



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Διευθύντρια Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

με τίτλο

**Η επίδραση του τραυματισμού ενδομητρίου
πριν από κατεψυγμένο κύκλο
σε γυναίκες με ιστορικό επανειλημμένων αποτυχιών
εμφύτευσης**

ΡΗΓΟΣ Ν. ΙΩΑΝΝΗΣ

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, MD, MSc

Αθήνα, Μάιος 2021

Αφιέρωση

Στη γυναίκα μου, Στελίνα, και τον
αγαπημένο μου γιο, Νικόλα, που
μου δίνουν καθημερινά δύναμη
να γίνομαι καλύτερος

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ¹

Ημερομηνία αιτήσεως: 14/11/2016

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 29/11/2016

Ημερομηνία δήλωσης θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 10/05/2017

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Αν. Καθηγητής Χαράλαμπος Συριστατίδης (Επιβλέπων Μέλος)

Αν. Καθηγητής Χαράλαμπος Χρέλιας

Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου

Ημερομηνία κατάθεσης Α' προόδου: 09/05/2018

Ημερομηνία κατάθεσης Β' προόδου: 14/09/2018

Ημερομηνία κατάθεσης Γ' προόδου: 18/05/2021

Ημερομηνία κατάθεσης Διατριβής: 18/05/2021

¹ Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, Νόμος 5343)

ΕΘΜΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ· ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ιωάννης Ν. Ρήγος MD, PhD, MSc Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος

Στοιχεία επικοινωνίας

Ιατρείο 1: Αφροδίτης 11, Δάσος Χαϊδαρίου, ΤΚ 12462

Ιατρείο 2: Ευρωκλινική Αθηνών, Τσόχα 24, Αμπελόκηποι, ΤΚ 11521

Τηλ.: 0030 6938201060

Email: ioannisrigos@yahoo.com

ΤΙΤΛΟΙ

- Επιμελητής Γυναικολογικού Τμήματος, «Ευρωκλινικής Αθηνών».
- Αντικαταστάτης Επιστημονικός Υπεύθυνος Γυναικολογικού Τμήματος «Ευρωκλινικής Αθηνών» ΣΗΜΕΙΟ ΔΥΟ.
- Πρώην Επ. Επιμελητής Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής Τζάνειου Νοσοκομείου
- Επί Ζετία μετεκπαιδευόμενος της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικό», με αντικείμενο την Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή.
- Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (PhD)
- Master of Science (M.Sc.) της Ιατρικής Σχολής του Παν Αθηνών
- Συνεργάτης των Μαιευτηρίων: ΡΕΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ, ΓΑΙΑ, ΙΑΣΩ
- Πιστοποιημένο μέλος της Ελληνικής εταιρείας Κολποσκόπησης και Παθολογίας τραχήλου (HSCCP)
- Μαιευτήρας – Γυναικολόγος

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ & ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ

Εξειδίκευση

- Χειρουργική Γυναικολογία
- Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
- Αναπαραγωγική Ενδοκρινολογία
- Ελάχιστα Επεμβατική Γυναικολογική Χειρουργική
- Παθολογία Τραχήλου Μήτρας (κολποσκόπηση)
- Κυήσεις υψηλού κινδύνου

Ερευνητικό Ενδιαφέρον

- Υπογονιμότητα- υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
- Καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις μήτρας και ωοθηκών
- Προκαρκινικές βλάβες του κατώτερου γεννητικού συστήματος – HPV- διαγνωστική κολποσκόπηση
- Κύηση υψηλού κινδύνου
- Διατήρηση γονιμότητας στο γυναικολογικό καρκίνο

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- Επιμελητής Γυναικολογικού Τμήματος, «Ευρωκλινικής Αθηνών» (2017 έως σήμερα)
- Ιδιώτης Μαιευτήρας – Γυναικολόγος
- Πρώην Επ. Επιμελητής Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής Τζάνειου Νοσοκομείου
- Υποψήφιος Διδάκτωρ Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), «Π.Γ.Ν. Αττικών» με ειδικό γνωστικό αντικείμενο στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
- Ολοκλήρωση Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο: «Παθολογία της κύησης» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.
- Ειδικότητα στη Μαιευτική Γυναικολογία στο Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά Μεταξά και στη Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, «Π.Γ.Ν. Αττικών».

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Πτυχίο Ιατρικής

Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας στη Μαιευτική- Γυναικολογία

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή στη Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), «Π.Γ.Ν. Αττικόν» και στο Κέντρο Εξωσωματικής Αθηνών.
- Κύηση υψηλού κινδύνου, Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Διαγνωστικής Κολποσκόπησης και παθολογίας τραχήλου, Αθήνα

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά
- Γαλλικά

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- Siristatidis C., Vaidakis D., **Rigos I.**, Chrelias G., Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol.* 2016 Jun;68(3):283-96. Epub 2016 Jan 29.
- **Rigos I**, Basios G, Salamalekis G, Vrantza T, Siristatidis C, Despotidi A. Combination of endometrial injury and freeze all strategy in women with repeated implantation failures: Recent data from a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:e127. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.08.438
- Siristatidis C, **Rigos I**, Pergialiotis V, Karageorgiou V, Christoforidis N, Daskalakis G, Bettocchi S, Makrigiannakis A. Endometrial injury for patients with endometriosis and polycystic ovary syndrome undergoing medically assisted reproduction: current data and a protocol. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Aug 25;35(1):/j/hmbci.2018.35.issue-1/hmbci-2018-0040/hmbci-2018-0040.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0040. PMID: 30144383.
- Belmpa M., Vrantza T., Salamalekis G., **Rigos I.**, Basios G., Salloum I., Alexiou E., Siristatidis C. The administration of low molecular weight heparine and prednisolone in Assisted Reproduction. A promising method in subfertile women with repeated implantation failures. *Adol. Gynec. Reprod. Menop.* April- June 2017. Volume 29. No 2

- **Rigos I.**, Basios G., Salamalekis G., Vrantza T., Siristatidis C. The combination of endometrial injury and freeze all strategy. A new promising technique in women with a history of repeated implantation failure in Assisted Reproduction. *Adol. Gynec. Reprod. Menop.* January- March 2017. Volume 29. No 1
- **Rigos I.**, Basios G., Salamalekis G., Vrantza T., Siristatidis C. The combination of endometrial injury and freeze all strategy in women with a history of repeated implantation failure: A pilot study. SSRHR International Meeting, Hot Topics in Reproductive Medicine, 3-5/11/2017, Heraklion Crete
- Michalitsi V., Vaidakis D., Sioutis D., **Rigos I.**, Minkof T., Papaioannou G., Papantoniou N. Basic fetal biometry: factors that influence learning curves. 27th Congress of EFSUMB, EUROSON 2015, 6-8/11/2015, Athens
- Brozou M., Skarpas P., **Rigos I.**, Panagiotidis I., Papantoniou N. Case report of a patient with a Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP). 13th National Conference of Obstetrics and Gynecology. 28-31 May 2015, Volos, Greece
- Vorgias G., Korompelis P., Kalinoglou N., Sarris G., Papatheodorou D., Kantzou I., Pateraki E., Spaliaras D., Markouizou A., **Rigos I.**, Dertimas V. Is post-surgical radiotherapy necessary after total abdominal hysterectomy in patients with Endometrial cancer of intermediate risk? 7th National Conference of Gynecologic Oncology. Athens, 25 – 27 January 2013.
- **Rigos I.**, Papatheodorou D., Dimopoulos A., Vorgias G., Stefanou P., Dertimas V., Kalinoglou N. Bartholin Gland adenocarcinoma- a case report. 7th National Conference of Gynecologic Oncology. Athens, 25 – 27 January 2013.
- Βογιατζή Π, Βράντζα Τ, Σαλαμαλέκης Γ, **Ρήγος Ι**, Αλεξίου Ε, Βουργέντη Κ, Συριστατίδης Χ. Στοιχειοθετημένοι Προγνωστικοί Παράγοντες της Κλινικής έκβασης των κύκλων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. **Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής**, 2018 (Υποβληθείσα Εργασία).
- Ρήγος Ιωάννης, Μπάσιος Γεώργιος, Σαλαμαλέκης Γεώργιος, Βράντζα Τερέζα, Συριστατίδης Χαράλαμπος. Συνδυασμός τραυματισμού ενδομητρίου και της στρατηγικής κατάψυξης όλων. Μια νέα υποσχόμενη τεχνική σε γυναίκες με ιστορικό επανειλημμένων αποτυχιών εμφύτευσης σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης. **ΕΦΗΒΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΤΟΜ. 29, ΤΕΥΧ. 1 ΣΕΛ. 43-53, 2017**

ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Διοργάνωση και συμμετοχή σε ημερίδες με δωρεάν τεστ Παπανικολάου, κλινική εξέταση μαστού και γυναικολογική εξέταση και ομιλίες για την πρόληψη του καρκίνου μαστού, του καρκίνου τραχήλου, την εμμηνόπαυση και τις διαταραχές αυτής στην Αθήνα και επικράτεια (ΚΕΠ Υγείας Αγ. Παρασκευής, ΚΕΠ Υγείας Ωρωπού, ΚΕΠ Υγείας Περιστερίου, ΚΕΠ Υγείας Λαυρίου, Κέντρο Υγείας Δημητσάνας, Νοσοκομείο Ύδρας, ΚΥ Πάτμου, ΚΥ Μονεμβασιάς, ΚΥ Νεμέας).

- Ομιλίες στα γυμνάσια και λύκεια των αντίστοιχων περιοχών στα πλαίσια της αγωγής υγείας με θεματολογία για την πρόληψη γυναικολογικών παθήσεων, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, πρόληψη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και HPV εμβολιασμό.

Δημοσιεύσεις (Διεθνή Περιοδικά):

1. Rigos I, Basios G, Salamalekis G, Vrantza T, Siristatidis C, Despotidi A. **Combination of endometrial injury and freeze all strategy in women with repeated implantation failures: Recent data from a pilot study.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:e127. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.08.438

Introduction: Recent data suggest that the strategy of freezing all embryos and the transfer of frozen embryos in the next cycle achieves equal or better pregnancy rates and tends to be a standard practice. In addition, endometrial injury seems to improve endometrial receptivity, especially in women with repeated implantation failures (RIF) and might be a promising method in these women.

Objective: We conducted a pilot prospective study to evaluate if endometrial injury performed after freeze all cycles and during the cycle before the embryo transfer improves the pregnancy rates in women with failed implantations.

Methods: Fifteen patients were enrolled in this study. After a freeze all cycle they were randomly allocated in two groups: an intervention group (n = 7), who underwent endometrial injury before the embryo transfer, and a control group (n = 8) who underwent no other intervention. The primary outcome was clinical pregnancy rate, while secondary outcomes were clinical and laboratory parameters. Baseline and cycle characteristics were also comparable between the two groups.

Discussion and conclusions: There was a non-significant trend towards a higher clinical pregnancy rate in the intervention group [1/7 (14.3%) vs 0/8 (0%), p value with the fisher exact test 0.467]. Biochemical pregnancy rates were similar in the two groups [1/7(14.3%) vs 1/8 (12.5%) p > 0.999]. Endometrial injury after freeze all cycles in women with repeated implantation failure doesn't seem to improve clinical pregnancy rates, but definitely a larger sample size in the terms of a randomized control trial would be more accurate.

2. Ioannis Rigos, Vasileios Athanasiou, Nikolaos Vlahos, Nikolaos Papantoniou, Dimitrios Profer, Charalampos Siristatidis. **The Addition of Endometrial Injury to Freeze-All Strategy in Women with Repeated Implantation Failures.** J. Clin. Med. 2021, Volume 10, Issue 10, 2162

Abstract: (1) **Background:** Recurrent implantation failure (RIF) after IVF remains a challenging topic for fertility specialists and a frustrating reality for patients with infertility. Various ap-proaches have been investigated and applied towards the improvement of clinical outcomes. Through a nonrandomized clinical trial, we

evaluated the effect of the combination of hysteroscopic endometrial injury and the freeze-all technique on pregnancy parameters in a cohort of RIF patients; (2) **Methods:** The study group comprised of 30 patients with RIF that underwent a hysteroscopic endometrial injury prior to a frozen embryo transfer cycle; another 30 patients with RIF, comprising the control group, underwent a standard frozen cycle with no adjuvant treatment before. Live birth comprised the primary outcome. Logistic and Poisson regression analyses were implemented to reveal potential independent predictors for all outcomes. (3) **Results:** Live birth rates were similar between groups (8/30 vs. 3/30, $p = 0.0876$). Biochemical and clinical pregnancy and miscarriages were also independent of the procedure ($p = 0.7812$, $p = 0.3436$ and $p = 0.1213$, respectively). The only confounding factor that contributed to biochemical pregnancy was the number of retrieved oocytes (0.1618 ± 0.0819 , $p = 0.0481$); (4) **Conclusions:** The addition of endometrial injury to the freeze-all strategy in infertile women with RIF does not significantly improve pregnancy rates, including live birth. A properly conducted RCT with adequate sample size could give a robust answer.

Δημοσιεύσεις (Ελληνικά Περιοδικά):

1. Ρήγος Ιωάννης, Μπάσιος Γεώργιος, Σαλαμαλέκης Γεώργιος, Βράντζα Τερέζα, Συριστατίδης Χαράλαμπος. Συνδυασμός τραυματισμού ενδομητρίου και της στρατηγικής κατάψυξης όλων. Μια νέα υποσχόμενη τεχνική σε γυναίκες με ιστορικό επανειλημμένων αποτυχιών εμφύτευσης σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης. ΕΦΗΒΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΤΟΜ. 29, ΤΕΥΧ. 1 ΣΕΛ. 43-53, 2017

Ανακοινώσεις:

1. **Rigos I**, Basios G., Salamalekis G., Vrantza T., Siristatidis C. The combination of endometrial injury and freeze all strategy in women with a history of repeated implantation failure: a pilot study. SSRHR International Meeting, Hot Topics in Reproductive Medicine, Heraklion - Crete 2017.
2. **Rigos Ioannis**, Basios Georgios, Salamalekis Georgios, Vrantza Tereza, Siristatidis Charalampos, Despotidi Athanasia. Combination of endometrial injury and freeze all strategy in women with repeated implantation failures: Recent data from a pilot study. European Board and College of Obstetrics and Gynaecology EBCOG Congress, Paris-France 2018.
3. **Rigos Ioannis**, Athanasiou Vasileios, Vlahos Nikolaos, Papantoniou Nikolaos, Siristatidis Charalampos. The combination of endometrial injury and Freeze-All strategy in women with repeated implantation failures. ESHRE virtual 37th Annual Meeting, 26 June - 1 July 2021.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ¹	III
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	XI
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	XVI
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	29
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	30
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	31
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	33
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT).....	35
ΠΡΟΛΟΓΟΣ & ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	37
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	41
1.1. ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	45
1.2. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	47
1.3. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ- ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	52
1.4. ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	65
1.5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΥΚΛΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	71
1.6. ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ.....	75
1.7. ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ (RIF).....	80
1.8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΣΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ.....	82
1.8.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ.....	82
1.8.2 ΈΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ.....	82
1.8.3 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ.....	83
1.8.4 ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ ΓΟΝΕΩΝ.....	84
1.8.5 ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΑΤΑΚΕΡΜΑΤΙΣΜΟΥ DNA (DFI) ΣΠΕΡΜΑΣΤΟΖΩΑΡΙΩΝ.....	85
1.8.6 ΧΡΟΝΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ RIF.....	86
1.8.7 ΈΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΔΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ.....	87
1.8.8 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	88
1.9 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΣΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ.....	89
1.9.1 ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ.....	89
1.9.2 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ/ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ.....	91
1.9.3 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	92
1.9.4 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	94
1.9.5 Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΨΥΞΗΣ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ (FREEZE-ALL).....	96
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	98
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	102
2.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	104
2.2.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΧΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ.....	104
2.2.2 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΚΥΚΛΟΥ.....	106
2.2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΜΒΡΥΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ.....	106
2.2.4 ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΑ / ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	107
2.2.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	107
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	108
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	113
2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	116
3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	119

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1	Απεικόνιση του ανδρικού και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος	Σελ. 45
Εικόνα 2	Το ταξίδι του γονιμοποιημένου ωαρίου	Σελ. 46
Εικόνα 3	Συνολική γονιμότητα (LBR ανά γυναίκα) για μεμονωμένες χώρες ή περιοχές για 1970-1975 και 2010-2015.	Σελ. 53
Εικόνα 4	Διασπορά πρωτοπαθούς υπογονιμότητας το 2010, σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών	Σελ. 54
Εικόνα 5	Αίτια υπογονιμότητας	Σελ. 55
Εικόνα 6	Αίτια υπογονιμότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IVF κύκλο με τα δικά τους ωάρια ή έμβρυα, 2010	Σελ. 56
Εικόνα 7	Ενδομητρίωση και μηχανισμοί υπογονιμότητας.	Σελ. 61
Εικόνα 8	Υπερηχογραφική παρακολούθηση φυσικού κύκλου.	Σελ. 66
Εικόνα 9	Ενδομήτρια σπερματέγχυση	Σελ. 67
Εικόνα 10	Διαδικασία ωοληψίας	Σελ. 68
Εικόνα 11	Διαδικασία IVF & ICSI	Σελ. 70
Εικόνα 12	Γεννήσεις ανά εμβρυομεταφορά σε φρέσκους και κατεψυγμένους κύκλους. Τα βέλη δείχνουν τη χρονιά που οι κατεψυγμένοι ξεπέρασαν τους φρέσκους κύκλους	Σελ. 73
Εικόνα 13	Ο έμμηνος κύκλος με τις προοδευτικές ορμονικές, ωοθηκικές μεταβολές και τη διακύμανση στη φυσιολογία του ενδομητρίου	Σελ. 76
Εικόνα 14	Διαδικασία εμφύτευσης και φθαρτοποίησης	Σελ. 78
Εικόνα 15	Μηχανισμοί τραυματισμού ενδομητρίου	Σελ. 90
Εικόνα 16	Ραβδόγραμμα των ποσοστών των συχνοτήτων του πρωταρχικού τελικού σημείου (Live Birth) στα γκρουπ παρέμβασης και ελέγχου.	Σελ. 109

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1	Ενδομητρίωση και μηχανισμοί υπογονιμότητας.	Σελ. 60-61
Πίνακας 2	Ορισμοί επαναλαμβανόμενης αποτυχίας εμφύτευσης (RIF) στη βιβλιογραφία	Σελ. 80-81
Πίνακας 3	Διαφορές μέσω των όρων και διαμέσων των κύριων χαρακτηριστικών των ασθενών.	Σελ. 108-109
Πίνακας 4	Συγκρίσεις αναλογιών για όλα τα τελικά σημεία.	Σελ. 109
Πίνακας 5	Αποτελέσματα των τεστ χ^2 και Φίσερ. * : Αναμενόμενες συχνότητες <5.	Σελ. 111
Πίνακας 6	Μοντέλο παλινδρόμησης Poisson για τον Αριθμό Σάκων και τον Τραυματισμό Ενδομητρίου πριν την Εμβρυομεταφορά.	Σελ. 111
Πίνακας 7	Αποτελέσματα Λογιστικής και Poisson παλινδρόμησης	Σελ. 112-113
Πίνακας 8	Κατανομή εμβρυομεταφορών την 3η και 5η μέρα.	Σελ. 113
Πίνακας 9	Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας.	Σελ. 111

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

AFC	Αριθμός Ωοθυλακίων Άντρου
AMH	Αντιμυλλέρειος ορμόνη
BMI	Δείκτης Μάζας Σώματος
CC	Κιτρική κλομφαίνη
CI	Confidence Interval
COH	Controlled ovarian hyperstimulation (Ελεγχόμενη διέγερση των Ωοθηκών)
CPR	Clinical Pregnancy
DNA	Δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ
E2	Οιστραδιόλη
ERA	Endometrial receptivity array
ESHRE	Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας
FSH	Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
G-CSF	παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων
ICD-11	International Classification of Diseases, 11th Revision
ICSI	Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου
IFN-γ	Ιντερφερόνη γ
IL-2	Ιντερλευκίνη 2
IUI	Ενδομήτρια Σπερματέγχυση
IVIG	ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη
IVF	Γονιμοποίηση <i>in vitro</i>
LBR	Live birth rate
LH	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
MUC1	Βλεννίνη-1
NK	Natural killers (κύτταρα φυσικοί φονείς)
OR	Ωλοηψία
OR	Odds Ratio
P4	Προγεστερόνη
PBMC	Μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (peripheral blood mononuclear cells)
PCT	Postcoital test
PGD	Προεμφυτευτική διάγνωση
PGS	Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος
PGT-A	Preimplantation genetic testing - array
PRL	Προλακτίνη
RCT	Randomized control trial
RIA	ραδιοανοσολογική δοκιμασία
RIF	Repeated implantation failure
Th-1	T- helpers 1
TSH	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΕΤ	Εμβρυομεταφορά
Ι.Υ.Α.	Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
Μ.Ι.Υ.Α.	Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
Π.Γ.Ν.	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρήση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κατά τις τελευταίες δεκαετίες, οδήγησε σε αύξηση των ποσοστών κλινικής εγκυμοσύνης (CPR) και του ποσοστού γεννήσεων ζώντων νεογνών (LBR), καθιστώντας έτσι την τελευταία και πιο σύγχρονη επιλογή για τη θεραπεία ενός υπογόνιμου ζευγαριού. Ωστόσο, τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ιδιαίτερα τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού, παραμένουν χαμηλά και δεν υπερβαίνουν το 35%. Ως εκ τούτου, η αποτυχία εμφύτευσης αποτέλεσε αντικείμενο πολυάριθμων κλινικών μελετών τα τελευταία χρόνια που στοχεύουν τόσο στην αποσαφήνιση αυτού του φαινομένου όσο και στην αναζήτηση λύσεων που θα αυξήσουν την δεκτικότητα του ενδομητρίου. Πρόσφατα δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) και μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ότι η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων επιτυγχάνει ισάξια ή και υψηλότερα ποσοστά LBR και CPR. Ως εκ τούτου, η στρατηγική κατάψυξης όλων των εμβρύων και η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων στον επόμενο κύκλο έχει καθιερωθεί ως συνήθης πρακτική. Μια ακόμη πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την αύξηση της δεκτικότητας του ενδομητρίου ειδικά σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης είναι αυτή του τραυματισμού του ενδομητρίου. Αυτή η τεχνική εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια του κύκλου πριν από τη μεταφορά του εμβρύου και περιλαμβάνει τραυματισμό του ενδομητρίου με σκοπό την ενεργοποίηση χημικών και ανοσολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε αυξημένη δεκτικότητα του ενδομητρίου κατά την επακόλουθη εμβρυομεταφορά.

Σκοπός: Μέσα από μια μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, αξιολογήσαμε την επίδραση του συνδυασμού υστεροσκοπικού τραυματισμού ενδομητρίου και της τεχνικής κατάψυξης όλων των εμβρύων σε παραμέτρους εγκυμοσύνης σε μια ομάδα ασθενών με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF).

Υλικό και μέθοδος: Αυτή η μη-τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δύο κέντρων με δύο σκέλη διεξήχθη στις Μονάδες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Γ' Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής, Νοσοκομείο «Αττικών», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα και της Μονάδας Εξωσωματικής «Κέντρο Εξωσωματικής Αθηνών», μια ιδιωτική κλινική γονιμότητας στην Αθήνα, Ελλάδα. Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν από τον Μάρτιο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2018 και από τον Φεβρουάριο του 2018 έως τον Δεκέμβριο του 2019 στις δύο μονάδες,

αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως διαγνωστεί με υπογονιμότητα και επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για να υποβληθούν σε πρωτόκολλο ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών (COH) ακολουθούμενο από IVF / ICSI, μετά από λεπτομερές ιατρικό ιστορικό και κλινική αξιολόγηση. Το δοκιμαστικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου «Αττικών» [Αριθμός έγκρισης: 4 / 13-3-17 (2140 / 21-2-17)] και το Επιστημονικό Συμβούλιο του Κέντρου Εξωσωματικής Αθηνών [Αριθμός έγκρισης : 201801/1 (08/01/18)]. Εξήντα ασθενείς συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη με καταγραφή δεδομένων για 97 παραμέτρους σε αυτά τα ζευγάρια. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 30 ασθενείς με RIF που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπικό τραυματισμό ενδομητρίου πριν από έναν κατεψυγμένο κύκλο εμβρυομεταφοράς. Άλλοι 30 ασθενείς με RIF υποβλήθηκαν σε έναν τυπικό κατεψυγμένο κύκλο χωρίς προηγούμενη παρέμβαση και αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Η γέννηση ζώντος νεογνού διαμορφώθηκε ως το πρωταρχικό αποτέλεσμα. Η λογαριθμιστική εξάρτηση (Logistic regression) και η εξάρτηση κατά Poisson εφαρμόστηκαν για να αποκαλυφθούν δυνητικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για όλα τα αποτελέσματα.

Αποτελέσματα: Τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (8/30 έναντι 3/30, $p = 0,0876$). Η βιοχημική και κλινική εγκυμοσύνη και οι αποβολές ήταν επίσης ανεξάρτητες από τη διαδικασία ($p = 0,7812$, $p = 0,3436$ και $p = 0,1213$, αντίστοιχα). Ο μόνος συγχυτικός παράγοντας που συνέβαλε στη βιοχημική εγκυμοσύνη ήταν ο αριθμός των ανακτηθέντων ωαρίων ($0,1618 \pm 0,0819$, $p = 0,0481$).

Συμπεράσματα: Η προσθήκη τραυματισμού του ενδομητρίου στην στρατηγική της κατάψυξης όλων των εμβρύων σε υπογόνιμες γυναίκες με RIF δεν βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της γέννησης ζώντων νεογνών. Μία σωστά διαμορφωμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με επαρκές μέγεθος δείγματος θα μπορούσε να δώσει μια ισχυρή απάντηση.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)

Introduction: The use of assisted reproduction techniques during the last decades, led to an increase in clinical pregnancy rates (CPR) and live birth rate (LBR), thus becoming today the final and most modern option to treat an infertile couple. Yet success rates of IVF, particularly the LBR, still remains low and does not exceed 35%. Therefore, the implantation failure has been the subject of numerous clinical studies in the recent years that aim at both the clarification of this phenomenon, and the search for solutions that will increase the endometrial receptivity. Recently data from RCTs and meta-analyses suggest that the transfer of frozen embryo achieves equal or higher LBR and CPR. Therefore, the strategy of freezing all embryos and the transfer of frozen embryos in the next cycle has been established as a standard practice. One more promising method to increase the endometrial receptivity especially in women with repeated implantation failures is that of endometrial injury. This technique is applied during the cycle before the embryo transfer and comprises endometrial injury with a view to activation of humoral and immune mechanisms leading to increased endometrial receptivity during the subsequent embryo transfer. Through a non-randomized clinical trial we evaluated the effect of the combination of hysteroscopic endometrial injury and freeze-all technique on pregnancy parameters in a cohort of RIF patients.

Objective: Through a non-randomized clinical trial we evaluated the effect of the combination of hysteroscopic endometrial injury and freeze-all technique on pregnancy parameters in a cohort of RIF patients.

Participants and Methods: This two-center two-arm non-randomized clinical study was conducted at the Assisted Reproductive Units of the Third Department of Obstetrics and Gynecology, “Attikon” Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece and the IVF Athens Center, a private fertility clinic in Athens, Greece; patients were recruited from March 2017 to July 2018 and February 2018 to December 2019 in the two Units, respectively. All patients have been previously diagnosed with infertility and RIF. All patients met the criteria for undergoing a controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocol followed by IVF/ICSI, after a detailed medical history and clinical evaluation. The trial protocol was approved by the Scientific Board and Bioethics Committee of the “Attikon” Hospital [Approval Number: 4/13-3-17 (2140/21-2-17)] and the Scientific Board of

IVF Athens Center [Approval Number: 201801/1 (08/01/18)]. Sixty patients were enrolled in this study with data recording on 97 parameters in these couples. The study group comprised of 30 patients with RIF that underwent a hysteroscopic endometrial injury prior to a frozen embryo transfer cycle; another 30 patients with RIF underwent a standard frozen cycle with no adjuvant treatment before, consisted the control group. Live birth conformed the primary outcome. Logistic and Poisson regression analysis were implemented to reveal potential independent predictors for all outcomes.

Results: Live birth rates were similar between groups (8/30 vs. 3/30, $p=0.0876$). Biochemical and clinical pregnancy and miscarriages were also independent of the procedure ($p=0.7812$, $p=0.3436$ and $p=0.1213$, respectively). The only confounding factor that contributed to biochemical pregnancy was the number of retrieved oocytes (0.1618 ± 0.0819 , $p=0.0481$).

Conclusions: The addition of endometrial injury to the freeze all strategy in infertile women with RIF does not significantly improve pregnancy rates, including live birth. A properly conducted RCT with adequate sample size could give a robust answer.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ & ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η υπογονιμότητα σύμφωνα με τον ορισμό που έχει διατυπωθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), αποτελεί διαταραχή της υγείας και χρήζει ειδικής αντιμετώπισης. Η τεκνοποίηση και η δημιουργία οικογένειας θεωρούνται δικαίωμα του κάθε ζευγαριού. Σύμφωνα με διάφορες επιδημιολογικές μελέτες και εκτιμήσεις του Π.Ο.Υ., περίπου το 10 - 12% των ζευγαριών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία αντιμετωπίζει κάποιας μορφής δυσχέρεια στην προσπάθειά του να αποκτήσει απογόνους. Περίπου το 60 - 65% των φυσιολογικών γόνιμων ζευγαριών επιτυγχάνει κύηση κατά το πρώτο έτος προσπαθειών και 20 - 25% των ζευγαριών αυτών επιτυγχάνει κύηση κατά το δεύτερο έτος προσπαθειών. Το υπόλοιπο 15% είναι τα «υπογόνιμα» ζευγάρια που χρήζουν ειδικής βοήθειας. Σε αυτό το πλαίσιο οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις έχουν εδραιώσει παρεμβατικές τεχνικές στην υποβοήθηση της αναπαραγωγής σε βαθμό όπου όλη η διαδικασία γονιμοποίησης και εμφύτευσης πραγματοποιείται και υποστηρίζεται τεχνητά και σε ελεγχόμενο περιβάλλον. Παρόλο που ο Ιατρικός Κλάδος της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής έχει παρουσιάσει ραγδαία εξέλιξη και μέσω αυτών των τεχνολογιών έχουν έρθει εκατομμύρια παιδιά στη ζωή, τα ποσοστά επιτυχίας δεν παύουν να είναι περιορισμένα εν συγκρίσει με το βαθμό παρέμβασης στη διαδικασία της τεκνοποίησης και παρόλη τη χρήση ολοένα πιο ελεγχόμενου περιβάλλοντος και αυστηρών διαδικασιών αλλά και εξελιγμένων εργαλείων, τεχνικών και υλικών που εξομοιώνουν όσο πιο πιστά γίνεται τις φυσικές διαδικασίες αναπαραγωγής.

Τα περιορισμένα ποσοστά επιτυχίας αποτελούν βάση διερεύνησης επιπρόσθετων παραγόντων που δύναται να συμβάλλουν στην αποτυχία ενός κύκλου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με το επιστημονικό βλέμμα να στρέφεται στην εξειδικευμένη μελέτη των ιατρικών και δημογραφικών παραμέτρων, στην εντατικοποίηση της προσπάθειας βελτίωσης των μέσων και των τεχνικών που χρησιμοποιούνται, στην ανεύρεση νέων προσεγγίσεων και αυτοματοποιημένων εφαρμογών με στόχο την εξατομικευμένη και τεκμηριωμένη ιατρική διαχείριση, αλλά και με την επιστράτευση των ραγδαία εξελισσόμενων μοριακών τεχνικών για την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που οδηγούν στην επιτυχή ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Η αποτυχία εμφύτευσης αποτέλεσε αντικείμενο πολυάριθμων κλινικών μελετών τα

τελευταία χρόνια που στοχεύουν τόσο στην αποσαφήνιση αυτού του φαινομένου όσο και στην αναζήτηση παρεμβάσεων που θα αυξήσουν την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Στη Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.) της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) «Αττικόν», προσέρχονταν πολλά ζευγάρια βιώνοντας βαθιά απογοήτευση μετά από αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής και ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία ψάξαμε να βρούμε τρόπους για να βοηθήσουμε τα ζευγάρια αυτά να πετύχουν το όνειρο τους.

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε με συνεργασία της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) «Αττικόν» (Μάρτιο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2018) και της ιδιωτικής Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «Κέντρο Εξωσωματικής Αθηνών» (από τον Φεβρουάριο του 2018 έως τον Δεκέμβριο του 2019) υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπου Συριστατίδη και την καθοριστική συμβολή των μελών της Συμβουλευτικής Επιτροπής Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπου Χρέλια και Καθηγητή κ. Νικολάου Παπαντωνίου.

Ευχαριστώ θερμά και εγκάρδια τον Αναπληρωτή Καθηγητή και Επιστημονικό Υπεύθυνο της Μονάδας κ. Χαράλαμπο Συριστατίδη και τον Διευθυντή του Κέντρου Εξωσωματικής Αθηνών, Βασίλειο Αθανασίου, για όλα τα χρόνια της άψογης συνεργασίας μας, για την πολύτιμη καθοδήγηση και στήριξη που μου παρέχουν και για την υπομονή τους. Μου δίδαξαν πολλά σε προσωπικό, αλλά και επαγγελματικό επίπεδο και αποτελεί τιμή μου που είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ με επιστήμονες τέτοιου κύρους, που διαθέτουν πάθος και όραμα, σε τέτοιο βαθμό που αποτελεί εφιαλτήριο για έναν επιστήμονα να ακολουθήσει τα βηματά τους στην επιστημονική συνεισφορά. Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπο Χρέλια και τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Παπαντωνίου για την αμέριστη βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές τους κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής, αλλά και σε όλο το διάστημα της συνεργασίας μας για την ουσιαστική στήριξη που μου παρείχαν απλόχερα.

Ευχαριστώ ξεχωριστά για τη δημιουργική συνεργασία και πολύτιμη στήριξη τους

αξιόλογους συναδέλφους στην Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» που είχα την τιμή να γνωρίσω αλλά και να συνεργαστώ από το 2014 ως το 2018 και πιο συγκεκριμένα τις εμβρυολόγους κ. Βογιατζή Εύη και κ. Βράντζα Τερέζα, την Προϊσταμένη Μαία της Μονάδας κ. Ελένη Αλεξίου, την Υπεύθυνη Μαία της Μονάδος κ. Κωνσταντίνα Βουργέντη, τους Ιατρούς Γυναικολόγους και Εξειδικευμένους στην Αναπαραγωγική Ιατρική Δρ. Γεώργιο Σαλαμαλέκη και Δρ. Γεώργιο Μπάσιο.

