόκριση και τα αποτελέσματα της ωθηκικής διέγερσης. (Cerra C, 2016) Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει οποιαδήποτε αποτελέσματα των γενετικών παραλλαγών στα γονίδια της AMH και του υποδοχέα AMH τύπου 2 στις εκβάσεις τις ωθηκικής ανταπόκρισης και της θεραπείας αλλά και στους σύγχρονους δείκτες ωθηκικής εφεδρείας για ασθενείς που διέρχονται θεραπεία IVF. Μελετήθηκαν 603 γυναίκες που δεν είχαν συγγένεια μεταξύ τους, οι οποίες έφεραν τους γενετικούς υποτύπους AMH c.146G>T , p.(1le49Ser) και AMHR2-482A>G και δέχθηκαν τον πρώτο τους κύκλο με ελεγχόμενη ωθηκική διέγερση για IVF και ICSI με τη χρήση γοναδοτροπινών. Πυελικός υπέρηχος και έλεγχος επίπεδων ορμονών αίματος έγιναν τις ημέρες 2-3 του κύκλου. Επιτελέστηκε αναδρομική ανάλυση για να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ των γενοτύπων και των δεικτών ωθηκικής εφεδρείας (FSH, AMH, AFC), εκτίμηση των πρώιμων εκβάσεων ανταπόκρισης (αριθμός ληφθέντων ωαρίων και δόση γοναδοτροπίνης) όπως επίσης και το αποτέλεσμα της θεραπείας (γέννηση ζώντος νεογνού). Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υποτύπων AMH c.146G>T και AMHR2-482A>G για την ωθηκική ανταπόκριση όσον αφορά τον αριθμό των ωαρίων που ελήφθησαν ( $p=0,08$  και  $p=0,64$  αντίστοιχα), ούτε για τις γεννήσεις ζώντων νεογνών ( $p=0,28$  και  $p=0,52$ ). Συμπερασματικά οι πολυμορφισμοί της AMH και του υποδοχέα της δεν παρέχουν επιπρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες για την ωθηκική εφεδρεία, την ανταπόκριση και τα αποτελέσματα της θεραπείας.

Μετά από την παράθεση των βιβλιογραφικών δεδομένων για την AMH και τους πολυμορφισμούς αυτής επί του ρόλου που μπορεί να διαδραματίσουν για την LBR στο ευρύ πλαίσιο των ασθενών που προσέρχονται σε εξειδικευμένα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, θα προσπαθήσουμε να επικεντρώσουμε τη μελέτη μας πάνω σε ζητήματα που αφορούν εξατομικευμένα την κάθε ασθενή με το δικό της ιατρικό ιστορικό.

### **3. AMH ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ**

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovarian Syndrome-PCOs) είναι η πιο συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και επηρεάζει περίπου το 4-12 τις εκατό. Παρόλο που τα συμπτώματα των επιπρόσθετων ανδρογόνων ποικίλλουν μεταξύ των εθνικοτήτων, το PCOs επηρεάζει εξίσου όλες τις φυλές και εθνότητες. Για τη διάγνωση του συνδρόμου πολλοί χρησιμοποιούν τα κριτήρια του Rotterdam τα οποία υποστηρίζουν πως η ασθενής πρέπει να πληρεί δύο από τα κάτωθι τρία κριτήρια: 1) Ολιγο-ή ανωθυλακιορρηξία, 2) Κλινικά και/ή βιοχημικά σημεία υπερανδρογοναιμίας, 3) Υπερηχογραφικά διαγνωσμένες πολυκυστικές ωοθήκες. (Williams GYNECOLOGY, pages 460 – 461)

Επί του καίριου αυτού ζητήματος που αφορά πάρα πολλές ασθενείς έγινε μια μελέτη που σκοπός της ήταν να ταυτοποιήσει χρήσιμους κλινικούς παράγοντες για την αναγνώριση ασθενών με PCOS που θα μπορούν να ευνοηθούν από θεραπεία με *in vitro maturation* χωρίς να διακινδυνεύουν το αποτέλεσμα της κύησής τους. (Seok HH, 2016) Επιτελέστηκε μια αναδρομική κοόρτα μελέτη σε 186 ασθενείς με PCOS που έλαβαν θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη για IVM θεραπεία μεταξύ του Μαρτίου 2010 και Μαρτίου 2014. Μόνο ο πρώτος κύκλος IVM για κάθε ασθενή συμπεριελήφθη σε αυτή τη μελέτη. Σαν συνέπεια έγινε μια αναδρομική case-control μελέτη για να συγκρίνει τις εκβάσεις των κύησεων μεταξύ IVM και συνήθους IVF κύκλων. Στα ευρήματα συγκαταλέγεται ότι τα επίπεδα της AMH στον ορό και ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων στην IVM ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες πρόγνωσης για γέννηση ζώντος νεογνού.

Επιπλέον οι δύο αυτοί παράγοντες μπορούσαν να διαχωρίσουν τις ασθενείς που πέτυχαν γέννηση ζώντος νεογνού από τις μη έγκυες ασθενείς της IVM μεθόδου χρησιμοποιώντας για cut-off επίπεδα 8,5 ng/ml και πέντε γονιμοποιημένα ωοκύτταρα αντίστοιχα. Οι ασθενείς που είχαν επίπεδα AMH  $\geq 8.5$  ng/mL έδειξαν ότι με IVM είχαν παρόμοια αποτελέσματα κυήσεων με τη συμβατική IVF και δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών. Συμπερασματικά για την εργασία αυτή, τα επίπεδα της AMH στον ορό είναι ένας χρήσιμος παράγοντας για την πρόγνωση της έκβασης της κύησης σε ασθενείς με PCOS πριν την έναρξη IVM κύκλου. Η IVM μπορεί να είναι εναλλακτική επιλογή της συμβατικής IVF για ασθενείς με PCOS εάν οι ασθενείς επιλεχθούν προσεκτικά με βάση συγκεκριμένους παράγοντες, όπως τα επίπεδα AMH στον ορό.

Μια διαφορετική εργασία του 2016 εμβαθύνει στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μελετώντας τους διαφορετικούς φαινοτύπους σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους IVF/ICSI. (Ramezanali F, 2016) Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμήσει τα αποτελέσματα των IVF/ICSI σε διαφορετικούς φαινοτύπους (A,B,C, και D) της PCOS συγκρινόμενα με μια ομάδα ελέγχου και την προγνωστική αξία της AMH στους φαινοτύπους αυτούς για τις κύριες εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Η μελέτη αυτή εκτίμησε 386 γυναίκες με PCOS και 350 ασθενείς με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας. Οι γυναίκες με τους φαινοτύπους A και C είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις AMH από εκείνες με τον φαινότυπο B ( $P < 0,001$ ). Η συχνότητα κλινικής κύησης στον φαινότυπο D ήταν 53,3% και υψηλότερη από τις άλλες ομάδες (32,5%, 26,4% και 36,8% αντίστοιχα για τους φαινοτύπους A, B και C) αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό. Μια πολυπαραγοντική αναδρομική ανάλυση, μετά από προσαρμογή στην ηλικία της γυναίκας και το BMI της, αποκάλυψε πως οι φαινότυποι A και B συσχετίζονταν με μειωμένη συχνότητα κλινικής κύησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, πιθανολογώντας πως διαδραματίζει σε αυτές τις ασθενείς κάποιο ρόλο ο συνδυασμός της υπερανδρογοναιμίας και της ανωοθυλακιορρηξίας. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν πως η συγκέντρωση της AMH συσχετίζεται με τη μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών αλλά δεν είναι προγνωστική για τη συχνότητα κλινικής κύησης και για την LBR.



#### 4. AMH ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ

Συνεχίζοντας τη διερεύνηση της AMH στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σε εξειδικευμένες περιπτώσεις ασθενών, μετά από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα ασχοληθούμε με τις περιπτώσεις γυναικών που διαθέτουν μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία. Θα αναφερθούμε στις κάτωθι εργασίες:

- Πρωταρχικά θα αναφερθούμε σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη που συσχετίζει τη μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία με τις καθ'έξιν αποβολές σε γυναίκες που προσπαθούν για αυτόματη σύλληψη από όπου θα αντλήσουμε ενδιαφέροντα συμπεράσματα. (Murugarran G, 2019) Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να καθορίσει εάν τα επίπεδα της AMH είναι προγνωστικά του LBR σε ασθενείς με καθ'έξιν αποβολές που επιδιώκουν διαχείριση επίτευξης εγκυμοσύνης, καθώς ο έλεγχος της ωοθηκικής εφεδρείας δεν συνηθίζεται να επιτελείται στην εκτίμηση του φαινομένου των καθ'έξιν αποβολών. Σε αυτή την αναδρομική κούρτα μελέτη ως μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία ορίστηκε η AMH <1,0 ng/ml. Ο όρος καθ'έξιν αποβολές χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχουν 3 ή περισσότερες συνεχόμενες αυτόματες εκτρώσεις χωρίς να έχει μεσολαβήσει τοκετός. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 301) Οι ασθενείς προσπάθησαν να συλλάβουν με φυσικό τρόπο για 12 μήνες ή μέχρι να πετύχουν γέννηση ζώντος νεογνού, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο, και συμπεριελήφθησαν όλες οι γυναίκες που είχαν πρόθεση να συλλάβουν ανεξαρτήτως τελικού αποτελέσματος. Από το 2009 ως το 2017 ελέγχθηκαν 155 γυναίκες με ιστορικό καθ'έξιν αποβολών. Στη μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση η AMH <1 ng/ml συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού και με αυξημένη ηλικία ασθενούς. Η LBR δεν συσχετίστηκε σημαντικά με το BMI, τρεις ή περισσότερες προηγούμενες απώλειες κύησης αλλά ούτε και με προηγούμενη γέννηση ζώντος νεογνού. Η AMH <1 ng/ml αναδείχθηκε ως ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της γέννησης ζώντος νεογνού από την ηλικία της γυναίκας χρησιμοποιώντας ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο όπου προσαρμόστηκε η ηλικία, η AMH και ο χρόνος της σύλληψης.

Εν κατακλείδι η AMH <1 ng/ml συνδυάστηκε με μειωμένη πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού μεταξύ των ασθενών με καθ'έξιν αποβολές και μπορεί να είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης από την ηλικία σε αυτόν τον πληθυσμό.

- Μπαίνοντας στο πεδίο της IVF, έγινε προσπάθεια να συσχετιστεί η AMH με τις εκβάσεις της IVF σε νεαρής ηλικίας ασθενείς με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία. (Pereira N, 2016) Επιτελέστηκε αναδρομική μελέτη ασθενών <35 ετών που δέχθηκαν θεραπεία IVF οι οποίες είχαν τουλάχιστον δυο έμβρυα 8 κυττάρων και τριών ημερών τα οποία μεταφέρθηκαν με βαθμονόμηση 1, 1,5 και 2. Οι ασθενείς υποκατηγοριοποιήθηκαν εκ των προτέρων σύμφωνα με τα επίπεδα AMH στον ορό: <1 ή >1 ng/ml και <0,5 ή >0,5 ng/ml. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 1005 ασθενείς. Οι ασθενείς στην ομάδα >1 ng/ml χρειάστηκαν λιγότερες γοναδοτροπίνες συγκριτικά με τις ομάδες <1 ng/ml και <0,5 ng/ml. Επίσης ελήφθησαν περισσότερα ωοκύτταρα από την ίδια ομάδα συγκριτικά με τις άλλες δύο (p<0,001). Ενώ όμως υπάρχουν αυτές οι διαφορές, οι συνολικές συχνότητες κλινικών κύσεων, αυτομάτων εκβολών και γεννήσεων ζώντων νεογνών ήταν συγκρίσιμες μεταξύ όλων των ομάδων. Στις ασθενείς λοιπόν που έχουν μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία οι οποίες έχουν καλής ποιότητας έμβρυα, η AMH δεν συσχετίζεται με την κλινική κύηση, την αυτόματη εκβολή ή την LBR.
- Διαφορετικά όμως αποτελέσματα για την AMH κατά την πρώτη IVF / ICSI παρουσιάζονται στην επόμενη εργασία. (Cohen J, 2017) Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή δεν υπάρχει συναινετικός ορισμός της μειωμένης ωοθηκικής εφεδρείας και η καλύτερη θεραπευτική στρατηγική δεν έχει καταδειχθεί. Στην αναδρομική τους μελέτη εκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα του πρώτου κύκλου IVF/ICSI σε νέες γυναίκες με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία. Γυναίκες με σαλπινγικό παράγοντα, ενδομητρίωση ή προηγούμενο κύκλο διέγερσης αποκλείστηκαν. Η μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία ορίστηκε σε γυναίκες ≤ 38 ετών με AMH ≤ 1,1 ng/ml ή AFC ≤ 7. Σε έναν αριθμό 59 IVF/ICSI κύκλων (40% IVF/60% ICSI) το ποσοστό κύησης ήταν 17% (10/59) και η συχνότητα γέννησης ζώντος νεογνού (LBR) ήταν 8,5% (5/59). Το ποσοστό εκβολών ήταν 50%.