Ευχαριστώ θερμά όλο το προσωπικό του Κέντρου Εξωσωματικής Αθηνών που από το 2018 αποτελεί τη νέα μου «οικογένεια» και πιο συγκεκριμένα το Διευθυντή και υπεύθυνο της μονάδας, Δρ. Βασίλειο Αθανασίου, τους ιατρούς Γυναικολόγους και Εξειδικευμένους στην Αναπαραγωγική Ιατρική Δρ. Δημήτριο Κωστομένο και Δρ. Μπίνα Γεώργιο, τις εμβρυολόγους της Μονάδας κ. Μαρία Σακελλαρίου, κ. Τσεβα Θωμαή, κ. Πρίφτη Ηλέκτρα, την προϊσταμένη μαία, κ. Ησύχου Ηλιάννα και το λοιπό προσωπικό της μονάδας που με συμπεριέλαβε στην αγκαλιά του, για την ευγενική του συνεργασία καθ'όλη τη διάρκεια των τελευταίων ετών, όσο και για το χρόνο που μου αφιέρωσαν και τα δημιουργικά ερεθίσματα που μου παρείχαν ο καθένας ξεχωριστά.

Τέλος, για την ηθική ενίσχυση που μου προσέφεραν στη διάρκεια της ζωής μου αλλά και σημαντικότερα κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου, αξίζει ένα μεγάλο ευχαριστώ στη σύζυγο μου Στελίνα Σάμη. Η ανιδιοτελής συμπαράσταση και η αγάπη της όλο αυτό το χρονικό διάστημα, αποτέλεσε το μεγαλύτερο μου κίνητρο για την αδιάκοπη προσπάθεια να γίνομαι καλύτερος. Δίχως τη στήριξη και υπομονή της δεν θα μπορούσα να γράφω αυτές τις γραμμές.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

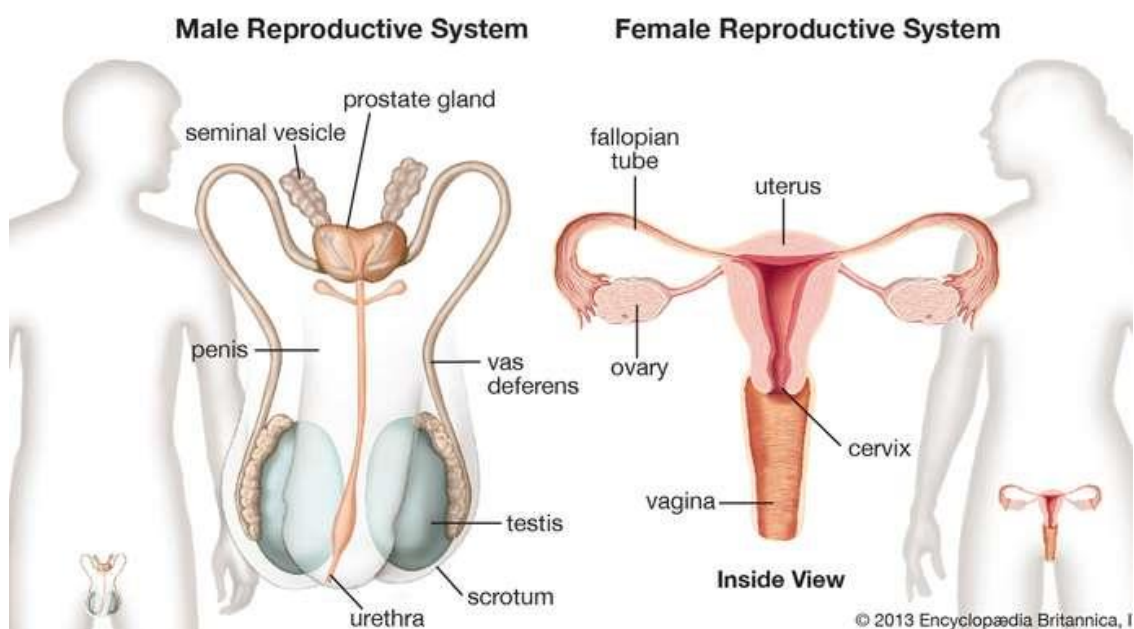
1.1. Ανθρώπινη αναπαραγωγή

*Καὶ εὐλόγησεν αὐτοὺς ὁ Θεός, λέγων·
αὐξάνεσθε καὶ πληθύνεσθε καὶ
πληρώσατε τὴν γῆν καὶ
κατακυριεύσατε αὐτῆς*

Βίβλος – Γένεσις 1: 28

Ἡ αναπαραγωγή στο ἀνθρώπινο εἶδος εἶναι μιὰ πολὺπλοκὴ διεργασία, ἡ ὁποία ἐπιτελεῖται ἀπὸ τὰ ἀναπαραγωγικὰ ὄργανα τῆς γυναίκα καὶ τοῦ ἀνδρᾶ. Τὰ ἀναπαραγωγικὰ (ἢ γεννητικὰ) ὄργανα βρίσκονται μέσα καὶ ἔξω ἀπὸ

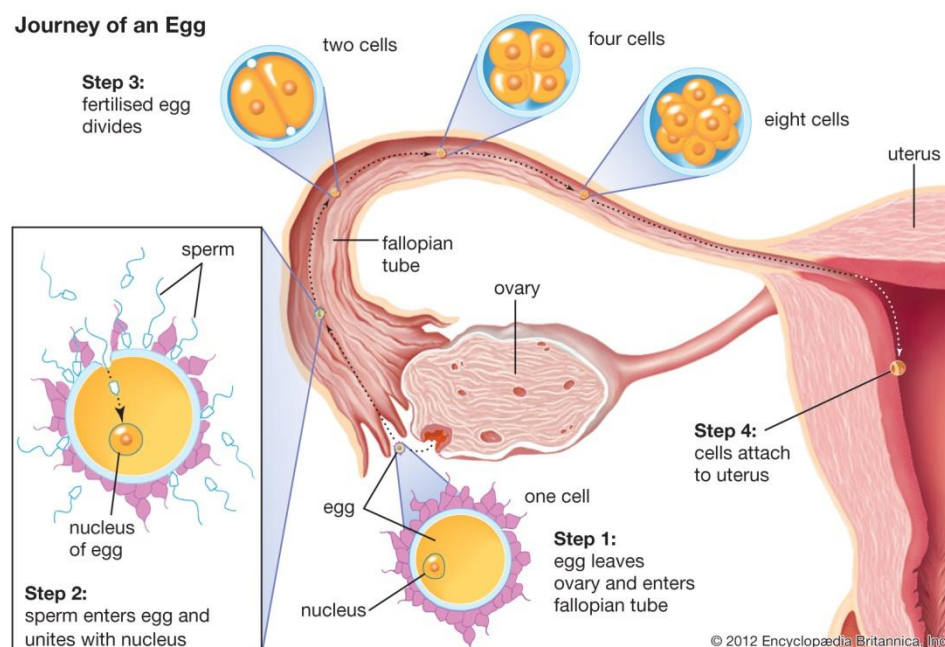
το σῶμα, ὁπότε ὀνομάζονται ἀντίστοιχα ἐξωτερικὰ καὶ ἐσωτερικὰ (εἰκόνα 1).



Εικόνα 1. Απεικόνιση του ανδρικού και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Encyclopaedia Britannica: <https://www.britannica.com/science/human-reproductive-system>)

Οι ἀναπαραγωγικοὶ ἀδένες ἢ γονάδες (ωοθήκες καὶ ὄρχεις) εἶναι ὄργανα με διπλὴ λειτουργία. Ἀφ' ἐνὸς παράγουν τὰ εἰδικὰ κύτταρα τῆς ἀναπαραγωγῆς (γαμέτες), δηλαδή τὰ ωάρια στὴ γυναίκα καὶ τὰ σπερματοζῶαρια στὸν ἀνδρᾶ καὶ ἀφ' ἐτέρου ἐκκρίνουν ὁρμόνες, οἱ ὁποῖες ἀσκοῦν ποικίλες βιολογικὲς δράσεις στὸν ὀργανισμό, ἰδιαίτερα δε στὸ ἀναπαραγωγικὸ σύστημα, ρυθμίζοντας τὴ λειτουργία του. Οἱ παραγόμενοι γαμέτες γιὰ κάθε φύλλο, δηλαδή τὰ ὠριμα σπερματοζῶαρια καὶ ὠάρια, φέρουν τὸ μισὸ γενετικὸ υλικὸ κάθε φύλου μέσω τῆς κυτταρικῆς μείωσης, ὥστε με τὴ συνένωσή τους νὰ παράγουν ἕνα γενετικὰ νέο ὄργανισμὸ. Ἡ ἐπιτυχῆς

αναπαραγωγή αποτελεί μια σύνθετη και πολυπαραγοντική βιολογική διαδικασία που περιλαμβάνει τη γονιμοποίηση του ώριμου ωαρίου από το σπερματοζώαριο στη λήκυθο της σάλπιγγας, τη σύζευξη του γενετικού υλικού στη κυτταρική δομή του ωαρίου, τη μίτωση των βλαστομεριδίων και ανάπτυξη του ζυγωτού, τη μετακίνηση του εμβρύου στη μήτρα κατά την 6η ημέρα της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης (εικόνα 2), τον συγχρονισμένο βιοχημικό διάλογο κατά την εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο, την περαιτέρω εμβρυολογική ανάπτυξη πολύπλοκων οργάνων και δομών, την επαρκή υποστήριξη από τον πλακούντα και τους εμβρυϊκούς υμένες και την ολοκλήρωση της κύησης με τη γέννηση ζώντος τέκνου/τέκνων.



Εικόνα 2. Το ταξίδι του γονιμοποιημένου ωαρίου (Encyclopædia Britannica: <https://www.britannica.com/science/fertilization-reproduction>)

Απαιτούμενη προϋπόθεση για την επιτυχή φυσιολογική αναπαραγωγή αποτελεί η γονιμότητα, μια δυναμική κατάσταση με τρία αλληλένδετα επίπεδα οργάνωσης: το ενδοκρινολογικό σύστημα που ρυθμίζει την έκκριση ορμονών και την εξισορρόπηση τους, την επαρκή ανατομία και φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος για την παραγωγή και μεταφορά των γαμετών και την υποστήριξη της κύησης, και τέλος την αρτιότητα των ίδιων των γαμετών μέσω της μορφολογικής και λειτουργικής τους δυναμικής, η οποία όμως πρέπει να περιλαμβάνει και τη χρωμοσωμική και γονιδιακή πληρότητα του γενετικού υλικού που φέρουν. Πέραν

όμως της βιολογικής της υπόστασης η γονιμότητα, εξαρτάται και από εξωγενείς παράγοντες όπως, το περιβάλλον, η διατροφή, ο τρόπος ζωής, η σεξουαλική συμπεριφορά, ο συγχρονισμός των επαφών, οι πολιτισμικές- κοινωνικές- και θρησκευτικές πεποιθήσεις, η οικονομική και κοινωνική κατάσταση και η συναισθηματική διακύμανση (American Society of Reproductive Medicine, 2012).

1.2. Υπογονιμότητα - Ιστορική αναδρομή

Συνειδητοποιώντας τη σημασία της αναπαραγωγής, οι πρώτοι επιστήμονες και φιλόσοφοι προσπάθησαν να κατανοήσουν το ανθρώπινο σύστημα αναπαραγωγής και τις διαταραχές που αλλάζουν τη λειτουργία του. Ενώ το μεγαλύτερο μέρος της κατανόησής μας για την ανθρώπινη αναπαραγωγή έχει αποκτηθεί τα τελευταία 50 χρόνια, αυτό δεν θα ήταν δυνατό χωρίς τη γνώση από τους πρώιμους ερευνητές.

Υπογονιμότητα στη Βίβλο

Οι πρώτες αναφορές στην αναπαραγωγή χρονολογούνται από την αρχαιότητα με τη βιβλική οδηγία να είναι «αύξάνεσθε και πληθύνεσθε και πληρώσατε τήν γῆν και κατακυριεύσατε αὐτῆς» (Γένεσις 1: 28). Στην πραγματικότητα, αυτές οι λέξεις χρησιμοποιούνται τρεις ξεχωριστές φορές στο βιβλίο της Γένεσις (Γένεσις 9: 1, Γένεσις 9: 7). Δεν αποτελεί έκπληξη λοιπόν ότι η γονιμότητα και η αναπαραγωγή έπαιξαν τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρώιμη ζωή και τις πεποιθήσεις των ανθρώπων. Η γυναίκα αξιολογήθηκε από την ικανότητά της να γεννά παιδιά και η στειρότητα ήταν τιμωρία από το Θεό που αποτελούσε την πηγή γονιμότητας.

Τα προβλήματα με τη στειρότητα πλήττουν τους προγόνους μας από τα αρχαία χρόνια. Η Σάρα και ο Αβραάμ είχαν αδυναμία να συλλάβουν (Γένεσις 16: 1). Η Σάρα εξέτασε το πρόβλημα και ζήτησε από τον Αβραάμ να αφήσει έγκυο την υπηρέτρια της, Άγαρ, ώστε να αποκτήσει παιδιά από αυτήν (Γένεσις 16: 2). Ο Αβραάμ τίμησε το αίτημα της Σάρα και η Άγαρ συνέλαβε. Μπορούμε πιθανώς να το δούμε αυτό ως το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό ανδρικής υπογονιμότητας, αλλά η αναδρομή επιβεβαίωσε ότι η υπογονιμότητα αφορούσε τη Σάρα.

Υπογονιμότητα στην Αρχαία Ελλάδα

Ο *Ιπποκράτης* (460–380 π.Χ.) ήταν ένας από τους πρώτους συγγραφείς διαφόρων ιατρικών έργων που ασχολήθηκαν με τη γυναικολογία. Του αποδόθηκαν έξι έργα που

ασχολούνται με την αναπαραγωγή. Η διάγνωση της υπογονιμότητας βασίστηκε στην έννοια της ελεύθερης διέλευσης ή της συνέχειας των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και του κόλπου με το υπόλοιπο σώμα. Στους αφορισμούς του ο Ιπποκράτης, έγραψε «Αν μια γυναίκα δεν συλλαμβάνει και θέλουμε να διαπιστώσουμε αν μπορεί να συλλάβει, την τυλίγουμε με σκεπάσματα και καίμε από κάτω της αρωματικές ουσίες• αν η οσμή δίνει την εντύπωση ότι διαπερνάει το σώμα της και φτάνει μέχρι τη μύτη και το στόμα, τότε ξέρουμε ότι δεν είναι στείρα από δική της υπαιτιότητα». Στην ίδια πραγματεία, ο Ιπποκράτης αναφέρεται και στις προϋποθέσεις που απαιτούνται για την ενίσχυση της εγκυμοσύνης – «Οι γυναίκες με κρύα και σφιχτή μήτρα δεν συλλαμβάνουν το ίδιο συμβαίνει και στις γυναίκες που έχουν πολλά υγρά στη μήτρα, διότι το σπέρμα χάνεται εκεί μέσα• δεν συλλαμβάνουν επίσης όσες έχουν μήτρα μάλλον ξηρή και πολύ ζεστή, επειδή τότε το σπέρμα καταστρέφεται από έλλειψη τροφής• γόνιμες είναι όσες έχουν κράση ισορροπημένη ανάμεσα στις δύο καταστάσεις».

Ο **Αριστοτέλης** των Σταγείρων (384–322 π.Χ.) ήταν ένας από τους μεγαλύτερους Έλληνες φιλόσοφους του και επίσης ένας από τους μεγαλύτερους ζωολόγους και φυσιολόγους της αρχαιότητας. Αν και όχι γιατρός, συζήτησε πολλά θέματα που σχετίζονται με την αναπαραγωγή στο έργο του «Περί ζώων γενέσεως». Ο Αριστοτέλης έδωσε στην ιατρική ορισμένα βασικά στοιχεία όπως η συγκριτική ανατομία και εμβρυολογία. Μια κοινή αρχαία μέθοδος παρέμβασης στην ανδρική γονιμότητα ήταν ο ευνουχισμός. Ο Αριστοτέλης ήξερε ότι ο ευνουχισμός κάνει ένα αρσενικό στείρο παρά την πεποίθησή του ότι οι όρχεις είναι μόνο βάρη που συγκρατούν τα σπερματικά περάσματα και όχι η πηγή της γονιμότητας.

Υπογονιμότητα στην Αναγέννηση

Ο **Andreas Vesalius** (1514–1564), ένας Βέλγος γιατρός και ανατόμος, δημοσίευσε το επαναστατικό του βιβλίο *De Humani Corporis Fabrica* (Σχετικά με τη δομή του ανθρώπινου σώματος) το 1543. Ο Vesalius συνέβαλε στην ακριβή περιγραφή ολόκληρου του γυναικείου γεννητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των συνδέσμων, των ωαγωγών και του αγγειακού δικτύου. Ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τους όρους «πύελος» , «φθαρτός» και επίσης ο πρώτος που περιγράφει το ωοθυλάκιο.

Ο **Gabrielle Fallopio** (1523–1562) της Μοντένα ήταν μαθητής του Vesalius. Περιέγραψε τους ωαγωγούς και έδωσε πληροφορίες για τη μορφολογία των

ωοθηκών. Το όνομά του είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τις σάλπιγγες (φαλλοπιανοί πόροι). Ονόμασε επίσης την κλειτορίδα, τον κόλπο και τον πλακούντα.

Ο **Lazzaro Spallanzani** (1729-1799), αν και όχι γιατρός, έκανε τεράστιες συνεισφορές στην κατανόησή μας για τη γονιμότητα. Στο έργο του, «Fecondazione Artificiale», αναφέρει ότι η σύλληψη συμβαίνει ως αποτέλεσμα της επαφής μεταξύ των ωαρίων και του σπέρματος. Κατάφερε επίσης να γονιμοποιήσει αυγά βατράχου τοποθετώντας τα σε άμεση επαφή με τις εκκρίσεις που παράγονται από τους όρχεις του αρσενικού βατράχου. Έκανε επίσης μερικά από τα πρώτα επιτυχημένα τεχνητά πειράματα έγχυσης σε κατώτερα ζώα και σε σκύλο.

Υπογονιμότητα στην Νεότερη εποχή

Ο **Marion Sims** (1813-1883) θεωρείται ο πατέρας της αμερικανικής γυναικολογίας. Μεταξύ των πολυάριθμων συνεισφορών του, ο Sims έπαιξε σημαντικό ρόλο στην καθιέρωση του ρόλου των τραχηλικών εκκρίσεων στην επιβίωση του σπέρματος στο γεννητικό σύστημα. Με βάση το έργο του Sims, ο **Max Huhner** (1873-1947) στο βιβλίο του 1913, «Στειρότητα στους άνδρες και γυναίκες και θεραπεία της», εισήγαγε το τεστ Sims-Huhner (αργότερα ονομαζόταν το τεστ μετά την επαφή).

Ο **I. C. Rubin** εισήγαγε την πρώτη κλινική δοκιμασία για τον προσδιορισμό της βατότητας των σαλπίγγων. Αρχικά, ξεκίνησε χρησιμοποιώντας ραδιενεργό υλικό, αλλά συνειδητοποίησε ότι αυτή η προσέγγιση είχε τους περιορισμούς της. Στη συνέχεια προχώρησε σε σαλπιγγική εμφύσηση χρησιμοποιώντας οξυγόνο το 1920. Αυτό αργότερα άλλαξε σε διοξείδιο του άνθρακα που απορροφάται πιο εύκολα, προκαλούσε λιγότερη ενόχληση και μείωνε τον κίνδυνο εμβολής. Η δοκιμασία αυτή δεν εκτελείται πλέον, καθώς υπάρχουν πολλές πιο ακριβείς δοκιμασίες βατότητας σαλπίγγων.

Το 1935, οι **Stein** και **Levanthal** περιέγραψαν μια σειρά ασθενών με αμηνόρροια, δασυτριχισμό και παχυσαρκία. Ονόμασαν την κατάσταση ως σύνδρομο Stein – Levanthal (αργότερα ονομάστηκε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Παρατήρησαν ότι πολλές από αυτές τις γυναίκες άρχισαν να εμφανίζουν έμμηνο ρύση μετά από βιοψία ωοθηκών. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη της σφηνοειδούς εκτομής ωοθήκης ως θεραπεία για τις ασθενείς με το σύνδρομο αυτό.

Υπογονιμότητα στην Νεότερη εποχή

Στη δεκαετία του 1950, η ραδιοανοσολογική δοκιμασία (RIA) αναπτύχθηκε από

τους **Solomon Aaron Berson** και **Rosalyn Sussman Yalow**. Η RIA επέτρεψε την ανίχνευση και μέτρηση στεροειδών ορμονών που υπάρχουν στον ορό και στα ούρα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Σαν αποτέλεσμα αυτού του μνημειώδους έργου, η Rosalyn Yalow έλαβε το βραβείο Νόμπελ στη φυσιολογία το 1977. Η εισαγωγή της RIA ήταν καθοριστική και ανέπτυξε τα θεμέλια για τη σύγχρονη ενδοκρινολογία. Οι πληροφορίες που αποκτήθηκαν μας βοήθησαν να κατανοήσουμε τις στεροειδείς οδούς και βοήθησε επίσης στη διάγνωση και τον χαρακτηρισμό των ενδοκρινικών διαταραχών. Η RIA επίσης παρείχε ένα σημαντικό εργαλείο για την παρακολούθηση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επαγωγή ωορρηξίας.

Στη δεκαετία του 1960, εισήχθησαν τα πρώτα φάρμακα αντιμετώπισης υπογονιμότητας. Η **κιτρική κλομιφαίνη (CC)** ήταν ένα φάρμακο για χορήγηση από στόματος που εισήχθη το 1962. Η κιτρική κλομιφαίνη ήταν το πρώτο σκεύασμα που αναπτύχθηκε για τη διόρθωση της δυσλειτουργίας της ωορρηξίας δευτερογενώς από ανωορρηξία. Μέχρι σήμερα, εξακολουθεί να είναι το πιο συχνά συνταγογραφούμενο φάρμακο για την υπογόνιμη γυναίκα. Την ίδια δεκαετία, η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) εκχυλίσθηκαν από τα ούρα των γυναικών σε εμμηνόπαυση, τα οποία οδήγησαν στην ανάπτυξη του ενέσιμου φαρμάκου που ονομάζεται **ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG)**. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν για δυσλειτουργία της ωορρηξίας που ήταν ανθεκτική στην κλομιφαίνη. Ήταν ένας πολύ ισχυρότερος πράκτορας και απαιτούσε στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων οιστραδιόλης στον ορό που θα μπορούσαν τώρα να μετρηθούν με τη μέθοδο RIA. Το 1962, ο Δρ **Bruno Lunenfeld** στο Ισραήλ ανέφερε την πρώτη εγκυμοσύνη που επιτεύχθηκε με τη χρήση hMG.

Στη δεκαετία του 1980, δόθηκε έμφαση στην **αναπαραγωγική χειρουργική** επέμβαση για τη διόρθωση των σαλπίνγων / περιτοναϊκών παραγόντων που προκαλούσαν στειρότητα. Η **λαπαροσκόπηση** έγινε όλο και πιο δημοφιλής και εξελίχθηκε σε επέμβαση ρουτίνα ως μέρος της αξιολόγησης της στειρότητας. Η λαπαροσκόπηση παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1911 από τον Bertram Bernheim στο Νοσοκομείο John Hopkins. Με την εισαγωγή του αυτόματου εμφυσητήρα το 1960 και την ανάπτυξη μιας πηγής φωτός οπτικών ινών, η διαδικασία έγινε πρακτική. Αρχικά, η λαπαροσκόπηση ήταν μόνο ένα διαγνωστικό εργαλείο και ο χειρουργός έπρεπε να καταφύγει σε λαπαροτομία για να διορθώσει την αλλοιωμένη ανατομία της πυέλου. Στα χρόνια που ακολούθησαν, με την εμφάνιση λαπαροσκοπικών οργάνων, γεννήθηκε η λαπαροσκόπηση με την μορφή

που γνωρίζουμε, μέθοδος που επέτρεπε στο χειρουργό όχι μόνο να διαγνώσει αλλά και να αντιμετωπίσει τις περισσότερες ανωμαλίες που συναντούσε. Ωστόσο, στη δεκαετία του 1990, η αύξηση της επιτυχίας in vitro γονιμοποίησης (IVF) σύντομα ξεπέρασε τα ποσοστά επιτυχίας που προέκυψαν από την επανορθωτική χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα επί του παρόντος να υπάρχουν λιγότερες ενδείξεις για προσφυγή σε χειρουργική επέμβαση.

Στη δεκαετία του 1990, ξεκίνησε η επανάσταση της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Στις 25 Ιουλίου 1978, γεννήθηκε η Louise Joy Brown, το πρώτο επιτυχημένο μωρό "δοκιμαστικού σωλήνα" στον κόσμο στη Μεγάλη Βρετανία. Αυτό το θαυμάσιο επίτευγμα έδωσε στον **Robert Edwards** το βραβείο Νόμπελ του 2010 στη Φυσιολογία της Ιατρικής. Η πρώτη επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν το αποκορύφωμα δεκαετιών εργασίας. Το 1944, μαζί με την επιστήμονα του Χάρβαρντ, **Miriam F. Menkin**, ο **John Rock** γονιμοποίησε το πρώτο ανθρώπινο ωάριο σε δοκιμαστικό σωλήνα. Στις 6 Φεβρουαρίου 1944, παρήγαγαν το πρώτο εργαστηριακό γονιμοποιημένο, ανθρώπινο ωάριο δύο κυττάρων. Η επίτευξη της πρώτης κύησης μετά από εξωσωματική ήταν πραγματικά καταπληκτική και περιγράφηκε αναλυτικά σε μια δημοσίευση από τους **Edwards et al.** Οι αρχικοί κύκλοι αφορούσαν γυναίκες που παρακολουθούνταν κατά τη διάρκεια του φυσικού τους κύκλου. Η αιχμή της LH ταυτοποιήθηκε με προσδιορισμό της LH ανά τρίωρο και η λαπαροσκοπική ωοληψία προγραμματίστηκε ανάλογα. Πάνω από 30 κύκλοι ξεκίνησαν πριν την επιτυχία που οδήγησε στη γέννηση της Louise Brown. Από την επιτυχία της πρώτης εξωσωματικής γονιμοποίησης, πολλές αλλαγές έχουν εφαρμοστεί σε κάθε στάδιο της θεραπείας που είχε ως αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά επιτυχίας. Μετά από αυτήν την πρώτη επιτυχία, δημιουργήθηκαν προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης σε όλο τον κόσμο.

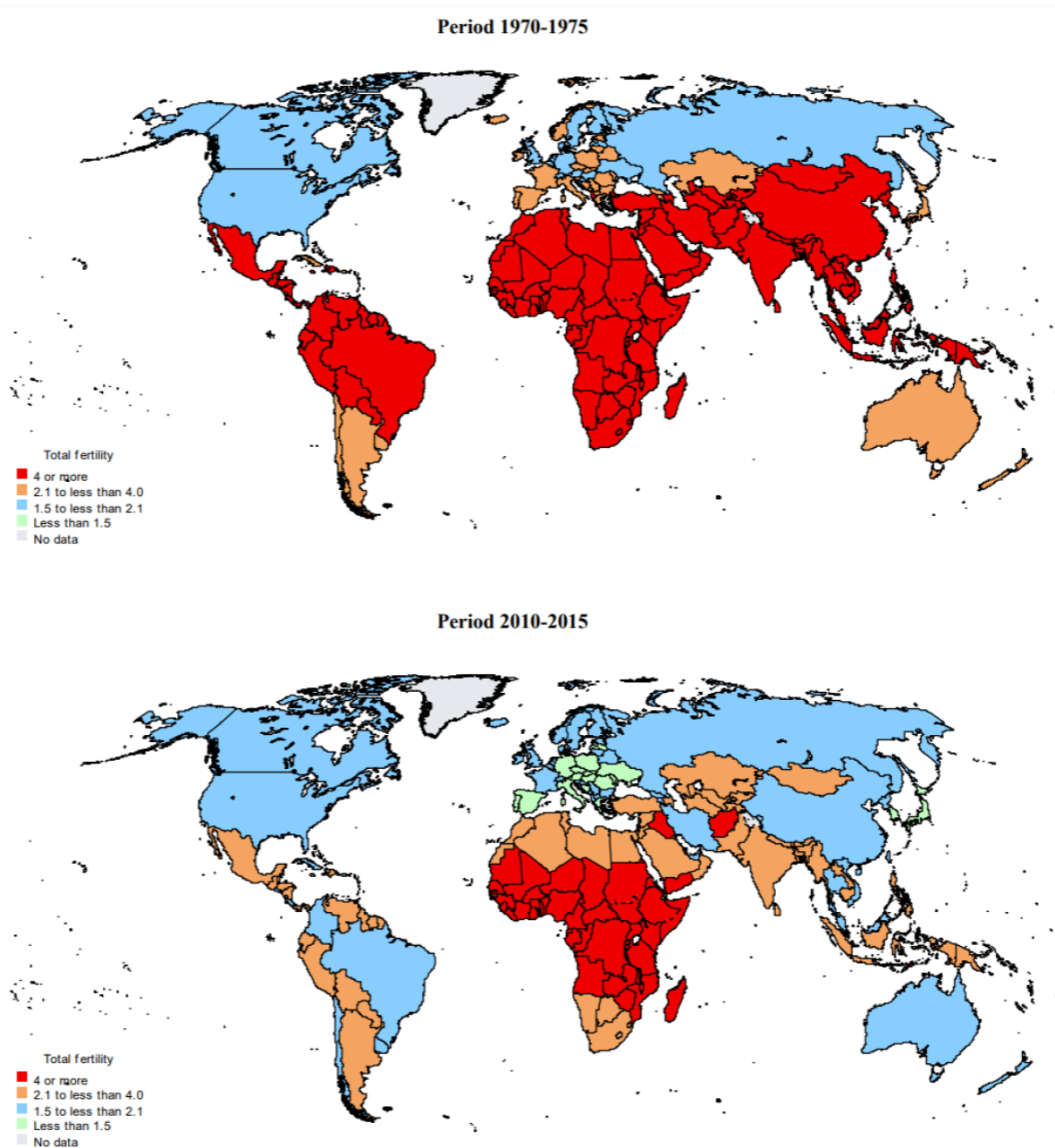
Στη σημερινή εποχή περίπου 1,5 εκατομμύρια κύκλοι με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) αναφέρονται πλέον κάθε χρόνο παγκοσμίως (Gallagher et al., 2012), με 333.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Τα στοιχεία που καταγράφονται στο μητρώο πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν περίπου το 70% όλων των θεραπειών ART. Έτσι, τα πραγματικά εκτιμώμενα νούμερα κάθε χρόνο αντιστοιχούν σε περίπου 2,4 εκατομμύρια κύκλους ART (Gallagher et al., 2012), με περίπου 500.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.

1.3. Υπογονιμότητα: Ορισμός- Επιδημιολογία- Παθογένεια

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια του ανδρικού ή γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από δώδεκα ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής, χωρίς τη χρήση κάποιας αντισυλληπτικής μεθόδου [WHO International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva 2018, Zegers- Hochschild et al., 2009].

Η υπογονιμότητα επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως - και έχει αντίκτυπο στις οικογένειες και τις κοινότητές τους. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, μεταξύ 48 και 186 εκατομμυρίων ατόμων ζουν με υπογονιμότητα παγκοσμίως (Mascarenhas et al., 2012; Boivin et al., 2007; Rutstein et al., 2004). Σύμφωνα με παγκόσμιες μελέτες, υπολογίζεται ένα ποσοστό από 8% έως 12% των ζευγαριών σε αναπαραγωγική ηλικία αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην επίτευξη εγκυμοσύνης εντός ενός έτους τακτικής και ελεύθερης σεξουαλικής επαφής (Vander Borgh and Wyns, 2018; Mascarenhas et al., 2012; Ombet et al., 2008;), ενώ εκτιμάται ότι περισσότερα από 186 εκατομμύρια άτομα υποφέρουν από υπογονιμότητα (Inhorn and Patrizio, 2015). Τα στατιστικά στοιχεία του FertilityEurope αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι υψηλότερος στη Νότια και Κεντρική Ασία, στην υποσαχάρια Αφρική, στη Μέση Ανατολή και στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (Fertility Europe Estimation, 2013). Αισίως και παρόλο που υπάρχει έλλειψη επικαιροποιημένων στοιχείων, τα ποσοστά υπογονιμότητας όπως υπολογίστηκαν κατά το έτος 2010 παραμένουν σε παρόμοια επίπεδα με τα ποσοστά υπογονιμότητας του 1990, εκτός από μια εντοπισμένη μείωση της πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπογονιμότητας στην υποσαχάρια Αφρική και την πρωτοπαθή υπογονιμότητα στη Νότια Ασία (Boivin et al., 2007; Mascarenhas et al., 2012). Ο ακόλουθος χάρτης (εικόνα 3) αντιπροσωπεύει τη συνολική γονιμότητα για μεμονωμένες χώρες ή περιοχές για τα έτη 1970-1975 και 2010-2015. Όπως φαίνεται, το 1970-1975, η Αφρική, η Ασία, η Λατινική Αμερική και Καραϊβική, και η Ωκεανία (εκτός από την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία) είχαν υψηλά επίπεδα γονιμότητας, περισσότερες από 4 γεννήσεις ανά γυναίκα. Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, η γονιμότητα είναι χαμηλή. Έως το 2010-2015, λόγω της παγκόσμιας μείωσης της γονιμότητας, η υψηλή γονιμότητα παραμένει συγκεντρωμένη στην υποσαχάρια Αφρική (εκτός από τη Νότια Αφρική που

εμφανίζει ιδιαίτερα χαμηλή γονιμότητα) και σε επιλεγμένες χώρες της Ασίας.



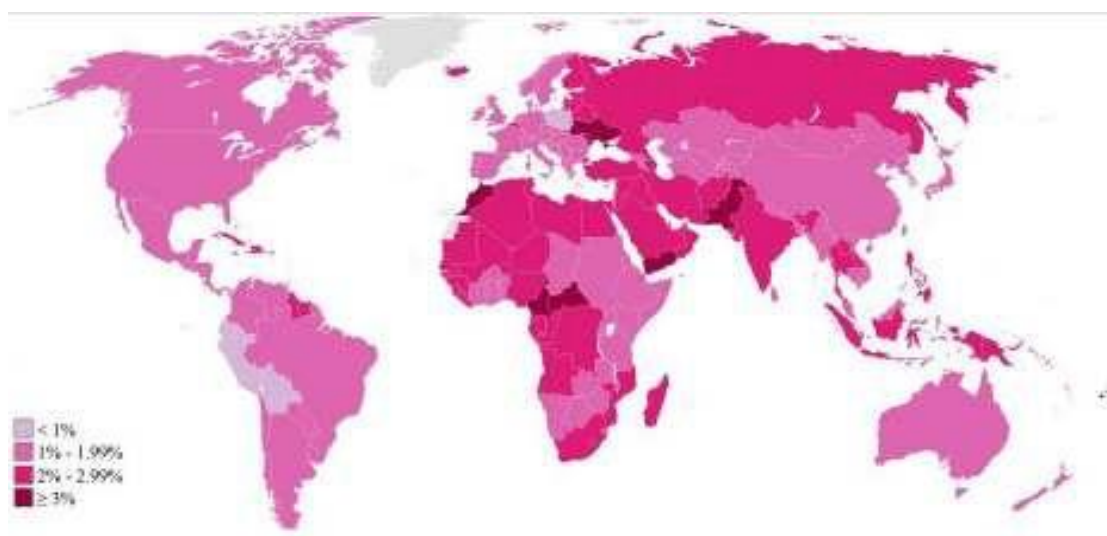
Εικόνα 3. Συνολική γονιμότητα (LBR ανά γυναίκα) για μεμονωμένες χώρες ή περιοχές για 1970-1975 και 2010-2015.

Πηγή: World Fertility 2015 – United Nations report)

Οι ίδιες πηγές αναφέρουν ότι η Ευρώπη πρωτοστατεί στον αριθμό των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που διενεργούνται, πραγματοποιώντας το 54% επί του συνόλου των αναφερόμενων κύκλων παγκοσμίως (Boivin et al., 2007;

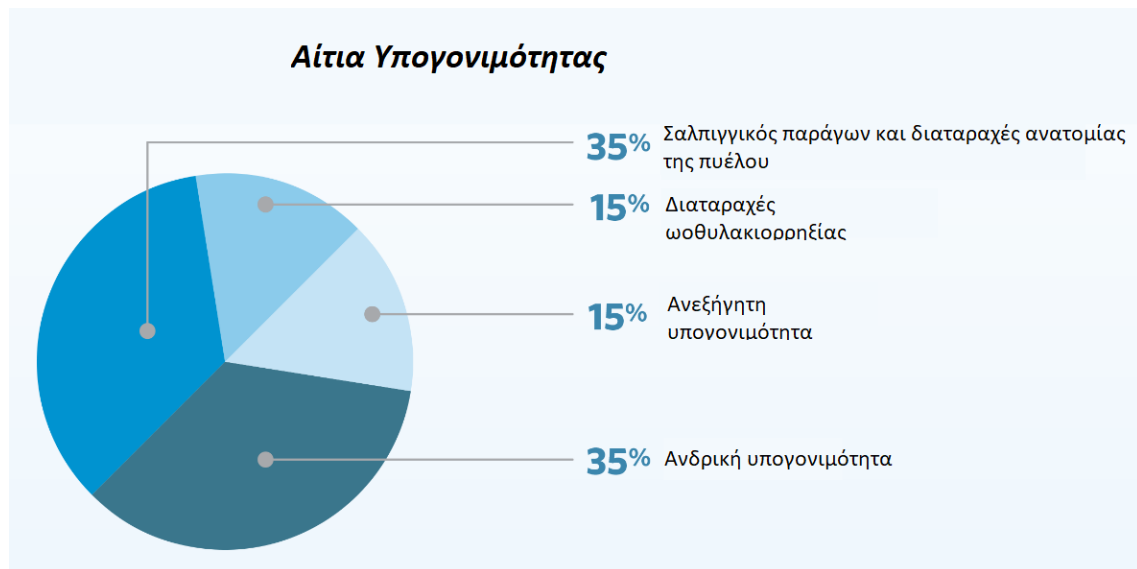
Mascarenhas et al., 2012).

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθής όταν δεν έχει επιτευχθεί κλινική κύηση με τον παρόντα ή με προηγούμενο σύντροφο και σε δευτεροπαθής όταν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν κλινική εγκυμοσύνη ή γέννηση ζώντος τέκνου με τον παρόντα ή προηγούμενο σύντροφο (Zegers-Hochschild et al., 2017). Η πρωτοπαθής εμφανίζει εκτεταμένη διασπορά στο παγκόσμιο πληθυσμό, όπως φανερώνει μετα-ανάλυση 277 ιατρικών ερευνών (Εικόνα 4) (Mascarenhas et al, 2012).



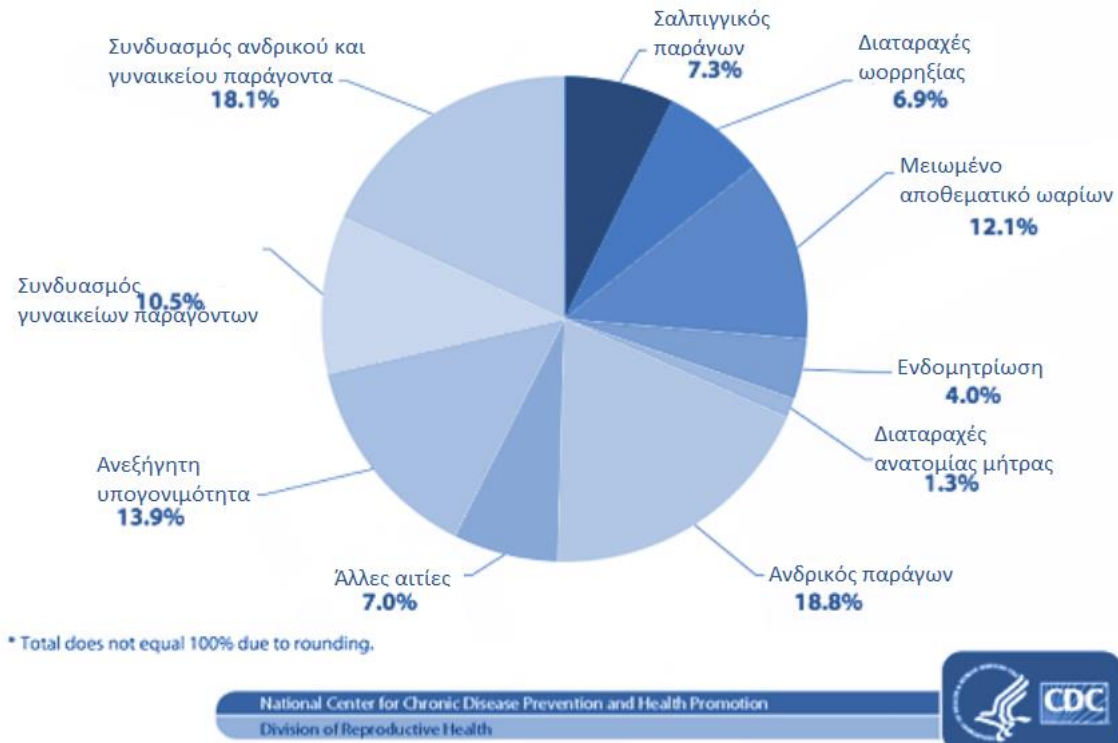
Εικόνα 4. Διασπορά πρωτοπαθούς υπογονιμότητας το 2010, σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών (Mascarenhas et al, 2012)

Τα αίτια της υπογονιμότητας ανευρίσκονται σε πολλαπλούς και συχνά συνδυαστικούς παράγοντες, με τα ήδη δημοσιευμένα στοιχεία να διαμορφώνουν παρόμοια ποσοστά για τον ανδρικό και γυναικείο παράγοντα υπογονιμότητας και ένα ιδιαίτερος υψηλό ποσοστό ανεξήγητης υπογονιμότητας το οποίο ενδεχομένως να προκύπτει και από πιθανούς παράγοντες υπογονιμότητας που δεν έχουν συσχετισθεί έως σήμερα (RCOG, 2004; Bhattacharya et al, 2009; Mascarenhas et al, 2012).



Εικόνα 5. Αίτια υπογονιμότητας. Πηγή: cdc.gov

Διάγνωση υπογονιμότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ART με φρέσκα ωάρια (non donor) ή έμβρυα, 2010



Εικόνα 6. Αίτια υπογονιμότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IVF κύκλο με τα δικά τους ωάρια ή έμβρυα, 2010. Πηγή: cdc.gov

Ο ανδρικός παράγων είναι κύρια αιτία υπογονιμότητας σε ποσοστό 35% των ζευγαριών. Η ανάλυση του σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα) αποτελεί την κύρια μέθοδο εκτίμησης της ανδρικής υπογονιμότητας. Εάν το σπερμοδιάγραμμα βρεθεί εντός φυσιολογικών ορίων η εξέταση του άνδρα δεν έχει καμία επιπρόσθετη αξία, ενώ, στο άλλο άκρο, η αζωοσπερμία είναι αδιαμφισβήτητη και εύκολα διαγνώσιμη αιτία έλλειψης ανδρικής γονιμότητας. Η παθολογία που συνδέεται με τον ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας αποδίδεται κυρίως σε διαταραχές των παραμέτρων σπέρματος (αζωοσπερμία, ολιγοσπερμία, ασθενοσπερμία, τερατοσπερμία) και στυτικές δυσλειτουργίες. Τα αίτια των διαταραχών μπορούν αδρά να ταξινομηθούν σε 6 κατηγορίες ανάλογα με τους αιτιολογικούς τους παράγοντες:

- **Αίτια οφειλόμενα στους όρχεις (Διαταραχές σπερματογένεσης)**

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν προβλήματα γονιμότητας που οφείλονται στην λειτουργία των όρχεων, η οποία επηρεάζει την σπερματογένεση. Ελαττωματική

σπερματογένεση μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια της λειτουργίας των όρχεων, είτε λόγω γενετικών ανωμαλιών (σύνδρομο Down, σύνδρομο Klinefelter) είτε λόγω προβληματικής αναπτύξεως των όρχεων (κρυψορχία, ατροφία, germ cell aplasia, sertoli cell – Only syndrome ή και ανορχία). Η κισσοκήλη όπως και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (μόλυνση της ατμόσφαιρας, αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος), η ιογενής ορχίτιδα, η ακτινοβολία, η λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων, το επίμονο σωματικό και ψυχολογικό stress επηρεάζουν επίσης την σπερματογένεση.

- **Αίτια πέραν των όρχεων (Διαταραχές εκφορητικού συστήματος- Σεξουαλική δυσλειτουργία)**

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται η αποφρακτική αζωοσπερμία (πλήρης απόφραξη) και η ολιγοζωοσπερμία (μερική απόφραξη) που αποδίδονται σε ανωμαλίες ή απόφραξη του εκφορητικού συστήματος (επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματικά σωληνάκια). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε συγγενείς ανωμαλίες (συγγενής έλλειψη των σπερματικών πόρων ή στένωση των σπερματικών σωληναρίων), σε μεταφλεγμονώδεις καταστάσεις (επιδιδυμίτιδα, προστατίτιδα) ή σε μετεγχειρητικές καταστάσεις (βασεκτομή). Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση αποτελεί και αυτή μία – αν και λιγότερο συχνή – αιτία ανδρικής υπογονιμότητας. Στην περίπτωση αυτή το σπέρμα παλινδρομεί εντός της ουροδόχου κύστεως κατά την εκσπερμάτιση, και εξέρχεται κατά την ούρηση. Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση μπορεί να οφείλεται σε νευροπάθεια από σακχαρώδη διαβήτη, σε παρενέργειες από συγκεκριμένα φάρμακα ή σε μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από αφαίρεση προστάτη και τραυματισμό του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η σεξουαλική δυσλειτουργία περιλαμβάνει παράγοντες που επηρεάζουν την συνουσία ή την εναπόθεση του σπέρματος εντός του κόλπου (έλλειψη στύσεως, υποσπαδίας, ανεπαρκής εκσπερμάτιση, πολύ μεγάλα ή πολύ μικρά διαστήματα αποχής, χρήση τοξικών για το σπέρμα ουσιών).

- **Αίτια κεντρικής αιτιολογίας (Διαταραχές υποθαλάμου - υποφύσεως)**

Ενδοκρινολογικές παθήσεις που σχετίζονται με την υπογονιμότητα περιλαμβάνουν υπολειτουργία της υπόφυσης, σύνδρομο Kallman (έλλειψη γοναδοτροπινών) προλακτίνωμα, αντοχή των ιστών στα ανδρογόνα, ή ελαττωματική παραγωγή ανδρογόνων (συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων).

- **Μολύνσεις ουροποιητικογενετικού συστήματος**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα *Ureoplasma urelyticum*, *Chlamydia trachomatis* και άλλα gram αρνητικά βακτηρίδια μπορούν να προκαλέσουν υπογονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αν και η άποψη αυτή δεν είναι από όλους αποδεκτή.

- **Ανοσοβιολογικοί παράγοντες**

Ορισμένα άτομα αναπτύσσουν αντισώματα έναντι των σπερματοζωαρίων τους (αυτοαντισώματα). Όταν ο τίτλος των αντισωμάτων αυτών στο αίμα ή στο σπέρμα (αντισπερμικά αντισώματα) είναι αυξημένος, αυτό αποτελεί μία σημαντική αιτία υπογονιμότητας.

- **Γενετικοί παράγοντες - Κατακερματισμός DNA Σπέρματος**

Με αυτήν την εξέταση ελέγχουμε την ποιότητα του σπέρματος και συγκεκριμένα εάν το γενετικό υλικό (DNA) είναι εντός φυσιολογικών ορίων. Σε περιπτώσεις που το σπέρμα έχει αυξημένο κατακερματισμό DNA (>30% DFI) η γονιμοποιητική ικανότητα του μπορεί να είναι και έως 10 φορές μικρότερη σε σχέση με το φυσιολογικό σπέρμα. Επίσης μπορεί να είναι αιτία επαναλαμβανόμενων αποβολών ή αποτυχημένων προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος. Η διακοπή του καπνίσματος καθώς και διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά (φρούτα, λαχανικά, πράσινο τσάι) συμβάλουν στην μείωση κατακερματισμού του σπέρματος. Επίσης αντιοξειδωτικά συμπληρώματα (Vit C/E, Co-enzyme Q10,

καρνιτίνη), θεραπεία πιθανών λοιμώξεων και η χειρουργική θεραπεία πιθανής κισσοκήλης μπορούν να βελτιώσουν την ακεραιότητα του σπέρματος.

Αντίστοιχα, μία υπογόνιμη γυναίκα θα αντιμετωπίζει πρόβλημα είτε στην διαθεσιμότητα ή την ποιότητα των ωαρίων της, είτε στις σάλπιγγες (στο μονοπάτι όπου γίνεται η συνάντηση του ωαρίου με τα σπερματοζωάρια), είτε στη μήτρα (το μέρος που θα υποδεχθεί και θα φιλοξενήσει το κύημα). Οι αιτίες αυτές μπορεί να ταξινομηθούν ως εξής:

- **Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας**

Είναι η συχνότερη αιτία της υπογονιμότητας στη γυναίκα. Οι συνήθεις εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως (αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια), ενώ σπανιότερα η ανωοθυλακιορρηξία συνυπάρχει με κανονικούς κύκλους. Πολλές γυναίκες έχουν κανονικό κύκλο και ωοθυλακιορρηξία στη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής. Σε άλλες γυναίκες όμως, η διάρκεια του κύκλου ποικίλλει. Ανωοθυλακιορρηξία παρατηρείται στην εμμηναρχή, στην εμμηνόπαυση και φυσικά στην κύηση και τη λοχεία. Η μεγάλη απώλεια ή αύξηση βάρους και το έντονο ψυχικό στρες είναι οι συνήθεις παράγοντες που σχετίζονται με έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας. Τα προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας μπορεί να έχουν την προέλευσή τους από τον υποθάλαμο, την υπόφυση, ή τις ωοθήκες. Η πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια, οφειλόμενη σε νόσους ή σε βλάβες του υποθαλάμου, της υπόφυσης, των ωοθηκών, ή σε γενετικά νοσήματα, είναι σημαντικοί παράγοντες ανωοθυλακιορρηξίας. Κυριότερες αιτίες ανωοθυλακιορρηξίας αποτελούν η υπερπρολακτιναιμία, ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός και ο υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός, ενώ η ανωοθυλακιορρηξία είναι δυνατόν να εκδηλώνεται και με φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών. Ο βασικός ορμονικός έλεγχος περιλαμβάνει μετρήσεις FSH, LH, PRL, E2, TSH, και πρέπει να συνοδεύεται από κολπικό υπερηχογράφημα την 2^η- 3^η ημέρα του κύκλου.

- **Σάλπιγγικός παράγων**

Στο μεγαλύτερο ποσοστό η διαδικασία της γονιμοποίησης πραγματοποιείται στις σάλπιγγες. Οι σάλπιγγες είναι επιφορτισμένες με το έργο της σύλληψης του ωαρίου που απελευθερώνεται κατά την ωοθυλακιορρηξία από την ωοθήκη. Το εσωτερικό

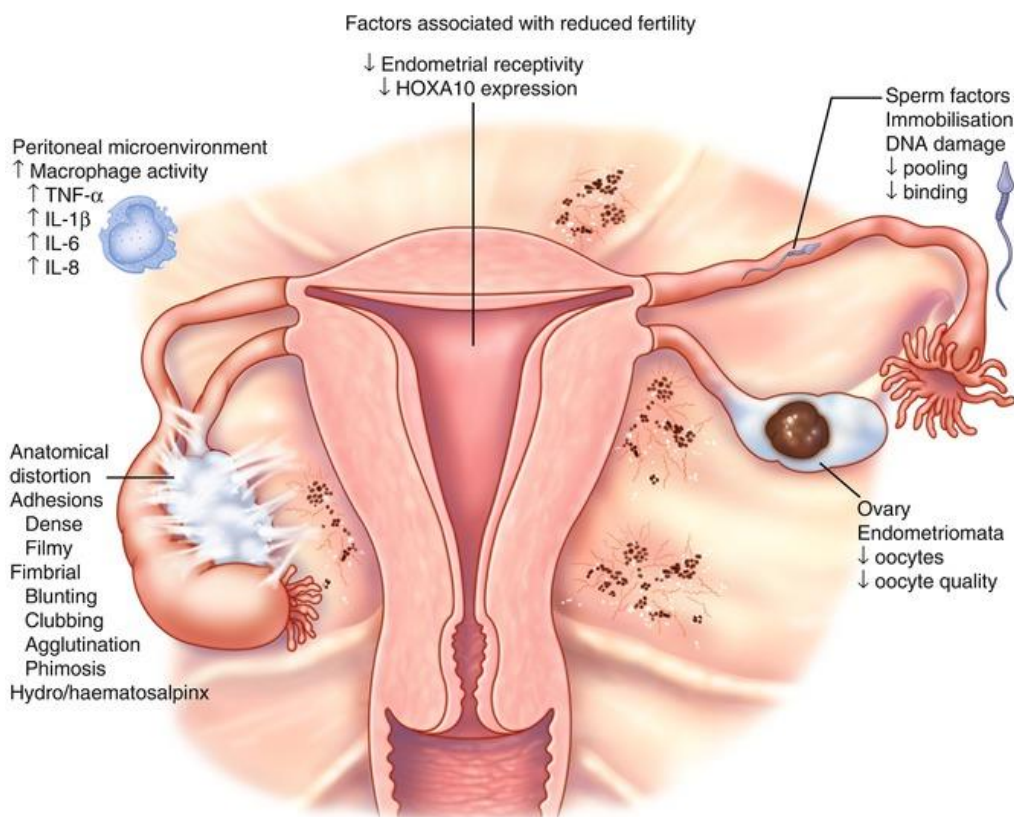
τους τοίχωμα καλύπτεται από κύτταρα που παρέχουν τις απαραίτητες θρεπτικές ουσίες για το ωάριο και το σπερματοζωάριο. Οι σάλπιγγες λοιπόν είναι εξαιρετικά εξειδικευμένα αναπαραγωγικά όργανα αλλά και ιδιαίτερα ευαίσθητα σε παθήσεις της πυέλου (λοιμώξεις,συμφύσεις). Οποιαδήποτε πάθηση της γυναίκας που σχετίζεται με την καλή λειτουργία, είτε με την ανατομία της, μπορεί να σχετίζεται με την υπογονιμότητα. Ο σαλπιγγικός και περιτοναϊκός παράγων είναι η κύρια αιτία υπογονιμότητας στο 11-30% των υπογόνιμων ζευγαριών.

- **Ενδομητρίωση**

Ενδομητρίωση είναι η πάθηση που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη και λειτουργία ενδομητρικού ιστού σε έκτοπη (εκτός της κοιλότητας της μήτρας) θέση. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η ενδομητρίωση εμπλέκεται στην υπογονιμότητα μπορεί να είναι:

Μηχανικός	εκτεταμένες συμφύσεις, δυσκίνητες καθηλωμένες ωοθήκες, κακή σαλπιγγωθηκική σχέση, απόφραξη σαλπίγγων
Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας	ανωοθυλακιορρηξία, ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, κενό ωοθυλάκιο, ενώ άρρηκτο ωχρινοποιημένο ωοθυλάκιο (σύνδρομο LUF) εμφανίζεται σε ποσοστό 20-60% των ασθενών με ενδομητρίωση.
Δυσλειτουργία σαλπίγγων	τοξικοί παράγοντες του περιτοναϊκού υγρού, όπως οι προσταγλανδίνες, οι θρομβοξάνες και τα λευκοτριένια
Ελάττωση εμφυτευτικής ικανότητας	αποδίδεται στις ιντεγκρίνες και στην εμβρυοτοξικότητα του περιτοναϊκού υγρού.
Τροποποίηση ανοσιακής απόκρισης	μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, σχετική αύξηση λεμφοκυττάρων T και B, κυτταροτοξικότητα των φυσικών φονέων (κυττάρων NK)
Ενδοπεριτοναϊκή φλεγμονή	αύξηση του αριθμού και της κινητικότητας των μακροφάγων, αύξηση των επιπέδων IL1, TNF και προσταγλανδινών

Πίνακας 1. Ενδομητρίωση και μηχανισμοί υπογονιμότητας. Πηγή: Reproductive Surgery in Assisted Conception – Endometriosis and Infertility p 29-35



Εικόνα 7. Ενδομητρίωση και μηχανισμοί υπογονιμότητας. Πηγή: Reproductive Surgery in Assisted Conception – Endometriosis and Infertility p 29-35

- **Μητριαίος παράγων**

Οι παθολογικές καταστάσεις της μήτρας δεν αποτελούν βέβαιο και αποκλειστικό παράγοντα υπογονιμότητας, διότι πολλές από αυτές τις παθήσεις δεν παρεμποδίζουν τη σύλληψη, μπορεί όμως να διαταράξουν την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Οι παθολογικές καταστάσεις της μήτρας που συνδέονται με υπογονιμότητα περιλαμβάνουν: συγγενείς ανωμαλίες, συμφύσεις, ενδομητρικούς πολύποδες, υποβλεννογόνια ινομύματα, ενδομητρίτιδα, παθολογία ισθμού και ενδοτραχήλου, παρουσία ξένων σωμάτων, ουλές του ενδομητρίου. Η διάγνωση των παθολογικών καταστάσεων της μήτρας, μπορεί να γίνει με μία ή περισσότερες από τις παρακάτω μεθόδους: υστεροσαλπιγγογραφία, υστεροσκόπηση, υπερηχούστερογραφία, βιοψία-καλλιέργεια ενδομητρίου.

- **Τραχηλικός παράγων**

Ο τραχηλικός παράγων συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με την ποιότητα της τραχηλικής βλέννας και τη συμπεριφορά της ως προς τα σπερματοζωάρια. Η τραχηλική βλέννα αποτελεί, ως γνωστόν, έκκριμα των αδένων του ενδοτραχήλου, με ποικίλη σύσταση και ρευστότητα. Η σύσταση της τραχηλικής βλέννας αποτελεί φιλικό ή εχθρικό διάδρομο για τα σπερματοζωάρια και επιτρέπει τη διέλευση των σπερματοζωαρίων μόνο στη φάση της ωοθυλακιορρηξίας. Στις άλλες φάσεις του κύκλου, οι ορμονικές αλλαγές επιδρούν στη σύσταση της βλέννας, η οποία διαφοροποιείται και δεν επιτρέπει τη διέλευση των σπερματοζωαρίων. Σε μερικές γυναίκες, υπάρχουν αντισπερματικά αντισώματα στη βλέννα του τραχήλου. Αυτά δημιουργούν συγκολλήσεις, οι οποίες ακινητοποιούν τα σπερματοζωάρια, τα οποία αδυνατούν έτσι να φθάσουν στην κοιλότητα της μήτρας, ακόμη και στη φάση της ωοθυλακιορρηξίας (γόνιμες ημέρες). Ο κύριος τρόπος ελέγχου του τραχηλικού παράγοντα είναι η δοκιμασία μετά τη συνουσία (PCT, Postcoital test). Σπάνια κάποια εξέταση για τη διάγνωση της υπογονιμότητας έχει προκαλέσει τόσο έντονη διαμάχη όση η δοκιμασία αυτή. Η αποτελεσματικότητα της PCT είναι απογοητευτική στην κλινική πρακτική και η προγνωστική της αξία θεωρείται περιορισμένη.

- **Ηλικία**

Ο πιο βασικός και ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την γονιμότητα της γυναίκας είναι η ηλικία της. Η γονιμότητα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και αυτό είναι εμφανές τόσο στο γυναικείο όσο και στο ανδρικό φύλο, με το αναπαραγωγικό χρονοδιάγραμμα να έχει παραταθεί σημαντικά και ειδικότερα στις αναπτυγμένες χώρες λόγω της επιδίωξης της εκπαίδευσης και της επαγγελματικής αποκατάστασης, αλλά και άλλων παραγόντων, που έχει ως αποτέλεσμα πολλά ζευγάρια επιλέγουν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση. Η γυναίκα γεννιέται με ένα σημαντικό απόθεμα ωαρίων, από αυτά τελικά θα ωριμάσουν μόνον τα 400 με 500 (Kimberly et al., 2012;) και με την αυξανόμενη ηλικία αυξάνεται παράλληλα και ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη εγκυμοσύνης λόγω της διαφοροποίησης της ενδοκρινολογικής και αναπαραγωγικής λειτουργίας, αλλά και της συχνότερης εμφάνισης ανευπλοιδιών στο ωάριο (Sharma et al., 2013). Οι πιθανότητες φυσικής σύλληψης σε ηλικίες κάτω των τριάντα κυμαίνονται περίπου στο 71%, ενώ μετά τα

36 έτη το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 41% με ραγδαία περαιτέρω πτώση μετά τα 40 και 42 έτη (Mutsaerts et al., 2012; ACOG-ASRM, 2008).

- **Παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής**

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα. Ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων προκαλεί αύξηση του κινδύνου προσβολής από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, με συνέπεια την πιθανή λοίμωξη του γεννητικού συστήματος. Επίσης, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο πρωτοπαθούς υπογονιμότητας. Η αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο υπογονιμότητας σε γυναίκες που καταναλώνουν περισσότερα από 5 ποτά ημερησίως. Το σωματικό βάρος, εάν είναι πολύ μεγαλύτερο του φυσιολογικού, συνδέεται με ανωθυλακιορρηξία, ενώ εάν είναι πολύ μικρότερο του φυσιολογικού ευθύνεται για διαταραχή της λειτουργίας του υποθαλάμου με αποτέλεσμα την ανωθυλακιορρηξία. Η υπερβολική άσκηση και το άγχος συνδέονται επίσης με ανωθυλακιορρηξία.

Η γονιμότητα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και αυτό είναι εμφανές τόσο στο γυναικείο όσο και στο ανδρικό φύλο, με το αναπαραγωγικό χρονοδιάγραμμα να έχει παραταθεί σημαντικά και ειδικότερα στις αναπτυγμένες χώρες λόγω της επιδίωξης της εκπαίδευσης και της επαγγελματικής αποκατάστασης, αλλά και άλλων παραγόντων, που έχει ως αποτέλεσμα πολλά ζευγάρια επιλέγουν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση.

Η γυναίκα γεννιέται με ένα σημαντικό απόθεμα ωαρίων, από αυτά τελικά θα ωριμάσουν μόνον τα 400 με 500 (Kimberly et al., 2012;) και με την αυξανόμενη ηλικία αυξάνεται παράλληλα και ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη εγκυμοσύνης λόγω της διαφοροποίησης της ενδοκρινολογικής και αναπαραγωγικής λειτουργίας, αλλά και της συχνότερης εμφάνισης ανευπλοιδιών στο ωάριο (Sharma et al., 2013). Οι πιθανότητες φυσικής σύλληψης σε ηλικίες κάτω των τριάντα κυμαίνονται περίπου στο 71%, ενώ μετά τα 36 έτη το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 41% με ραγδαία περαιτέρω πτώση μετά τα 40 και 42 έτη (Mutsaerts et al., 2012; ACOG-ASRM, 2008).

Όπως ορίζει ο Π.Ο.Υ., μετά από 12 μήνες συστηματικών και ελεύθερων σεξουαλικών

επαφών, πρέπει να διενεργείται μια αρχική εκτίμηση της γονιμότητας του ζεύγους με τη λεπτομερή καταγραφή του ιατρικού ιστορικού και των παραγόντων που δύναται να επηρεάσουν τη γονιμότητα και ακολούθως να διενεργούνται βασικές και εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις κατά περίπτωση, με στόχο αρχικά την επίτευξη αυτόματης σύλληψης, παρέχοντας ταυτόχρονα διαρκή συμβουλευτική για την επαρκή και εξατομικευμένη διαχείριση του ζευγαριού. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να δίδονται εξατομικευμένες συμβουλές σχετικά με τροποποιήσιμους παράγοντες για τον τρόπο ζωής, ώστε να κάνουν θετικές αλλαγές που μπορεί να βελτιώσουν τις πιθανότητές τους για εγκυμοσύνη (Anderson et al., 2010). Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει παρατεταμένη αδυναμία φυσικής σύλληψης ή εντοπισμένοι παράγοντες υπογονιμότητας μέσω της κλινικής εξέτασης και διερεύνησης του ζευγαριού και του ιατρικού τους ιστορικού, όταν υπάρχει ιστορικό αυτόματων αποβολών και έκτοπων κυήσεων ή όταν το χρονικό διάστημα προσπάθειας παρατείνεται σε βαθμό που επηρεάζει τον οικογενειακό προγραμματισμό, προτείνεται αρχικά θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση και θεραπεία αναστρέψιμων παθολογικών καταστάσεων, είτε το ζευγάρι παραπέμπεται σε εξειδικευμένες Μονάδες Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.).

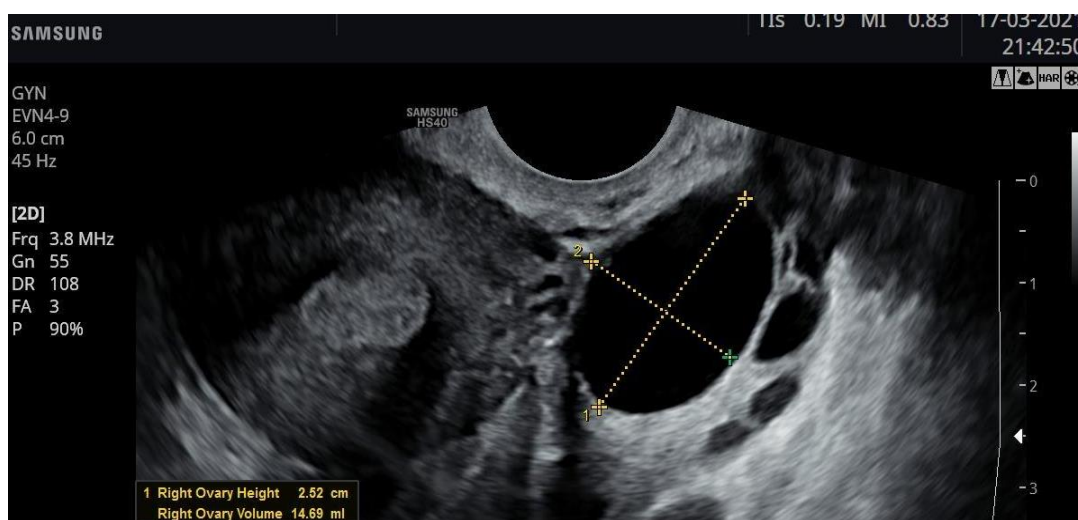
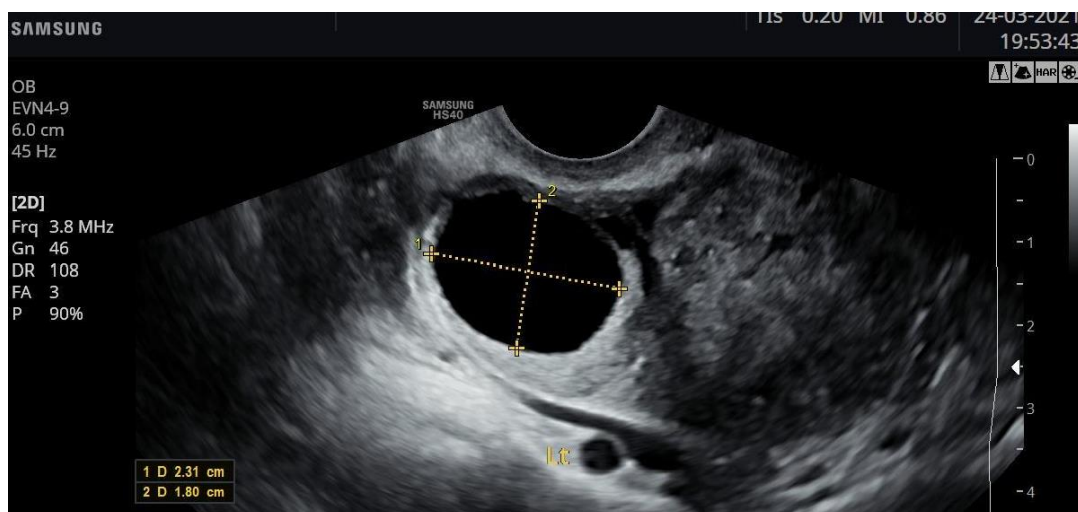
1.4 Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Ο όρος Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (ΙΥΑ) καλύπτει το σύνολο των ιατρικών πράξεων που στοχεύουν στη διαχείριση και θεραπεία της υπογονιμότητας στρατολογώντας εξελιγμένες τεχνικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι θεραπείες και τα πρωτόκολλα που ακολουθούνται κυμαίνονται από απλή παρακολούθηση του φυσικού κύκλου και συμβουλευτική για την κατευθυνόμενη σεξουαλική επαφή, πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) σε περισσότερο προηγμένες τεχνικές ανάκτησης και in vitro διαχείρισης ανθρώπινων γαμετών μέσω της συμβατικής γονιμοποίησης in vitro (IVF) και της μικρογονιμοποίησης ή ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου (ICSI), μέχρι την αντιμετώπιση ανευπλοιδιών και γενετικών νοσημάτων με τη διενέργεια Προεμφυτευτικού Γενετικού Ελέγχου και Διάγνωσης (PGS/ PGD), την ανάκτηση σπέρματος από τους όρχεις, τη δωρεά σπέρματος, ωαρίων και εμβρύων και την παρένθετη μητρότητα (Zegers-Hochschild et al., 2009).