Έγινε σύγκριση στα βασικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της IVF σε έγκυες και μη έγκυες γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σύμφωνα με την ηλικία, το AFC, την AMH, το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε και τον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων των ασθενών. Επιπλέον παρατηρήθηκε το αξιοσημείωτο πως η ομάδα των εγκύων είχε λάβει υψηλότερη αρχική δόση γοναδοτροπίνης ( $397,5 \pm 87$  IU vs.  $314,8 \pm 103$  IU;  $P=0,02$ ) αλλά και μια τάση για υψηλότερη συνολικά προσλαμβανόμενη δόση ( $4720 \pm 1349$  IU vs.  $3871 \pm 1367$  IU;  $P=0,07$ ). Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει πως οι γυναίκες με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία έχουν χαμηλή LBR μετά τον πρώτο IVF/ICSI κύκλο και πως υψηλότερη αρχική δόση γοναδοτροπίνης μπορεί να συσχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα.

- Με αυτή την τελευταία εργασία φαίνεται πως συμφωνεί άλλη μια μελέτη η οποία προσπάθησε να εστιάσει σε γυναίκες που έχουν εξαιρετικά χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία. (Reijnders IF, 2016) Σκοπός της ήταν να καθορισθεί η σχέση της AMH με την LBR μετά από IVF/ICSI σε γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία. Επιτελέστηκε μια αναδρομική κοόρτα μελέτη σε κλινική γονιμότητας της Δανίας. Μεταξύ του Ιανουαρίου 2009 και του Μαρτίου 2012 μετρήθηκαν τα επίπεδα AMH σε υπογόνιμες γυναίκες όταν ήταν  $\geq 36$  ετών ή όταν έδειχναν κλινικά σημεία μειωμένης ωοθηκικής εφεδρείας πριν αυτές διέλθουν θεραπείας με IVF ή ICSI. Συνολικά συμπεριελήφθησαν και εκτιμήθηκαν 156 γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία για την αθροιστική LBR. Για κάθε ασθενή αναλύθηκε μόνο ένας κύκλος, είτε αυτός στον οποίο επετεύχθη εγκυμοσύνη είτε ο πρώτος κύκλος θεραπείας αν δεν επετεύχθη εγκυμοσύνη. Η σχέση μεταξύ της AMH και της συχνότητας γεννήσεων ζώντων νεογνών εκτιμήθηκε με πολυπαραγοντική λογιστική αναδρομική ανάλυση που οδήγησε σε σχηματισμό μιας καμπύλης ROC. Επί του συνόλου των 156 γυναικών οι 33 (21,2%) είχαν γέννηση ζώντος νεογνού. Το LBR ήταν σημαντικά λιγότερο σε γυναίκες με  $AMH \leq 0,1$  ng/ml (4/37 γυναίκες, 10,8%) ή  $AMH >0,1-0,4$ ng/ml (7/42 γυναίκες, 16,7%) συγκριτικά με τις ασθενείς όπου η  $AMH >0,4-1,05$  ng/ml (22/77 γυναίκες, 28,6%),  $p < 0,001$ . Παρατηρήθηκε λοιπόν πως τα επίπεδα της AMH συσχετίζονται με το LBR μετά από IVF/ICSI σε γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία.

Η LBR σε ασθενείς με AMH >0,4 ng/ml ήταν σημαντικά υψηλότερη από τις ασθενείς με AMH ≤ 0,4 ng/ml. Η AMH, όπως καταλήγουν οι ερευνητές, μπορεί να χρησιμεύσει ως εργαλείο στη συμβουλευτική προ της θεραπείας για τις πιθανότητες γέννησης ζώντος νεογνού σε γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή ωοθηκική εφεδρεία.

## **5. Η ΕΡΕΥΝΑ ΕΠΙ ΤΗΣ AMH ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ BOLOGNA ΚΑΙ POSEIDON**

Είναι ευρέως γνωστό ότι η πτωχή ωοθηκική εφεδρεία, για την οποία αναφέραμε ήδη κάποια βασικά δεδομένα, είναι αιτία υπογονιμότητας, πτωχής ανταπόκρισης στη διέγερση με γοναδοτροπίνες και πτωχού ποσοστού επιτυχίας μετά από κύκλο IVF. Πριν από μερικά χρόνια (2011) αναπτύχθηκε μια συναίνεση στην επιστημονική κοινότητα για τα ακριβή κριτήρια που μπορούν να οδηγήσουν σε σωστή ταυτοποίηση των πτωχών ανταποκριτριών, τα γνωστά σε όλους κριτήρια Bologna. Σύμφωνα λοιπόν με την European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) η ανταπόκριση της γυναίκας μπορεί να περιγραφεί ως πτωχή όταν συντρέχουν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: 1) Προχωρημένη ηλικία της ασθενούς, 2) Προγενέστερη πτωχή ωοθηκική ανταπόκριση, 3) ένα μη φυσιολογικό τεστ ωοθηκικής εφεδρείας ή στην απουσία των άνωθεν κριτηρίων, δύο προηγούμενα περιστατικά πτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης που ακολούθησαν μέγιστη διέγερση. (Grisendi V, 2019).

Πάνω σε αυτά τα δεδομένα δημοσιεύθηκε μια επιπρόσθετη εργασία με τη φιλοδοξία να επικυρώσει τις συχνότητες γεννήσεων ζώντων νεογνών για πτωχές ανταποκρίτριες. (La Marca A, 2015) Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να συγκρίνει τα βασικά χαρακτηριστικά και την πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού στις διαφορετικές κατηγορίες πτωχών ανταποκριτριών που αναγνωρίζονται από τους συνδυασμούς των κριτηρίων Bologna και να εδραιώσει κατά πόσο αυτές οι ομάδες αποτελούν ομοιογενή πληθυσμό.

Για την επίτευξη του στόχου αυτού αναλύθηκαν τα κλινικά δεδομένα και οι εργαστηριακές πληροφορίες των IVF κύκλων που έλαβαν χώρα στο Πανεπιστήμιο της Modena μεταξύ των ετών 2007 και 2011. Τα κριτήρια ένταξης/απόρριψης για τη μελέτη πληρούσαν 830 γυναίκες και οι 210 διέθεταν τα χαρακτηριστικά που τα κριτήρια Bologna ορίζουν για την πτωχή ωθηκική ανταπόκριση. Πέντε κατηγορίες πτωχών ανταποκριτριών αναγνωρίστηκαν από τους διαφορετικούς συνδυασμούς των κριτηρίων Bologna. Στις πέντε αυτές ομάδες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές για την ηλικία της γυναίκας, το AFC, την AMH, τη συχνότητα ακύρωσης κύκλου και των αριθμό των ληφθέντων ωαρίων. Η LBR κυμάνθηκε μεταξύ του 5,5 και του 7,4% και δεν ήταν στατιστικά διαφορετική στις πέντε διαφορετικές κατηγορίες των γυναικών που ορίστηκαν ως πτωχές ανταποκρίτριες σύμφωνα με τα κριτήρια Bologna. Η μελέτη καταδεικνύει πως σε όλες τις κατηγορίες των γυναικών που αντιπροσωπεύονται από τα κριτήρια Bologna τα αποτελέσματα της IVF ήταν παρόμοια. Η πληροφορία αυτή επιβεβαιώνει την πτωχή πρόγνωση που ενιαία έχουν οι γυναίκες οι οποίες εντάσσονται στα κριτήρια Bologna και καταδεικνύει πως οι διάφορες υποομάδες αποτελούν στην ουσία έναν ομοιογενή πληθυσμό με παρόμοιες προκλινικές και κλινικές εκβάσεις.

Πιο πρόσφατα η ομάδα Poseidon έχει προτείνει μια νέα κατηγοριοποίηση των ασθενών με χαμηλή πρόγνωση, με τον απώτερο σκοπό επίσης να προσφέρει κλινικές ενδείξεις για τη διαχείριση των ασθενών αυτών. Η παρουσίαση αυτή ασχολείται με τους δείκτες ωθηκικής εφεδρείας για την αναγνώριση των πτωχών ανταποκριτριών στο πλαίσιο της Κατηγοριοποίησης Poseidon. (Grisendi V, 2019) Διενεργήθηκε βιβλιογραφική έρευνα για μελέτες που ανίχνευαν την ικανότητα των AMH και AFC να προβλέπουν πτωχή ωθηκική ανταπόκριση σε IVF κύκλους, δευτερευόντως αναλύθηκαν έρευνες σχετικά με τα κριτήρια Bologna και την προγνωστική τους αξία οπότε και η σχετική βιβλιογραφία αναφέρθηκε στην κατηγοριοποίηση Poseidon. Η AMH και το AFC έχουν δείξει πως παρέχουν άμεση και ακριβή μέτρηση της ωθηκικής εφεδρείας. Αυτοί οι δείκτες έχουν αποδείξει παρόμοια προγνωστική ισχύ για την ωθηκική ανταπόκριση και τον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων στους IVF κύκλους. Το μη φυσιολογικό τεστ ωθηκικής εφεδρείας είναι πολύ σημαντικό και για τα κριτήρια Bologna και για την κατηγοριοποίηση Poseidon.

Υπάρχουν μια πληθώρα ερευνών όπου όλες συμφωνούν πως οι γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια Bologna έχουν πτωχή έκβαση στην IVF και χαμηλή συχνότητα κυήσεων. Η κατηγοριοποίηση Poseidon επειδή είναι πιο πρόσφατη δημοσίευση δεν έχει δοκιμασθεί αρκετά ακόμα και μένει να εκτιμηθεί από μελλοντικές προοπτικές κλινικές δοκιμές. Η πρόγνωση της πτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς Ιατρούς να επιλέξουν πρωτόκολλο διέγερσης με σκοπό να κερδίσουν τη συμμόρφωση της ασθενούς και τη μείωση του κόστους και πολλές προσπάθειες καταβάλλονται από τους ερευνητές, τόσο με τον σχηματισμό των κριτηρίων Bologna όσο και με την κατηγοριοποίηση Poseidon, στις οποίες οι δείκτες ωοθηκικής εφεδρείας AMH και AFC διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.

Ορισμοί των κατηγοριών Poseidon:

Ομάδα 1: Ασθενείς < 35 ετών με επαρκείς παραμέτρους ωοθηκικής εφεδρείας προ της διέγερσης ( $AFC \geq 5$ ,  $AMH \geq 1,2$  ng/ml) και με μια μη αναμενόμενη πτωχή ή κάτω του επιθυμητού ωοθηκική ανταπόκριση.

Ομάδα 2: Ασθενείς  $\geq 35$  ετών με επαρκείς παραμέτρους ωοθηκικής εφεδρείας προ της διέγερσης ( $AFC \geq 5$ ,  $AMH \geq 1,2$  ng/ml) και με μια μη αναμενόμενη πτωχή ή κάτω του επιθυμητού ωοθηκική ανταπόκριση.

Ομάδα 3: Ασθενείς < 35 ετών με πτωχές παραμέτρους ωοθηκικής εφεδρείας προ της διέγερσης ( $AFC < 5$ ,  $AMH < 1,2$  ng/ml).

Ομάδα 4: Ασθενείς  $\geq 35$  με πτωχές παραμέτρους ωοθηκικής εφεδρείας προ της διέγερσης ( $AFC < 5$ ,  $AMH < 1,2$  ng/ml).