Η σωστή ενημέρωση του ζευγαριού είναι πολύ σημαντική. Μαζί με τον ειδικό, προγραμματίζονται οι διαγνωστικές εξετάσεις που θα υποβληθεί το ζευγάρι μέσα σε ένα χρονικό πλαίσιο, ώστε να υπάρχει μια πλήρης εικόνα των πιθανών αιτιών της υπογονιμότητας. Στην συνέχεια συζητούνται πιθανές θεραπείες και αν χρειάζεται υπόκεινται σε προσπάθεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το πιο σημαντικό είναι να γίνει κατανοητό πως κάθε ζευγάρι αποτελεί μια μοναδική περίπτωση και πρέπει να αντιμετωπίζεται ως εξατομικευμένο περιστατικό. Υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές της υπογονιμότητας με πολύ καλά αποτελέσματα (Αντσακλής Α., 2011; Farquhar et al., 2013):

- **Συμβουλευτική για αλλαγή τρόπου ζωής**, διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα, μείωση έκθεσης σε βλαπτικούς παράγοντες, καθοδήγηση του υπογόνιμου ζευγαριού ως προς την επίτευξη καλύτερου συντονισμού των φυσικών επαφών και παρακολούθησης του εμμηνορυσιακού κύκλου.
- Η **προγραμματισμένη επαφή** αποτελεί στοιχειώδη υποβοήθηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Μπορεί να γίνει χωρίς φάρμακα, κατά τη διάρκεια του φυσικού γεννητικού κύκλου, ή με φάρμακα για πρόκληση πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων και ωοθυλακιορρηξίας. Η παρακολούθηση

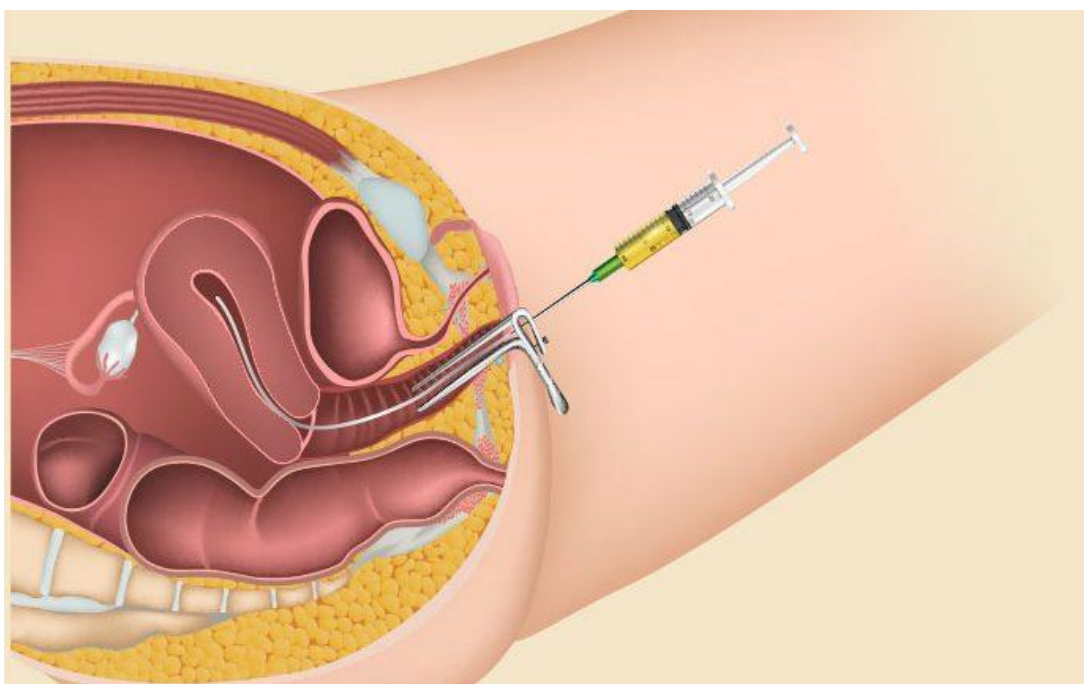
του κύκλου μπορεί να είναι όσο λεπτομερής χρειάζεται, έτσι ώστε η σεξουαλική επαφή να «προγραμματισθεί» χρονικώς όσο το δυνατόν πιο κοντά στην ωοθυλακιορρηξία. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία της λεγόμενης «προγραμματισμένης επαφής», είναι να λειτουργούν οι σάλπιγγες, να υπάρχει φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία και το σπέρμα να είναι φυσιολογικό. Η παρακολούθηση γίνεται με σειρά δύο ή τριών υπερηχογραφημάτων και ορμονικών προσδιορισμών (μετρήσεις των επιπέδων οιστραδιόλης και LH στον ορό). Η ωοθυλακιορρηξία είτε επιτυγχάνεται μόνη της είτε προγραμματίζεται 36 ώρες μετά τη χορήγηση ένεσης χοριακής γοναδοτροπίνης (**πρόκληση ωορρηξίας**), όταν το ωοθυλάκιο έχει ωριμάσει αρκετά. Η ωοθυλακιορρηξία μπορεί να τεκμηριωθεί με υπερηχογράφημα και ορμονικό έλεγχο. Εναλλακτικά, στα φαρμακεία κυκλοφορούν έτοιμα κιτ προσδιορισμού της γόνιμης ημέρας.



Εικόνα 8. Υπερηχογραφική παρακολούθηση φυσικού κύκλου. Πηγή: προσωπικό αρχείο.

- **Σπερματέγχυση** σε φυσικό η τεχνητό κύκλο (ήπιας διέγερσης με κλομιφαίνη ή

λετροζόλη ή χαμηλής διέγερσης με γοναδοτροπίνες και GnRH ανάλογα/ανταγωνιστές), μέσω της λήψης σπέρματος και της εργαστηριακής επεξεργασίας του για τον καθαρισμό του δείγματος και την ενεργοποίησή του με εξειδικευμένα καλλιεργητικά υγρά. Η ενδομητρική σπερματέγχυση πραγματοποιείται μέσω ενός ευλύγιστου καθετήρα, ο οποίος εισάγεται προσεκτικά στη μητρική κοιλότητα δια μέσου του τραχήλου. Όταν ο καθετήρας εισέλθει στην ενδομητρική κοιλότητα, γίνεται έγχυση του σπέρματος. Στη συνέχεια, ο καθετήρας αποσύρεται και η γυναίκα παραμένει σε γυναικολογική θέση για μερικά ακόμη λεπτά.

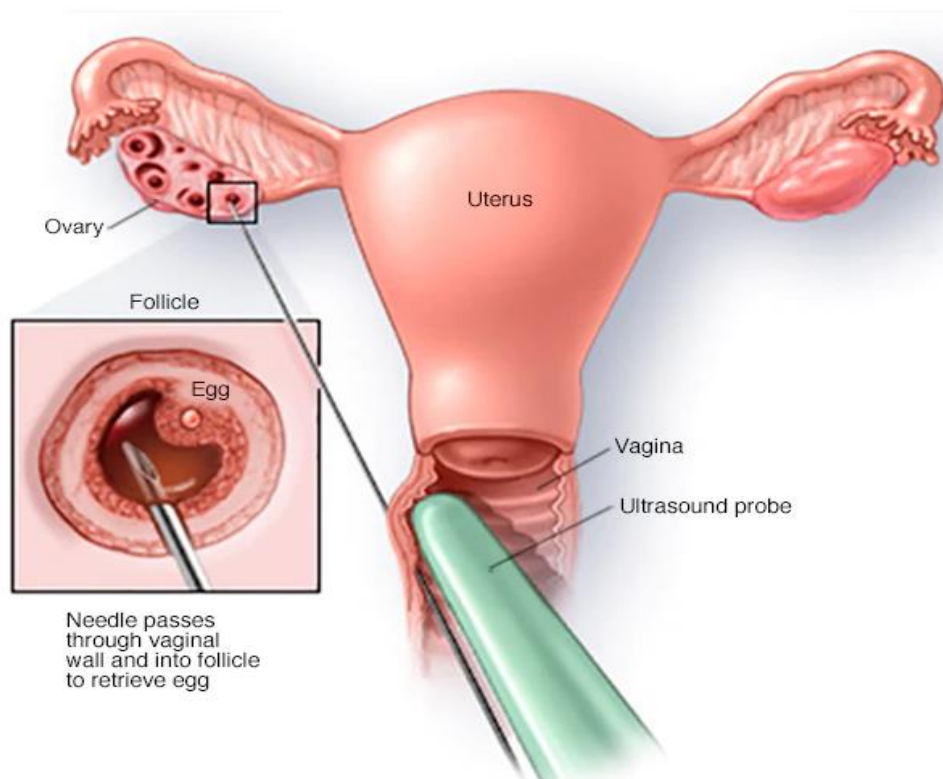


Εικόνα 9. Ενδομήτρια σπερματέγχυση. Πηγή: <https://www.uears.net/blog/intrauterine-insemination-iui/> - UEARS Conference 2019

- Ανάκτηση γαμετών και **εξωσωματική γονιμοποίηση**, είτε με συμβατική/κλασσική γονιμοποίηση in vitro (IVF), είτε με μικρογονιμοποίηση (ICSI). Ο κύκλος θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνει τα εξής στάδια:
 - Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με διαφοροποιημένα πρωτόκολλα (μακρύ με GnRH αγωνιστή, βραχύ ή υπέρ-βραχύ με GnRH αγωνιστή και GnRH ανταγωνιστή) και ενίοτε με τη συνδυασμένη χρήση άλλων επικουρικών φαρμακευτικών σκευασμάτων (κλομιφαίνη, λετροζόλη), για 12-14 ημέρες, με σκοπό την ανάπτυξη πολλών ωοθυλακίων. Το είδος του πρωτοκόλλου επιλέγεται με βάση τις ιδιαιτερότητες του κύκλου της κάθε

γυναίκας , την ηλικία, τις προηγούμενες προσπάθειες και άλλους παράγοντες.

- Παρακολούθηση με σειρά υπερηχογραφημάτων και ορμονικών προσδιορισμών. Η παρακολούθηση γίνεται κάθε δύο - τρεις ημέρες με σκοπό την βελτιστοποίηση της ημερήσιας δοσολογίας των φαρμάκων και στόχο την καλύτερη έκβαση της προσπάθειας.
- Πρόκληση της τελικής ωρίμανσης ωαρίων (με μία εφάπαξ βραδινή ένεση). Την ημέρα που τα ωοθυλάκια έχουν ωριμάσει αρκετά, χορηγείται η τελευταία ένεση, η οποία θα προγραμματίσει την τελική ωρίμανση των ωαρίων και την ωοθυλακιορηξία
- Ωοληψία (Συλλογή των ωαρίων). Η λήψη των ωαρίων από τις ωοθήκες γίνεται διακολπικά με παρακέντηση και συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση. Η ωοληψία είναι σύντομη σε διάρκεια (10-30 λεπτά) και πρακτικά ανώδυνη γιατί πραγματοποιείται υπό μέθη.

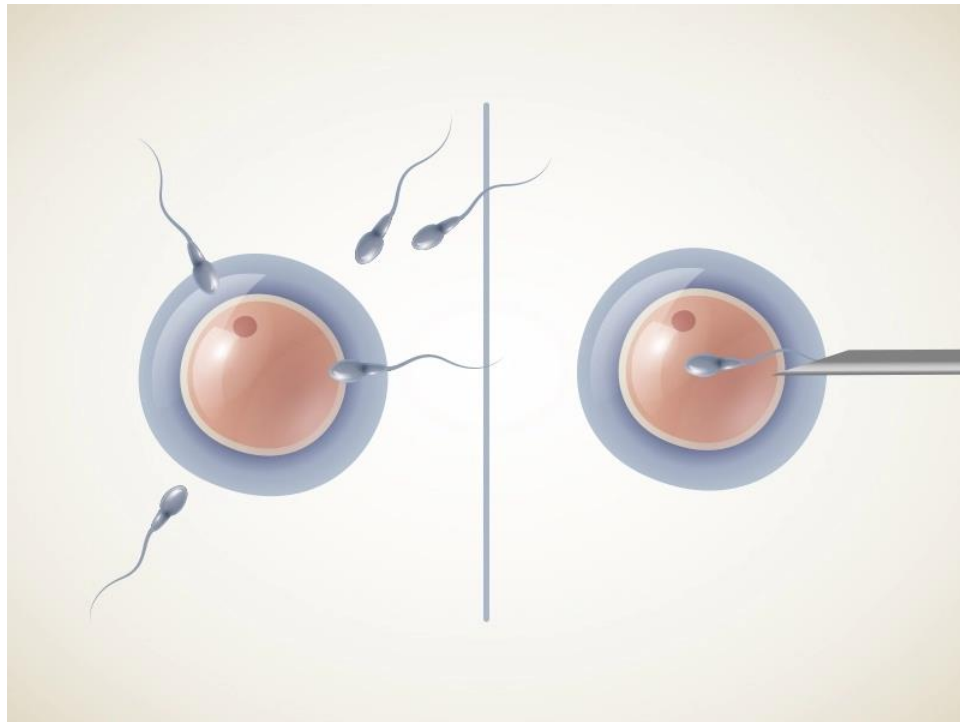


Εικόνα 10. Διαδικασία ωοληψίας. Πηγή: Mayo Foundation for Medical Education. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/in-vitro-fertilization/multimedia/egg-retrieval-technique/img-20008644>

- Σπερμοληψία (Συλλογή του σπέρματος). Σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας προτείνεται χειρουργική ανάκτηση σπέρματος (Percutaneous Epididymal

Sperm Extraction-PESA, Testicular Sperm Aspiration-TESA, Testicular Sperm Extraction-TESE, Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration-MESA).

- Με την ολοκλήρωση της απομόνωσης και του καθαρισμού των ωαρίων από το εμβρυολογικό εργαστήριο και ανάλογα με τις ενδείξεις υπογονιμότητας διενεργείται, είτε κλασσική IVF είτε ICSI, είτε συνδυασμός των δύο ανάλογα με τον αριθμό, την ποιότητα και την ωριμότητα των ανακτηθέντων ωαρίων. Η κλασσική IVF περιλαμβάνει τον εμπλουτισμό του καλλιεργητικού που περιβάλλει το ωάριο με ικανοποιητικό αριθμό σπερματοζωαρίων που έχουν υποστεί καθαρισμό και ενεργοποίηση, τα οποία και επωάζονται κάτω από ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες που ευνοούν την αλληλεπίδρασή τους. Στην περίπτωση της μικρογονιμοποίησης μέσω ICSI (Εικόνα 10), ακολουθείται η ίδια διαδικασία καθαρισμού και ενεργοποίησης του σπέρματος, ενώ για τα ωάρια ο καθαρισμός περιλαμβάνει την αφαίρεση των κοκκώδων κυττάρων χημικά ή μηχανικά από την περιφέρεια της διαφανούς ζώνης που περιβάλλει το ωάριο. Ακολούθως, μέσω ειδικών χειριστηρίων που επιτρέπουν το μικροχειρισμό των γαμετών και τα οποία είναι προσαρτημένα σε ανάστροφο μικροσκόπιο υψηλής ανάλυσης, επιλέγεται ένα μορφολογικά άρτιο σπερματοζωάριο σε σχέση πάντα με το συνολικό δείγμα σπέρματος και πραγματοποιείται ελεγχόμενη έγχυσή του στο κυτταρόπλασμα του ώριμου ωαρίου. Την επόμενη ημέρα ο εμβρυολόγος ελέγχει και καταγράφει το ποσοστό των φυσιολογικά γονιμοποιημένων ωαρίων.



Εικόνα 11. Διαδικασία IVF & ICSI. Πηγή: <https://vittoriavita.com/icsi-intra-cytoplasmic-sperm-injection>

- Καλλιέργεια των εμβρύων. Μετά την γονιμοποίηση τα γονιμοποιημένα ωάρια ελέγχονται και καλλιεργούνται σε εξειδικευμένα υλικά και ελεγχόμενες συνθήκες στο εργαστήριο και συγκεκριμένα σε ειδικούς κλιβάνους που φέρουν το απαραίτητο περιβάλλον για την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη.
- Εμβρυομεταφορά. Την ημέρα της ET επιλέγονται από τον εμβρυολόγο από ένα έως τρία έμβρυα βάση νομοθεσίας (Προεδρικό Διάταγμα 10/2016) και μέσω ποιοτικών κριτηρίων (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE, 2011) όταν είναι διαθέσιμος ένας ικανοποιητικός αριθμός εμβρύων και μεταφέρονται με υπερηχογραφική καθοδήγηση στην ενδομητρική κοιλότητα με τη βοήθεια ενός λεπτού καθετήρα. Πριν από την εμβρυομεταφορά (ET) πραγματοποιείται εξωγενής προετοιμασία του ενδομητρίου με φαρμακευτικά σκευάσματα προγεστερόνης (P4) και υπερηχογραφικός έλεγχος για τη διαπίστωση ενδείξεων δεκτικότητάς ως προς τη δυναμική εμφύτευσης.

- **Κρυοσυντήρηση γαμετών και εμβρύων** πραγματοποιείται με σχετικά

μεγάλη ασφάλεια σε υγρό άζωτο με δυνατότητα ασφαλούς διατήρησης τουλάχιστον 10 ετών. Η ανάγκη για κρυοσυντήρηση μπορεί να προκύψει σε διάφορες περιπτώσεις, είτε για τη διατήρηση της γονιμότητας, είτε λόγω αδυναμίας πραγματοποίησης εμβρυομεταφοράς, είτε καταψύχοντας τα πλεονάζοντα έμβρυα για μελλοντική μεταφορά, είτε πριν από γοναδοτοξική θεραπεία (χημειοθεραπεία-ακτινοβολία) για τη συντήρηση του γενετικού υλικού, σε περιπτώσεις αδυναμίας λήψης σπέρματος κατά την ημέρα της γονιμοποίησης, για τις ανάγκες πραγματοποίησης προεμφυτευτικού ελέγχου και διάγνωσης στα έμβρυα, είτε σε περίπτωση δωρεάς γενετικού υλικού για τη διατήρησή του έως την ανάγκη χρήσης.

- Άλλες τεχνικές προσεγγίσεις της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής περιλαμβάνουν την ωρίμανση ωαρίων *in vitro* (*in vitro* Maturation-IVM), την υποβοήθηση εκκόλαψης των εμβρύων με λέπτυνση της διαφανούς ζώνης που περιβάλλει το έμβρυο (AH – Assisted Hatching), διαφοροποιήσεις του ICSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection –IMSI, Physiological IntraCytoplasmic Sperm Injection – PICSI), βιοψία εμβρύου 3ης ή 5ης ημέρας για προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή διάγνωση για γενετικά νοσήματα που μπορεί να φέρει το έμβρυο, δωρεά γαμετών και εμβρύων και παρένθετη μητρότητα με τη μεταφορά εμβρύων σε «δανεική» μήτρα για την κύηση.

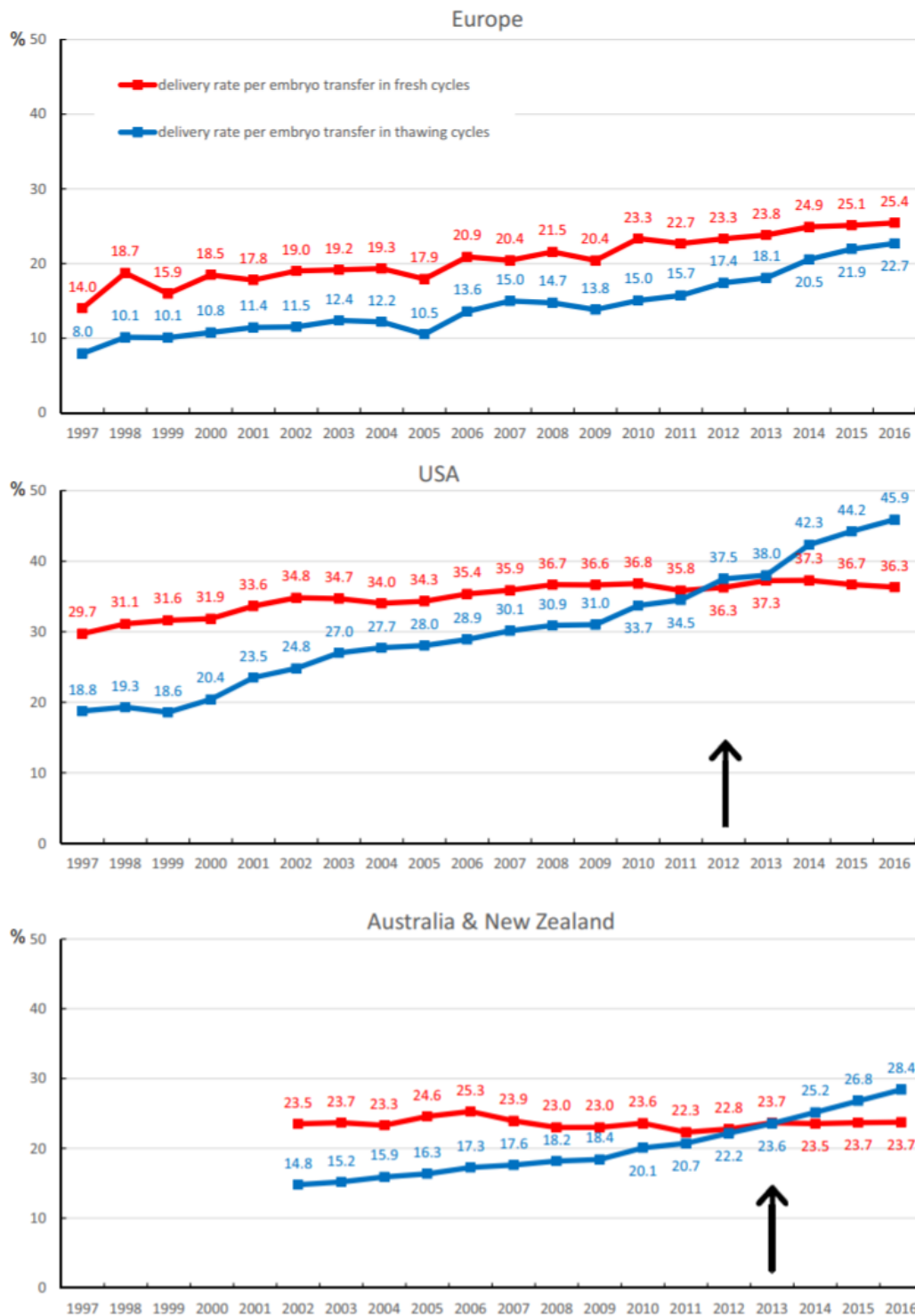
1.5 Πρόγνωση κύκλων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Σε μία συνεχώς εξελισσόμενη πορεία επιστημονικής προόδου, η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή χρησιμοποιεί τις τελευταίες γνώσεις και την προηγμένη τεχνολογία ως εργαλεία για τη διαχείριση της υπογονιμότητας. Η αριθμητική αύξηση των κύκλων ART είναι πλέον αλματώδης. Μόνο το 2016, 1347 κλινικές ART σε 40 χώρες ανέφεραν συνολικά 918.159 κύκλους θεραπείας, που περιλάμβαναν 156.002 με κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση, 407.222 με ICSI, 248.407 εμβρυομεταφορές σε κατεψυγμένο κύκλο, 27.069 με προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, 73.927 με δωρεά ωαρίων (ED), 654 με IVM ωαρίων και 4.878 κύκλους με κρυοσυντηρημένα ωάρια. Όσον αφορά στην ενδομήτρια σπερματέγχυση, τα Ευρωπαϊκά δεδομένα με

χρήση σπέρματος συζύγου / συντρόφου (IUI-H) και σπέρματος δωρητή (IUI-D) από 1197 ιδρύματα που προσφέρουν IUI σε 29 και 24 χώρες, αντίστοιχα, αναφέρουν συνολικά 162.948 θεραπείες με IUI-H και 50.467 θεραπείες με IUI-D. Συνολικά καταγράφηκαν 13.689 παρεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας από 11 χώρες, συμπεριλαμβανομένων των ωθηκών, του σπέρματος και των όρχεων (European IVF-monitoring Consortium (EIM)‡ for the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2020).

Στις 40 αυτές χώρες αναφοράς, μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης (PR) ανά ωοληψία και ανά εμβρυομεταφορά ήταν 28,0% και 34,8%. Μετά από ICSI, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν επίσης παρόμοια (25% και 33,2%). Μετά από εμβρυομεταφορές με κατεψυγμένο κύκλο, το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης ανέρχεται σε 30,9% το 2016 (European IVF-monitoring Consortium (EIM)‡ for the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2020).

Σε αναδρομική μελέτη 20 ετών (1997- 2016) του Ευρωπαϊκού περιφερειακού μητρώου του European IVF-monitoring Consortium (EIM)/ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) σε συνεργασία με το μητρώο του Centres for Disease Control and Prevention (CDC) των ΗΠΑ και τις βάσεις δεδομένων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας (ANZARD), κατά την περίοδο 1997-2016, αυξήθηκε ο αριθμός των καταγεγραμμένων θεραπειών ART σημαντικά (5,3 φορές στην Ευρώπη, 4,6 φορές στις ΗΠΑ, 3,0 φορές στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία). Και στις τρεις γεωγραφικές περιοχές, ο αριθμός των γεννήσεων αυξήθηκε μετά την αύξηση των κατεψυγμένων κύκλων. Ο αριθμός των γεννήσεων μετά από κατεψυγμένους κύκλους άρχισε να ξεπερνά αυτούς των φρέσκων κύκλων του 2012 στις ΗΠΑ, και του 2013 στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία. Στην Ευρώπη, αυτό δεν έχει επιτευχθεί ακόμη (De Geyter C et al., 2020)



Εικόνα 12. Γεννήσεις ανά εμβρυομεταφορά σε φρέσκους και κατεψυγμένους κύκλους. Τα βέλη δείχνουν τη χρονιά που οι κατεψυγμένοι ξεπέρασαν τους φρέσκους κύκλους (De Geyter C et al., 2020)

Σε αντίθεση με την εξειδίκευση και την πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει τη σύγχρονη προσέγγιση της υπογονιμότητας, οι εφαρμοζόμενες τεχνικές παρέχουν

περιορισμένη αποτελεσματικότητα ως προς το κλινικό αποτέλεσμα μετά από Ι.Υ.Α., με μόνον το 30% των εργαστηριακώς παραχθέντων έμβρυων να παρουσιάζουν ικανοποιητική δυναμική για εμβρυομεταφορά και το 84,9% των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα να μην οδηγούνται σε ζωντανή γέννηση (Kovalevsky et al., 2005), ενώ συνολικά μόνον ένα ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10% και 30% του συνόλου των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα οδηγούνται σε ζωντανή γέννηση (Lieberman et al., 2001; Kovalevsky et al., 2005; de Mouzon et al., 2010; Baker et al., 2010).

Η υποκείμενη αιτία της αποτυχίας ενός κύκλου Ι.Υ.Α. μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες: από ιατρικώς ανυπέρβλητα παθολογικά χαρακτηριστικά υπογονιμότητας, στη συνδυαστική αναπαραγωγική δυναμική των ασθενών, έως τις διαπιστωμένες ελλείψεις των παρόντων τεχνικών και την πιθανή ανεπάρκεια ιατρικής διαχείρισης των περιστατικών. Κυριότερα όμως, μια αποτυχία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ελλιπούς κατανόησης των πολύπλοκων βιολογικών διεργασιών που διέπουν τη φυσιολογία της ανθρώπινης αναπαραγωγής. Η επάρκεια της φυσιολογίας και της λειτουργίας των γαμετών, των εμβρύων και η υποδεκτικότητα του ενδομήτριου αποτελούν στόχο για τη θεραπεία της υπογονιμότητας, αφού η δυναμική των τριών αυτών συνιστωσών για την επιτυχή έκβαση ενός κύκλου Ι.Υ.Α., είναι ελάχιστα κατανοητές (Varghese et al., 2007).

Η διεργασία προσκόλλησης και εγκατάστασης (ή εμφώλευσης) του εμβρύου στο ενδομήτριο είναι ο σημαντικότερος παράγοντας επιτυχίας μετά την εμβρυομεταφορά. Η διεργασία της **εμφύτευσης** αρχίζει 1-2 ημέρες μετά την είσοδο του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα, περίπου την 18η -19η ημέρα του κύκλου. Μετά την είσοδό της στην κοιλότητα της μήτρας, η βλαστοκύστη παραμένει αιωρούμενη για περίπου 1-2 ημέρες, αναμένοντας μηνύματα για την κατάλληλη θέση εμφύτευσης στο ενδομήτριο. Οι σημαντικότερες προϋποθέσεις για την επιτυχή διεργασία της εμφύτευσης είναι ο συγχρονισμός της πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης και της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου, η αποφυγή των ανοσολογικών αντιδράσεων της μήτρας προς το αλλοόνοσο έμβρυο, η αύξηση της ροής αίματος στην περιοχή της εμφύτευσης σε συνδυασμό με την αυξημένη αγγειογένεση και η ελεγχόμενη διεύθυνση της τροφοβλάστης.

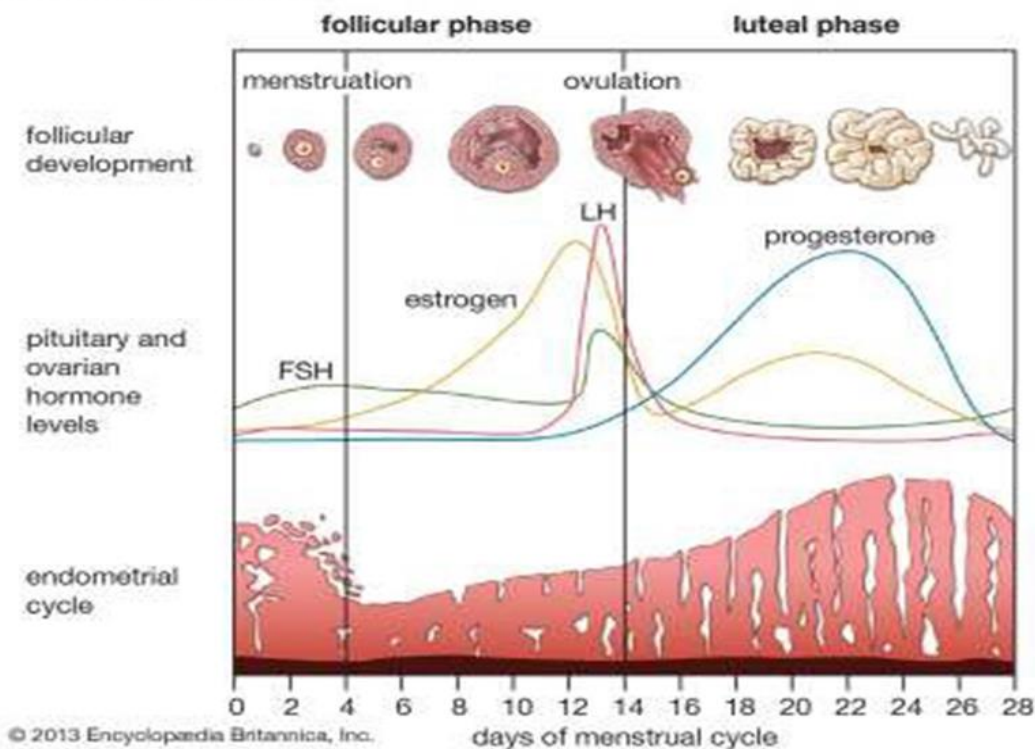
1.6 Εμφύτευση

Ο δεσμός μεταξύ της μητέρας και του παιδιού αναγνωρίζεται συνήθως ως μια από τις ισχυρότερες συνδέσεις στη φύση όμως η εγκυμοσύνη ομοιάζει με τις πολλές πτυχές μιας μάχης. Η μήτρα αναγκάζει το έμβρυο να αποδειχθεί επαρκές ή να αντιμετωπίσει «το θάνατο» · το έμβρυο, ταυτόχρονα αναπτύσσει διάφορες εξειδικευμένες τακτικές για να διασφαλιστεί η επιβίωσή του. Είναι όλο και πιο σαφές ότι το έμβρυο στο παράθυρο εμφύτευσης στην πράξη πρέπει να επιτεθεί στο «τείχος» του ενδομητρίου, να τροποποιήσει τα στρωματικό κύτταρα και να ξεγελάσει το ανοσοποιητικό της μητέρας για τη δημιουργία συγγένειας με αυτό.

Το ενδομήτριο αποτελείται από επιθηλιακά και στρωματικά κύτταρα, ανοσολογικά κύτταρα, και ενδοθηλιακά κύτταρα που συνθέτουν το αγγειακό σύστημα. Τα επιθηλιακά κύτταρα της μήτρας είναι δύο ειδών. Στο ενδομήτριο, κατά τη διάρκεια του κύκλου, υπό την επίδραση της κυκλικής έκκρισης των ωοθηκικών ορμονών, συμβαίνουν μορφολογικά και βιοχημικά γεγονότα. Τα μορφολογικά περιλαμβάνουν αλλαγές στα αδενικά κύτταρα, στα κύτταρα του στρώματος και στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία οδηγούν κατά την παραγωγική φάση στην υπερτροφία του ενδομητρίου (Gellersen et al., 2014). Παραδοξώς, το ενδομήτριο είναι ανθεκτικό στην εμφύτευση εμβρύου καθ' όλη τη διάρκεια του φυσικού κύκλου εκτός από ένα στενό παράθυρο (παράθυρο εμφύτευσης). Κλασικά πειράματα μεταμόσχευσης αποκάλυψαν ότι αν και τα έμβρυα μπορούν να εμφυτευτούν και να εισβάλουν σχεδόν σε οποιοδήποτε ιστό, αυτή η ευκολία εμφύτευσης δεν ισχύει γενικά στη μήτρα, καθώς το έμβρυο απορρίπτεται σχεδόν πάντα εκτός εάν το ενδομήτριο είναι σωστά ρυθμισμένο από ορμόνες (Kirby, 1963; Fawcett DW, 1950; Cowell TP, 1969).

Σε έναν έμμηνο κύκλο, η φάση κατά την οποία το έμβρυο μπορεί να εμφυτευτεί ονομάζεται «παράθυρο δεκτικότητας ή εμφύτευσης». Αυτό το παράθυρο διαρκεί από τρεις έως πέντε ημέρες και επιτυγχάνεται μετά από τη διαδοχική δράση οιστρογόνων και προγεστερόνης (de Ziegler et al., 1998; Gellersen et al., 2014).

The menstrual cycle

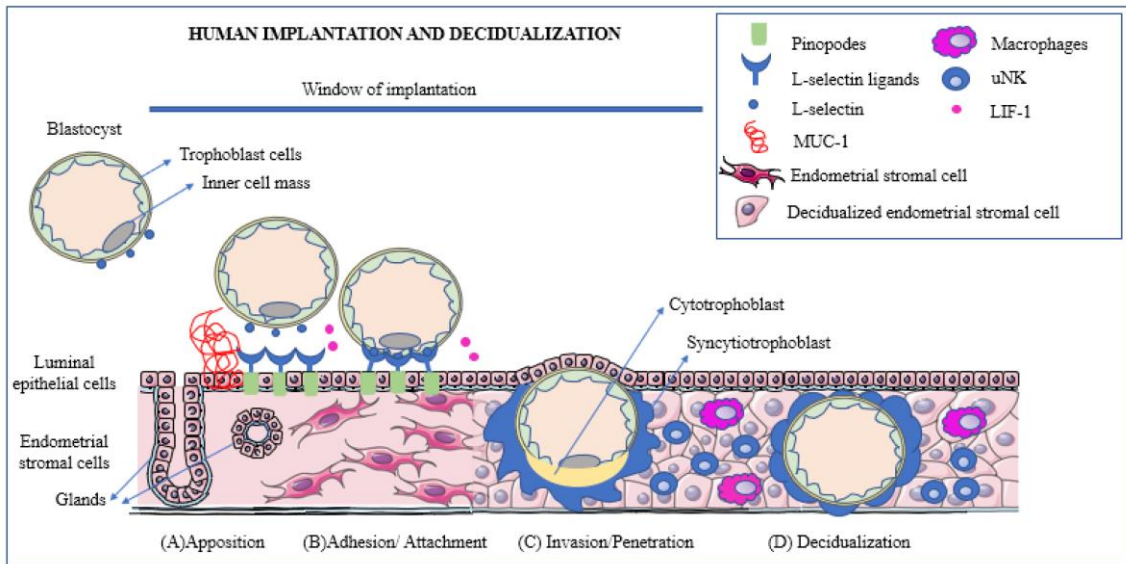


Εικόνα 13. Ο έμμησος κύκλος με τις προοδευτικές ορμονικές, ωθητικές μεταβολές και τη διακύμανση στη φυσιολογία του ενδομητρίου (Encyclopaedia Britannica: <https://www.britannica.com/science/menstrual-cycle>)

Η εμφύτευση συμπεριλαμβάνει και χαρακτηριστικές αλλαγές στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου, γνωστές με τον όρο φθαρτοειδής αντίδραση. Οι αλλαγές αυτές συνίστανται σε απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου και αντικατάσταση τους από επιθηλιοποιημένα, διογκωμένα, ωχρά, στρωματικά κύτταρα, που αναφέρονται ως κύτταρα φθαρτού. Παρατηρείται ακόμη τοπικό οίδημα στο στρώμα που περιβάλλει την βλαστοκύστη και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Φλεγμονώδη κύτταρα μεταναστεύουν στην περιοχή της εμφύτευσης, ενώ τελείται μιας μορφής ανακατασκευή των τοπικών δομών, που αφορούν στον συνδετικό ιστό, στα αιμοφόρα αγγεία και στους αδένες του ενδομητρίου. Η γενετική υπογραφή του δεκτικού ενδομητρίου εμφανίζει χαρακτηριστικά φλεγμονώδους απόκρισης, μεταβολές στο μονοπάτι του συμπλήρωματος, ανοσολογικές αντιδράσεις και ρύθμιση της πήξης (Huang et al., 2017; Altmae et al., 2017). Παρόμοιες αποκρίσεις παρατηρούνται κατά τη διάρκεια τραυματισμού ιστού. Επειδή η δεκτικότητα επιτυγχάνεται λίγο πριν την εμμηνορροσία και η μοριακή του υπογραφή είναι χαρακτηριστική του

τραυματισμένου ιστού, είναι εύλογο ότι το δεκτικό ενδομήτριο είναι στην πραγματικότητα ένας «εξασθενημένος» ιστός στον οποίο το έμβρυο αναγνωρίζει τη δυνατότητα εισβολής. Πράγματι, η πτωχή φλεγμονώδης αντίδραση και η αναστολή της ενεργοποίησης συμπληρώματος είναι χαρακτηριστικά του ενδομητρίου των γυναικών με υπογονιμότητα και επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης (Huang et al., 2017), υποδηλώνοντας ότι ένα τραυματισμένο ενδομήτριο αποτελεί προϋπόθεση για την υποδεκτικότητα του.

Μερικά από τα κύτταρα της τροφοβλάστης στο σημείο της επαφής με το ενδομήτριο ενώνονται και σχηματίζουν ένα συγκύτιο. Αυτή είναι η συγκυτιοτροφοβλάστη και φαίνεται πως συμμετέχει στην αρχική φάση εισβολής στους μητριαίους ιστούς. Η πλήρης φύση της φθαρτοειδούς αντίδρασης παραμένει ως ένα σημείο αδιευκρίνιστη. Σε προηγούμενες μελέτες έχει επιβεβαιωθεί ένα μοριακός «διάλογος» μεταξύ του επιθήλιου του ενδομητρίου και του εμβρύου, ο οποίος περιλαμβάνει μεταξύ άλλων παράγοντες όπως η έκκριση της γλυκοδελίνης, η λεπτίνη και ο υποδοχέας της στο ενδομήτριο, οι παράγοντες ανάπτυξης TGF- β και IGFBP-1 και τα microRNAs (Lessey et al., 1992; Irving and Lala 1995; De los Santos et al., 1996; Simon et al., 1997; Giudice et al., 1998; Galan et al., 2000; Halttunen et al., 2000; Meseguer et al., 2001; Caballero-Campo et al., 2002; Lambers et al., 2007; Siristatidis et al., 2015). Τα επίπεδα της βλεννίνης-1 (MUC1) μειώνονται στο κορυφαίο τμήμα του αδενικού επιθηλίου στο σημείο προσκόλλησης του εμβρύου. Αντίθετα τα επίπεδα και των δύο υπομονάδων ιντεγκρίνης αV και $\beta 3$ αυξάνονται στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα στη θέση πρόσδεσης του εμβρύου (Nimbkar-Joshi et al., 2012). Μειωμένη έκφραση του HOXA10 έχει επίσης σημειωθεί στο αδενικό επιθήλιο κατά τη στιγμή της εμφύτευσης (Godbole et al., 2007; Modi et al., 2009). Το γεγονός ότι αυτές οι αλλαγές στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα είναι ιδιαίτερα εντοπισμένες σημαίνει ότι το έμβρυο δεν συνδέεται πάντα με επιτυχία, αλλά συνεχίζει να προσπαθεί σε πολλά μέρη για να βρει ένα μέρος που τελικά επιτρέπει τη σύνδεση.



Εικόνα 14. Διαδικασία εμφύτευσης και φθαρτοποίησης (Ochoa-Bernal et al., 2020)

Σύντομα, μετά την εμφύτευση, επεκτείνεται η συγκυτιοτροφοβλάστη και περίπου την 9η ημέρα σχηματίζονται κοιλότητες στο εσωτερικό της, οι οποίες τελικά θα γίνουν τα σημεία από όπου θα ρέει το μητρικό αίμα. Τη 13η ημέρα στήλες κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων, που ευρίσκονται πίσω από την συγκυτιοτροφοβλάστη, αρχίζουν να μεγαλώνουν και να επεκτείνονται προς τα πλέον εξωτερικά στρώματα του κήματος αλλά και έξω από αυτό. Αυτές είναι οι πρωτογενείς λάχνες, από τις διακλαδώσεις των οποίων θα προέλθουν οι υπόλοιπες λάχνες και γενικότερα η τελική δομή του ώριμου πλακούντα. Ο κεντρικός κορμός κάθε μιας από αυτές τις λάχνες διατρέχεται από μία στήλη μεσοδερμικών κυττάρων, τα οποία σχηματίζουν το τριχοειδικό δίκτυο της λάχνης. Όταν οι κυτταροτροφοβλαστικές αυτές στήλες φθάσουν στο πλέον εξωτερικό όριο του συγκυτίου, κύτταρα από τα άκρα τους επεκτείνονται προς τα πλάγια έως ότου συναντήσουν τα αντίστοιχα από τις διπλανές στήλες. Αυτό διαμορφώνει μία δομή κυτταροτροφοβλάστης, η οποία περιβάλλει όλο το κήτημα έως την 20η ημέρα. Η συγκυτιοτροφοβλάστη περιορίζεται στο περιφερικότερο τμήμα της λάχνης, ενώ αρχίζουν να σχηματίζονται τα πρώτα εμβρυϊκά αγγειακά στοιχεία στο εσωτερικό της λάχνης. Ταυτόχρονα, ενδόδερμα, που ενώνει το αναπτυσσόμενο έμβρυο με τον πλακούντα, δημιουργεί τα ομφαλικά αγγεία, τα οποία διεισδύουν μέσα στις λάχνες και ενώνονται τελικά με τα τριχοειδή της λάχνης, δημιουργώντας έτσι την πλακουντιακή κυκλοφορία. Αν και τα τροφοβλαστικά κύτταρα ευρίσκονται σε όλη

την περιφέρεια της βλαστοκύστης, η περιοχή που εξελίσσεται αργότερα σε πλακούντα αυξάνει σε πάχος, διακλαδίζεται και αποτελεί το λαχνωτό χόριο. Στην υπόλοιπη περιφέρεια και ειδικά εκεί όπου τα τμήματα των λαχνών και του φθαρτού εκτίθενται στην κοιλότητα της μήτρας, οι λάχνες ατροφούν και η επιφάνεια γίνεται λεία. Έτσι, δημιουργείται το λείο χόριο. Αρχικά, το έμβρυο καλύπτεται κυκλοτερώς από χοριακές λάχνες και φθαρτό. Ο φθαρτός που έρχεται σε επαφή με τον πλακούντα ονομάζεται βασικός φθαρτός, ενώ αυτός που καλύπτει το έμβρυο θυλακιοειδής φθαρτός. Ο υπόλοιπος φθαρτός της μήτρας ονομάζεται γνήσιος φθαρτός. Πολύ αργότερα (στο τέλος της 12ης εβδομάδας), ο θυλακιοειδής και ο γνήσιος φθαρτός ενώνονται.

Τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης από τις τροφοβλαστικές στήλες μεταναστεύουν στους μητριαίους μητρικούς ιστούς και σχηματίζουν την εξωλάχνια κυτταροτροφοβλάστη. Η διαδικασία αυτή, που καλείται τροφό βλαστική διείσδυση ή τροφοβλαστική εισβολή, γίνεται σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο αρχίζει την 4η εβδομάδα και συνίσταται σε διείσδυση των κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων στον φθαρτό. Το δεύτερο στάδιο αρχίζει περίπου την 9η-10η εβδομάδα και ολοκληρώνεται περίπου την 18η, συνίσταται δε σε εισβολή των τροφοβλαστικών κυττάρων στα σπειροειδή αρτηριόλια. Τα κύτταρα αυτά περιβάλλουν τα σπειροειδή αρτηριόλια και τελικά αντικαθιστούν το ενδοθήλιο των αρτηριδίων αυτών με μαλακό ινώδη ιστό. Με τον τρόπο αυτό καταργείται το φυσιολογικό μυοελαστικό αρτηριακό τοίχωμα του αγγείου που φυσιολογικά αποκρίνεται σε εντολές του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Διευρύνεται ο αρτηριακός αυλός σε πολύ μεγάλο βαθμό και έτσι εξασφαλίζονται χώροι πολύ χαμηλής αιματικής αντίστασης και συνεπώς ιδιαίτερα υψηλής ροής, μη ανταποκρινόμενοι σε αγγειοσυσπαστικές νευρικές εντολές.

Συνοψίζοντας η σημαντικότητα της λειτουργίας και της φυσιολογίας του ενδομητρίου έχει αναγνωριστεί ως προς τη κρισιμότητά της στην επιτυχία εμφύτευσης, παρόλα αυτά για την εγκατάσταση μιας υγιούς εγκυμοσύνης συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες που αφορούν την αλληλεπίδραση του εμβρύου με το μητρικό περιβάλλον. Σε αυτό το πεδίο διακρίνονται και μοριακοί μηχανισμοί, ωστόσο η ακριβής και λεπτομερής αλληλουχία των βιολογικών γεγονότων που περιλαμβάνουν την εμφύτευση δεν είναι πλήρως κατανοητή.

1.7 Επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF)

Οι πολλαπλές αποτυχίες εξωσωματικής, αποτελούν μια εξαιρετικά δυσάρεστη κατάσταση που όπως είναι ευνόητο απογοητεύει το ζευγάρι που προσπαθεί και προβληματίζει τόσο τους ιατρούς, όσο και τους εμβρυολόγους της Μονάδας. Ενώ αυτό το κλινικό φαινόμενο είναι σύνηθες και υπάρχει τεράστια βιβλιογραφία για το θέμα, δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός (Πίνακας 2). Οι παραλλαγές στον ορισμό αντικατοπτρίζουν ασυνέπειες στον αριθμό των αποτυχημένων μεταφορών εμβρύων, τον αριθμό, το στάδιο και την ποιότητα των εμβρύων που μεταφέρθηκαν, καθώς και τον ορισμό της εμφύτευσης (συγκέντρωση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης [hCG] και παρουσία ενός σάκου κύησης). Ο ορισμός του RIF εξελίσσεται συνεχώς.

Polanski et al., 2014	Απουσία εμφύτευσης μετά από δύο διαδοχικούς κύκλους εμβρυομεταφοράς φρέσκων ή κατεψυγμένων εμβρύων εξωσωματικής γονιμοποίησης με συνολικό αριθμό μεταφερόμενων εμβρύων τεσσάρων ή περισσότερων εμβρύων 2 ^{ης} ή 3 ^{ης} ημέρας ή δύο ή περισσότερων βλαστοκύστεων, όλα καλής ποιότητας
Coughlan et al., 2014	Αποτυχία κλινικής εγκυμοσύνης μετά τη μεταφορά τουλάχιστον τεσσάρων εμβρύων καλής ποιότητας σε τουλάχιστον τρεις φρέσκους ή κατεψυγμένους κύκλους σε μια γυναίκα κάτω των 40 ετών
El-Toukhy et al., 2016	Δύο έως τέσσερις κύκλοι εμβρυομεταφοράς φρέσκων ή κατεψυγμένων εμβρύων χωρίς εγκυμοσύνη
Mariee et al., 2012	Αποτυχία τριών φρέσκων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης ή δύο φρέσκων κύκλων και δύο κατεψυγμένων κύκλων μεταφοράς εμβρύων
Ledee et al., 2016	Αποτυχία να εξελισσόμενη εγκυμοσύνης > 10 εβδομάδων μετά τη μεταφορά τουλάχιστον έξι εμβρύων 3 ^{ης} ή 5 ^{ης} ημέρας σε γυναίκες ηλικίας <43 ετών
Mitri et al., 2016	Αποτυχία κλινικής εγκυμοσύνης μετά από τέσσερις ή περισσότερες βλαστοκύστες (φρέσκες ή κατεψυγμένες) μετά τον αποκλεισμό παθολογίας κοιλότητας της μήτρας, της υδροσάλπιγγας, παθολογικού καρυότυπου ή επίμονα λεπτού ενδομητρίου σε γυναίκες ηλικίας 38 ετών

	και κάτω
Kitaya et al., 2017	Σειριακά αρνητικά τεστ εγκυμοσύνης μετά από μεταφορά τριών ή περισσότερων μορφολογικά καλών εμβρύων 3 ^{ης} – 5 ^{ης} ημέρας
Lensen et al., 2019	Δύο προηγούμενες αποτυχίες εμφύτευσης, ασχέτως από τον αριθμό των εμβρύων
Olesen et al., 2019	Αποτυχία εμφύτευσης παρά τη μεταφορά εμβρύου υψηλής ποιότητας ή βλαστοκύστης
Greco et al., 2014	Τρεις έως εννέα προηγούμενες αποτυχίες εμφύτευσης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση (μέσος όρος 4,9)
Huang, Wei & Li, 2017	Δύο ή περισσότερες αποτυχημένες μεταφορές εμβρύων καλής ποιότητας
Makrigiannakis et al., 2015	Τρεις ή περισσότεροι αποτυχημένοι κύκλοι εξωσωματικής γονιμοποίησης με αθροιστική μεταφορά έξι εμβρύων ή τριών βλαστοκύστεων καλής ποιότητας
Koot et al., 2019	Τρεις αποτυχημένες θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης ή ICSI, καθεμία με τουλάχιστον ένα φρέσκο έμβρυο καλής ποιότητας ανά μεταφορά ή αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά τη μεταφορά 10 καλής ποιότητας εμβρύων

Πίνακας 2. Ορισμοί επαναλαμβανόμενης αποτυχίας εμφύτευσης (RIF) στη βιβλιογραφία

Ανεξάρτητα από τη διαφορετικότητα στους ορισμούς, η διάγνωση του RIF είναι μια δύσκολη πραγματικότητα για πολλά ζευγάρια που υποβάλλονται σε θεραπεία υπογονιμότητας. Το συναισθηματικό και ψυχολογικό βάρος αυτής της διάγνωσης είναι μεγάλο και τα ζευγάρια αυτά θα πρέπει αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα, με ιδιαίτερη προσοχή και φροντίδα ώστε να αναλυθούν όλες οι λεπτομέρειες σχετικά με το τι ακριβώς έχει γίνει μέχρι τώρα, τι πιθανώς λείπει, και το τι θα μπορούσε να γίνει. Στα ζευγάρια αυτά θα πρέπει να αφιερώνεται χρόνος. Το να επαναλαμβάνονται πανομοιότυπες προσπάθειες χωρίς μελέτη και διερεύνηση δεν ωφελεί από ένα σημείο και πέρα. Το σημαντικότερο βήμα στην στρατηγική αντιμετώπισης των πολλαπλών αποτυχιών είναι να επιλεχθούν σωστοί διαγνωστικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί.

1.8 Διαγνωστικοί χειρισμοί σε επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF)

➤ 1.8.1 Εκτίμηση της ενδομήτριας κοιλότητας

Η υστεροσκόπηση είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα διερευνητικά εργαλεία σε γυναίκες με RIF. Θεωρείται το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ενδομήτριας παθολογίας που θα μπορούσε να χαθεί σε διακολπικό υπερηχογράφημα, όπως ινομύωματα, πολύποδες ή συμφύσεις (Soares et al., 2000). Αν και οι μελέτες εκτίμησης της ενδομήτριας κοιλότητας ασθενών με RIF αναφέρονται κυρίως στην υστεροσκόπηση, η υπερηχο-υστεροσονογραφία είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση (Negm et al., 2012; Reda et al., 2016). Η συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών υστεροσκοπικών ευρημάτων σε γυναίκες με RIF κυμαίνεται μεταξύ 14% και 51% (Gao et al., 2015; Hosseini et al., 2014; Lambert et al., 2016; Rabuccu et al., 2016). Οι πολύποδες, οι ενδομήτριες συμφύσεις και τα υποβλεννογόνα ινομύωματα αντιπροσωπεύουν τις συχνότερα ανιχνευόμενες ανατομικές ανωμαλίες.

Η μελέτη TROPHY, μια καλά σχεδιασμένη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διερεύνησε το ρόλο της υστεροσκόπησης σε γυναίκες με RIF που είχαν φυσιολογικό υπερηχογράφημα αναφοράς. Η μελέτη συνέκρινε 350 γυναίκες με RIF (2-4 αποτυχημένους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης) που υπεβλήθησαν σε υστεροσκόπηση πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση με 352 ασθενείς μάρτυρες RIF που δεν υπεβλήθησαν σε υστεροσκόπηση. Στην ομάδα παρέμβασης (υστεροσκόπησης), εντοπίστηκε ανωμαλία στο 24% των ασθενών (85/350), δηλαδή τοξοειδής μήτρα, υπεραγγείωση, αύξηση του βλεννογόνου, ενδομήτριοι και τραχηλικοί πολύποδες, ατελές διάφραγμα της μήτρας, στένωση του τραχήλου της μήτρας, υποβλεννογόνιο ινομύωμα. Ωστόσο, το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων (LBR) σε ασθενείς με ευρήματα στην υστεροσκόπηση ήταν 31% (26/85), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στο LBR μεταξύ των δύο ομάδων (El-Toukhy et al., 2016).

➤ 1.8.2 Έλεγχος θρομβοφιλίας

Το ενδιαφέρον για τον έλεγχο θρομβοφιλίας σε ασθενείς με RIF επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την έρευνα για τις καθ' ἑξίν αποβολές. Ένας πιθανός μηχανισμός για επιπλοκές της εγκυμοσύνης μεταξύ των φορέων κληρονομούμενης θρομβοφιλίας είναι η θρόμβωση των μητριάων αγγείων, η οποία θα μπορούσε να

μειώσει την αιμάτωση του ενδιάμεσου χώρου, οδηγώντας σε αποτυχία πλακουντοποίησης. Έχει προταθεί ότι η αποτυχία εμφύτευσης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να οφείλεται σε παρόμοια βλάβη των αγγείων του χόριου ή στη μείωση της εισβολής της τροφοβλάστης, εμποδίζοντας την εμφύτευση εμβρύων (Ata και Urman, 2016).

Η επίκτητη θρομβοφιλία, συμπεριλαμβανομένου του αντιφωαφολιπιδικού συνδρόμου, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με επαναλαμβανόμενες αποβολές πρώτου τριμήνου, καθώς η αυξημένη πηκτικότητα μπορεί θεωρητικά να επηρεάσει την εμφύτευση εμβρύου και την πρώιμη ανάπτυξη της εγκυμοσύνης, πιθανώς μέσω αγγειακής απόφραξης (Ata και Urman, 2016). Αυτοάνοσοι παράγοντες μπορεί να παίξουν έναν επιπλέον ρόλο στη θρομβωτική δραστηριότητα της εμφυτευόμενης τροφοβλάστης. Αρκετές μελέτες περιγράφουν μια επίπτωση κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας σε ασθενείς με RIF που κυμαίνεται μεταξύ 4% και 62%. Ωστόσο, πολλές από αυτές τις μελέτες ήταν μικρές και περιλαμβάνουν ευρήματα που δεν είναι κλινικά σχετικά (π.χ. ετερόζυγη κατάσταση για μετάλλαξη MTHFR) (Bellver et al., 2008; Qublan et al., 2006; Safdarian et al., 2014; Simur et al., 2009).

Η μεγαλύτερη σε αριθμό μελέτη που δημοσιεύτηκε από τον Steinvil το 2012 ανέλυσε αναδρομικά 594 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μέσο όρο επτά αποτυχημένων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης και που είχαν υποβληθεί σε δοκιμασίες θρομβοφιλίας και δεν είχαν λάβει αντιπηκτική αγωγή. Τις συνέκρινε με 637 γόνιμες γυναίκες και 17.337 γυναίκες μέλη του ίδιου κέντρου χωρίς ιστορικό φλεβοθρόμβωσης. Καμμία από τις κοινές θρομβοφιλίες που είχαν ελεγχθεί δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (επίκτητη ανθεκτικότητα σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ή / και μετάλλαξη παράγοντα V Leiden, μετάλλαξη προθρομβίνης και αντιπηκτικό λύκου / καρδιολιπίνη IgG) (Steinvil et al., 2012).

➤ 1.8.3 Ανοσολογικές δοκιμασίες

Οι ανοσολογικές πτυχές της εμφύτευσης είναι πολλές και τεκμηριώνονται εκτενώς στη βασική επιστημονική και κλινική έρευνα. Τα αποκωδικοποιημένα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου, κρίσιμα για την εμφύτευση, είναι σε θέση να ρυθμίσουν την εισβολή τροφοβλαστών και να μειώσουν την τοπική μητρική ανοσοαπόκριση (Coughlan et al., 2014). Η αποτυχία ελέγχου της ανοσολογικής αντίδρασης μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία εμφύτευσης.

Διάφορα ορολογικά ανοσολογικά προφίλ μπορεί να παίζουν ρόλο σε ασθενείς με RIF. Τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης PLAC1 (μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στον πλακούντα και κωδικοποιείται από το γονίδιο PLAC1 ειδικά για την τροφοβλάστη) μπορεί να επηρεάσουν την εμφύτευση και έχουν αποδειχθεί σε μια μικρή μελέτη ότι είναι υψηλότερα σε ασθενείς με RIF σε σύγκριση με τις γόνιμες ασθενείς-μάρτυρες (Matteo et. κ.λπ., 2013). Ο Liang και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις παράγοντες (ιντερφερόνη-γάμμα [IFN-γ], ιντερλευκίνη (IL) -1β, IL-6 και IL-4) αυξήθηκαν και οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (TGF -βήτα 1) μειώθηκαν, στο περιφερικό αίμα των ασθενών με RIF σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που ήταν έγκυες μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (Liang et al., 2015). Το ανοσοποιητικό προφίλ του ενδομητρίου μελετήθηκε επίσης σε ασθενείς με RIF (Ledee et al., 2016; Mariee et al., 2012). Ενώ υπάρχει μεγάλη έρευνα για την ανοσολογική αιτιολογία ασθενών με RIF, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία στο πως θα εφαρμοστούν τα στοιχεία αυτά σε κλινική πρακτική.

➤ 1.8.4 Καρυότυπος γονέων

Τα ζευγάρια με ισοζυγισμένες μεταθέσεις παράγουν συχνά γαμέτες με χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις, οι οποίοι με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες μορφές αναπαραγωγικών αποτυχιών, ιδίως καθ' έξιν αποβολές (Tharapel et al., 1985). Ο Stern και οι συνεργάτες του εξέτασαν 514 ασθενείς με τουλάχιστον 10 αποτυχημένες εμβρυομεταφορές και ανίχνευσαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο 2,5% αυτών (Stern et al., 1999). Συγκριτικά, το 4,7% των ασθενών με ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών πρώτου τριμήνου (319 ασθενείς με τουλάχιστον τρεις διαδοχικές αυθόρμητες αποβολές πρώτου τριμήνου) είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Stern et al., 1999). Κατά την ίδια περίοδο, 1,3% των 1.000 υπογόνιμων ζευγαριών που υποβλήθηκαν στην πρώτη εξωσωματική γονιμοποίηση είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες και 0,3% από 94,465 φυσιολογικά νεογνά είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Μεταξύ του πληθυσμού RIF, οι πιο συχνές ανωμαλίες ήταν οι μεταθέσεις (αμοιβαίες και Robertsonian), που βρέθηκαν στο 1,4% (7/514) των ασθενών και στο 3,2% των ζευγαριών (7/219), που ήταν σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό μεταθέσεων σε υπογόνιμους μάρτυρες (0,3%) και φυσιολογικά νεογνά (0,2%) (Stern et al., 1999).

Το 2013, ο Coughlan και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια μελέτη παρατήρησης των κλινικών χαρακτηριστικών 111 ζευγαριών με RIF (≥ 4 έμβρυα σε ≥ 3 κύκλους

εξωσωματικής γονιμοποίησης). Χρωμοσωμικές ανωμαλίες βρέθηκαν στο 3% των γυναικών και στο 0% των ανδρών (Coughlan et al., 2013). Ο De Sutter και οι συνεργάτες του το 2012 ανέλυσαν τους καρυότυπους 317 γυναικών και 298 ανδρών μετά από τρεις διαδοχικούς αποτυχημένους κύκλους IVF/ ICSI (De Sutter et al., 2012). Διαγνώστηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο 2,1% (13/615) των ασθενών (2,5% των γυναικών [8/317] και 1,7% των ανδρών [5/298]), το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο από ό, τι σε γυναίκες με φυσιολογική ωθητική λειτουργία (0,6%)) (Raziel et al., 2002). Ο πιο κοινός τύπος ανωμαλίας ήταν η αυτοσωμική αμοιβαία μετάθεση, η οποία ισχύει και για τον γενικό πληθυσμό (De Sutter et al., 2012). Οι μη καρυοτυπικοί γενετικοί πολυμορφισμοί που συνδέονται με το RIF βρίσκονται υπό διερεύνηση, αλλά κανένας δεν έχει σήμερα κλινική εφαρμογή.

➤ 1.8.5 Δείκτης κατακερματισμού DNA (DFI) σπερματοζωαρίων

Η βλάβη στο DNA του σπέρματος σχετίζεται με την κακή ανάπτυξη του εμβρύου και υπάρχει πρόσφατο ενδιαφέρον για τη χρήση της δοκιμασίας ακεραιότητας DNA σπέρματος στην αξιολόγηση της αναπαραγωγικής ανεπάρκειας (Caseiro et al., 2015). Ο κατακερματισμός του DNA μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής (Simon et al., 2017), αλλά δεν έχει αποδειχθεί η συσχέτιση του με το RIF. Το 2013, η κατευθυντήρια γραμμή της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής σχετικά με την κλινική χρησιμότητα του DFI δήλωσε ότι δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση του ως εξέταση ρουτίνας πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση. Ο Bronet και οι συνάδελφοί του δημοσίευσαν μια μικρή προοπτική μελέτη σε 30 ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές και οκτώ ασθενείς με RIF (τρεις αποτυχημένους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης) αλλά δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ενός υψηλού δείκτη κατακερματισμού DNA (DFI) και της ανευπλοειδίας στα έμβρυα που ελέγχθηκαν (Bronet et al., 2012). Ο Coughlan και οι συνεργάτες του το 2015 αξιολόγησαν σε μια προοπτική μελέτη των σπερματοζωαρίων 35 αρρένων ασθενών RIF (τρεις αποτυχημένοι κύκλοι εξωσωματικής γονιμοποίησης) σε σύγκριση με επτά πρόσφατους πατέρες - και πάλι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του υψηλού DFI και του RIF (Coughlan et al., 2015). Αυτές οι προοπτικές μελέτες περιελάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών, χρησιμοποίησαν διαφορετική μεθοδολογία, παράγαγαν διαφορετικά αποτελέσματα και δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του υψηλού DFI και του RIF.

➤ 1.8.6 Χρόνια ενδομητρίτιδα σε ασθενείς με RIF

Δεν υπάρχει συναίνεση για τον ακριβή ορισμό ή τον επιπολασμό της χρόνιας ενδομητρίτιδας (Liu et al., 2018). Ιστορικά, η διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας βασίστηκε στην παρουσία κυττάρων του πλάσματος κατά τη δειγματοληψία του ενδομητρίου. Η χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης πρόσφατα δεν ευνοήθηκε και οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στην ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση των CD138 κυττάρων καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι μια πιο ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος (Kitaya and Yasuo, 2013). Ωστόσο, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί το όριο των CD138 κυττάρων που θα χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Η υστεροσκοπική διάγνωση έχει επίσης περιγραφεί, αλλά δεν έχει επικυρωθεί. Σε ανεξήγητη υπογονιμότητα, αναδρομικές μελέτες αναφέρουν επιπολασμό χρόνιας ενδομητρίτιδας που διαγνώστηκε με ιστολογία 30% και 56,8% (Cicinelli et al., 2005; Cicinelli et al., 2018), αλλά λείπουν προοπτικές μελέτες σε αυτήν την υποομάδα πληθυσμού. Στη μεγαλύτερη κοόρτια προοπτική μελέτη (n = 421) ασθενών σχετικά με τη χρόνια ενδομητρίτιδα και RIF, παρατηρήθηκε συχνότητα 33,7% για χρόνια ενδομητρίτιδα με βάση την ανοσοϊστοχημική χρώση CD138 (Kitaya et al., 2017). Αυτό το ποσοστό κυμαίνεται από 14% έως 57,6% σε άλλες μελέτες RIF βασισμένες σε ετερογενή κριτήρια (Bouet et al., 2016; Cicinelli et al., 2015; Johnston-MacAnanny et al., 2010; Yang et al., 2014; Zargar et al., 2019; Zhang et al., 2019). Μόνο μία πρόσφατη μελέτη συνέκρινε τον επιπολασμό της χρόνιας ενδομητρίτιδας μεταξύ γόνιμων ασθενών (n = 40) και εκείνων με καθ' ἑξιν αποβολές (n = 93), RIF (n = 39) ή υπογονιμότητα (n = 48) χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημική χρώση CD138 και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των ομάδων (5%, 10,8%, 7,7% και 10,4%, αντίστοιχα) (Liu et al., 2018).

Δεν υπάρχει RCT που να συγκρίνει κλινικά αποτελέσματα μεταξύ ασθενών με χρόνια ενδομητρίτιδα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, ασθενών με χρόνια ενδομητρίτιδα που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ασθενών με απουσία χρόνιας ενδομητρίτιδας. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που αξιολόγησε τη χρόνια ενδομητρίτιδα και το RIF πραγματοποίησε διαφορετικές συγκρίσεις με βάση τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα μέχρι σήμερα (πέντε μελέτες παρατήρησης, συμπεριλαμβανομένης μιας για τις λήπτριες δανεικών ωαρίων) και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία της χρόνιας ενδομητρίτιδας μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε

γυναίκες με RIF (Vitagliano et al., 2018). Ωστόσο, οι τέσσερις μελέτες σχετικά με το RIF σε αυτόλογους κύκλους ήταν μελέτες παρατήρησης, με σοβαρό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος και ήταν ετερογενείς ως προς τα διαγνωστικά κριτήρια για χρόνια ενδομητρίτιδα, τη μέθοδο θεραπείας χρόνιας ενδομητρίτιδας, ή τα κλινικά αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν (Cicinelli et al., 2015; Johnston-MacAnanny et al., 2010; Kitaya et al., 2017; Yang et al., 2014). Για τους λόγους αυτούς, δεν μπορούν να εξαχθούν σταθερά συμπεράσματα από καθεμία από αυτές τις μελέτες ή τα συνδυασμένα αποτελέσματά τους.