## 6. Η ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ IVF

Όπως έχει ήδη σημειωθεί πολλάκις στην ανωτέρω βιβλιογραφία η ηλικία της γυναίκας φαίνεται πως έχει άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα της ΑΜΗ στον ορό και σε αυτό το σημείο της εργασίας θα εμβαθύνουμε περισσότερο στη δυναμική αυτής της σχέσης και πως επηρεάζει τα αποτελέσματα των θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

- Προσπαθώντας να ανιχνεύσουμε κατά πόσο η ΑΜΗ είναι, ανεξαρτήτως ηλικίας, προγνωστικός δείκτης γέννησης ζώντος νεογνού στην IVF, έγινε μια εργασία σκοπός της οποίας ήταν να καθιερωθεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ΑΜΗ και του LBR αναλογιζόμενοι τις επιπτώσεις της ηλικίας της γυναίκας στην προσπάθεια πρόβλεψης του LBR. (Goswami M, 2017) Προς αυτόν τον σκοπό έγινε αναδρομική μελέτη 200 IVF κύκλων. Συγκρίθηκαν τα δεδομένα τεσσάρων ηλικιακών ομάδων με ή χωρίς γέννηση ζώντος νεογνού που αφορούσαν την ηλικία της γυναίκας, το επίπεδο της ΑΜΗ, τη μέθοδο IVF/ICSI, τους παράγοντες υπογονιμότητας, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, το μέσο επίπεδο ΑΜΗ και η LBR. Οι ηλικιακές αυτές ομάδες ήταν 1: 23-29 ετών, 2: 30-34 ετών, 3: 35-39 ετών και 4: 40-45 ετών. Στα συμπεράσματα της στατιστικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι στις δύο μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες το μέσο επίπεδο ΑΜΗ στις γυναίκες με γέννηση ζώντος νεογνού ήταν υψηλότερο από αυτό στις γυναίκες χωρίς γέννηση ζώντος νεογνού. Η πιθανότητα για να υπάρξει γέννηση ζώντος νεογνού ήταν σημαντικά υψηλότερη στις τρεις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες και όταν η ΑΜΗ ήταν  $> 20$  pmol/l. Η ΑΜΗ δεν βρέθηκε να είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την έκβαση της IVF στις νεαρότερες γυναίκες αλλά ήταν σχετικός παράγοντας σε εκείνες άνω των 35 ετών. Οι πιο ηλικιωμένες γυναίκες με σημαντικά υψηλότερη ΑΜΗ είχαν σαφώς καλύτερη LBR από τις συνομήλικές τους με χαμηλά επίπεδα ΑΜΗ.

Υπό αυτό το πρίσμα η AMH φαίνεται πως διαδραματίζει ρόλο στη συμβουλευτική γυναικών όταν προβλέπουμε τη γέννηση ζώντος νεογνού από την IVF παρόλο που η ηλικία της γυναίκας κατέχει κυρίαρχη θέση στον καθορισμό της επιτυχίας από θεραπεία με IVF.

- Τι συμβαίνει όμως όταν υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων AMH στον ορό, και ποιες είναι οι εκβάσεις της IVF για τις ασθενείς αυτές; Απάντηση προσπάθησε να δώσει η κάτωθι μελέτη, πρόθεση της οποίας ήταν να καθορισθούν τα αποτελέσματα της ηλικίας και των επιπέδων AMH στον ορό ως προς τις εκβάσεις της IVF, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις νεαρών γυναικών με χαμηλά επίπεδα AMH ορού και στις πιο ηλικιωμένες γυναίκες με υψηλά επίπεδα AMH. (Zhang B, 2019) Επιτελέστηκε μια κοόρτα μελέτη στην οποία 9431 γυναίκες ηλικίας από 20 έως 51 ετών διήλθαν τον πρώτο τους κύκλο IVF. Στις παραμέτρους ωοθηκικής ανταπόκρισης ανήκαν ο αριθμός των ληφθέντων ωαρίων, ο αριθμός των 2PN ζυγωτών και η συχνότητα των εμβρύων καλής ποιότητας. Ως εκβάσεις εγκυμοσύνης χρησιμοποιήθηκαν η συχνότητα κλινικής κύησης (clinical pregnancy rate-CPR), η LBR, η συχνότητα αποβολών (miscarriage rate-MR) και η αθροιστική CPR και LBR (CCPR και CLBR). Μεταξύ των γυναικών κάτω των 35 ετών, η ωοθηκική ανταπόκριση CPR, CCPR, LBR, CLBR, ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα με χαμηλή AMH από τις ομάδες με μέτρια και υψηλή AMH. Στις γυναίκες άνω των 35 ετών, η ωοθηκική ανταπόκριση CPR, CCPR και CLBR ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ομάδες με μέτρια και χαμηλή AMH. Η LBR στην ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλή AMH ήταν σαφώς υψηλότερη από εκείνη της εξίσου μεγάλης ηλικίας με χαμηλή AMH, αλλά δεν υπήρχε διαφορά με την ομάδα μεγάλης ηλικίας και μέσης AMH. Όταν υπήρξε ασυμφωνία μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων AMH, η ομάδα νεαρής ηλικίας με χαμηλή AMH κατέδειξε πτωχότερη ωοθηκική ανταπόκριση αλλά καλύτερη CPR και LBR από την ομάδα μεγαλύτερων ηλικιακά γυναικών με υψηλή AMH. Παρόλα αυτά οι CCPR και CLBR μεταξύ αυτών των δύο ομάδων ήταν συγκρίσιμες. Η CLBR μεταξύ των δύο “ασύμφωνων” ομάδων αυξανόταν μέχρι την τρίτη εμβρυομεταφορά και από εκείνο το σημείο και μετά καταλήγει σε στατιστικό plateau.



Συμπερασματικά, ακόμα και με σχετικά χαμηλά επίπεδα AMH, οι νέες γυναίκες είχαν και πάλι καλύτερες εκβάσεις κύσεων κατόπιν θεραπείας με IVF από τις περισσότερο ηλικιωμένες γυναίκες. Ωστόσο, όταν τα επίπεδα AMH αυξάνονται βελτιώνονται οι αθροιστικές εκβάσεις στη μεγαλύτερη ηλικιακά ομάδα σε ένα συγκρίσιμο βαθμό μέσω αξιοσημείωτης και ανώτερης ωοθηκικής ανταπόκρισης.

- Η επόμενη εργασία θέτει το θέμα της ηλικίας της ασθενούς στα πλαίσια των κριτηρίων Bologna. (Gleicher N, 2015) Σκοπός της μελέτης ήταν να καθορισθούν οι LBR σε διάφορες ηλικίες στις πολύ πτωχής πρόγνωσης γυναίκες, οι οποίες ορίζονται ως πτωχές ανταποκρίτριες σύμφωνα με τα κριτήρια Bologna. Ακολουθήθηκε μια αναδρομική κοόρτα μελέτη και μεταξύ 483 ασθενών οι οποίες είχαν πτωχή ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια Bologna (τρία ή λιγότερα ωοκύτταρα, >40 ετών και/ή AMH <1,1 ng/ml με το λιγότερο 2/3 κριτήρια σε εφαρμογή), έγιναν για αυτή τη μελέτη αποδεκτές 278 ασθενείς (381 φρέσκου κύκλου IVF) επειδή είχαν τουλάχιστον ένα έμβρυο την τρίτη ημέρα για μεταφορά. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ηλικίες των ασθενών δεν διέφεραν μεταξύ των κύκλων μη εκλεκτικής μεταφοράς ενός, δύο ή τριών εμβρύων. Οι ασθενείς με μη εκλεκτική μονήρη εμβρυομεταφορά παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερη AMH και υψηλότερα επίπεδα FSH και χρειάστηκαν υψηλότερη δόση γοναδοτροπίνης από τις ασθενείς όπου μεταφέρθηκαν δύο και τρία έμβρυα. Η LBR μειώνεται ανάλογα με την ηλικία. Για γυναίκες άνω των 42 ετών χρειάζονται τρία ή περισσότερα έμβρυα για να επιτευχθεί λογική LBR και δύο ή περισσότερα για να αποφευχθεί η ματαιοπονία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASRM. Εν κατακλείδι, φαίνεται πως οι πολύ πτωχής πρόγνωσης ασθενείς μπορούν να επιτύχουν αποδεκτή συχνότητα κύησης τουλάχιστον μέχρι τα μέσα της τέταρτης δεκαετίας της ζωής τους εάν καταφύγουν σε εμβρυομεταφορά. Για τις ηλικίες άνω των 42 ετών συστήνεται μεταφορά τουλάχιστον δύο, και κατά προτίμηση τριών εμβρύων.

- Σκοπός της εργασίας που θα παρατεθεί σε αυτό το σημείο θα είναι να συγκριθούν τα αποτελέσματα των θεραπειών IVF/ICSI σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας (>40 ετών) χρησιμοποιώντας πρωτόκολλα ωθηκικής διέγερσης προσαρμοσμένα στην AMH σε σύγκριση με τα συμβατικά πρωτόκολλα που βασίζονται στο AFC. (Liao CC, 2016) Έγινε αναδρομική μελέτη 210 γυναικών που ακολούθησαν IVF/ICSI κύκλους. Οι 116 γυναίκες ακολούθησαν πρωτόκολλα προσαρμοσμένα στα επίπεδα AMH του ορού τους, ενώ 94 γυναίκες έλαβαν θεραπεία χρησιμοποιώντας συμβατικά πρωτόκολλα διέγερσης βασισμένα στο AFC ως δείκτη ωθηκικής εφεδρείας. Οι ακόλουθες παράμετροι ήταν σημαντικά υψηλότερες στην προσαρμοσμένη στην AMH ομάδα σε σχέση με τη συμβατική ομάδα: οι αρχικές δόσεις της rFSH που χρησιμοποιήθηκε για διέγερση, η pick-up συχνότητα των ωαρίων, τα επίπεδα οιστραδιόλης (E2) στον ορό την ημέρα χορήγησης της hCG, ο αριθμός των ληφθέντων ωαρίων, ο αριθμός των εμβρύων ανά περιστατικό, η συχνότητα κλινικής κύησης, η συχνότητα εμφύτευσης και η συχνότητα γέννησης ζώντος νεογνού ανά κύκλο. Συμπερασματικά, εξατομικευμένα πρωτόκολλα ελεγχόμενης ωθηκικής διέγερσης σχεδιασμένα στα επίπεδα της AMH της ασθενούς μπορούν να βελτιώσουν τη συχνότητα κύησης, εμφύτευσης και γέννησης ζώντος νεογνού σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας που διέρχονται κύκλο IVF/ICSI συγκριτικά με εκείνες που λαμβάνουν συμβατικά πρωτόκολλα διέγερσης.
- Παραμένοντας στην ηλικιακή ομάδα γυναικών άνω των 40 ετών παραθέτουμε εδώ ένα πολύ ενδιαφέρον άρθρο που ασχολείται με το θέμα της AMH και του AFC και με την συγκριτική προγνωστική τους αξία για γέννηση ζώντος νεογνού κατά την IVF. (Lee Y, 2018) Η ερευνητική αυτή ομάδα έκανε μια αναδρομική ανάλυση 219 ασθενών άνω των 40 ετών οι οποίες διήλθαν τον πρώτο τους κύκλο IVF με πρωτόκολλο ανταγωνιστή GnRH από τον Ιανουάριο του 2013 ως τον Σεπτέμβριο του 2014. Το AFC και η AMH ορού είχαν μετρηθεί πριν τη θεραπεία με IVF. Οι κύριες εκβάσεις που μελετήθηκαν ήταν η συχνότητα κλινικής κύησης και η γέννηση ζώντος νεογνού. Οι 36 από τις 219 ασθενείς πέτυχαν κλινική κύηση (16,4%) και οι 27 από τις 219 ασθενείς έφτασαν σε τοκετό (12,3%).