➤ 1.8.7 Έλεγχος υποδεκτικότητας ενδομητρίου

Η μεταφορά βλαστοκύστεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση πραγματοποιείται συνήθως την 5η ημέρα μετά την ωοληψία ή την ημέρα 5-6 της θεραπείας με προγεστερόνη, με βάση κλασικές μελέτες σχετικά με το χρόνο εμφύτευσης (Wilcox et al., 1999). Η αποτυχία εμβρυομεταφοράς ενός ευπλοειδικού εμβρύου σε ένα δεκτικό ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του κατάλληλου παραθύρου εμφύτευσης έχει προταθεί ως μία από τις αιτίες του RIF (Valdes et al., 2017). Η συστοιχία ενδομητρίου υποδεκτικότητας (Endometrial receptivity array - ERA) είναι ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ενός δεκτικού ενδομητρίου μέσω μιας ειδικής τρανσκριπτομικής γονιδιακής υπογραφής και είναι μια αναπαραγωγίμη και ακριβέστερη μέθοδος από την ιστολογική αξιολόγηση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου (Diaz-Gimeno et al., 2013). Δεν υπάρχει RCT που να συγκρίνει κλινικά αποτελέσματα μεταξύ ασθενών με RIF που υποβάλλονται σε ERA πριν από την επόμενη μεταφορά εμβρύου και εκείνων που δεν υποβάλλονται στη διαδικασία.

Η βιβλιογραφία για το ERA και το RIF περιορίζεται σε τέσσερις μελέτες παρατήρησης (τρεις αναδρομικές και μία προοπτική μη τυχαιοποιημένη δοκιμή) που δείχνουν ότι ο ρυθμός παρουσίας ενός δεκτικού ενδομητρίου μπορεί να είναι ελαφρώς χαμηλότερος σε εκείνους με RIF σε σύγκριση με εκείνες χωρίς RIF σε γυναίκες που έχουν όλες υποβληθεί σε ERA · οι γυναίκες με RIF έχουν πιθανώς παρόμοια ποσοστά εγκυμοσύνης με τις γυναίκες χωρίς RIF όταν το ενδομήτριο είναι υποδεκτικό στο τεστ ERA. Εντός του πληθυσμού με RIF, η εξατομικευμένη μεταφορά εμβρύων μπορεί να αποφέρει παρόμοια ποσοστά κλινικής και

συνεχιζόμενη εγκυμοσύνης σε γυναίκες με μετατοπισμένο παράθυρο εμφύτευσης βάση του ERA όπως σε εκείνες με υποδεκτικό ενδομήτριο (Hashimoto et al., 2017; Mahajan, 2015; Patel et al., 2019; Ruiz-Alonso et al., 2013). Καμία από αυτές τις δοκιμές δεν είχε την κατάλληλη ομάδα ελέγχου για να καταλήξει σε συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

➤ 1.8.8 Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος

Η ανευπλοειδία οδηγεί στην πλειονότητα των αποβολών σε ηλικία κύησης κάτω των 6 εβδομάδων (Ohno et al., 1991) και επομένως είναι μια πιθανή αιτία RIF, ειδικά σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας.

Η χρήση προεμφυτευτικού ελέγχου σε έμβρυα 2^{ης} – 5^{ης} ημέρας για την εκτίμηση της ανευπλοειδίας συσχετίστηκε με υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών, και ως εκ τούτου έχει δημιουργήσει αντικρουόμενα αποτελέσματα σε σχέση με τη συμβολή της ανευπλοειδίας στην επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης.

Μια προοπτική μελέτη (Greco, 2014) σχεδιασμένη ως πιλοτική κοόρτια μελέτη για την εκτίμηση του ποσοστού κλινικής εγκυμοσύνης με μεταφορά μίας ευπλοειδικής βλαστοκύστης σε μια ομάδα 76 ασθενών ηλικίας κάτω των 36 ετών με ιστορικό RIF (3-6 κύκλους εμβρυομεταφοράς) σε σύγκριση με 45 ζευγάρια που υποβάλλονται στον πρώτο τους κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι συμμετέχοντες με RIF στη συνέχεια χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: εκείνων που συναίνεσαν σε προεμφυτευτικό έλεγχο και εκείνων που δεν το έκαναν. Στην ομάδα του RIF με PGT-A, 98 βλαστοκύστες ήταν ανευπλοειδείς, δίνοντας έτσι ένα ποσοστό ανευπλοειδίας 53,8%. Στην ομάδα εκτός RIF, το ποσοστό ανευπλοειδίας βρέθηκε να είναι 48,2%. Το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης στο RIF με προεμφυτευτικό έλεγχο για ομάδα ανευπλοειδών (PGT-A) ήταν 68,3% σε σύγκριση με 22% σε άτομα με RIF χωρίς PGT-A (P <0,001).

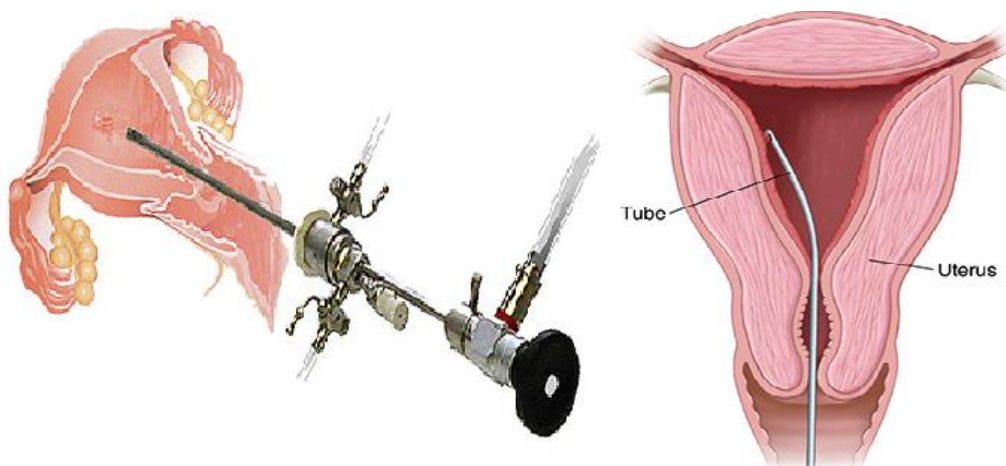
Η αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) είναι η τελευταία τεχνολογική πρόοδος στο PGT, επιτρέποντας την ανάλυση ολικού γονιδιώματος με μεγαλύτερη ακρίβεια. Υπήρξε μια μεμονωμένη αναφορά περίπτωσης που περιγράφει την εφαρμογή NGS σε κατά τα άλλα ανεξήγητη RIF και επαναλαμβανόμενη πρόωρη αποβολή σε δύο

ζευγάρια που έχουν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση με φυσιολογικά αποτελέσματα CGH (συγκριτικό γενομικό υβριδισμό) -microarray ρουτίνας (Ou et al., 2015). Ενώ απαιτούνται περαιτέρω προοπτικά δεδομένα, η τεχνολογία NGS μπορεί να παρέχει πληροφορίες για προηγούμενες ανεξήγητες περιπτώσεις αποτυχίας προεμφύτευσης όσον αφορά την ανίχνευση τμηματικών πολυμορφισμών.

1.9 Θεραπευτικοί χειρισμοί σε επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF)

➤ 1.9.1 Τραυματισμός ενδομητρίου

Ορίζεται ως ιατρογενής βλάβη στο ενδομήτριο, που εκτελείται πιο συχνά με ένα καθετήρα βιοψίας (pipelle), προκειμένου να βελτιωθεί η δεκτικότητα του ενδομητρίου και συνεπώς τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Ο τραυματισμός μπορεί να γίνει είτε με χρήση καθετήρα βιοψίας/κυτταρολογικής ενδομητρίου είτε με χρήση υστεροσκοπίου.



Εικόνα 15. Μηχανισμοί τραυματισμού ενδομητρίου

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που μπορεί να εξηγήσουν το φαινόμενο περιλαμβάνουν: απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων ευνοϊκών για την εμφύτευση (κυτοκίνες, ιντερλευκίνες, αυξητικοί παράγοντες, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα) (Gnainsky et al., 2015), καθυστέρηση της επαγόμενης από την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών ωρίμανσης του ενδομητρίου, η οποία μπορεί να

οδηγήσει σε καλύτερο συγχρονισμό μεταξύ του εμβρύου και του ενδομητρίου και η επαγωγή της φθαρτοποίησης, που είναι επίσης ευνοϊκή για την εμφύτευση (Nastri et al., 2015). Μια πρόσφατη RCT και ορισμένες μετα-αναλύσεις δεν δείχνουν κανένα όφελος από τραυματισμό ενδομητρίου στο LBR σε μη επιλεγμένες γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (Nastri et al., 2015, Lensen et al., 2019) ή σε γυναίκες που υποβλήθηκαν στην πρώτη τους εμβρυομεταφορά (Vitagliano et al., 2019).

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει αυτήν την τεχνική ειδικά στο πλαίσιο του RIF. Τέσσερις πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις σχετικά με τον τραυματισμό του ενδομητρίου πραγματοποίησαν υπο-αναλύσεις σε ασθενείς με RIF. Ως RIF ορίστηκε η αποτυχία δύο ή περισσότερων πλήρων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης (όλες οι φρέσκες και κατεψυγμένες μεταφορές εμβρύων μετά από έναν κύκλο διέγερσης) ή αποτυχία δύο ή περισσότερων κύκλων εμβρυομεταφοράς. Δύο από αυτές τις μετα-αναλύσεις (Nastri et al., 2015; Vitagliano et al., 2018) κατέδειξαν όφελος από την άποψη του ποσοστού κλινικής εγκυμοσύνης (CPR) (RR 1,63, 95% CI 1,12-2,38 και RR 1,57, 95% CI 1,22-2,03, αντίστοιχα) και LBR (RR 1,96, 95% CI 1,21-3,16, και RR 1,64, 95% CI 1,21-2,21, αντίστοιχα). Από την άλλη πλευρά, μία από τις μετα-αναλύσεις (van Hoogenhuijze et al., 2019) έδειξε βελτίωση στο CPR όταν αποκλείστηκαν μελέτες με ακούσιο τραυματισμό του ενδομητρίου στην ομάδα ελέγχου (RR 2.03, 95% CI 1.20–3.43), αλλά όχι βελτίωση στο LBR (RR 1,15, 95% CI 0,52-2,55). Τέλος, οι Sar-Shalom et al. δεν κατέδειξαν βελτίωση στο CPR (RR 1,53, 95% CI 0,93-2,51) ή στο LBR (RR 1,22, 95% CI 0,52-2,82) (Sar-Shalom Nahshon et al., 2019). Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν έναν συνδυασμό 13 RCT, με μεγάλη ετερογένεια στην ποιότητα, την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για τραυματισμό του ενδομητρίου, τον αριθμό τραυματισμών που πραγματοποιήθηκαν, τη χρονική στιγμή του τραυματισμού και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί ειδικά για ασθενείς με RIF, αλλά πραγματοποίησαν μόνο αναλύσεις υποομάδων του πληθυσμού.

Δύο RCT σχετικά με τον τραυματισμό του ενδομητρίου, αξιόλογες ως προς το μέγεθος ασθενών και την ποιότητα, δημοσιεύθηκαν πρόσφατα (Lensen et al., 2019; Olesen et al., 2019) και πραγματοποίησαν υπο-αναλύσεις σε γυναίκες με RIF. Η πρώτη μελέτη (Lensen et al.) τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε δύο ομάδες – στην ομάδα παρέμβασης οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδομήτριο τραυματισμό με

καθετήρα βιοψίας (ripelle) μεταξύ της ημέρας 3 του προηγούμενου κύκλου και της έναρξης ενός φρέσκου ή κατεψυγμένου κύκλου. Στην ομάδα ελέγχου οι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε κάποια παρέμβαση. Η ανάλυση υποομάδας 337 ασθενών με δύο ή περισσότερες αποτυχίες εμφύτευσης δεν έδειξε κανένα όφελος όσον αφορά το LBR (34/166 έναντι 46/171 στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου αντίστοιχα · αναλογία πιθανοτήτων [OR] 0,68, 95% CI 0,39-1,17). Η δεύτερη RCT, από τους Olesen et al., μελέτησε την επίδραση του τραυματισμού του ενδομητρίου έναντι της μη θεραπείας πριν από έναν νέο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με τουλάχιστον μία προηγούμενη αποτυχία εμφύτευσης. Στις ομάδες θεραπείας και ελέγχου τυχαιοποιήθηκαν 151 και 153 γυναίκες, αντίστοιχα (Olsesen et al., 2019). Στις αναλύσεις των υποομάδων που είχαν κατανεμηθεί με τον αριθμό προηγούμενων αποτυχιών εμφύτευσης (ένα, δύο ή ≥ 3), δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ CPR ή LBR σε ασθενείς με δύο προηγούμενες αποτυχίες εμφύτευσης. Ωστόσο, στην ομάδα με τρεις ή περισσότερες προηγούμενες αποτυχίες, υπήρξε αυξημένο ποσοστό CPR στην ομάδα με τραυματισμό του ενδομητρίου (30/56 έναντι 14/51, RR 1,72, 95% CI 1,01-2,78) αλλά καμία διαφορά στο LBR.

➤ 1.9.2 Χορήγηση αντιπηκτικών/ αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων

Ο ρόλος της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (XMBH) στην εμφύτευση έχει μελετηθεί ευρέως και έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει την έκφραση ορισμένων παραγόντων που εμπλέκονται στην υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και την εμφύτευση (Potdar et al., 2013). Η XMBH έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την τροφοβλαστική απόπτωση και προάγει την αγγειογένεση και την διείσδυση της τροφοβλάστης (Hills et al., 2012; Shomer et al., 2016). Όσον αφορά τη χρήση της σε ασθενείς με RIF, έχουν πραγματοποιηθεί δύο RCT, αλλά περιελάμβαναν ετερογενείς πληθυσμούς. Μία από αυτές περιελάμβανε ασθενείς θετικούς για μια ή περισσότερες κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές θρομβοφιλίας (Qublan et al., 2008), ενώ η άλλο περιελάμβανε ασθενείς που ήταν αρνητικοί για οποιαδήποτε διαταραχή πήκτικότητας (Urman et al., 2009). Τα αποτελέσματα από τις δύο RCT ήταν αντικρουόμενα, με την τελευταία μελέτη, να μην δείχνει καμία διαφορά μεταξύ της ομάδας ασθενών που έλαβαν XMBH και της ομάδας ελέγχου (οι ασθενείς δεν έλαβαν καμμία θεραπεία) σε σχέση με το CPR και το LBR. Η άλλη RCT, δεν αξιολόγησε αποκλειστικά την χρήση ηπαρίνης ή δεν αξιολόγησε τα αποτελέσματα που ήταν κλινικά σχετικά (Berker et al., 2011; Fawzy and El-Refaeey, 2014; Hamdi

et al., 2015; Stern et al., 2003).

Η χαμηλή δόση ασπιρίνης πιστεύεται ότι έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες που μπορεί να ενισχύσουν την αγγειογένεση στη μήτρα και να βελτιώσουν την ενδομήτρια υποδεκτικότητα (Siristatidis et al., 2016). Σε μη επιλεγμένες γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, έχει γίνει μία RCT που δεν δείχνει κανένα όφελος της ασπιρίνης όσον αφορά στο LBR (Pakkila et al., 2005). Η χαμηλή δόση της ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με RIF δεν έχει μελετηθεί από μόνη της σε καμία τυχαιοποιημένη δοκιμή.

➤ 1.9.3 Ανοσοθεραπεία

Τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (Th, T helpers) αποτελούν ζωτικό μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν τους ξένους παθογόνους μικροοργανισμούς ή τους φυσιολογικούς ιστούς και παράγουν τις κυτοκίνες, οι οποίες είναι ορμονικές πρωτεΐνες αγγελιοφόροι υπεύθυνες για τις βιολογικές επιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα Th1 κύτταρα συμμετέχουν σε αυτό που ονομάζεται «κυτταρική» ή «κυτταρομεσολαβούμενη» ανοσία, η οποία συνήθως ασχολείται με μολύνσεις από ιούς και ορισμένα μικρόβια. Πρόκειται για την πρώτη γραμμή άμυνας του σώματος κατά των παθογόνων παραγόντων που εισέρχονται στο εντός των κυττάρων (ενδοκυττάρια) του οργανισμού. Τείνουν να είναι προ-φλεγμονώδη και εμπλέκονται στην δημιουργία των αυτοάνοσων νοσημάτων που σχετίζονται με συγκεκριμένα όργανα-στόχους. Η Th1 ανοσολογική απόκριση χαρακτηρίζεται από έντονη φαγοκυτταρική δράση. Τα Th2 κύτταρα συμμετέχουν σε αυτό που ονομάζεται «χυμική» ανοσία, η οποία συνήθως ασχολείται με μικρόβια, τοξίνες και αλλεργιογόνα. Είναι υπεύθυνα για τη διέγερση της παραγωγής αντισωμάτων σε απόκριση σε παθογόνα που βρίσκονται εκτός των κυττάρων (εξωκυττάρια), είτε στο αίμα είτε σε άλλα σωματικά υγρά. Τείνουν να είναι αντι-φλεγμονώδη και εμπλέκονται σε συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και άλλες χρόνιες παθήσεις. Η Th2 ανοσολογική απόκριση χαρακτηρίζεται από υψηλούς τίτλους αντισωμάτων. Η εμφύτευση είναι μια περίπλοκη διαδικασία που απαιτεί ένα υψηλής ποιότητας έμβρυο να διεισδύει και να εμφυτεύεται σε ένα υποδεκτικό ενδομήτριο. Με τη διαφοροποίηση του εμβρύου έρχεται η αγγειογένεση και η αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών που επιτρέπουν την πλακουντοποίηση και την μητρική-εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η λεπτή ισορροπία μεταξύ των Th1 και Th2 κυτοκινών επιτρέπει να προχωρήσει η

διαδικασία αυτή. Οι μετατοπίσεις προς την Th1 ανοσολογική απόκριση οδηγούν στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (IFN- γ , IL-2 και παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα) που μεσολαβούν σε κυτταροτοξική ανοσοαπόκριση και αυξάνουν την φαγοκυττάρωση και τη φλεγμονή. Τα κύτταρα Th2 προάγουν αντιφλεγμονώδη απόκριση (μέσω παραγωγής ιντερλευκινών που αναστέλλουν την φαγοκυττάρωση). Ο ρόλος των περιφερειακών κυττάρων φυσικών φονέων (NK) είναι αμφισβητήσιμος στην εμφύτευση και την πρώιμη εγκυμοσύνη. Ωστόσο, τα NK κύτταρα της μήτρας είναι τα κυρίαρχα ανοσοκύτταρα στο ωχρινοποιημένο ενδομήτριο μετά την ωορρηξία, με αυξανόμενη συσσώρευση γύρω από τα κύτταρα τροφοβλαστών, επομένως παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της τοποθέτησης και της κανονικής εισβολής της τροφοβλάστης (Hviid, 2017).

Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) έχει θεωρηθεί ότι ενισχύει τη δράση των ρυθμιστικών T κυττάρων και μειώνει τις κυτταροτοξικές αντιδράσεις Th1 (Moraru et al., 2012; Ramos-Medina et al., 2014). Μία μόνο RCT που περιελάμβανε 54 γυναίκες με επαναλαμβανόμενες ανεξήγητες αποτυχίες εξωσωματικής γονιμοποίησης, υποβλήθηκαν σε 51 κύκλους θεραπείας – οι 26 γυναίκες έλαβαν IVIG και 25 γυναίκες εικονικό φάρμακο (placebo). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε κανένα από τα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ αυτών που έλαβαν IVIG και εκείνων που λάμβαναν placebo (Stephenson, 2011).

Ένας άλλος τομέας ενδιαφέροντος για την κλινική θεραπεία ασθενών με RIF ήταν ο ρόλος του ενδοφλέβιου διαλύματος Intralipid στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Το Intralipid, ένα γαλάκτωμα 20% λίπους, συνήθως περιλαμβάνει 20% σογιέλαιο, 1,2% φωσφολιπίδια κρόκου αυγού, 2,25% γλυκερίνη και νερό. Ο τυπικός ρόλος του Intralipid είναι η παρεντερική διατροφή. Ωστόσο, πιθανολογείται επίσης να έχει κάποιο ρόλο στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Συγκεκριμένα, το Intralipid πιστεύεται ότι μειώνει την ενεργοποίηση των φυσικών NK κυττάρων και την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (Makrigiannakis, 2011).

Μία πρόσφατη μονή-τυφλή RCT διερεύνησε την επίδραση της χορήγησης ενδοφλέβιου Intralipid στο αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με προηγούμενη αποτυχία εμφύτευσης (Singh, 2019). Σε αυτήν τη μελέτη συμμετείχαν 105 γυναίκες με ιστορικό μιας ή περισσότερων προηγούμενων αποτυχημένων εμφυτευμάτων. Στις 53 γυναίκες χορηγήθηκε Intralipid (4 ml Intralipid 20%,

πρώτη δόση την ημέρα της ωληψίας και δεύτερη δόση 1 ώρα πριν από την εμβρυομεταφορά). Στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στο LBR στην ομάδα παρέμβασης (18/52) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (7/50), στην οποία χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός ($P = 0,023$, RR 2,5, 95% CI 1,13–5,40). Όταν τα αποτελέσματα αναλύθηκαν σχετικά με τον αριθμό των προηγούμενων αποτυχημένων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης, το ευεργετικό αποτέλεσμα βρέθηκε στις γυναίκες με μόνο μία προηγούμενη αποτυχημένη εξωσωματική γονιμοποίηση. Επομένως, ενώ βρέθηκε κάποιος όφελος για συγκεκριμένη υπο-ομάδα ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το όφελος σε έναν πληθυσμό RIF.

Τα τελευταία χρόνια, η έγχυση μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC) έχει εξεταστεί στη θεραπεία του RIF. Αυτή η θεραπευτική παρέμβαση βασίζεται στη θεωρία ότι τα τοπικά ανοσοκύτταρα στο σημείο εμφύτευσης συμβάλλουν ενεργά στην εμφύτευση εμβρύων. Υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες που αναφέρουν τη θεραπεία γυναικών με RIF χρησιμοποιώντας ενδομήτρια έγχυση PBMC (Li et al., 2013; Madkour et al., 2016; Makrigiannakis et al., 2015; Okitsu et al., 2011; Yu et al., 2016). Αν και οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν αύξηση του LBR στην ομάδα που λαμβάνει θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τις ομάδες ελέγχου, αυτές οι μελέτες είναι ασυνεπείς όσον αφορά τον πληθυσμό της μελέτης, τα κριτήρια αποκλεισμού, τη δοσολογία PBMC, την προετοιμασία του PBMC και το πρωτόκολλο θεραπείας (Φρέσκος έναντι κατεψυγμένου κύκλου και ημέρα εμβρυομεταφοράς).

➤ 1.9.4 Επικουρικές Θεραπείες

Οι συνεχόμενες απογοητεύσεις τόσο των ιατρών όσο και των ασθενών με RIF οδήγησαν συχνά στην εμπειρική χρήση επιπρόσθετων θεραπειών που υποτίθεται ότι ενισχύουν την εμφύτευση, αλλά με πολύ λίγα στοιχεία ώστε να υποστηριχθεί η βιολογική εφαρμογή τους.

Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν ανοσορυθμιστικές ιδιότητες και έχουν αποδειχθεί ότι μεταβάλλουν τη φυσική δραστηριότητα των κυττάρων της μήτρας (Polanski et al., 2014). Ωστόσο, δεν υπάρχουν πιθανά δεδομένα που να αξιολογούν την εφαρμογή τους στο RIF.

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) είναι μια ειδική αιμοποιητική κυτοκίνη που παράγεται από κύτταρα μυελού των οστών, στρωματικά κύτταρα, ινοβλάστες και μακροφάγα. Παίζει ρόλο στην προώθηση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων και είχε κλινική εφαρμογή στη θεραπεία των μυελοκατασταλτικών καταστάσεων όπως η απλαστική αναιμία. Εκφράζεται και παράγεται από κύτταρα φθαρτού και ως εκ τούτου έχει εξεταστεί ο ρόλος του στην εμφύτευση. Στις γυναίκες με RIF υπάρχουν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση του G-CSF ως θεραπευτική επιλογή. Οι Davari-Tanha et al., δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 40 ασθενείς με RIF υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια έγχυση G-CSF και 60 ασθενείς υποβλήθηκαν σε έγχυση εικονικού φαρμάκου (Davari -Tanha et al., 2016). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης ή στα ποσοστά εμφύτευσης. Τα δεδομένα, ωστόσο, είναι περιορισμένα από το μικρό μέγεθος δείγματος. Μια δεύτερη μελέτη περιελάμβανε 90 ασθενείς, με 45 γυναίκες στην ομάδα παρέμβασης που υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια έγχυση 0,5 ml ανθρώπινου G-CSF κατά τη στιγμή της ωοληψίας (Eftekhar et al., 2016), και 45 γυναίκες στην ομάδα ελέγχου που δεν έλαβαν κάποια παρέμβαση. Και οι δύο ομάδες έλαβαν υπόθετα προγεστερόνης (400 mg δύο φορές την ημέρα) για υποστήριξη ωχρινικής φάσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο ποσοστό εγκυμοσύνης στην ομάδα G-CSF 29,5% (13/44) σε σύγκριση με 13,3% (6/45) στην ομάδα ελέγχου (P = 0,043). Ενώ αυτή η μελέτη έδειξε κάποιο όφελος, οι αριθμοί είναι μικροί και δεν αναφέρθηκαν μεταγενέστερα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων ή αποβολών. Ένα σημαντικό ζήτημα είναι ότι καμμία από αυτές τις RCT δεν ανέφεραν το προφίλ παρενεργειών της θεραπείας στην ομάδα παρέμβασης.

➤ 1.9.5 Η στρατηγική της κατάψυξης όλων των εμβρύων (Freeze-all)

Η πολιτική της κατάψυξης όλων των εμβρύων είναι μια πρόσφατα αναπτυγμένη προσέγγιση στην οποία η κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων μετά από ένα συμβατικό κύκλο εξωσωματικής ακολουθείται από διαδοχικούς κατεψυγμένους κύκλους με την ελπίδα της βελτίωσης των ποσοστών εμφύτευσης (Blockeel et al., 2016). Τα υψηλά επίπεδα των ορμονών κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης (Afatoonian et al., 2010) σε ασθενή που υποβάλλεται σε ελεγχόμενη διέγερση των

ωοθηκών (COS) μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη δεκτικότητα του ενδομητρίου που με τη σειρά της μειώνει τα ποσοστά εμφύτευσης και την πιθανότητα κύησης στους κύκλους ICSI (Roque et al., 2013). Σε προσπάθειες παροχής ενός πιο ευνοϊκού περιβάλλοντος για εμβρυομεταφορά, πολλές μελέτες έχουν προτείνει την εκλεκτική κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων για εμβρυομεταφορά τους σε ένα διαδοχικό κατεψυγμένο κύκλο (Maheshwari et al., 2013; Shapiro et al., 2014; Roque et al., 2015). Αυτές οι μελέτες πρότειναν ότι η τακτική freeze-all εμφανίζει βελτιωμένη δεκτικότητα του ενδομητρίου και μειωμένη συσταλτικότητα της μήτρας (Bourgain et al., 2003; Horcajadas et al., 2005; Haouzi et al., 2009; Griesinger et al., 2011) σε σύγκριση με εμβρυομεταφορά σε φρέσκο κύκλο.

Στη μελέτη των Magdi et al. (Magdi et al., 2017) για τις γυναίκες με RIF, παρά το στατιστικά σημαντικά υψηλότερο πάχος ενδομητρίου στην ομάδα εμβρυομεταφοράς σε φρέσκο κύκλο, η πολιτική freeze-all κατέληξε σε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εμφύτευσης 39,9% σε σύγκριση με 15,9% στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματά αυτά ήταν σε συμφωνία με προηγούμενα ευρήματα στα οποία η κρυοσυντήρηση όλων των βιώσιμων βλαστοκύστεων μετά από ICSI ακολουθούμενη από έναν επόμενο κατεψυγμένο κύκλο, βελτίωσε την εμφύτευση σε σύγκριση με εμβρυομεταφορά σε φρέσκο κύκλο (Maheshwari et al., 2013; Shapiro et al., 2011; Ortega-Hrepich et al., 2013).

Η στρατηγική της εκλεκτικής κρυοσυντήρησης όλων των εμβρύων είναι μία δυνητικά αποτελεσματική μέθοδος για τη βελτίωση της έκβασης των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε ασθενείς με RIF, κυρίως όσον αφορά στα ποσοστά εμφύτευσης και κλινικής και συνεχιζόμενης κύησης. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω πολυκεντρικές προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και πρακτικότητα της μεθόδου σε μια ποικιλία εργαστηρίων και ειδικών πληθυσμών, καθώς και περαιτέρω μελέτες για τα περιγεννητικά αποτελέσματα και την υγεία των απογόνων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. Εισαγωγή – Σκοπός της παρούσας διατριβής

Η υπογονιμότητα παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα που επηρεάζει την ανθρώπινη αναπαραγωγή παγκοσμίως (Inhorn et al., 2014). Σε αναπτυγμένες χώρες, έως και το 16,7% του πληθυσμού πάσχει από την ασθένεια, ενώ περισσότερα από τα μισά ζευγάρια ζητούν συμβουλές για θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) (Boivin et al., 2007). Αν και η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αυτών έχει βελτιωθεί, τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης ανά εμβρυομεταφορά μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση δεν μπορούν να υπερβούν το 33,2% (De Geyter et al., 2018). Ο κυριότερος παράγοντας επιτυχίας της θεραπείας είναι η εμφύτευση εμβρύου, η οποία εξαρτάται από την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου, την ποιότητα του εμβρύου και μεμονωμένους εξωγενείς παράγοντες (ενδομητρίωση, παθολογία των σαλπίγγων, πρωτόκολλα και δοσολογία φαρμάκων για τη διέγερση των ωοθηκών) (Margalioth et al., 2006). Σε πολλές περιπτώσεις, παρά τη διαθεσιμότητα εμβρύων υψηλής ποιότητας, δεν πραγματοποιείται εμφύτευση (Luke et al., 2012). Διάφορες παράμετροι έχουν συσχετιστεί με την αποτυχία εμφύτευσης και οι παρεμβάσεις στοχεύουν συνήθως στην αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

Ο όρος επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης (RIF) ορίζεται ως απουσία εμφύτευσης μετά από επαναλαμβανόμενες μεταφορές εμβρύων καλής ποιότητας. Αν και αυτό το κλινικό πρόβλημα αντιμετωπίζεται συχνά και υπάρχει τεράστια βιβλιογραφία σχετικά, δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός για τον όρο αυτό. Τα περισσότερα δημοσιευμένα άρθρα ορίζουν το RIF ως αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από τουλάχιστον δύο έως έξι προηγούμενους φρέσκους ή κατεψυγμένους κύκλους (Polanski et al., 2014). Άλλοι ορίζουν το RIF ως αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από τουλάχιστον τρεις κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης με τουλάχιστον τέσσερα έμβρυα καλής ποιότητας σε τουλάχιστον τρεις κύκλους σε γυναίκες κάτω των 40 ετών (Coughlan et al., 2014). Η ετερογένεια των ορισμών αντικατοπτρίζει την ασυνέπεια στον αριθμό των αποτυχημένων εμβρυομεταφορών, τον αριθμό και την ποιότητα των εμβρύων που μεταφέρονται, καθώς και τον ορισμό αυτής της παθολογικής οντότητας καθεαυτής.

Δύο από τις πιο συχνά προτεινόμενες, χρησιμοποιούμενες και μελετημένες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του RIF είναι ο τραυματισμός του ενδομητρίου (EI) και η στρατηγική «κατάψυξης όλων των εμβρύων». Και οι δύο παρεμβάσεις

στοχεύουν στη βελτίωση της ανεξήγητης ελαττωματικής υποδεκτικότητας του ενδομητρίου. Η θετική επίδραση του τραυματισμού ενδομητρίου αναφέρθηκε αρχικά πριν από 15 χρόνια (Barash et al., 2003 ; Raziel et al., 2007) σε μη τυχαιοποιημένες δοκιμές. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν αύξηση στην έκκριση κυτοκινών, ιντερλευκίνης και αυξητικών παραγόντων, διαφοροποίηση ανοσοκυττάρων σε μακροφάγα ή δενδριτικά κύτταρα και αποκατάσταση των φυσικών φονέων- NK κυττάρων της μήτρας (Gnainsky et al., 2010; Li et al., 2009; Siristatidis et al., 2014; Junovich et al., 2011). Τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές είναι αντικρουόμενα (Raziel et al., 2007; Zhou et al., 2008; Karimzadeh et al., 2009; Narvekar et al., 2010; Kara et al., 2012; Shohayeb et al., 2012; Nastri et al., 2013; Guven et al., 2014; Singh et al., 2015; Mahran et al., 2016; Helmy et al., 2017; Matsumoto et al., 2017; Safdarian et al., 2011; Baum et al., 2012; Dain et al., 2014; Yeung et al., 2014; Gibreel et al., 2015; Shahrokh-Tehraninejad et al., 2016; TK et al., 2017; Levin et al., 2017; Liu et al., 2017; Mak et al., 2017). Όσον αφορά στην κατάψυξη όλων των εμβρύων, η παρέμβαση στοχεύει στην αποκατάσταση του ασυγχρονισμού μεταξύ του ενδομητρίου και της κατάστασης του εμβρύου, ο οποίος έχει προταθεί ότι προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα στεροειδών ορμονών λόγω της διέγερσης των ωοθηκών (Roque et al., 2013). Έτσι, το στάδιο ωρίμανσης του ενδομητρίου φαίνεται να είναι πιο «προχωρημένο» τη στιγμή της εμβρυομεταφοράς (Lass et al., 1998; Ubaldi et al., 1997). Σε αυτήν την ιδέα, και μέσω της εξέλιξης της υαλινοποίησης, η εκλεκτική κατάψυξη όλων των εμβρύων ακολουθούμενη από επακόλουθους κύκλους εμβρυομεταφοράς κατεψυγμένων - αποψυγμένων εμβρύων αναφέρεται ως αποτελεσματική στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της ART, παρέχοντας ένα πιο «φυσιολογικό» ενδομητρικό περιβάλλον (Roque et al., 2013; Barnhart et al., 2014; Maheshwari et al., 2013; Shapiro et al., 2014; Roque et al., 2015).

Ελλείψει ισχυρών δεδομένων στη βιβλιογραφία, προγραμματίσαμε μια συνδυαστική προσέγγιση σε ασθενείς με RIF. Έτσι, μέσω μιας μη τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής, στοχεύσαμε να διερευνήσουμε εάν η προσθήκη του υστεροσκοπικού τραυματισμού του ενδομητρίου πριν από έναν κατεψυγμένο κύκλο, μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε υπογόνιμους ασθενείς με επανειλημμένες αποτυχίες εμφύτευσης.

2.2. Υλικό και Μεθοδολογία

Η παρούσα διατριβή στηρίζεται σε μια μη-τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δύο κέντρων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με δύο σκέλη. Η μελέτη διεξήχθη στην Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν», και στο «Κέντρο Εξωσωματικής Αθηνών», μια ιδιωτική κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Αθήνα. Στη μελέτη αυτή, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής από τον Μάρτιο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2018 στην πρώτη μονάδα και από τον Φεβρουάριο του 2018 έως τον Δεκέμβριο του 2019 στη δεύτερη μονάδα. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως διαγνωστεί με υπογονιμότητα και RIF. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για να υποβληθούν σε πρωτόκολλο ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών (COH) ακολουθούμενο από IVF / ICSI, μετά από λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και κλινικής αξιολόγησης. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και Επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου «Αττικόν» [Αριθμός έγκρισης: 4 / 13-3-17 (2140 / 21-2-17)] και το Επιστημονικό Συμβούλιο του Κέντρου Εξωσωματικής Αθηνών [Αριθμός έγκρισης : 201801/1 (08/01/18)].

2.2.1. Επιλογή ασθενών και Χαρακτηριστικά Πληθυσμού/ Σχεδιασμός Μελέτης

Η αρχική μελέτη καταχωρήθηκε στο ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04597463). Αν και ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης αφορούσε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT), οι περισσότεροι ασθενείς πριν από την ένταξη τους στη διαδικασία τυχαιοποίησης, εκδήλωναν την επιθυμία να λάβουν την παρέμβαση. Ως αποτέλεσμα, η τυχαιοποίηση δεν ήταν εφικτή και τα σχετικά δεδομένα αναλύθηκαν κατά προτίμηση ως μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη προκειμένου να εκτιμηθούν τα προκαθορισμένα αποτελέσματα της αρχικής μελέτης, αν και με αλλοιωμένο χαρακτήρα.

Δεν πραγματοποιήθηκε προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος ή διάγνωση για οποιονδήποτε από τους ασθενείς που είχαν εγγραφεί. Για τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, καταγράφηκαν οι ακόλουθες δημογραφικές και εργαστηριακές παράμετροι: ηλικία, BMI (δείκτης μάζας σώματος), κατάσταση καπνίσματος, ορμονικό προφίλ (FSH, E2, LH, AMH, PRL και TSH), μαιευτικό ιστορικό, AFC, τύπος

(πρωτογενής / δευτερογενής) και διάρκεια υπογονιμότητας , ανάλυση σπέρματος, χαρακτηριστικά κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης και χαρακτηριστικά εμβρύου. Όλοι οι προηγούμενοι κύκλοι IVF / ICSI είχαν πραγματοποιηθεί στις δύο μονάδες. Λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες μετά από επεξήγηση του πρωτοκόλλου σε απλή και κατανοητή γλώσσα πριν από την έναρξη της παρέμβασης.

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν τα εξής:

- ιστορικό αποτυχίας επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από τουλάχιστον δύο κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης (φρέσκους ή κατεψυγμένους) με τουλάχιστον δύο έμβρυα καλής ποιότητας.
- ηλικία ≤ 42 ετών
- BMI ≤ 30 και ≥ 20
- βασική FSH ≤ 15 mIU / mL
- απουσία γνωστής ή / και μη θεραπευμένης ανοσολογικής ή αιματολογικής διαταραχής (μέσω εξετάσεων θρομβοφιλίας, αντι-φωσφολιπιδικών αντισωμάτων και γονικού καρυότυπου)
- φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα σε υστεροσκόπηση ή υστεροσαλπιγγογραφία.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με σοβαρή ενδομητρίωση (στάδιο III - IV) και ιατρικό ιστορικό εξαρτηματεκτομής ή ωθηκεκτομής.

Για τον φρέσκο κύκλο χρησιμοποιήθηκαν πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή και μακρύ πρωτόκολλο με αγωνιστή GnRH (long 21). Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 30 ασθενείς με RIF που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπικό τραυματισμό ενδομητρίου πριν από τον κύκλο εμβρυομεταφοράς. Ο τραυματισμός πραγματοποιήθηκε στην παραγωγική (πρώτη) φάση του κύκλου με τρεις τομές 0,5 εκ στο πρόσθιο ενδομήτριο τοίχωμα, 1 εκατοστό χαμηλότερα από το επίπεδο του πυθμένα, ενώ δεν χορηγήθηκαν αντιβιοτικά. Χρησιμοποιήθηκε ένα άκαμπτο συνεχούς ροής 5,0 mm υστεροσκόπιο με γωνία 30 μοιρών και φυσιολογικό ορό ως διατατικό μέσο. Η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε ασθενείς με RIF και υποβλήθηκε σε τυπικό κατεψυγμένο

κύκλο χωρίς κάποια συμπληρωματική θεραπεία πριν από την εμβρυομεταφορά. Τόσο ο τραυματισμός ενδομητρίου όσο και η εμβρυομεταφορά πραγματοποιήθηκαν από τους ίδιους εξειδικευμένους και εκπαιδευμένους γυναικολόγους, χρησιμοποιώντας τεχνική υστεροσκόπησης χωρίς επαφή και υπερηχογραφικό έλεγχο κατά την εμβρυομεταφορά, αντίστοιχα. Η κατανομή των συμμετεχόντων στις δύο Μονάδες ακολούθησε μια αρχή 1: 2, ανάλογα με τον αριθμό των περιπτώσεων που κάθε μονάδα αντιμετώπιζε ανά χρόνο. Οι συμμετέχοντες στη συνέχεια εγγράφηκαν στη μελέτη ακολουθώντας μια αρχή 1: 1.

2.2.2. Πρωτόκολλο κατεψυγμένου κύκλου

Για τον κατεψυγμένο κύκλο, οι ασθενείς έλαβαν εξωγενώς βαλεριανική οιστραδιόλη (Cyclacur; Bayer Hellas ABEE), 3 ταμπλέτες από το στόμα ξεκινώντας από την δεύτερη ημέρα του κύκλου έως το πάχος του ενδομητρίου να φτάσει > 7 χιλ., οπότε προστέθηκε η κολπική χορήγηση προγεστερόνης (micronized), είτε με τη μορφή κολπικών υπόθετων (Utrogestan; Basins Iscovesco. Paris, France, κολπικά δισκία, 200 mg, τρεις φορές την ημέρα) ή κολπικής γέλης (Vasclor, Vag.Gel 8%, Verisfield UK, Ltd, δύο φορές την ημέρα).

2.2.3. Επιλογή των εμβρύων και εμβρυομεταφορά

Η επιλογή των εμβρύων για μεταφορά ακολούθησε ένα πανομοιότυπο πρωτόκολλο και στις δύο μονάδες, για να εξασφαλιστεί ένα πιο ομοιογενές αποτέλεσμα και βασίστηκε στον ρυθμό ανάπτυξης τους και στα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους όπως εκτιμήθηκαν με μικροσκοπία φωτός. Η ποιότητα του εμβρύου εκτιμήθηκε σύμφωνα με μορφολογικά κριτήρια με βάση τον συνολικό αριθμό βλαστομερών, το μέγεθος, την εμφάνιση και τον βαθμό κατακερματισμού (Zegers-Hochschild et al., 2017). Για κάθε ασθενή, τα έμβρυα καλύτερης ποιότητας επιλέχθηκαν για μεταφορά. Οι μεταφορές εμβρύων πραγματοποιήθηκαν την τρίτη ή πέμπτη ημέρα (ακολουθώντας την αρχή 1: 1 και αποφασίστηκαν, σύμφωνα με την ποιότητα των εμβρύων την τρίτη ημέρα), ενώ ο μέγιστος αριθμός εμβρύων που μεταφέρθηκαν ήταν δύο, σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία.

2.2.4. Πρωταρχικά / Δευτερεύοντα αποτελέσματα

Το κύριο πρωταρχικό αποτέλεσμα ήταν η γέννηση ζώντος νεογνού, ενώ τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η βιοχημική κύηση, η κλινική εγκυμοσύνη, τα ποσοστά αποβολής και ο αριθμός των σάκων. Οι ορισμοί των αποτελεσμάτων ήταν σύμφωνα με το Διεθνές Γλωσσάριο για τη Στειρότητα και τη Φροντίδα της Γονιμότητας (Ziebe et al., 1997).

2.2.5. Στατιστική ανάλυση

Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε για την άμεση σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων. Όλα τα τελικά σημεία, εκτός από τον Αριθμό των Σάκων, είχαν δύο πιθανά αποτελέσματα (Ναι/Όχι) και περιγράφονται από τις συχνότητες τους ανά ομάδα. Ο Αριθμός των Σάκων, που είναι αριθμητικό δεδομένο, περιγράφεται από την διάμεσο και το εύρος των τιμών. Αρχικά, έγιναν συγκρίσεις μέσω όρων και αναλογιών με την χρησιμοποίηση t - test, z - test και τεστ Mann - Whitney. Η ανεξαρτησία ανάμεσα στα τελικά σημεία και την μεταβλητή του Τραυματισμού του Ενδομητρίου εξετάστηκε με χ^2 τεστ. Σε κάποιες περιπτώσεις όπου οι αναμενόμενες συχνότητες ήταν λιγότερες από 5, χρησιμοποιήθηκε το τεστ Φίσερ. Όλα τα τεστ ήταν αμφίπλευρα. Η ανεξαρτησία του Αριθμού των Σάκων με τον Τραυματισμό του Ενδομητρίου, εξετάστηκε με ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson, μιας και οι δύο μεταβλητές ήταν διαφορετικής φύσεως, αριθμητική και κατηγορική αντίστοιχα.

Αναλύσεις με μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης και παλινδρόμησης Poisson πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να αποκαλυφθούν μεταβλητές που ενδεχομένως να συμβάλλουν στην αλλαγή των αποτελεσμάτων. Τα ίδια μοντέλα, αναλόγως την φύση του αποτελέσματος, χρησιμοποιήθηκαν για να εξετάσουν και την πιθανή επιρροή συγχυτικών παραγόντων, συγκεκριμένα (i) του δείκτη BMI, (ii) της ηλικίας της ασθενούς και (iii) του αριθμού ανακτηθέντων ωαρίων. Τέλος, μια ανάλυση ευαισθησίας εκτελέστηκε μόνο στο πρωταρχικό τελικό σημείο, με το ίδιο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, με την συμπερίληψη της κατηγορικής μεταβλητής της ημέρας εμβρυομεταφοράς (3η ή 5η μέρα). Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε 0,05 για όλες τις αναλύσεις. Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν SAS, έκδοση 9,4.

2.3. Αποτελέσματα

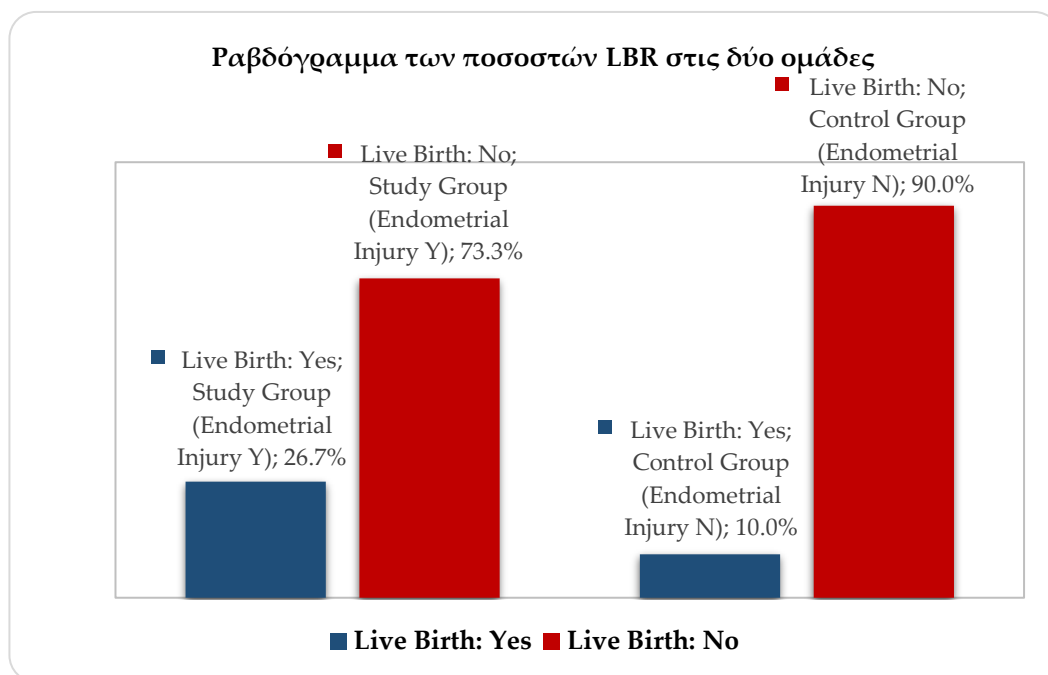
Ο αρχικός αριθμός συμμετεχόντων που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και στη μελέτη ήταν 72, αλλά λόγω αποσύρσεων και απώλειας παρακολούθησης, ελήφθησαν επαρκή δεδομένα για ανάλυση για 60 από αυτούς: οι μισοί από αυτούς αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης και οι υπόλοιποι την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα.

Ο πίνακας 3 περιέχει περιγραφικά στατιστικά για κάποιες από τις μετρήσεις των ασθενών. Η κανονικότητά τους εξετάστηκε με το τεστ Shapiro – Wilk. Για τις μεταβλητές που οι μετρήσεις τους ακολουθούν κανονική κατανομή, αναφέρονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις τους. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ένα t – test για να γίνει σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου. Για τις μεταβλητές που οι μετρήσεις τους δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, αναφέρονται οι διάμεσοι και τα εύρη των τιμών τους και όλες οι συγκρίσεις έγιναν με το τεστ Mann – Whitney. Όλες οι διαφορές ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

Κανονικές Μεταβλητές	Γκρουπ Παρέμβασης	Γκρουπ Ελέγχου	Διαφορά Μ.Ο.	p – value
Ηλικία	34.90 (4.32)	34.97 (3.83)	0.07	0.9498
E2	63.63 (23.77)	68.99 (35.40)	5.37	0.4938
MII Ωάρια	6.93 (2.93)	5.63 (2.55)	1.30	0.0723
2PN	5.60 (2.27)	4.63 (2.01)	0.97	0.0858
Μη Κανονικές Μεταβλητές	Γκρουπ Παρέμβασης	Γκρουπ Ελέγχου	Διαφορά Μ.Ο.	p – value
Επίπεδο BMI	22.15 (10.70)	22.66 (13.54)	0.51	0.6734
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	8.00 (15.00)	7.00 (14.00)	1.00	0.2059
Αριθμός Αποβολών	0.00 (2.00)	0.00 (3.00)	0.00	0.3770
Αριθμός Εξωσ. Γον/σεων	2.00 (4.00)	1.00 (4.00)	1.00	0.5116
FSH	7.20 (10.10)	7.21 (7.60)	0.01	0.4419
LH	6.08 (19.10)	5.37 (7.15)	0.71	0.1187
AMH	24.67 (61.28)	22.48 (56.08)	2.19	0.3632
PRL	15.96 (29.52)	20.30 (28.60)	4.34	0.1373
TSH	2.31 (3.78)	2.48 (3.85)	0.17	0.8766
Αριθμός Ημερών Διέγερσης	11.50 (7.00)	12.00 (4.00)	0.50	0.2508
Σύνολο Γοναδοτροπίνων	2550.00 (2725.00)	2337.50 (3000.00)	212.50	0.5584
AFC	10.00 (15.00)	9.00 (15.00)	1.00	0.4096
Ηλικία Εμμηνόρροιας	13.00 (8.00)	12.00 (6.00)	1.00	0.0759

Πίνακας 3. Διαφορές μέσων όρων και διαμέσων των κύριων χαρακτηριστικών των ασθενών.

Συγκρίσεις των αναλογιών των τελικών σημείων βρίσκονται στον πίνακα 4, ενώ στην εικόνα 16 απεικονίζεται η σύγκριση του πρωταρχικού τελικού σημείου. Όλες οι συγκρίσεις έγιναν με z – test εκτός από τον Αριθμό Σάκων όπου χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann – Whitney. Τα αποτελέσματα όλων των συγκρίσεων βρέθηκαν στατιστικά μη σημαντικά.



Εικόνα 16. Ραβδόγραμμα των ποσοστών των συχνοτήτων του πρωταρχικού τελικού σημείου (Live Birth) στα γκρουπ παρέμβασης και ελέγχου.

Πίνακας 4. Συγκρίσεις αναλογιών για όλα τα τελικά σημεία.

Τελικό Σημείο	Γκρουπ Παρέμβασης	Γκρουπ Ελέγχου	Διαφορά Ποσοστών	p – value
Γεννήσεις	8/30 (26.67%)	3/30 (10.00%)	16.67%	0.0876
Βιοχημική Εγκυμοσύνη	10/30 (33.34%)	9/30 (30.00%)	3.34%	0.7812
Κλινική Εγκυμοσύνη	8/30 (26.67%)	5/30 (16.67)	10.00%	0.3436
Αποβολές	2/30 (6.67%)	6/30 (20.00%)	13.33%	0.1213
Αριθμός Σάκων	0.00 (2.00)	0.00 (1.00)	0.00	0.2839

Στον πίνακα 5 περιέχονται τα αποτελέσματα από το Τεστ Ανεξαρτησίας χ^2 . Για την Βιοχημική Εγκυμοσύνη και τις Αποβολές, οι αναμενόμενες συχνότητες για τους διάφορους συνδυασμούς των κατηγοριών, ήταν μικρότερες από 5. Κατ' επέκταση, το χ^2 τεστ δεν αποτελούσε κατάλληλη επιλογή και στην θέση του χρησιμοποιήθηκε

το τεστ Φίσερ.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα των τεστ χ^2 και Φίσερ. *: Αναμενόμενες συχνότητες <5.

Τελικά Σημεία	Τιμή χ^2 (p - value)	Φίσερ p - value
Γεννήσεις	2.7829 (0.0953)	0.1806
Βιοχημική Εγκυμοσύνη	0.0770 (0.7814)	0.9999
Κλινική Εγκυμοσύνη	0.8838 (0.3472)	0.5321
Αποβολές*	2.3077 (0.1287)	0.2542

Τα δύο τεστ συμφωνούν στα αποτελέσματα τους, όπου δεν παρατηρήθηκε σημαντικότητα. Κανένα από τα τελικά σημεία δεν έχει κάποια συσχέτιση με τον Τραυματισμό του Ενδομητρίου. Που σημαίνει ότι είτε υπάρχει τραυματισμός του ενδομητρίου είτε όχι, δεν επηρεάζονται οι πιθανότητες να καταλήξει σε γέννα μία εγκυμοσύνη. Παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν και για τα υπόλοιπα δυαδικά τελικά σημεία (Βιοχημική εγκυμοσύνη, Κλινική εγκυμοσύνη, Αποβολή).

Η φύση των δεδομένων του Αριθμού των Σάκων ήταν αριθμηση και του Τραυματισμού του Ενδομητρίου κατηγορική. Συνεπώς η εξέταση της συσχέτισής τους δεν μπορεί να γίνει άμεσα. Για τον λόγο αυτόν, έγινε χρήση ενός μοντέλου παλινδρόμησης Poisson όπου ο Αριθμός των Σάκων ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή και ο Τραυματισμός του Ενδομητρίου η ανεξάρτητη. Με βάση τα αποτελέσματα στον πίνακα 6, δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μεταβλητές.

Πίνακας 6. Μοντέλο παλινδρόμησης Poisson για τον Αριθμό Σάκων και τον Τραυματισμό Ενδομητρίου πριν την Εμβρυομεταφορά.

Μεταβλητές	Εκτίμηση Παραμέτρου	Τυπικό Λάθος	Τιμή Wald χ^2	p - value
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.7885	0.5587	1.99	0.1582

Τα μοντέλα Λογιστικής και Poisson παλινδρόμησης είχαν την μεταβλητή του Τραυματισμού του Ενδομητρίου και κάθε έναν από τους συγχυτικούς παράγοντες ξεχωριστά. Μόνο μία περίπτωση έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και αυτή ήταν για το τελικό σημείο της Βιοχημικής Εγκυμοσύνης και τον Αριθμό των Ανακτηθέντων Ωαρίων (p - value=0.0481, 95% Διάστημα Αξιοπιστίας: (0.0014, 0.32230)). Η επεξήγηση του αποτελέσματος αυτού είναι, για κάθε ένα επιπρόσθετο ωάριο που ανακτάται, η πιθανότητα για θετικό αποτέλεσμα στο τελικό σημείο της Βιοχημικής Εγκυμοσύνης αυξάνεται κατά $e^{0.1618} \approx 1.17$ φορές. Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις τα αποτελέσματα ήταν μη σημαντικά (πίνακας 7).

Πίνακας 7. Αποτελέσματα Λογιστικής και Poisson παλινδρόμησης

Μεταβλητές	Εκτίμηση Παραμέτρου	Τυπικό Λάθος	Τιμή Wald χ^2	p – value
ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ				
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.1845	0.7363	2.59	0.1077
Επίπεδο BMI	-0.0492	0.1168	0.18	0.6736
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.1868	0.7356	2.60	0.1067
Ηλικία	0.0132	0.0837	0.03	0.8742
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.0680	0.7495	2.03	0.1541
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	0.1315	0.0936	1.97	0.1602
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ				
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.1498	0.5578	0.07	0.7883
Επίπεδο BMI	-0.0647	0.0969	0.45	0.5042
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.1522	0.5564	0.07	0.7844
Ηλικία	-0.0271	0.0690	0.15	0.6940
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	-0.0295	0.5846	0.01	0.9598
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	0.1618	0.0819	3.91	0.0481
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ				
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.5956	0.6417	0.86	0.3534
Επίπεδο BMI	-0.0491	0.1089	0.20	0.6521
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.6009	0.6418	0.88	0.3491
Ηλικία	0.0367	0.0791	0.22	0.6427
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.4378	0.6646	0.43	0.5101
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	0.1597	0.0892	3.20	0.0734
ΑΠΟΒΟΛΕΣ				
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	-1.2638	0.8647	2.14	0.1439
Επίπεδο BMI	-0.0642	0.1400	0.21	0.6466
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	-1.2772	0.8681	2.16	0.1412
Ηλικία	-0.0737	0.0985	0.56	0.4542
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	-1.4476	0.8959	2.61	0.1062
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	0.1313	0.1084	1.47	0.2257
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΑΚΩΝ				
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.7785	0.5396	2.08	0.1491
Επίπεδο BMI	-0.0798	0.0893	0.80	0.3714

Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.7862	0.5394	2.12	0.1450
Ηλικία	-0.0212	0.0606	0.12	0.7268
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	0.6338	0.5459	1.35	0.2456
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	0.1259	0.0653	3.72	0.0537

Ο πίνακας 8 δείχνει πως είναι κατανομημένες οι εμβρυομεταφορές ανάμεσα στην 3η και 5η μέρα. Έγινε σύγκριση των αναλογιών αυτών με z – test, το οποίο δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η ανάλυση ευαισθησίας έδωσε λίγο διαφορετικά αποτελέσματα σε σχέση με την προηγούμενη ανάλυση του πρωταρχικού τελικού σημείου, ωστόσο η κατεύθυνση των αποτελεσμάτων παρέμεινε η ίδια (πίνακας 9).

Πίνακας 8. Κατανομή εμβρυομεταφορών την 3^η και 5^η μέρα.

Ημέρα Μεταφοράς	Γκρουπ Παρέμβασης	Γκρουπ Ελέγχου	Διαφορά Ποσοστών	p – value
Ημέρα 3	12/30 (40.00%)	14/30 (46.67%)	6.67%	0.6022
Ημέρα 5	18/30 (60.00%)	16/30 (53.33%)	6.67%	0.6022

Πίνακας 9. Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας.

Μεταβλητές	Εκτίμηση Παραμέτρου	Τυπικό Λάθος	Τιμή Wald χ^2	p – value
Live Birth				
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.2232	0.7408	2.73	0.0987
Ημέρα Μεταφοράς (5)	0.4537	0.7089	0.41	0.5222
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.2140	0.7408	2.69	0.1012
Ημέρα Μεταφοράς (5)	0.4264	0.7129	0.36	0.5497
Επίπεδο BMI	-0.0409	0.1159	0.12	0.7240
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.2352	0.7418	2.77	0.0959
Ημέρα Μεταφοράς (5)	0.6717	0.8306	0.65	0.4187
Ηλικία	0.0542	0.1025	0.28	0.5972
Τραυματισμός Ενδομητρίου (NAI)	1.0837	0.7559	2.06	0.1517
Ημέρα Μεταφοράς (5)	0.1256	0.7629	0.03	0.8692
Αριθμός Ανακτηθέντων Ωαρίων	0.1260	0.0994	1.61	0.2047

Ο σκοπός αυτής της μη-τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης των δύο κέντρων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ήταν να συγκρίνει την επίδραση της προσθήκης τραυματισμού του ενδομητρίου σε κατεψυγμένους κύκλους, σε πληθυσμό υπογόνιμων ασθενών με RIF, όσον αφορά στα ποσοστά εγκυμοσύνης. Η ομάδα μελέτης υπέστη υστεροσκοπικό τραυματισμό ενδομητρίου πριν από τον κύκλο εμβρυομεταφοράς, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε επιπλέον παρέμβαση. Τα αποτελέσματα που εξετάστηκαν περιλάμβαναν εργαστηριακές και κλινικές παραμέτρους μετά από έναν κατεψυγμένο κύκλο, συμπεριλαμβανομένων και παρενεργειών για τη μητέρα. Τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοια. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι εάν μια ασθενής είχε υποβληθεί σε τραυματισμό ενδομητρίου ή όχι, αυτό δεν είχε καμία επωφελή επίδραση στο ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών, ενώ παρόμοια συμπεράσματα εξήχθησαν για τα υπόλοιπα δευτερεύοντα τελικά σημεία, δηλαδή τα ποσοστά βιοχημικής και κλινικής κύησης, τα ποσοστά αποβολών και τον αριθμό σάκων κύησης. Κανένα από αυτά τα αποτελέσματα δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικό. Ο μόνος συγχυτικός παράγοντας που συνέβαλε στη βιοχημική εγκυμοσύνη ήταν ο αριθμός των ανακτηθέντων ωαρίων.

Παραδόξως, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του τραυματισμού ενδομητρίου σε κατεψυγμένους μόνο κύκλους. Στη μελέτη μας, ασθενείς με εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα ενδοκρινολογικών διαταραχών ή παθολογίας του ενδομητρίου αποκλείστηκαν προκειμένου να είμαστε βέβαιοι ότι οποιαδήποτε παρατηρούμενη ευεργετική επίδραση θα σχετίζεται με την παρέμβαση. Η υπόθεση πίσω από την επιλεκτική ένταξη των γυναικών με RIF στη μελέτη ήταν ότι ένα συνδυαστικό όφελος του τραυματισμού ενδομητρίου και της πολιτικής «κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων» θα βοηθούσε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Για τη χρήση τραυματισμού ενδομητρίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane του Nastri (Nastri et al., 2015), που περιελάμβανε 14 μελέτες και 2128 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο τραυματισμός ενδομητρίου που πραγματοποιήθηκε μεταξύ της ημέρας 7 του προηγούμενου κύκλου και της 7ης ημέρας του κύκλου εμβρυομεταφοράς φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού και

κλινικής εγκυμοσύνης σε γυναίκες με RIF, αλλά τα στοιχεία είναι, όπως δηλώνουν οι συγγραφείς, «μέτριας ποιότητας», οπότε απαιτούνται πιο καλά σχεδιασμένες δοκιμές για τη στρωματοποίηση των αποτελεσμάτων για γυναίκες με RIF που να αναφέρουν και τις γεννήσεις ζώντων νεογνών. Είναι ενδιαφέρον ότι η χρήση μίας office υστεροσκόπησης μόνο, με ή χωρίς διορθωση των αναδεικνυόμενων ανωμαλιών μπορεί να έχει θετική προγνωστική αξία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με RIF (Cao et al., 2018). Πιθανές εξηγήσεις για αυτό έχουν αναλυθεί σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (Sar-Shalom Nahshon et al., 2019). Σε αυτήν την ανασκόπηση, οι συγγραφείς, συμπεριέλαβαν 10 μελέτες και διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού και κλινικής εγκυμοσύνης κατά την εφαρμογή του τραυματισμού ενδομητρίου, η διαφορά όμως εξαφανίστηκε όταν συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας, RIF, ηλικία των συμμετεχόντων άνω των 30 ετών και όταν δεν πραγματοποιήθηκε υστεροσκόπηση για την παρέμβαση (Sar-Shalom Nahshon et al., 2019).

Για τη χρήση της πολιτικής «freeze - all», μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (Roque et al., 2013) που περιελάμβανε τρεις μελέτες με 633 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες ηλικίας 27-33 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εμβρυομεταφορές μετά από λατεωυγμένους κύκλους οδήγησαν σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά συνεχιζόμενης και κλινικής εγκυμοσύνης. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane που συγκρίνει μια στρατηγική «freeze - all» με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση / ICSI (Wong et al., 2017), έδειξε ότι η μία στρατηγική δεν είναι ανώτερη από την άλλη όσον αφορά τα αθροιστικά ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών, αν και όπως δήλωσαν οι συγγραφείς, τα στοιχεία ήταν μέτριας έως χαμηλής ποιότητας λόγω σοβαρού κινδύνου μεροληψίας και ανακρίβειας. Επί του παρόντος, υπάρχει έλλειψη επιστημονικών στοιχείων που να υποστηρίζουν την ευρεία χρήση της στρατηγικής για ενδείξεις όπως αποτυχία εμφύτευσης, υψηλά επίπεδα προγεστερόνης την ημέρα πρόκλησης της τελικής ωρίμανσης (triggering), ενδομητρίωση ή προχωρημένη ηλικία της μητέρας.

Τα δεδομένα σχετικά με το συνδυασμό τραυματισμού ενδομητρίου και «freeze-all» τεχνικής είναι πολύ περιορισμένα. Στη μελέτη μας, ο υστεροσκοπικός τραυματισμός πριν από έναν κατεψυγμένο κύκλο σε ασθενείς με RIF δεν κατάφερε να δείξει θετική επίδραση τόσο στα πρωτογενή όσο και στα δευτερογενή

αποτελέσματα που τέθηκαν για αυτήν τη μελέτη. Δεν περιμέναμε τέτοια αποτελέσματα, καθώς ο συνδυασμός των δύο μεθόδων έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης (Matsumoto et al., 2017; Kanazawa et al., 2017; Chen et al., 2020). Ακόμη και σε αυτές τις μελέτες είναι εμφανείς διαφορές από τη δική μας. Οι Matsumoto et al. σε μία RCT 77 ασθενών με RIF, χρησιμοποίησαν μία συσκευή δειγματοληψίας ενδομητρίου Endocyte® κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου που προηγείται εκείνου που χρησιμοποιήθηκε για την εμβρυομεταφορά βλαστοκύστης. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν αυξημένα κλινική κήσης και μειωμένα ποσοστά αποβολής (Matsumoto et al., 2017). Ομοίως, οι Kanazawa et al. σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, ανέφεραν αυξημένα ποσοστά κλινικής και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης σε μια ομάδα 173 ασθενών με RIF, όταν εφαρμόστηκε ήπια απόξεση ενδομητρίου πριν από την εμβρυομεταφορά βλαστοκύστης, ανεξάρτητα από την ποιότητά των εμβρύων, δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα όμως η ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε υστεροσκόπηση μόνο (Kanazawa et al., 2017). Τέλος, παρόμοια αποτελέσματα περιγράφηκαν σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών- μαρτύρων που περιελάμβανε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία εμφύτευσης (Chen et al., 2020).

Παρουσία αυτών των μελετών, κάναμε την υπόθεση ότι η προσθήκη του τραυματισμού ενδομητρίου σε μια στρατηγική κατάψυξης όλων των εμβρύων θα βελτίωνε τα ποσοστά γεννήσης ζώντος νεογνού, επαναλαμβάνοντας τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία θετικά αποτελέσματα για ασθενείς με RIF. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν δεν κατάφεραν να φτάσουν στη στατιστική σημαντικότητα. Ομοίως, δύο προοπτικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν πιπέλες ή συσκευή δειγματοληψίας ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου μεταφοράς εμβρύου (Shahrokh-Tehranejad et al., 2016; Dunne et al., 2014), κατέληξαν χωρίς να αναδείξουν διαφορές στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης: οι συγγραφείς αναγνώρισαν την πιθανότητα μηδενικής επίδρασης καθώς η υστεροσκόπηση δεν εφαρμόστηκε, ενώ τόνισαν ότι η σύγκριση με τα αποτελέσματα των άλλων μελετών πιθανότατα οφείλεται σε διαφορές στο σχεδιασμό, τις μεθόδους, τον τύπο των δειγμάτων που περιλαμβάνονται και το μέγεθος του δείγματος.