Η ανάλυση της καμπύλης ROC για την πρόβλεψη κλινικής κύησης έδειξε πως και η ηλικία και το AFC είχαν εξίσου υψηλότερη ακρίβεια ανά περιοχή κάτω από την καμπύλη σε σχέση με την AMH ορού. Η βέλτιστη αξία cut-off για την ηλικία ήταν  $\leq 41$  και του AFC ήταν  $>3$  για να προβλεφθεί κλινική εγκυμοσύνη. Για την πρόβλεψη του LBR, το AFC είχε υψηλότερη ακρίβεια, ακολουθούμενο από την ηλικία και τον αριθμό των συνολικών ληφθέντων ωαρίων. Η βέλτιστη αξία cut-off για την ηλικία ήταν  $\leq 41$ , για το AFC ήταν  $>3$  και ο αριθμός των συνολικά ληφθέντων ωαρίων ήταν  $>6$ . Η πολυπαραγοντική αναδρομική ανάλυση έδειξε πως η ηλικία και η AMH συσχετίζονταν σημαντικά με την κλινική κύηση, ενώ η ηλικία και το AFC είχαν σαφή συσχέτιση με τη γέννηση ζώντος νεογνού. Για τις ασθενείς λοιπόν άνω των 40, τα AFC και AMH αναδείχθηκαν ως καλοί βιοδείκτες για την πρόγνωση κλινικής εγκυμοσύνης και γέννηση ζώντος νεογνού. Η AMH ενώ είχε θετική συσχέτιση με την κλινική εγκυμοσύνη αλλά καμία με την LBR, η προγνωστική αξία του συνδυασμού AFC και AMH ήταν παρόμοια και για τις δύο παραμέτρους. Για να επιτευχθεί γέννηση ζώντος νεογνού φάνηκαν πως είναι σημαντικά η ηλικία  $\leq 41$ , το AFC  $>3$  και ο συνολικός αριθμός ωαρίων  $>6$ .

- Ολοκληρώνοντας τη σχολαστική ενασχόληση μας με το θέμα της ηλικίας της ασθενούς και το συνδυασμό της με την AMH για την έκβαση της IVF κρίνεται σκόπιμη η αναφορά σε μια εργασία που αναφέρεται στην επίδραση της ηλικίας, του δείκτη σωματικής μάζας, της αναλογίας μέσης-γοφού και των επιπέδων AMH στη συχνότητα κλινικών κυήσεων κατά την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. (Amsiejiene A, 2017) Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε και ανέλυσε δεδομένα από 1134 κύκλους IVF/ICSI από το 2013 ως το 2015. Η συχνότητα κλινικής εγκυμοσύνης εκτιμήθηκε ως 39,9% με όρους ηλικίας, BMI, αναλογίας μέσης-γοφού και επιπέδων AMH. Η LBR ήταν 25,5%. Οι γυναίκες που συνέλαβαν ήταν στατιστικά σημαντικά νεότερες και είχαν χαμηλότερο BMI, ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων εγκύων γυναικών για την αναλογία μέσης-γοφού και για τα επίπεδα AMH. Η εργασία καταλήγει πως τα χαμηλά επίπεδα AMH δεν επηρεάζουν τη συχνότητα κυήσεως σε νεαρότερες γυναίκες ( $<36$  ετών).

## 7. ΟΙ ΤΙΜΕΣ FSH ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΗ ΚΑΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Εν συνεχεία της ενασχόλησής μας με βασικές παραμέτρους που καθιστούν πολυπαραγοντική την πρόβλεψη έκβασης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δε θα μπορούσαμε να μην αναφερθούμε στην FSH. Έχοντας εντυπώσει στις βασικές πληροφορίες για την FSH από το γενικό μέρος της εργασίας μας μπορούμε να υπεισέλθουμε στις βιβλιογραφικές αναφορές που έχουν να κάνουν άμεσα με το αντικείμενο αυτής της μελέτης.

- Συχνά στην κλινική πράξη παρουσιάζονται περιστατικά με ασύμφωνη ΑΜΗ και FSH οπότε και θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας την κάτωθι εργασία η προσπαθεί να απαντήσει στο ποιός από τους δύο είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης για γέννηση ζώντος νεογνού. (Wang S, 2018) Η μελέτη αυτή προσπάθησε να ξεκαθαρίσει τους ρόλους της ΑΜΗ και της FSH στην πρόγνωση γέννησης ζώντος νεογνού, ειδικά σε ασθενείς με ασύμφωνες ΑΜΗ και FSH. Εκτιμήθηκε ένας μεγάλος όγκος δεδομένων από 13964 κύκλους με στοιχεία για την ΑΜΗ, την FSH, την ηλικία, το ΒΜΙ και τα αποτελέσματα των γεννήσεων. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες : Η ομάδα καλής πρόγνωσης ( $AMH \geq 1 \text{ ng/ml}, FSH < 10 \text{ mIU/ml}$ ), η ομάδα κακής πρόγνωσης ( $AMH < 1 \text{ ng/ml}, FSH \geq 10 \text{ mIU/ml}$ ), η ομάδα με καθησυχαστική ΑΜΗ ( $AMH \geq 1 \text{ ng/ml}, FSH \geq 10 \text{ mIU/ml}$ ) και η ομάδα με καθησυχαστική FSH ( $AMH < 1 \text{ ng/ml}, FSH < 10 \text{ mIU/ml}$ ). Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ΑΜΗ, της FSH και η επίδρασή τους στην LBR αναμεταξύ αυτών των τεσσάρων ομάδων εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό μοντέλο GAMM. Η ανάλυση αποκάλυψε μια μη γραμμική σχέση των ΑΜΗ και FSH με την LBR σε όλο το ηλικιακό φάσμα. Μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, η ομάδα καλής πρόγνωσης είχε την υψηλότερη LBR ενώ η ομάδα κακής πρόγνωσης είχε τη χαμηλότερη LBR (29,3% έναντι 13,1%). Στις ασύμφωνες ομάδες, η LBR της ομάδας με καθησυχαστική ΑΜΗ ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή της ομάδας με καθησυχαστική FSH (22,8% έναντι 15,6%).

Ενώ λοιπόν και η FSH και η AMH χρησιμοποιούνται ευρέως για να εκτιμηθεί η ωοθηκική εφεδρεία σε γυναίκες που διέρχονται εκτίμηση υπογονιμότητας, η AMH εμφανίζεται ανώτερη της FSH σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Αυτό είναι ιδιαίτερος σημαντικό για ασθενείς με ασύμφωνες AMH και FSH όπου η καθυστερημένη AMH είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την επιτυχία του κύκλου.

- Σε παρόμοιο ερευνητικό αντικείμενο στηρίχθηκε και η ακόλουθη εργασία. (Ligon S, 2019) Στόχος της πονήματος αυτού ήταν να εκτιμήσει ποιός παράγοντας, AMH ή FSH, ήταν ανώτερος αναφορικά με την πρόβλεψη γέννησης ζώντος νεογνού μετά από θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όταν τα αποτελέσματα ήταν ασύμφωνα, χρησιμοποιώντας δεδομένα από την Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System Database. Επιτελέστηκε μια αναδρομική κοόρτα μελέτη που συμπεριέλαβε 44696 κύκλους φρέσκων εμβρυομεταφορών χρησιμοποιώντας αυτόλογα ωάρια. Το κύριο στατιστικό ζητούμενο ήταν η γέννηση ζώντος νεογνού ( $\geq 22$  w κύηση και  $\geq 300$  gr βάρους γέννησης). Η LBR ανά κύκλο βρέθηκε χαμηλότερη σε ασθενείς με χαμηλή AMH και φυσιολογική FSH από τις ασθενείς με φυσιολογική AMH και υψηλή FSH (26% έναντι 39%). Στη συνέχεια η πολυπαραγοντική ανάλυση επί των ασθενών με φυσιολογική FSH και χαμηλή AMH ανέδειξε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες συσχετίζονται ως ανεξάρτητοι με τη γέννηση ζώντος νεογνού: AMH, ηλικία  $>40$  ετών, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, Αφρικανική - Αμερικανική ή Ασιατική φυλή, δυτικής περιοχής κλινική IVF, διάγνωση υπογονιμότητας μητρικού παράγοντα, καταστολή αγωνιστή και δοσολογία FSH. Η συχνότητα ακύρωσης IVF κύκλου ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλή AMH και φυσιολογική FSH (30%). Και αυτή η εργασία λοιπόν καταλήγει πως η AMH είναι ανώτερος προγνωστικός δείκτης για γέννηση ζώντος νεογνού σε ασθενείς που διέρχονται IVF όταν η FSH και η AMH είναι ασύμφωνες. Η χαμηλή AMH συσχετίζεται ανεξάρτητα με χαμηλότερη LBR και υψηλότερη συχνότητα ακύρωσης IVF κύκλων από την FSH σε ασθενείς με ασύμφωνες τιμές.

## 8. ΤΟ AFC ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΟ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΗ

Δεν θα μπορούσαμε να παραλείψουμε μετά από την ενδεδειγμένη αναφορά στην ηλικία της γυναίκας και στην FSH έναν άλλο σπουδαίο προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το AFC. Διάσπαρτα δεδομένα στις προαναφερθείσες εργασίες έχουν ήδη αναφερθεί, ωστόσο εδώ όπως και με την FSH θα παραθέσουμε μια εργασία που συγκρίνει τις ασύμφωνες τιμές του AFC με την ΑΜΗ επί της LBR. (Li HW, 2014) Σε αυτή την αναδρομική κοόρτα μελέτη συμπεριελήφθησαν 1046 γυναίκες που επιτέλεσαν τον πρώτο τους κύκλο IVF στο Queen Mary Hospital, Hong Kong. Οι ασθενείς που έλαβαν την κλασική IVF θεραπεία με μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τις μετρήσεις των ΑΜΗ και AFC πριν ξεκινήσει η ωοθηκική διέγερση. Ακολούθησε σύγκριση του αριθμού των ληφθέντων ωαρίων, του δείκτη ωοθηκικής ευαισθησίας και της αθροιστικής LBR για κάθε κατηγορία. Μεταξύ των ασθενών που μελετήθηκαν, το 32,2% ήταν ασύμφωνο στα τεταρτημόριά του για την ΑΜΗ και το AFC. Οι γυναίκες που είχαν υψηλότερη ΑΜΗ μέσα στο ίδιο τεταρτημόριο του AFC είχαν υψηλότερο αριθμό ληφθέντων ωαρίων και αθροιστική συχνότητα LBR. Οι ασθενείς με ασύμφωνη ΑΜΗ και AFC είχαν ενδιάμεσο δείκτη ωοθηκικής ευαισθησίας που διέφερε σημαντικά συγκρινόμενος με τις γυναίκες που στο άλλο άκρο είχαν συμφωνία μεταξύ AFC και ΑΜΗ. Ο δείκτης ωοθηκικής ευαισθησίας στις ασθενείς με ασύμφωνη ΑΜΗ και AFC δεν διέφερε σημαντικά όταν το τεταρτημόριο της ΑΜΗ ή του AFC ήταν υψηλότερο το ενός του άλλου. Συμπερασματικά, όταν η ΑΜΗ και το AFC είναι ασύμφωνο, η ωοθηκική ανταπόκριση είναι ενδιάμεση από τις τιμές όταν και οι δύο παράγοντες είναι σύμφωνοι σε ένα από τα άκρα. Οι γυναίκες που είχαν υψηλότερη ΑΜΗ μέσα στο ίδιο τεταρτημόριο AFC είχαν μεγαλύτερο αριθμό ληφθέντων ωαρίων και αθροιστική συχνότητα γεννήσεων ζώντων νεογνών.

## 9. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΜΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΤΜΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΥ DNA

Κατά την διερεύνηση παραγόντων της γυναικείας φυσιολογίας που μπορεί να αλληλεπιδρούν με την ΑΜΗ διαδραματίζοντας τον ρόλο τους τόσο σε θέματα υπογονιμότητας όσο και στα αποτελέσματα που η θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορεί να έχει, ας μην ξεχνάμε πως η υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται στη γυναίκα κατά 40%, αλλά μπορεί επίσης να οφείλεται και στον άνδρα κατά 40% είτε να είναι ανεξήγητη. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 674)

Τα τελευταία δέκα χρόνια το ενδιαφέρον έχει αυξηθεί σχετικά με τις περιπτώσεις αυξημένης κατάτμησης σπερματικού DNA ως ανδρικού παράγοντα υπογονιμότητας. Παρόλο που σε ένα βαθμό η ζημιά του DNA θα επιδιορθωθεί κατά την εμβρυογένεση, η θέση και η έκταση της ζημιάς μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα ποσοστά γονιμοποίησης και να αυξήσει τη συχνότητα αυτόματων εκβολών. Τα αυξημένα επίπεδα βλάβης στο DNA σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία του ανδρός αλλά και με εξωγενείς παράγοντες όπως το κάπνισμα, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοβολία, τις περιβαλλοντικές τοξίνες, την κίρσοκήλη και τις λοιμώξεις της γενετήσιας οδού. (Williams GYNECOLOGY, page 524)

Επί του καίριου αυτού ζητήματος η βιβλιογραφία παρέχει ένα σημαντικό άρθρο που διερευνά την αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων της ΑΜΗ στον ορό και του βαθμού κατάτμησης του σπερματικού DNA όπως αυτός μετράται με sperm chromatin structure assay και εάν μπορεί αυτή η αλληλεπίδραση να αποτελεί προγνωστικό δείκτη της έκβασης της καθιερωμένης IVF. (Zaren P, 2019) Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή ο δείκτης κατάτμησης DNA (DNA fragmentation index – DFI) έχει καταδειχθεί πως είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για το αποτέλεσμα της IVF αλλά σε λιγότερο βαθμό για τη μέθοδο ICSI. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει κατά πόσο ο συνδυασμός των επιπέδων της ΑΜΗ στον ορό της γυναίκας και του σπερματικού DFI προσθέτει στην πρόγνωση του αποτελέσματος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Εξετάσθηκαν 352 ζευγάρια και πριν ξεκινήσει η θεραπεία με IVF/ICSI λήφθηκε φλεβικό δείγμα αίματος για μέτρηση της AMH ενώ το DFI μετρήθηκε στο δείγμα σπέρματος που συνελέχθη για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Ακολούθησε δημιουργία αναδρομικών μοντέλων για τους ακόλουθους λόγους πιθανοτήτων: για λήψη τουλάχιστον ενός εμβρύου καλής ποιότητας, για γέννηση ζώντος νεογνού σε όλες τις μεθόδους, για εγκυμοσύνη σε μέθοδο όπου επιτελέστηκε εμβρυομεταφορά και για αποβολή. Μια αύξηση του DFI κατά δέκα ποσοστιαίους βαθμούς (όχι όμως υψηλό DFI ως αναφορά) συνεπαγόταν ο λόγος των πιθανοτήτων για έμβρυο καλής ποιότητας να ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος όταν η AMH βρισκόταν σε κατώτερο τεταρτημόριο ( $AMH < 12 \text{ pmol/l}$ ) αλλά όχι όταν η AMH βρισκόταν σε ανώτερο τεταρτημόριο ( $AMH \geq 36 \text{ pmol/l}$ ). Η οριακή επίδραση μιας αύξησης του DFI κατά 10 ποσοστιαίες μονάδες γινόταν στατιστικά σημαντική μόνο όταν η AMH ήταν  $< 25,2 \text{ pmol/l}$ . Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όσον αφορά τη γέννηση ζώντος νεογνού που ακολουθεί τη συνήθη IVF. Καμία αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε για τη συνήθη IVF σε σχέση με τον κίνδυνο αποβολής για καμία από τις άλλες εκβάσεις όταν σαν μέθοδος θεραπείας επιλέχθηκε η ICSI. Οι ερευνητές συμπεραίνουν λοιπόν πως ο αντίκτυπος του υψηλού DFI για την έκβαση της συνήθους IVF εμφανίζεται ιδιαίτερα όταν η σύντροφος έχει σχετικά χαμηλά επίπεδα AMH. Αυτό το εύρημα μπορεί να βοηθήσει να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της ακεραιότητας του σπερματικού DNA στη διαχείριση των υπογόνιμων ζευγαριών. Μπορεί επίσης να εξηγήσει την ετερογένεια των αποτελεσμάτων στις μελέτες που επικεντρώνονται στην προγνωστική αξία των μετρήσεων του DFI στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.



## 10. Η ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΤΗΣ ΑΜΗ ΕΠΙ ΤΟΥ LBR ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Ολοκληρώνοντας την ενασχόληση επί της αλληλεπίδρασης της ΑΜΗ με διάφορους κλινικούς και μοριακούς παράγοντες που εφάπτονται του φάσματος της υπογεννητικότητας, σε αυτό το κεφάλαιο θα προσκομίσουμε βιβλιογραφικές αναφορές που αναδεικνύουν τη σημασία των επιπέδων της ΑΜΗ επί των διαφόρων τεχνικών που χρησιμοποιούνται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

- Το θέμα της πρόγνωσης που παρέχει η ΑΜΗ επί της αθροιστικής LBR σε θεραπεία με GnRH ανταγωνιστή για την IVF θα είναι το αντικείμενο που θα απασχολήσει σε αυτό το σημείο. (Hamdine O, 2015) Στόχος αυτής της εργασίας είναι η εκτίμηση της ακρίβειας της ΑΜΗ στην πρόβλεψη της αθροιστικής LBR μέσα σε ένα έτος κατόπιν έναρξης θεραπείας με GnRH ανταγωνιστή για IVF. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν τύπου παρατηρητικής αναδρομικής ως μέρος μιας συνεχιζόμενης προοπτικής κοόρτας μελέτης. Αναλύθηκε ένα σύνολο 487 ασθενών προγραμματισμένων για IVF/ICSI, οι οποίοι ξεκινούσαν τον πρώτο τους κύκλο IVF/ICSI με 150 ή 225 IU ανασυνδυασμένης FSH και GnRH ανταγωνιστή. Πριν την έναρξη της πρώτης θεραπείας IVF λήφθηκαν δείγματα ορού για να καθοριστεί η ΑΜΗ και καταγράφηκαν τα δεδομένα των θεραπειών μετά την έναρξη της αγωγής για μέγιστο χρονικό διάστημα ενός έτους. Το μοντέλο για την πρόγνωση του αθροιστικού LBR μέσα σε ένα έτος συμπεριλάμβανε την ηλικία της γυναίκας κατά την έναρξη της αγωγής, την ΑΜΗ, τον τύπο υπογονιμότητας και προηγηθείσα μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που οδήγησε σε γέννηση ζώντος νεογνού. Η ακρίβεια στη διάκριση των γυναικών που κατόρθωσαν γέννηση ζώντος νεογνού ή μη ανήλθε μόλις στο 59%. Η ΑΜΗ είχε ενδιάμεση πρόσθετη αξία στην πρόβλεψη της αθροιστικής LBR και σχηματίστηκε ένα νομόγραμμα που βασίστηκε στην ηλικία της ασθενούς και την ΑΜΗ για την ταυτοποίηση των ασθενών με τις πιο πτωχές προοπτικές εγκυμοσύνης.

Η έρευνα ολοκληρώνει τα συμπεράσματά της διατυπώνοντας ότι η προγνωστική ακρίβεια της AMH για την αθροιστική LBR μέσα σε ένα έτος με κύκλους θεραπειών με GnRH ανταγωνιστή ήταν περιορισμένη και δεν προσκόμισε επιπρόσθετη αξία από αυτή που προσφέρει η ηλικία της γυναίκας.

- Πόσο επηρεάζει όμως η AMH τη θετική έκβαση της IVF όταν χρησιμοποιούμε βραχύ πρωτόκολλο αγωνιστή; (Mantzavinos SD, 2017) Εδώ οι ερευνητές προσπάθησαν να εξετάσουν την προγνωστική ικανότητα της AMH για κλινική κύηση σε γυναίκες που ακολούθησαν κύκλους IVF με βραχύ πρωτόκολλο αγωνιστή. Επρόκειτο για αναδρομική κοόρτα μελέτη 222 γυναικών που εφάρμοσαν την πρώτη τους προσπάθεια IVF μεταξύ του Ιουνίου 2010 και του Μαρτίου 2016. Επιτελέστηκε πολυπαραγοντική λογιστική αναδρομική ανάλυση για να εκτιμηθούν οι ανεξάρτητες σχέσεις μεταξύ της κλινικής κύησης και των πιθανών προγνωστικών δεικτών. Το 14,9% των κύκλων ακυρώθηκε, στο 55,4% των κύκλων παραλήφθηκαν >3 ωάρια και εμβρυομεταφορά επιτελέστηκε στο 70,7% των περιστατικών. Η γέννηση ζώντος νεογνού ήταν το τελικό αποτέλεσμα στο 19,8% των περιστατικών, αποβολή συνέβη στο 4,1% ενώ εγκυμοσύνη δεν παρατηρήθηκε στο υπόλοιπο 76,1% του δείγματος μελέτης. Ο αριθμός των ωαρίων, ο αριθμός των εμβρύων, η συχνότητα εμβρυομεταφοράς και η συχνότητα κύησης συσχετίστηκαν θετικά με τη συγκέντρωση της AMH στον ορό. Όταν τα περιστατικά αναλύθηκαν κατά ηλικιακά τεταρτημόρια, η συνολική συσχέτιση μεταξύ AMH και συχνότητας κλινικής εγκυμοσύνης ήταν εμφανής σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Παρατηρήθηκε κατά την ολοκλήρωση της εργασίας πως τα επίπεδα της AMH στον ορό είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για κλινική κύηση σε γυναίκες που διέρχονται ένα βραχύ πρωτόκολλο αγωνιστή IVF. Υπάρχει επίσης ισχυρή συσχέτιση με την συχνότητα ακύρωσης, τον αριθμό των ωαρίων που λαμβάνονται, την πτωχή ανταπόκριση ( $\leq 3$  ωοκύτταρα), τον αριθμό των εμβρύων, τη συχνότητα εμβρυομεταφοράς και την LBR.

- Το αντικείμενο του πονήματος που θα μελετήσουμε τώρα έχει να κάνει με την απάντηση στο ερώτημα κατά πόσο οι LBR που προκύπτουν από τροποποιημένη φυσική IVF (modified natural IVF – mnIVF) διαφέρουν ανάλογα με τη συγκέντρωση στον ορό της ασθενούς της AMH. (Preaubert L, 2019) Επιτελέστηκε λοιπόν μια αναδρομική κούρτα μελέτη που συμπεριέλαβε 638 γυναίκες ηλικίας  $\leq 39$  ετών που ξεκινούσαν τον πρώτο τους κύκλο mnIVF. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανά συγκέντρωση AMH:  $\leq 0,5\text{ng/ml}$  (25ο εκατοστημόριο),  $0,51 - 2,03\text{ ng/ml}$  (25ο-75ο εκατοστημόριο) και  $2,04 - 6,56\text{ ng/ml}$  (75ο εκατοστημόριο). Οι αναλύσεις σχηματοποιήθηκαν από το εκατοστημόριο της AMH και την ηλικία της ασθενούς (<35, 35-39 έτη). Η πρώτιστη μέτρηση έκβασης των κύκλων ήταν η LBR η οποία ανά αρχόμενο κύκλο θεραπείας ήταν συγκρίσιμη κατά τα τεταρτημόρια της AMH (11,6%, 12,4% και 17% για το 25ο, 25ο – 75ο και 75ο αντίστοιχα). Καμία σημαντική στατιστική διαφορά δεν βρέθηκε μεταξύ των τριών AMH ομάδων αναφορικά με την ακύρωση του κύκλου, την επιτυχή λήψη ωαρίου, την εμβρυομεταφορά ή τη συχνότητα βιοχημικής και κλινικής κύησης. Η λογιστική αναδρομική ανάλυση δεν αναγνώρισε το εκατοστημόριο της AMH ως σημαντικό προγνωστικό δείκτη για γέννηση ζώντος νεογνού. Τα αποτελέσματα ήταν ίδια ανεξαρτήτως και της ηλικιακής ομάδας (<35, 35-39 έτη). Συμπερασματικά, η AMH ορού δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την έκβαση της mnIVF. Οι ασθενείς στα κατώτερα και στα ανώτερα εκατοστημόρια της AMH επέδειξαν συχνότητες κύησης και γεννήσεων ζώντων νεογνών συγκρίσιμες με τις ασθενείς με φυσιολογική AMH.
- Η ακόλουθη εργασία ισχυρίζεται πως μόνο η ηλικία της γυναίκας και η διάρκεια της υπογονιμότητας είναι οι προγνωστικοί παράγοντες για τη συχνότητα επιτυχίας του φυσικού κύκλου IVF. (von Wolff M, 2019) Οι ερευνητές θέλησαν να βρουν αντικειμενικά προγνωστικά κριτήρια τα οποία είναι ήδη γνωστά την ώρα της συμβουλευτικής των ζευγαριών καθώς είναι αμφιλεγόμενο το σε ποιά ασθενή θα προταθεί να ακολουθήσει θεραπεία με φυσικό κύκλο IVF (natural cycle IVF – NC-IVF).