2.5. Συμπεράσματα

Η διενέργεια υστεροσκοπικού τραυματισμού πριν από κατεψυγμένο κύκλο σε υπογόνιμες γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης δεν βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού. Μία καλά σχεδιασμένη RCT με επαρκώς περιγραφόμενες μεθόδους τυχαιοποίησης και απόκρυψης κατανομής, κρίνεται αναγκαία ώστε να εξαχθεί μια πιο σαφής απάντηση στο συγκεκριμένο κλινικό ζήτημα.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν στοχεύουν στο να καθιερώσουν κλινική εφαρμογή. Η ισχύς της μελέτης έγκειται στον προοπτικό σχεδιασμό της, με εκ των προτέρων καθορισμένες παραμέτρους για την αξιολόγηση δύο μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με RIF έχοντας ως πρωταρχικό αποτέλεσμα το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού. Το προκαθορισμένο σύνολο δεδομένων ήταν εκτεταμένο και λεπτομερές, αντιπροσωπεύοντας όλα τα κλινικά στάδια κατά την εφαρμογή του ενδομήτριου τραυματισμού πριν από την εμβρυομεταφορά καταψυγμένου - αποψυγμένου εμβρύου. Οι περιορισμοί της μελέτης αποδίδονται κυρίως στη φύση της. Η έλλειψη τυχαιοποίησης συνδέεται με πιθανούς άγνωστους συγχυτικούς παράγοντες και μεροληψία επιλογής. Αν και στην αρχή σχεδιάσαμε να πραγματοποιήσουμε μια RCT, αυτό δεν ήταν εφικτό, για πρακτικούς λόγους. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες έχουν ήδη δοκιμάσει την απογοήτευση του RIF, αρνήθηκαν να εγγραφούν τυχαία στη μελέτη, ελπίζοντας ότι η παρέμβαση θα μπορούσε να είναι ωφέλιμη. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι το μειωμένο μέγεθος κοόρτης, που δικαιολογείται από την παρατηρούμενη τάση που περιβάλλει την εφαρμογή της παρέμβασης, χωρίς τον κίνδυνο κατανομής στην ομάδα ελέγχου. Δεν προχωρήσαμε στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος. Αντίθετα, ο στόχος μας είναι να παρακολουθήσουμε τον αριθμό των συμμετεχόντων σε προηγούμενες μελέτες (Siristatidis et al., 2017). Δυστυχώς, η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω της πανδημίας Covid-19: Τα πρωτόκολλα εξωσωματικής γονιμοποίησης σε όλες τις μονάδες παγκοσμίως άλλαξαν από φρέσκα σε κατεψυγμένα, οι ασθενείς αρνήθηκαν τη συμμετοχή σε μια μελέτη όπου προσφέρθηκε παρέμβαση, έτσι ώστε ήταν αδύνατο να συμπεριληφθούν περισσότεροι ασθενείς κατά τη διάρκεια των

τελευταίων δύο ετών. Έτσι, ο υπολογισμός της έλλειψης ισχύος καθιστά το τελικό αποτέλεσμα λιγότερο ισχυρό. Ένας σωστός υπολογισμός μεγέθους δείγματος βάσει του πρωτεύοντος αποτελέσματος αυτής της μελέτης (ζωντανή γέννηση) θα έδινε πιο ακριβείς απαντήσεις στη συγκεκριμένη ερώτηση.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ACOG-ASRM. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90:S154-5.
2. Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Can fresh embryo transfers be replaced by cryopreserved-thawed embryo transfers in assisted reproductive cycles? A randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:357-63
3. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod* 2011;26(6):1270-83.
4. Altmae S, Koel M, Vosa U, Adler P, Suhorutsenko M, Laisk-Podar T, Kukushkina V, Saare M, Velthut-Meikas A, Krjutskov K, Aghajanova L, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K, Giudice L, Simon C, Salumets A. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep.* 2017;7(1):10077.
5. American Society of Reproductive Medicine. Infertility: An Overview. Patient Information Series 2012 (<http://www.fertilityanswers.com/wp-content/uploads/2016/04/infertility-an-overview-booklet.pdf>).
6. Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment - A review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(1):8-20.
7. Ata, B., Urman, B. Thrombophilia and assisted reproduction technology-any detrimental impact or unnecessary overuse? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33: 1305-1310
8. Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2010;94:1410-6.
9. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *FertilSteril.* 2003;79(6):1317-1322. doi:10.1016/S0015-0282(03)00345-5
10. Barnhart KT. Introduction: Are we ready to eliminate the transfer of fresh embryos in in vitro fertilization? *FertilSteril.* 2014;102(1):1-2. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05.024
11. Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. *GynecolEndocrinol.* 2012;28(12):933-936. doi:10.3109/09513590.2011.650750
12. Bellver, J., Soares, S.R., Alvarez, C., Munoz, E., Ramirez, A., Rubio, C., Serra, V., Remohi, J., Pellicer, A. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 278-284
13. Berker, B., Taskin, S., Kahraman, K., Taskin, E.A., Atabekoglu, C., Sonmezer, M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: A prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2499-2502
14. Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Tournaye H. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod* 2016; 31:491-7
15. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-1512. doi:10.1093/humrep/dem046
16. Bouet, P.E., El Hachem, H., Monceau, E., Gariépy, G., Kadoch, I.J., Sylvestre, C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil. Steril.* 2016; 105: 106-110

17. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003;9:515–22.
18. Bronet, F., Martinez, E., Gaytan, M., Linan, A., Cernuda, D., Ariza, M., Nogales, M., Pacheco, A., San Celestino, M., Garcia-Velasco, J.A. Sperm DNA fragmentation index does not correlate with the sperm or embryo aneuploidy rate in recurrent miscarriage or implantation failure patients. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 1922–1929
19. Caballero-Campo P, Dominguez F, Coloma J, et al. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation. *Mol Hum Reprod* 2002;8(4):375–84.
20. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(3):365-373. doi:10.1111/jog.13571
21. Caseiro, A.L., Regalo, A., Pereira, E., Esteves, T., Fernandes, F., Carvalho, J. Implication of sperm chromosomal abnormalities in recurrent abortion and multiple implantation failure. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31: 481–485
22. Chen T, Shi H, Fang LL, Su YC. The effect of endometrial injury on reproductive outcomes of frozen–thawed embryo transfer cycles in women with one implantation failure. *J Int Med Res.* 2020;48(3):1-11. doi:10.1177/0300060520913130
23. Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., Marrocchella, S., Greco, P., Resta, L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the ivf success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 2015; 30: 323–330
24. Cicinelli, E., Matteo, M., Trojano, G., Mitola, P.C., Tinelli, R., Vitagliano, A., Crupano, F.M., Lepera, A., Miragliotta, G., Resta, L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 79
25. Cicinelli, E., Resta, L., Nicoletti, R., Tartagni, M., Marinaccio, M., Bulletti, C., Colafiglio, G. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2005; 12: 514–518
26. Coughlan, C., Clarke, H., Cutting, R., Saxton, J., Waite, S., Ledger, W., Li, T., Pacey, A.A. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Asian journal of andrology* 2015; 17: 681–685
27. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu, F., Demiroglu, A., Gurgan, T., Cutting, R., Ong, K., Sallam, H., Li, T.C. Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(1):14-38. doi:10.1016/j.rbmo.2013.08.011
28. Coughlan, C., Yuan, X., Nafee, T., Yan, J., Mariee, N., Li, T. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure. *J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 33: 494–498
29. Cowell TP. Implantation and development of mouse eggs transferred to the uteri of non-progestational mice. *J Reprod Fertil.* 1969; 19(2):239–245.
30. Dain L, Ojha K, Bider D, et al. Effect of local endometrial injury on pregnancy outcomes in ovum donation cycles. *FertilSteril.* 2014;102(4):1048-1054. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.044
31. Davari-Tanha, F., Shahrokh Tehraninejad, E., Ghazi, M., Shahraki, Z. The role of g-csf in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)* 2016; 14: 737–742
32. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: Results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1586-1601. doi:10.1093/humrep/dey242

33. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, Nyboe Andersen A, Nygren KG, Goossens V. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod*. 2020 Dec 1;35(12):2832-2849. doi: 10.1093/humrep/deaa250. PMID: 33188410; PMCID: PMC7744162.
34. De los Santos MJ, Mercader A, Frances A, et al. Role of endometrial factors in regulating secretion of components of the immunoreactive human embryonic interleukin-1 system during embryonic development. *Biol Reprod* 1996;54(3): 563–74.
35. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010;25:1851–62.
36. De Sutter, P., Stadhouders, R., Dutre, M., Gerris, J., Dhont, M. Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (rif) following assisted reproduction. *Facts, views & vision in ObGyn* 2012; 4: 59–65
37. de Ziegler D, Fanchin R, de Moustier B, Bulletti C. The hormonal control of endometrial receptivity: estrogen (E2) and progesterone. *J Reprod Immunol*. 1998;39(1-2):149–166
38. Diaz-Gimeno, P., Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., Bosch, N., Martinez-Conejero, J.A., Alama, P., Garrido, N., Pellicer, A., Simon, C. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil. Steril*. 2013; 99: 508–517
39. Dunne C, Taylor B. Does endometrial injury improve implantation of frozen-thawed embryos? *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(3):575-579. doi:10.1007/s00404-014-3258-9
40. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:737–756.
41. Eftekhar, M., Miraj, S., Farid Mojtahedi, M., Neghab, N. Efficacy of intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: A randomized control trial. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)* 2016; 14: 687–690
42. El-Toukhy, T., Campo, R., Khalaf, Y., Tabanelli, C., Gianaroli, L., Gordts, S.S., Gordts, S., Mestdagh, G., Mardesic, T., Voboril, J., Marchino, G.L., Benedetto, C., Al-Shawaf, T., Sabatini, L., Seed, P.T., Gergolet, M., Grimbizis, G., Harb, H., Coomarasamy, A. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (trophy): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387: 2614–2621
43. European IVF-monitoring Consortium (EIM)‡ for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, Rugescu I, Smeenk J, Tandler-Schneider A, Vidakovic S, Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020 Jul 31;2020(3):hoaa032. doi: 10.1093/hropen/hoaa032. PMID: 32760812; PMCID: PMC7394132.
44. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD010537.
45. Fawcett DW. The development of mouse ova under the capsule of the kidney. *Anat Rec*. 1950;108(1):71–91.
46. Fawzy, M., El-Refaeey, A.A. Does combined prednisolone and low molecular weight heparin have a role in unexplained implantation failure?. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014; 289: 677–680

47. Fertility Europe Estimation. "Fertility Matters – What is at stake across Europe regarding fertility for the years to come", 2013 (http://maia-asso.org/doc/FertilityMatters_FertilityEurope.pdf)
48. From the Aphorisms of Hippocrates. Adams F, trans. Available at: <http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.html>.
49. Galan A, O'Connor JE, Valbuena D, et al. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod* 2000;63(2):430–9.
50. Gallagher J. Five millionth "test tube baby", BBC News 2012; July 1. Online: <http://www.bbc.com/news/health-18649582>
51. Gao, M., Sun, Y., Xie, H., Fang, S., Zhao, X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41: 1569–1576
52. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev.* 2014; 35(6):851–905
53. Gibreel A, El-Adawi N, Elgindy E, Al-Inany H, Allakany N, Tournaye H. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *GynecolEndocrinol.* 2015;31(4):313-316. doi:10.3109/09513590.2014.994603
54. Giudice LC, Mark SP, Irwin JC. Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and at the decidual- trophoblast interface. *J Reprod Immunol* 1998;39(1-2):133–48.
55. Gnainsky, Y., Granot, I., Aldo, P., Barash, A., Or, Y., Mor, G., Dekel, N. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: The mechanism of action. *Reproduction (Cambridge, England)* 2015; 149: 75–85
56. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *FertilSteril.* 2010;94(6):2030-2036. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.02.022
57. Godbole GB, Modi DN, Puri CP. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli. *Reproduction.* 2007;134(3):513–523.
58. Greco, E, B., S., Ruberti, a, Lobascio, Am, Greco, P, Biricik, a, Spizzichino, L, Greco, a, Tesarik, J, Minasi, Mg, Florentino, F Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: A pilot study. *Biomed Res Int.* 2014; 2014
59. Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a 'freeze-all' strategy: a prospective multicentric study. *Fertil Steril* 2011;95:2029–33.
60. Guven S, Kart C, Unsal MA, Yildirim O, Odaci E, Yulug E. Endometrial injury may increase the clinical pregnancy rate in normoresponders undergoing long agonist protocol ICSI cycles with single embryo transfer. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2014;173(1):58-62. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.11.005
61. Halttunen M, Kamarainen M, Koistinen H. Glycodelin: a reproduction related lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2): 149–56.
62. Hamdi, K., Danaii, S., Farzadi, L., Abdollahi, S., Chalabizadeh, A., Abdollahi Sabet, S. The role of heparin in embryo implantation in women with recurrent implantation failure in the cycles of assisted reproductive techniques (without history of thrombophilia). *Journal of family & reproductive health* 2015; 9: 59–64

63. Haouzi D, Mahmoud K, Fourar M, Bendhaou K, Dechaud H, De Vos J, et al. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod* 2009;24:198–205.
64. Hashimoto, T., Koizumi, M., Doshida, M., Toya, M., Sagara, E., Oka, N., Nakajo, Y., Aono, N., Igarashi, H., Kyono, K. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in japan: A retrospective, two-centers study. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16: 290–296
65. Helmy MEE, Maher MA, Elkhoully NI, Ramzy M. A randomized trial of local endometrial injury during ovulation induction cycles. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;138(1):47-52. doi:10.1002/ijgo.12178
66. Hills, F.A., Mehmet, H., Sullivan, M.H. Insulin-like growth factor-ii and heparin are anti-apoptotic survival factors in human villous cytotrophoblast. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 163: 11–16
67. Horcajadas JA, Riesewijk A, Polman J, van Os R, Pellicer A, Mosselman S, et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulation in IVF on endometrial gene expression profiles. *Mol Hum Reprod* 2005;11:195–205.
68. Hosseini, M.A., Ebrahimi, N., Mahdavi, A., Aleyasin, A., Safdarian, L., Fallahi, P., Esfahani, F. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40: 1324–1330
69. Huang J, Qin H, Yang Y, Chen X, Zhang J, Laird S, Wang CC, Chan TF, Li TC. A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproduction.* 2017;153(6):749–758.
70. Huang, P., Wei, L., Li, X. A study of intrauterine infusion of human chorionic gonadotropin (hcg) before frozen-thawed embryo transfer after two or more implantation failures. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 67–69
71. Hviid, M.M.M.N Immune modulation treatments-where is the evidence?. *Fertil. Steril* 2017; 107: 1284–1293
72. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 2014;21(4):411-426. doi:10.1093/humupd/dmv016
73. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015;21(4):411-26.
74. Irving JA, Lala PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF-beta, IGF-II, and IGFBP-1. *Exp Cell Res* 1995;217(2): 419–27.
75. Johnston-Macananny, E.B., Hartnett, J., Engmann, L.L., Nulsen, J.C., Sanders, M.M., Benadiva, C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 437–441
76. Junovich G, Mayer Y, Azpiroz A, et al. Ovarian Stimulation Affects the Levels of Regulatory Endometrial NK Cells and Angiogenic Cytokine VEGF. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(2):146-153. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00892.x
77. Kanazawa E, Nakashima A, Yonemoto K, et al. Injury to the endometrium prior to the frozen-thawed embryo transfer cycle improves pregnancy rates in patients with repeated implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(1):128-134. doi:10.1111/jog.13182
78. Kara M, Aydin T, Turktekin N, Karacavus S. Efficacy of the local endometrial injury in patients who had previous failed IVF-ICSI outcome. *Iran J Reprod Med.* 2012;10(6):567-570. Accessed February 9, 2021. /pmc/articles/PMC4169851/

79. Karimzadeh MA, AyaziRozbahani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: A randomised clinical trial. *Aust New Zeal J ObstetGynaecol.* 2009;49(6):677-680. doi:10.1111/j.1479-828X.2009.01076.x
80. Kimberly L, Case A, Cheung AP, et al. Advanced reproductive age and fertility: No. 269, November 2011. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:95–102.
81. Kirby DRS. Development of the mouse lastocyst transplanted to the spleen. *J Reprod Fertil.* 1963;5(1):1–12.
82. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Takaya, Y., Nishiyama, R., Yamaguchi, K., Takeuchi, T., Ishikawa, T. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017; 78
83. Kitaya, K., Yasuo, T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5: 485–488
84. Koot, Y.E.M., Hviid Saxtorph, M., Goddijn, M., De Bever, S., Eijkemans, M.J.C., Wely, M.V., Van Der Veen, F., Fauser, B., Macklon, N.S. What is the prognosis for a live birth after unexplained recurrent implantation failure following ivf/icsi?. *Hum. Reprod.* 2019; 34: 2044–2052
85. Kovalevsky G, Patrizio P. High rates of embryo wastage with use of assisted reproductive technology: a look at the trends between 1995 and 2001 in the United States. *Fertil Steril* 2005;84:325–30.
86. Lambers MJ, Mager E, Goutbeek J, et al. Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations. *Hum Reprod* 2007;22(1):275–9.
87. Lambert, M., Hocke, C., Jimenez, C., Frantz, S., Papaxanthos, A., Creux, H. Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment echecs repetes de fecondation in vitro: Anomalies retrouvees sur le bilan diagnostique. *Gynecologie Obstetrique Fertilité* 2016; 44: 565–571
88. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist/follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3203-3205. doi:10.1093/humrep/13.11.3203
89. Ledee, N., Petitbarat, M., Chevrier, L., Vitoux, D., Vezmar, K., Rahmati, M., Dubanchet, S., Gahery, H., Bensussan, A., Chaouat, G. The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75: 388–401
90. Lensen, S., Osavlyuk, D., Armstrong, S., Stadelmann, C., Hennes, A., Napier, E., Wilkinson, J., Sadler, L., Gupta, D., Strandell, A., Bergh, C., Vigneswaran, K., Teh, W.T., Hamoda, H., Webber, L., Wakeman, S.A., Searle, L., Bhide, P., Mcdowell, S., Peeraer, K., Khalaf, Y., Farquhar, C. A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 325–334
91. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, et al. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992;90(1):188–95.
92. Levin D, Hasson J, Cohen A, et al. The effect of endometrial injury on implantation and clinical pregnancy rates. *GynecolEndocrinol.* 2017;33(10):779-782. doi:10.1080/09513590.2017.1318369
93. Li, J., Chen, Y., Liu, C., Hu, Y., Li, L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated ivf/icsi failure and unexplained infertility: A systematic review and a meta-analysis. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)* 2013; 70: 434–447

94. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: Its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(3):236-239. doi:10.1097/GCO.0b013e32832a0654
95. Liang, P.Y., Diao, L.H., Huang, C.Y., Lian, R.C., Chen, X., Li, G.G., Zhao, J., Li, Y.Y., He, X.B., Zeng, Y. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31: 823–826
96. Lieberman BA, Falconer D and Brison DR. Presentation of in-vitro fertilisation results. *Lancet* 2001;357(9253):357,397.
97. Liu W, Tal R, Chao H, Liu M, Liu Y. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1). doi:10.1186/s12958-017-0296-8
98. Liu, Y., Chen, X., Huang, J., Wang, C.C., Yu, M.Y., Laird, S., Li, T.C. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil. Steril.* 2018; 109: 832–839
99. Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. Cumulative Birth Rates with Linked Assisted Reproductive Technology Cycles. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2483-2491. doi:10.1056/nejmoa1110238
100. Madkour, A., Bouamoud, N., Louanjli, N., Kaarouch, I., Copin, H., Benkhalifa, M., Sefrioui, O. Intrauterine insemination of cultured peripheral blood mononuclear cells prior to embryo transfer improves clinical outcome for patients with repeated implantation failures. *Zygote* 2016; 24: 58–69
101. Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, Abdelaziz AM, Abd-Elfatah Youssef M, Abd-Allah AA, Ahmed Elawady M, Ahmed Ibrahim M, Edris Y. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):72-77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.020.
102. Mahajan, N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015; 8: 121–129
103. Maheshwari A, Bhattacharya S. Elective frozen replacement cycles for all: Ready for prime time? *Hum Reprod.* 2013;28(1):6-9. doi:10.1093/humrep/des386
104. Mahran A, Ibrahim M, Bahaa H. The effect of endometrial injury on first cycle IVF/ICSI outcome: A randomized controlled trial. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(3):193-198. doi:10.29252/ijrm.14.3.193
105. Mak JSM, Chung CHS, Chung JPW, et al. The effect of endometrial scratch on natural-cycle cryopreserved embryo transfer outcomes: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):28-36. doi:10.1016/j.rbmo.2017.04.004
106. Makrigiannakis, A., Benkhalifa, M., Vrekoussis, T., Mahjub, S., Kalantaridou, S.N., Gurgan, T. Repeated implantation failure: A new potential treatment option. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015; 45: 380–384
107. Makrigiannakis, A., Petsas, G., Toth, B., Relakis, K., Jeschke, U. Recent advances in understanding immunology of reproductive failure. *J. Reprod. Immunol* 2011; 90
108. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3036-3043. doi:10.1093/humrep/del305
109. Mariee, N., Li, T.C., Laird, S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after ivf; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 1946–1954
110. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001356.

111. Matsumoto Y, Kokeyuchi S, Shiotani M. Effects of endometrial injury on frozen-thawed blastocyst transfer in hormone replacement cycles. *Reprod Med Biol.* 2017;16(2):196-199. doi:10.1002/rmb2.12031
112. Matteo, M., Greco, P., Levi Setti, P.E., Morengi, E., De Rosario, F., Massenzio, F., Albani, E., Totaro, P., Liso, A. Preliminary evidence for high anti-plac1 antibody levels in infertile patients with repeated unexplained implantation failure. *Placenta* 2013; 34: 335–339
113. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and downregulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 2001;64(2): 590–601.
114. Mitri, F., Nayot, D., Casper, R.F., Bentov, Y. Current tools for the optimization of embryo transfer technique for recurrent implantation failure. *Minerva Ginecol* 2016; 68: 431–449
115. Modi D, Godbole G. HOXA10 signals on the highway through pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2009;83(1-2):72–78.
116. Moraru, M., Carbone, J., Alecsandru, D., Castillo-Rama, M., Garcia-Segovia, A., Gil, J., Alonso, B., Aguaron, A., Ramos-Medina, R., Martinez De Maria, J., Oliver-Minarro, D., Rodriguez-Mahou, M., Ortega, V., Caballero, P., Melia, E., Vidal, J., Cianchetta-Sivori, M., Esteban, C., Vargas-Henny, L., Dale, J., Ortiz-Quintana, L., Fernandez-Cruz, E., Sanchez-Ramon, S. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded cd56+cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 68: 75–84
117. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy—a dutch population-based birth-cohort study: the GECKO drenthe study. *Hum Reprod* 2012, 27:583–93.
118. Narvekar S, Gupta N, Shetty N, Kottur A, Srinivas M, Rao K. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3(1):15-19. doi:10.4103/0974-1208.63116
119. Nastri CO, Ferriani RA, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):375-382. doi:10.1002/uog.12539
120. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning, N., Ferriani, R.A., Bhattacharya, S., Martins, W.P. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3). doi:10.1002/14651858.CD009517.pub3
121. Negm, S.M., Kamel, R.A., Abuhamila, F.A. Three-dimensional sonohysterography compared with vaginoscopic hysteroscopy for evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent implantation failure in in vitro fertilization cycles. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19: 503–508
122. Nimbkar-Joshi S, Katkam RR, Chaudhari UK, Jacob S, Manjramkar DD, Metkari SM, Hinduja I, Mangoli V, Desai S, Kholkute SD, Puri CP, Sachdeva G. Endometrial epithelial cell modifications in response to embryonic signals in bonnet monkeys (*Macaca radiata*). *Histochem Cell Biol.* 2012;138(2):289–304.
123. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 13;21(6):1973. doi: 10.3390/ijms21061973. PMID: 32183093; PMCID: PMC7139778.
124. Ohno, M., Maeda, T., Matsunobu, A. A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 394–398
125. Okitsu, O., Kiyokawa, M., Oda, T., Miyake, K., Sato, Y., Fujiwara, H. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells increases clinical pregnancy rates in

- frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 92: 82–87
126. Olesen, M.S., Hauge, B., Ohrt, L., Olesen, T.N., Roskær, J., Bæk, V., Elbæk, H.O., Nøhr, B., Nyegaard, M., Overgaard, M.T., Humaidan, P., Forman, A., Agerholm, I. Therapeutic endometrial scratching and implantation after in vitro fertilization: A multicenter randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2019; 112: 1015–1021
 127. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, et al. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):605-21.
 128. Ortega-Hrepich C, Stoop D, Guzm L, Landuyt LV, Tournaye H, Smits J, et al. A “freeze-all” embryo strategy after in vitro maturation: a novel approach in women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2013;100:1002–7
 129. Ou, J., Wang, W., Feng, T., Liao, L., Meng, Q., Zou, Q., Ding, J., Zheng, A., Duan, C., Li, P., Liu, Q., Lin, C., Li, H. Identification of small segmental translocations in patients with repeated implantation failure and recurrent miscarriage using next generation sequencing after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Mol. Cytogenet.* 2015; 8: 105
 130. Pabuccu, E.G., Yalcin, I., Bodur, T., Caglar, G.S., Pabuccu, R. Impact of office hysteroscopy in repeated implantation failure: Experience of a single center. *Journal of the Turkish German Gynecology Association* 2016; 17: 197–200
 131. Pakkila, M., Rasanen, J., Heinonen, S., Tinkanen, H., Tuomivaara, L., Makikallio, K., Hippelainen, M., Tapanainen, J.S., Martikainen, H. Low-dose aspirin does not improve ovarian responsiveness or pregnancy rate in ivf and icsi patients: A randomized, placebo-controlled double-blind study. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2211–2214
 132. Patel, J.A., Patel, A.J., Banker, J.M., Shah, S.I., Banker, M.R. Personalized embryo transfer helps in improving in vitro fertilization/icsi outcomes in patients with recurrent implantation failure. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019; 12: 59–66
 133. Polanski, L.T., Barbosa, M.A., Martins, W.P., Baumgarten, M.N., Campbell, B., Brosens, J., Quenby, S., Raine-Fenning, N. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: A systematic review of literature. *Hum. Reprod.* 2014; 29: 65–75
 134. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by “recurrent implantation failure”? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(4):409-423. doi:10.1016/j.rbmo.2013.12.006
 135. Potdar, N., Gelbaya, T.A., Konje, J.C., Nardo, L.G. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19: 674–684
 136. Qublan, H., Amarin, Z., Dabbas, M., Farraj, A.E., Beni-Merei, Z., Al-Akash, H., Bdoor, A.N., Nawasreh, M., Malkawi, S., Diab, F., Al-Ahmad, N., Balawneh, M., Abu-Salim, A. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent ivf-et failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2008; 11: 246–253
 137. Qublan, H.S., Eid, S.S., Ababneh, H.A., Amarin, Z.O., Smadi, A.Z., Al-Khafaji, F.F., Khader, Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: Implication in recurrent ivf and embryo transfer failure. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 2694–2698
 138. Ramos-Medina, R., Garcia-Segovia, A., Gil, J., Carbone, J., Aguaron De La Cruz, A., Seyfferth, A., Alonso, B., Alonso, J., Leon, J.A., Alecsandru, D., Melia, E., Carrillo De Albornoz, E., Ordonez, D., Santillan, I., Verdu, V., Garcia Ruiz De Morales, J.M., Lopez-Hoyos, M., Lopez Larios, A., Sampalo, A., Caballero, P., Ortiz Quintana, L., Fernandez-Cruz, E., Sanchez-Ramon, S. Experience in ivig therapy for selected women with recurrent reproductive failure and nk cell expansion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 71: 458–466

139. Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *FertilSteril*. 2007;87(1):198-201. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.062
140. Reda, A., Hamid, A.S., Mostafa, R., Refaei, E. Comparison between findings of saline infusion sonohysterography and office hysteroscopy in patients with recurrent implantation failure. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2016; 9: 236–240
141. Roque M, Lattes K, Serra S, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. *FertilSteril*. 2013;99(1):156-162. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003
142. Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: Fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *FertilSteril*. 2015;103(5):1190-1193. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.01.045
143. Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., Diaz-Gimeno, P., Gomez, E., Fernandez-Sanchez, M., Carranza, F., Carrera, J., Vilella, F., Pellicer, A., Simon, C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil. Steril*. 2013; 100: 818–824
144. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity infertility and childlessness in developing countries. Geneva: World Health Organization 2004.
145. Safdarian L, Movahedi S, Aleyasine A, Aghahosaini M, Fallah P, Rezaiian Z. Local injury to the endometrium does not improve the implantation rate in good responder patients undergoing in-vitro fertilization. *Iran J Reprod Med*. 2011;9(4):285-288. Accessed February 9, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26396577>
146. Safdarian, L., Najmi, Z., Aleyasin, A., Aghahosseini, M., Rashidi, M., Asadollah, S. Recurrent ivf failure and hereditary thrombophilia. *Iranian journal of reproductive medicine* 2014; 12: 467–470
147. Sar-Shalom Nahshon C, Sagi-Dain L, Wiener-Megnazi Z, Dirnfeld M. The impact of intentional endometrial injury on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):95-113. doi:10.1093/humupd/dmy034
148. Shahrokh-Tehraninejad E, Dashti M, Hossein-Rashidi B, Azimi-Nekoo E, Haghollahi F, Kalantari V. A randomized trial to evaluate the effect of local endometrial injury on the clinical pregnancy rate of frozen embryo transfer cycles in patients with repeated implantation failure. *J Fam Reprod Heal*. 2016;10(3):108-114. Accessed February 9, 2021. <http://jfrh.tums.ac.ir>
149. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozenthawed embryo transfers in high responders. *Fertil Steril* 2011;96:516–8.
150. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Freeze-all can be a superior therapy to another fresh cycle in patients with prior fresh blastocyst implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(3):286-290. doi:10.1016/j.rbmo.2014.04.009
151. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, et al. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 16:11:66.
152. Shohayeb A, El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2012;164(2):176-179. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.029
153. Shomer, E., Katzenell, S., Zipori, Y., Rebibo-Sabbah, A., Brenner, B., Aharon, A. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function. *Thromb. Res*. 2016; 137: 141–147

154. Simon, C., Bellver, J. Scratching beneath 'the scratching case': Systematic reviews and meta-analyses, the back door for evidence-based medicine. *Hum. Reprod.* 2014; 29: 1618–1621
155. Simon, L., Emery, B.R., Carrell, D.T. Review: Diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 44: 38–56
156. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, et al. Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2607–16.
157. Simur, A., Ozdemir, S., Acar, H., Colakoglu, M.C., Gorkemli, H., Balci, O., Nergis, S. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009; 67: 109–112
158. Singh, N., Davis, A.A., Kumar, S., Kriplani, A. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after ivf/icsi with non-donor oocytes: A randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 240
159. Singh N, Toshiyan V, Kumar S, Vanamail P, Madhu M. Does endometrial injury enhances implantation in recurrent in-vitro fertilization failures? A prospective randomized control study from tertiary care center. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(4):218-223. doi:10.4103/0974-1208.170401
160. Siristatidis, C.S., Basios, G., Pergialiotis, V., Vogiatzi, P. Aspirin for in vitro fertilisation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 11Cd004832
161. Siristatidis C, Kreatsa M, Koutlaki N, Galazios G, Pergialiotis V, Papantoniou N. Endometrial injury for RIF patients undergoing IVF/ICSI: a prospective nonrandomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(4):297-300. doi:10.1080/09513590.2016.1255325
162. Siristatidis C, Vrachnis N, Vogiatzi P, et al. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury in in vitro fertilization outcome. *Reprod Sci.* 2014;21(8):955-965. doi:10.1177/1933719114525270
163. Siristatidis C, Vogiatzi P, Vrachnis N, et al. Review: MicroRNAs in assisted reproduction and their potential role in IVF failure. *In Vivo* 2015;29(2):169-75.
164. Soares, S.R., Barbosa Dos Reis, M.M., Camargos, A.F. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 406–411
165. Steinvil, A., Raz, R., Berliner, S., Steinberg, D.M., Zeltser, D., Levran, D., Shimron, O., Sella, T., Chodick, G., Shalev, V., Salomon, O. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 1192–1197
166. Stephenson, M.D. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage and ivf failure: Review of randomized trials. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 90: 158
167. Stern, C., Chamley, L., Norris, H., Hale, L., Baker, H.W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil. Steril.* 2003; 80: 376–383
168. Stern, C., Pertile, M., Norris, H., Hale, L., Baker, H.W. Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2097–2101
169. Tharapel, A.T., Tharapel, S.A., Bannerman, R.M. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: A review. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985; 92: 899–914
170. TK A, Singhal H, S. Premkumar P, Acharya M, S. Kamath M, George K. Local endometrial injury in women with failed IVF undergoing a repeat cycle: A randomized controlled trial. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2017;214:109-114. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.05.005

171. Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril.* 1997;67(3):521-526. doi:10.1016/S0015-0282(97)80080-5
172. Urman, B., Ata, B., Yakin, K., Alatas, C., Aksoy, S., Mercan, R., Balaban, B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed icsi embryo transfer cycles: A randomized open-labeled pilot trial. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1640–1647
173. Valdes, C.T., Schutt, A., Simon, C. Implantation failure of endometrial origin: It is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil. Steril.* 2017; 108: 15–18
174. Van Hoogenhuijze, N.E., Kasius, J.C., Broekmans, F.J.M., Bosteels, J., Torrance, H.L. Endometrial scratching prior to ivf; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction open* 2019; 2019
175. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; pii: S0009-9120(18)30220-0.
176. Varghese AC, Goldberg E, Bhattacharyya AK, et al. Emerging technologies for the molecular study of infertility, and potential clinical applications. *Reprod Biomed Online* 2007;15:451-6.
177. Vitagliano, A., Andrisani, A., Alviggi, C., Vitale, S.G., Valenti, G., Sapia, F., Favilli, A., Martins, W.P., Raine-Ferring, N., Polanski, L., Ambrosini, G. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: A systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2019; 111
178. Vitagliano, A., Di Spiezio Sardo, A., Saccone, G., Valenti, G., Sapia, F., Kamath, M.S., Blaganje, M., Andrisani, A., Ambrosini, G. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2018; 110
179. Wilcox, A.J., Baird, D.D., Weinberg, C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1796–1799
180. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011184. doi:10.1002/14651858.CD011184.pub2
181. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)* Geneva: WHO 2018.
182. Yang, R., Du, X., Wang, Y., Song, X., Yang, Y., Qiao, J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289: 1363–1369
183. Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2474-2481. doi:10.1093/humrep/deu213
184. Yu, N., Zhang, B., Xu, M., Wang, S., Liu, R., Wu, J., Yang, J., Feng, L. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (pbmcs) activated by hcg improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: A prospective randomized study. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 76: 212–216
185. Zargar, M., Ghafourian, M., Nikbakht, R., Hosseini, V.M., Choghakabodi, P.M. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *J. Minim. Invasive Gynecol* 2019
186. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. *The International Committee*

for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24(11):2683-7.

187. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *FertilSteril.* 2017;108(3):393-406. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.005
188. Zhang, Y., Xu, H., Liu, Y., Zheng, S., Zhao, W., Wu, D., Lei, L., Chen, G. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in ivf-et after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019; 82: e13177
189. Zhou L, Li R, Wang R, Huang H xiong, Zhong K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *FertilSteril.* 2008;89(5):1166-1176. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.05.064
190. Ziebe S, Petersen K, Lindenberg S, Andersen AG, Gabrielsen A, Andersen AN. Embryo morphology or cleavage stage: How to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1997;12(7):1545-1549. doi:10.1093/humrep/12.7.1545
191. Γένεσις 1: 28
192. Γένεσις 9: 1
193. Γένεσις 9: 7
194. Γένεσις 16: 1
195. Γένεσις 16: 2