Επιτελέσθηκε μια αναδρομική παρατηρητική μελέτη σε 201 ζευγάρια (ηλικίας 34,7 ετών  $\pm$  4,1) που διήλθαν 311 NC-IVF θεραπείες με 201 εμβρυομεταφορές, που αντιστοιχεί σε ποσοστό εμβρυομεταφοράς 65,3%. Ο πρώτος κύκλος που οδήγησε σε μεταφορά ενός εμβρύου αναλύθηκε περαιτέρω, όπως επίσης αναλύθηκαν οι κηύσεις και οι LBR. Η συχνότητα κηύσης και η LBR ανά πρώτο κύκλο ήταν 21,9% και 13,2% αντίστοιχα. Η σύγκριση των χαρακτηριστικών των ομάδων των ασθενών αποκάλυψε τις ακόλουθες αναλογίες κλινικής κηύσης/LBR ανά κύκλο εμβρυομεταφοράς: διάρκεια υπογονιμότητας 1-2 έτη 34,3/25,7%, 3-4 έτη 21,8/14,9% και >4 έτη 9,1/4,5%. Για ηλικία γυναίκας <34 ετών 26,3/22,4%, 34-37 ετών 25,7/18,9% και 38-42 ετών 15,7/3,9%. Η γραμμική αναδρομική ανάλυση έδειξε πως η κηύση και η LBR σχετίζονται αρνητικά με τη διάρκεια της υπογονιμότητας και πως η LBR αλλά όχι η συχνότητα κηύσης σχετίζεται αρνητικά με την αυξανόμενη ηλικία της γυναίκας. Αντιθέτως, η AMH και οι παράγοντες υπογονιμότητας δεν συσχετίζονται με το ποσοστό επιτυχίας. Επιτελώντας πολυπαραγοντική λογιστική αναδρομική ανάλυση φαίνεται πως η διάρκεια της υπογονιμότητας και η ηλικία της γυναίκας είναι οι προγνωστικοί παράγοντες για την LBR στους NC-IVF κύκλους. Βασισμένοι στα ποσοστά επιτυχίας μπορούμε να συμπεράνουμε πως η NC-IVF μπορεί να συσταθεί ιδιαίτερος σε γυναίκες με μικρής διάρκειας υπογονιμότητα και νεαρή ηλικία, ενώ οι πιο μεγάλες ηλικιακά γυναίκες και εκείνες με μακρά διάρκεια υπογονιμότητας δεν είναι οι καλύτερες υποψήφιοις για αυτή την τεχνική.

## 11. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ LBR ΣΤΗΝ IVF - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΜΗ

Η υπογονιμότητα έχει καταστεί ένα παγκόσμιο ζήτημα υγείας με τον αριθμό των ζευγαριών που αναζητούν την IVF ανά την υφήλιο να αυξάνεται συνεχώς. Μερικά ζευγάρια παραμένουν άτεκνα ακόμα και μετά από πολλούς κύκλους IVF αντιμετωπίζοντας μεγαλύτερα ρίσκα και οικονομική επιβάρυνση. Χρειάζεται ένα προγνωστικό μοντέλο που θα προβλέπει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού πριν την πρώτη θεραπεία IVF για τη σωστή συμβουλευτική του ζεύγους και τη διαμόρφωση ρεαλιστικών προσδοκιών. Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρατεθούν τρεις τέτοιες ερευνητικές προσπάθειες που ανακοινώθηκαν την τελευταία πενταετία.

- Οι ερευνητές αυτής της εργασίας προσπάθησαν να κατασκευάσουν προσωποποιημένη πρόβλεψη γέννησης ζώντος νεογνού κατά την πρώτη θεραπεία IVF εφαρμόζοντας μέθοδο εκμάθησης μηχανής. (Qiu J, 2019) Τα κλινικά δεδομένα 7188 γυναικών που διήλθαν την πρώτη θεραπεία IVF στο Reproductive Medical Center του Shengjing Hospital of China Medical University μεταξύ του 2014 και του 2018 συλλέχθηκαν αναδρομικά. Μοντέλα που βασίστηκαν στην εκμάθηση μηχανής αναπτύχθηκαν για το 70% των δεδομένων χρησιμοποιώντας μεταβλητές του σταδίου προ της θεραπείας και οι επιδόσεις πρόβλεψης εκτιμήθηκαν στο υπόλοιπο 30% χρησιμοποιώντας ανάλυση ROC και υπόθεση βαθμονόμησης. Έτσι σχηματίστηκε το μοντέλο XGBoost το οποίο πέτυχε μια περιοχή κάτω από την καμπύλη του 0,73 για τα δεδομένα εκτίμησης και έδειξε την καλύτερη βαθμονόμηση συγκριτικά με άλλους αλγορίθμους εκμάθησης από μηχανή. Το μέσο αποτέλεσμα για την ακρίβεια του XGBoost ήταν  $0,70 \pm 0,003$ . Το προγνωστικό μοντέλο XGBoost αναπτύχθηκε λοιπόν χρησιμοποιώντας την ηλικία, την ΑΜΗ, το BMI, τη διάρκεια υπογονιμότητας, την προγενέστερη γέννηση ζώντος νεογνού, την προγενέστερη εκβολή, την προγενέστερη έκτρωση και τον τύπο της υπογονιμότητας ως προγνωστικούς παράγοντες.

Η μελέτη αυτή σύμφωνα με τους ερευνητές μπορεί να αποτελέσει ένα πολλά υποσχόμενο βήμα στην παροχή προσωποποιημένων εκτιμήσεων για την αθροιστική πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού στον πρώτο πλήρη κύκλο IVF πριν τη θεραπεία.

- Θα προχωρήσουμε τώρα στην παράθεση πληροφοριών για ένα άλλο διαδεδομένο μοντέλο πρόγνωσης της LBR στην IVF, το μοντέλο McLernon. Πρόκειται για ένα δυναμικό μοντέλο που εκτιμά τις πιθανότητες για σύλληψη μέσα σε 6 μήνες από όταν τεθεί η διάγνωση ανεξήγητης υπογονιμότητας. Οι προβλέψεις επαναυπολογίζονται κάθε μήνα για να παρέχουν μια δυναμική εκτίμηση των εξατομικευμένων πιθανοτήτων για σύλληψη ενώ λαμβάνεται υπόψη το καθεστώς θεραπείας κάθε μήνα. Η σύλληψη θα πρέπει να οδηγήσει σε γέννηση ζώντος νεογνού και οι θεραπείες περιλαμβάνουν την κλομιφαίνη, την ενδομητρική σπερματέγχυση με ωθηκική διέγερση και την IVF. Η ενδομητρική σπερματέγχυση συνίσταται στην τοποθέτηση ομόλογου ή ετερόλογου σπέρματος (σπέρμα δότη) εντός της ενδομητρικής κοιλότητας μέσω ενός εύκαμπτου καθετήρα σε χρονικό σημείο τέτοιο ώστε να υπάρχει ο καλύτερος δυνατός συγχρονισμός με την αναμενόμενη ωορρηξία. (ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, σελ. 689)

Το μοντέλο McLernon προσφέρει για πρώτη φορά τη δυνατότητα να εκτιμώνται οι πιθανότητες σύλληψης που ακολουθούν την εφαρμογή διαφορετικών θεραπειών γονιμότητας σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα. (McLernon DJ, 2019) Επί του μοντέλου αυτού αναφέρεται η κάτωθι που προσπαθεί να προβλέψει την αθροιστική πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού μετά από πολλαπλούς ολοκληρωμένους κύκλους IVF, επικυρώνοντας ταυτόχρονα το μοντέλο McLernon. (Leijdekkers JA, 2018) Το μοντέλο McLernon προβλέπει την αθροιστική πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού μετά από πολλαπλούς κύκλους IVF σε δύο συγκεκριμένα χρονικά σημεία : 1) Πριν την έναρξη της θεραπείας χρησιμοποιώντας βασικά χαρακτηριστικά (pre-treatment model) και 2) μετά τον πρώτο IVF κύκλο προσθέτοντας πληροφορίες σχετικές με τη θεραπεία για να αναβαθμίσει τις προβλέψεις (post-treatment model).

Η εξωτερική μελέτη επιβεβαίωσης έγινε με μια ανεξάρτητη προοπτική κοόρτα έρευνα επί 1515 Δανών γυναικών οι οποίες συμμετείχαν στην έρευνα OPTIMIST και εφάρμοσαν την πρώτη τους θεραπεία IVF μεταξύ του 2011 και του 2014. Οι συμμετέχουσες διήλθαν ένα σύνολο 2881 ολοκληρωμένων κύκλων θεραπειών, όπου ως ολοκληρωμένος κύκλος ορίζεται ότι όλες οι φρέσκες και κατεψυγμένες με απόψυξη εμβρυομεταφορές προήλθαν από ένα επεισόδιο ωοθηκικής διέγερσης. Η διάρκεια της συνεχιζόμενης παρακολούθησης ήταν 18 μήνες και το πρώτιστο αποτέλεσμα ήταν συνεχιζόμενη κύηση που οδήγησε σε γέννηση ζώντος νεογνού. Η OPTIMIST κοόρτα σε αντίθεση με το αυθεντικό μοντέλο McLernon είχε τη δυνατότητα να συμπεριλάβει την AMH, το AFC και το σωματικό βάρος τα οποία και εκτιμήθηκαν ως πιθανοί επιπρόσθετοι προγνωστικοί δείκτες για βελτίωση του μοντέλου. Πράγματι, χρησιμοποιώντας το pre-treatment model μια γυναίκα 30 ετών με δυο χρόνια πρωτογενούς υπογονιμότητας η οποία ξεκινά θεραπεία ICSI για ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας έχει πιθανότητα 40% για γέννηση ζώντος νεογνού από τον πρώτο ολοκληρωμένο κύκλο, αυξανόμενη στο 72% για τρεις ολοκληρωμένους κύκλους. Εάν αυτή η γυναίκα ζυγίζει 70 κιλά, έχει AMH = 1,5ng/ml και AFC = 10 στην έναρξη της θεραπείας, το αναβαθμισμένο pre-treatment model αναθεωρεί την εκτιμώμενη πιθανότητα για γέννηση ζώντος νεογνού στο 30% για τον πρώτο ολοκληρωμένο κύκλο και 59% για τους τρεις κύκλους. Εάν η ίδια γυναίκα έχει πέντε ληφθέντα ωοκύτταρα, κανένα έμβρυο σε κρυοσυντήρηση και μια μονήρη φρέσκια εμβρυομεταφορά στον πρώτο της κύκλο ICSI το post-treatment model εκτιμά τις πιθανότητες για γέννηση ζώντος νεογνού στο 28 και 58% αντίστοιχα.

- Το τρίτο και τελευταίο μοντέλο που θα μας απασχολήσει αποκαλείται Templeton και δημιουργήθηκε το 1996. Το Templeton model ξεκίνησε με καλή προγνωστική απόδοση η οποία μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη των πιθανοτήτων κύησης μετά από IVF. Με το πέρασ όμως τόσων ετών είναι αμφίβολο κατά πόσο είναι ακόμα έγκυρο για την ισχύουσα κλινική πράξη. Βρίσκουμε ήδη μια βιβλιογραφική αναφορά η οποία θεωρεί πως το Templeton προγνωστικό μοντέλο υποεκτιμά την επιτυχία της IVF. (Van Loendersloot LL, 2011)

Στα συμπεράσματα η εργασία αυτή αναφέρει πως παρόλο που το μοντέλο Templeton μπορεί να διακρίνει κάπως τις γυναίκες με υψηλή και χαμηλή επιτυχία στην IVF, υποεκτιμά όμως συστηματικά τις πιθανότητες κύησης και γι' αυτό δεν έχει καμία αξία στη σύγχρονη πρακτική της IVF. Λίγα χρόνια αργότερα δημοσιεύθηκε μια εργασία που μελετά κατά πόσο μπορεί η AMH να συμβάλλει σε καλύτερη πρόγνωση της γέννησης ζώντος νεογνού μετά από IVF, δουλεύοντας πάνω στο μοντέλο Templeton. (Rongieres C, 2015) Η AMH σε αυτή την έρευνα δε φάνηκε να προσθέτει σημαντική προγνωστική αξία στο υπάρχον μοντέλο, συμβάλει όμως στην απλούστευση αυτού με την επιλογή για εφαρμογή προγνωστικών δεικτών που είναι αξιόπιστοι και εύκολοι στη συλλογή: την ηλικία της γυναίκας, την AMH, το time trend και το ιστορικό προηγούμενης γονιμότητας της ασθενούς.

## 12. ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ AMH

Καθώς οδηγούμαστε στην ολοκλήρωση της μελέτης μας θα πρέπει να αναφερθούμε σε μια πρωτοπόρα ιδέα που εκφράστηκε κατά τη σύνταξη μιας εργασίας της οποίας το αντικείμενο ήταν η παρατήρηση πως ο καθορισμός των ασθενών από την FSH, την AMH και τον αριθμό των εμβρύων σε καλής-, ενδιάμεσης- και κακής-πρόγνωσης προτείνει έναν προηγουμένως άγνωστο καθοριστικό για την έκβαση της IVF παράγοντα που συσχετίζεται με την AMH. (Gleicher N, 2016) Η ομάδα των επιστημόνων επεξεργάστηκε 3 υπογονίμες ομάδες ασθενών με κοόρτα μέθοδο, στις οποίες ανήκαν 1247, 1514 και 632 γυναίκες και έφτιαξαν λογιστικά αναδρομικά μοντέλα βασισμένα σε 3 λειτουργικές παραμέτρους ωοθηκικής εφεδρείας: 1) τον αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας, 2) την FSH σε mIU/ml και 3) την AMH σε ng/ml, καθορίζοντας εάν η κλινική κύηση και η LBR μπορούν να διακρίνουν τις ασθενείς σε καλής, ενδιάμεσης και πτωχής πρόγνωσης. Όλα τα μοντέλα, πράγματι, επέτρεπαν σε όλες τις ηλικίες τον διαχωρισμό στην πρόγνωση, παρόλο που τα cut offs άλλαζαν με την ηλικία. Στο εμβρυϊκό μοντέλο, η αυξανόμενη παραγωγή εμβρύων οδηγούσε σε γραμμική βελτίωση των αποτελεσμάτων της IVF παρά τη μεταφορά παρόμοιου αριθμού εμβρύων.



Στο μοντέλο της FSH τα αποτελέσματα και τα επίπεδα της FSH συσχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα, ενώ η συσχέτιση της AMH ακολουθούσε ένα πολυνομοιακό μοτίβο εν είδη καμπάνας με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στα μισά του φάσματος. Και τα τρία μοντέλα επέδειξαν αυξανόμενα πτωχά αποτελέσματα με την άνοδο της ηλικίας παρόλο που η “καλύτερη” AMH ακόμα και πάνω από την ηλικία των 43 συσχετιζόταν με απροσδόκητα καλή εγκυμοσύνη και εκβάσεις τοκετού. Η εξαιρετικά υψηλή AMH αντιθέτως συσχετιζόταν σε όλες τις ηλικίες με απότομα αυξημένη συχνότητα αποβολών. Συμπερασματικά, οι ποικίλες περιφερικές συγκεντρώσεις της AMH στον ορό έχουν αντικρουόμενες επιπτώσεις στις εκβάσεις της IVF, αξίζοντας για συγκεκριμένες συγκεντρώσεις έρευνα ως πιθανός θεραπευτικός συντελεστής με υποστηρικτικές αλλά και ανασταλτικές ιδιότητες για την κύηση.

### 13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την πρόοδο της τεχνολογίας και τη συλλογή περισσότερων δεδομένων από ερευνητικά κέντρα όλου του κόσμου αποκτούμε καλύτερη αντίληψη για τον ρόλο που διαδραματίζει η αντι-Μυλλέριος ορμόνη στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και για την ευκαταία έκβαση αυτών που είναι η γέννηση ζώντος νεογνού. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι αντιφατικά και αποτελεί βεβαιότητα πως για πολλά χρόνια ακόμα η έρευνα για την AMH θα αποτελεί θέμα πρώτης γραμμής για να καθορισθεί με ακρίβεια ο μηχανισμός δράσης της. Μια περισσότερο καλή απεικόνιση του θολού τοπίου στο οποίο βρίσκεται η επιστημονική κοινότητα αλλά και η άποψη την οποία η πλειοψηφία φαίνεται πως μέχρι στιγμής αποκρυσταλλώνει αναδεικνύεται στην κάτωθι εργασία όπου έγινε έρευνα σε 796 κλινικές υπογονιμότητας παγκοσμίως για τη χρήση της AMH στον έλεγχο της ωοθηκικής εφεδρείας. (Tobler KJ, 2015) Επρόκειτο για μια έρευνα βασισμένη στο διαδίκτυο η οποία εστάλη ηλεκτρονικά σε καταγεγραμμένους παρόχους IVF μέσα στο δίκτυο του IVF-Worldwide.com. Η έρευνα αυτή αποτελούνταν από εννέα ερωτήσεις οι οποίες αξιολογούσαν τη χρήση της AMH στις κλινικές.

Το ερωτηματολόγιο συμπληρωνόταν online στην ιστοσελίδα του IVF-Worldwide.com και εργαλεία διασφάλισης ποιότητας χρησιμοποιήθηκαν ώστε να καταστεί βέβαιο πως κάθε κλινική θα συμπλήρωνε μόνο ένα ερωτηματολόγιο. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν ως ποσοστά των IVF κύκλων που αντιπροσωπεύονταν από μια συγκεκριμένη επιλογή απάντησης. Απαντήσεις στην έρευνα δόθηκαν από 796 κλινικές σε παγκόσμια κλίμακα αντιπροσωπεύοντας 593200 IVF κύκλους. Το 60% των αποκρινόμενων IVF κύκλων ανέφερε τη χρήση της AMH ως δοκιμασία πρώτης γραμμής, και το 54% την ανέφερε ως την καλύτερη δοκιμασία για εκτίμηση της ωθηκικής εφεδρείας. Το 89% ανέφερε πως τα αποτελέσματα της AMH ήταν εξαιρετικά χρήσιμα ή χρήσιμα στην κλινική πράξη, αντιθέτως όμως για την πρόγνωση της LBR το 81% ανέφερε την ηλικία ως τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη. Η AMH θεωρείται αυτή τη στιγμή δοκιμασία πρώτης γραμμής για την εκτίμηση της ωθηκικής εφεδρείας και θεωρείται σχετική με την κλινική πράξη από την πλειοψηφία των παρόχων IVF, φαίνεται όμως πως διαδραματίζει δευτερεύοντα ρόλο για τη βελτίωση της συχνότητας γεννήσεων ζώντων νεογνών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Για την εκτίμηση της καλής έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης με γέννηση ζώντος νεογνού χρησιμοποιούνται ειδικοί βιοδείκτες είτε ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είτε σε συνδυασμό μαζί με υπερηχογραφικά ευρήματα της ασθενούς στα πλαίσια προγνωστικών μοντέλων.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Βιβλιογραφική ανασκόπηση των πρωτοκόλλων ωθηκικής διέγερσης, των επιπλοκών αυτών και των παραγόντων ωθηκικής εφεδρείας με έμφαση στην AMH και των κλινικών εφαρμογών αυτής. Μελετήθηκαν ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PubMed, ESHRE, RCOG και Wikipedia χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά αλλά και βιβλιογραφικές αναφορές Ελληνικών και διεθνών εκδόσεων όπως ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, Infertility in Practise, The BOSTON IVF Handbook of Infertility, Williams GYNECOLOGY.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι παράγοντες ωθηκικής εφεδρείας όπως η AMH, το AFC, η ηλικία της ασθενούς, η FSH και η οιστραδιόλη αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την καλή έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με γέννηση ζώντος νεογνού. Τα ερευνητικά δεδομένα για την AMH συγκεκριμένα είναι αντικρουόμενα με πληθώρα θετικών μελετών αλλά και κάποιων που αναδεικνύουν άλλους προγνωστικούς δείκτες, όπως την ηλικία της ασθενούς, να υπερτερούν αυτής. Τα επίπεδα της AMH στον ορό φαίνονται πως είναι χρήσιμος παράγοντας για την πρόγνωση της έκβασης της κύησης σε ασθενείς με PCOS πριν την έναρξη IVM κύκλου. Η AMH μπορεί να χρησιμεύσει ως εργαλείο στη συμβουλευτική προ της θεραπείας για τις πιθανότητες γέννησης ζώντος νεογνού σε γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή ωθηκική εφεδρεία. Επιπρόσθετα ο αντίκτυπος του υψηλού δείκτη κατάτμησης σπερματικού DNA για την έκβαση της συνήθους IVF εμφανίζεται ιδιαίτερα όταν η σύντροφος έχει σχετικά χαμηλά επίπεδα AMH. Τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα της γέννησης ζώντος νεογνού στην IVF εντάσσουν στον αλγόριθμό τους την AMH σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες ώστε να παρέχεται σωστή συμβουλευτική στο ζεύγος και διαμόρφωση ρεαλιστικών προσδοκιών.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η AMH θεωρείται αυτή τη στιγμή δοκιμασία πρώτης γραμμής για την εκτίμηση της ωθηκικής εφεδρείας και θεωρείται σχετική με την κλινική πράξη από την πλειοψηφία των παρόχων IVF, φαίνεται όμως πως διαδραματίζει δευτερεύοντα ρόλο για τη βελτίωση της συχνότητας γεννήσεων ζώντων νεογνών.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** To evaluate the good outcome of IVF with live birth, special biomarkers are used either as independent prognostic factors or in combination with ultrasound findings of the patient in the context of prognostic models.

**METHOD:** Bibliographic review of ovarian stimulation protocols, their complications and ovarian reserve factors with emphasis on AMH and its clinical applications.

Electronic databases such as PubMed, ESHRE, RCOG and Wikipedia were studied using keywords and bibliographic references of Greek and international publications such as OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, Infertility in Practice, The BOSTON IVF Handbook of Infertility, Williams GYNECOLOGY.

**RESULTS:** Ovarian reserve factors such as AMH, AFC, patient age, FSH and estradiol are prognostic markers for good IVF outcome with live birth. The research data for AMH in particular are contradictory with a plethora of positive studies but also some that highlight other prognostic indicators, such as the age of the patient, to be superior to it. Serum AMH levels appear to be a useful factor in predicting pregnancy outcome in patients with PCOS before the start of the IVM cycle. AMH can serve as a tool in pre-treatment counseling for the chances of giving birth to a live baby in women with extremely low ovarian reserve. In addition the impact of the high sperm DNA fragmentation rate on the outcome of normal IVF is particularly pronounced when the partner has relatively low AMH levels. Existing predictive models of live birth in IVF include AMH in their algorithm in combination with other factors to provide proper counseling to the couple and the formation of realistic expectations.

**CONCLUSIONS:** AMH is currently considered a first-line test for assessing ovarian reserve and is considered clinically relevant by the majority of IVF providers, but appears to play a minor role in improving the frequency of live birth rate.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ (αλφαβητικά)**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 301**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 674**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 689**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 690**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 690-691**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 691**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 692**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 693-694**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ, ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 694**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 694-695**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 695**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 695-696**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ,ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ,ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΠΑ, σελίδα 696-697**

**Alson SSE, Bungum LJ, Giwercman A, Henic E: Anti-mullerian hormone levels  
are associated with live birth rates in ART, but the predictive ability of anti-  
mullerian hormone is modest. Eur J Obstet Reprod Biol, 225:199-204, 2018**

**Amsiejene A, Drasutiene G, Usoniene A, Tutkuviene J, Vilsinkaite S, Barskutyte  
L: The influence of age, body mass index, waist-to-hip ratio and anti-Mullerian  
hormone level on clinical pregnancy rates in ART. Gynecol Endocrinol,  
33(sup1):41-43, 2017**

**Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Salman Yazdi R, Bahman-Abadi A,  
Cheraghi R: Predictive values of anti-mullerian hormone, antral follicle count  
and ovarian response prediction index (ORPI) for assisted reproductive  
technology outcomes. J Obstet Gynaecol, 37(1):82-88, 2017**

**Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J: Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. Acta Obstet Gynecol Scand, 94(10):1056-63, 2015**

**Buyalos R, Daneshmand S, Brzechffa P: Basal estradiol and follicle – stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril, 68:272, 1997**

**Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP: Isolation of the bovine and human genes for mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell, 1986**

**Cerra C, Newman WG, Tohlob D, Byers H, Horne G, Roberts SA, Mohiyiddeen L: AMH type II receptor and AMH gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve, response, or outcomes in ovarian stimulation. J Assist Reprod Genet, 33(8):1085-91, 2016**

**Cohen J, Mousambote L, Prier P, Mathieu d'ARGENT E, Selleret L, Chabbert-Buffet N, Delarouziere V, Levy R, Darai E, Antoine JM: Outcomes of first IVF/ICSI in young women with diminished ovarian reserve. Minerva Ginecol, 69(4):315-321, 2017**

**Dewailly D, Laven J: DEBATE: AMH as the Primary Marker for Fertility. Eur J Endocrinol, 2019**

**Eshre OVARIAN STIMULATION FOR IVF / ICSI, Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, OCTOBER 2019**

**Frattarelli J, Lauria – Costab D, Miller B, et all: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril, 74:512, 2000**

**Gleicher N, Kushnir VA, Sen A, Darmon SK, Weghofer A, Wu YG, Wang Q, Zhang L, Albertini DF, Barad DH: Definition by FSH, AMH and embryo numbers of good-, intermediate- and poor- prognosis patients suggests previously unknown IVF outcome-determining factor associated with AMH. J Transl Med, 14(1):172, 2016**

**Gleicher N, Vega MV, Darmon SK, Weghofer A, Wu YG, Wang Q, Zhang L, Albertini DF, Barad DH, Kushnir VA: Live-birth rates in very poor prognosis patients, who are defined as poor responders under the Bologna criteria, with nonelective single embryo, two-embryo, and three or more embryos transferred. Fertil Steril, 104(6):1435-41, 2015**

**Goswami M, Nikolaou D: Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF? J Hum Reprod Sci, 10(1):24-30, 2017**

**Grisendi Valentina, Elisa Mastellari, Antonio La Marca: Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. Front. Endocrinol., 2019**

**Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EGW, Torrance HL, Macklon NS, Fauser BCJM, Broekmans FJ: Antimullerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. Fertil Steril, 104(4):891-898, 2015**

**Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L, Andersen CY : GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF / ICSI cycles: a prospective randomized study. Hum Reprod, 2005**

**Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM: The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. Hum Reprod Update, 20(4):560-70, 2014**



**Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, Mattéi MG, di Clemente N, Tizard R, Carré-Eusèbe D, Belville C, Tragethon L, Tonkin C, Nelson J, McAuliffe M, Bidart JM, Lababidi A, Josso N, Cate RL, Picard JY: Insensitivity to anti – Mullerian hormone due to a mutation in the human anti – Mullerian hormone receptor. Nature genetics, 1995**

**<https://www.independent.co.uk/news/world/asia/oldest-mother-world-gives-birth-twins-ivf-india-a9094331.html>**

**Infertility in Practise, Fourth Edition, Adam H. Balen, CRC Press, Taylor & Francis Group, page 78**

**Keane K, Cruzat VF, Wagle S, Chaudhary N, Newsholme P, Yovich J: Specific ranges of anti-Mullerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. Reprod Biol, 17(1):51-59, 2017**

**Keefe D, Niven – Fairchild T, Powell S, et all: Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletions in oocytes and reproductive aging in women. Fertil Steril, 64:577, 1995**

**La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento C, Re C, Tagliasacchi D, Marsella T, Sunkara SK: Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. J Assist Reprod Genet, 32(6):931-7, 2015**

**Lamback CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M : GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Hum Reprod Update, 2017**

**Lee Y, Kim TH, Park JK, Eum JH, Lee HJ, Kim J, Lyu SW, Kim YS, Lee WS, Yoon TK: Predictive value of antral follicle count and serum anti-Mullerian hormone: Which is better for live birth prediction in patients aged over 40 with their first IVF treatment? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 221:151-155, 2018**

**Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, McLernon DJ, Bhattacharya S, Mol BWJ, Broekmans FJM, Torrance HL, OPTIMIST group: Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: an external validation study. Hum Reprod, 33(9):1684-1695, 2018**

**Li HW, Lee VC, Ho PC, Ng EH: Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. J Assist Reprod Genet, 31(2):199-203, 2014**

**Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH: Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilization who had discordant anti-Mullerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. PLoS One, 9(10):e108493, 2014**

**Liao CC, Lee RK, Lin SY, Lin MH, Hwu YM: Outcomes of anti-Mullerian hormone-tailored ovarian stimulation protocols in in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection cycles in women of advanced age. Taiwan J Obstet Gynecol, 55(2):239-43, 2016**

**Licciardi F, Liu H, Rosenwaks Z: Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril, 64:991, 1995**

**Ligon S, Lustik M, Levy G, Pier B: Low antimullerian hormone (AMH) is associated with decreased live birth after in vitro fertilization when follicle-stimulating hormone and AMH are discordant. Fertil Steril, 112(1):73-81, 2019**

**Lin S, Yang R, Chi H, Lian Y, Wang J, Huang S, Lu C, Liu P, Qiao J: Increased incidence of ectopic pregnancy after in vitro fertilization in women with decreased ovarian reserve. Oncotarget, 2017**

**Mantzavinos SD, Vlahos NP, Rizos D, Botsis D, Sergentanis TN, Deligeoroglou E, Mantzavinos T: Correlation of serum anti-Mullerian hormone levels with positive in vitro fertilization outcome using a short agonist protocol. Hormones (Athens), 16(2):161-160, 2017**

**Maroulis G: Effect of aging on fertility and pregnancy. Semin Reprod Endocrinol 9:165, 1991**

**Martins WP, Vieira CV, Teixeira DM, Barbosa MA, Dassuncao LA, Nastri CO: Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014**

**Maseelall PB, Hernandez – Rey AE, Oh C, et all: Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril, 91(4 Suppl):1595, 2009**

**McLernon DJ, Lee AJ, Maheshwari A, van Eekelen R, van Geloven N, Putter H, Eijkemans MJ, van der Steeg JW, van der Veen F, Steyerberg EW, Mol BW, Bhattacharya S: Predicting the chances of having a baby with or without treatment at different time points in couples with unexplained subfertility. Hum Reprod, 34(6):1126-1138, 2019**

**Metello JL, Tomas C, Ferreira P: Can we predict the IVF / ICSI live birth rate? JBRA Assist Reprod, 23(4):402-407, 2019**

**Muasher S, Oehninger S, Simonetti S, et all: The value of basal and / or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril, 50:298, 1988**

**Murugappan G, Shahine L, Lathi RB: Antimullerian hormone is a predictor of live birth in patients with recurrent pregnancy loss. Fertil Res Pract, 5:2, 2019**

**Nelson SM, Fleming R, Gaudoin M, Choi B, Santo-Domingo K, Yao M: Antimullerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. Fertil Steril, 104(2):325-32, 2015**

**Niederberger Craig, Pellicer Antonio, Jacques Cohen et all: Forty years of IVF. Fertility and Sterility, 2018**

**Pellestor F, Andreo B, Arnal F, et all: Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet 112:195, 2003**

**Pereira N, Setton R, Petrini AC, Lekovich JP, EliaS RT, Spandorfer SD: Is anti-Mullerian hormone associated with IVF outcomes in young patients with diminished ovarian reserve? Womens Health (Lond), 12(2):185-92, 2016**

**Preaubert L, Shaulov T, Phillips S , Stutz M, Kadoch IJ, Sylvestre C, Lehmann P: Live birth rates remain stable in modified natural IVF despite low anti-Mullerian hormone: analysis of 638 cycles. Reprod Biomed Online, 39(3):461-466, 2019**

**Qiu J, Li P, Dong M, Xin X, Tan J: Personalized prediction of live birth prior to the first in vitro fertilization treatment: a machine learning method. J Transl Med, 17(1):317, 2019**

**Ramezanali F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Jalali S, Moini A: Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Mullerian hormone. Reprod Biomed Online, 32(5):503-12, 2016**

**Reijnders IF, Nelen WL, IntHout J, van Herwaarden AE, Braat DD, Fleischer K: The value of Anti-Mullerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after in vitro fertilization. Eur J Obstet Reprod Biol, 200:45-50, 2016**

**Rongieres C, Colella C, Lehert P: To what extent does Anti-Mullerian Hormone contribute to a better prediction of live birth after IVF? J Assist Reprod Genet, 32(1):37-43, 2015**

**Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome, Green – top Guideline No. 5, February 2016**

**Rubino P, Vigano P, Luddi A, Piomboni P: The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. Hum Reprod Update, 2016**

**SART, National Summary Report, 2017**

**<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/07/180703084127.htm>**

**Scott RT Jr, Hofmann GE: Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril, 63:1, 1995**

**Seok HH, Song H, Lyu SW, Kim YS, Lee DR, Lee WS, Yoon TK: Application of serum anti-Mullerian hormone levels in selecting patients with polycystic ovary syndrome for in vitro maturation treatment. Clin Exp Reprod Med, 43(2):126-32, 2016**

**The BOSTON IVF Handbook of Infertility, Third edition, Edited by Steven R. Bayer, Michael M. Alper, Alan S. Penzias, INFORMA HEALTHCARE, page 16**

**The BOSTON IVF Handbook of Infertility, Third edition, Edited by Steven R. Bayer, Michael M. Alper, Alan S. Penzias, INFORMA HEALTHCARE, page 17**

**Tobler KJ, Shoham G, Christianson MS, Zhao Y, Leong M, Shoham Z: Use of anti-mullerian hormone for testing ovarian reserve: a survey of 796 infertility clinics worldwide. J Assist Reprod Genet, 32(10):1441-8, 2015**

**Toner J, Philput C, Jones G, et al: Basal follicle – stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril, 55:784, 1991**

**Tzafettas J, Loufopoulos A, Stephanatos A, Mukherjee A: Tubal catheterization for intrafallopian insemination and transvaginal gamete (GIFT) or zygote intrafallopian transfer (ZIFT): our experience in a total of 1128 treatment cycles. J Assist Reprod Genet, 1994**

**Van Loendersloot LL, Van Wely M, Repping S, Van der Veen F, Bossuyt PM: Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation. Reprod Biomed Online, 22(6):597-602, 2011**

**von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fah M: Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. Arch Gynecol Obstet, 299(3):883-889, 2019**

**Wang S, Zhang Y, Mensah V, Huber WJ 3<sup>rd</sup>, Huang YT, Alvero R: Discordant anti-mullerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH) among women undergoing in vitro fertilization (IVF): which one is the better predictor for live birth? J Ovarian Res, 11(1):60, 2018**

**Williams GYNECOLOGY, εκδόσεις Mc Graw Hill Medical, SECOND EDITION, pages 400-401**

**Williams GYNECOLOGY, εκδόσεις Mc Graw Hill Medical, SECOND EDITION, pages 460-461**

**Williams GYNECOLOGY, εκδόσεις Mc Graw Hill Medical, SECOND EDITION, page 514**

**Williams GYNECOLOGY, εκδόσεις Mc Graw Hill Medical, SECOND EDITION, page 524**

**Williams GYNECOLOGY, εκδόσεις Mc Graw Hill Medical, SECOND EDITION, pages 533-534**

**Williams GYNECOLOGY, εκδόσεις Mc Graw Hill Medical, SECOND EDITION, page 548**

**Xu HJ, Ji XW, Hong Y, Zhu QL, Zhao XM, Sun Y : Mini – dose GnRH – a long versus short protocol in patients  $\geq$  35 years old undergoing in vitro fertilization. Gynecol Endocrinol, 2014**

**Zaren P, Alson S, Henic E, Bungum M, Giwercman A: Interaction between serum levels of Anti-Mullerian Hormone and the degree of sperm DNA fragmentation measured by sperm chromatin structure assay can be a predictor for the outcome of standard in vitro fertilization. PLoS One, 14(8):e0220909, 2019**

**Zhao X, Zhang L, Gong S : Application of ultra short gonadotropin – releasing hormone agonist protocol in controlled ovarian hyperstimulation. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 1997**

**Zhang B, Meng Y, Jiang X, Liu C, Zhang H, Cui L, Chen ZJ: IVF outcomes of women with discrepancies between age and serum anti-Mullerian hormone levels. Reprod Biol Endocrinol, 17(1):58, 2019**

**Zheng H, Chen S, Du H, Ling J, Wu Y, Liu H ,Liu J: Ovarian response prediction in controlled ovarian stimulation for IVF using anti-Mullerian hormone in Chinese women: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore), 96(13):e6495, 2017**