



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ : ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ & ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ωθητικό Απόθεμα και Προγνωστικοί Παράγοντες Επιτυχούς Έκβασης Υποβοηθούμενης
Αναπαραγωγής**

ΣΤΑΘΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Ιατρός Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2022

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Αναπαραγωγική – Αναγεννητική Ιατρική

Διπλωματική εργασία

ΩΟΘΗΚΙΚΟ ΑΠΟΘΕΜΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΤΥΧΟΥΣ
ΕΚΒΑΣΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Στάθης Ευάγγελος

Ιατρός Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

Επιβλέπων Καθηγητής

- **Δρακάκης Πέτρος**, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

- **Δρακάκης Πέτρος**, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α «ΑΤΤΙΚΟΝ»
- **Ντόμαλη Αικατερίνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Α «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
- **Σταύρος Σοφοκλής**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Στους γονείς μου, Σπύρο και Παρασκευή

Στον αδερφό μου, Θεοφάνη

Στους φίλους μου

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αναπαραγωγική – Αναγεννητική Ιατρική» της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας, κύριο Δρακάκη Πέτρο, που μου πρόσφερε τη δυνατότητα να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών. Η συμμετοχή μου στο συγκεκριμένο πρόγραμμα, μου προσέφερε ανεκτίμητες γνώσεις και συνέβαλε σημαντικά στην αλλαγή του τρόπου σκέψης μου πάνω στην έρευνα και την επιστήμη της Αναπαραγωγικής και Αναγεννητικής Ιατρικής. Επιπρόσθετα, τον ευχαριστώ θερμά για την επίβλεψη της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η συνεχής επιστημονική καθοδήγηση και διαρκής ουσιαστική υποστήριξη που μου προσέφερε, συνέβαλαν καθοριστικά σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, κυρία Ντόμαλη Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα», για την πολύτιμη βοήθεια της στην ερευνητική διαδικασία αλλά και στο σύνολο της εργασίας, καθώς και για τις επιστημονικές γνώσεις που μου προσέφερε.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω θερμά τις ευχαριστίες μου στον Επίκουρο Καθηγητή της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν.Α «Αττικόν», κύριο Σταύρο Σοφοκλή για την παρακίνηση, την αμέριστη και καθοριστική βοήθεια του στην πραγματοποίηση της παρούσας εργασίας, καθώς επίσης τις διορθώσεις και επιστημάνσεις προς βελτίωση του παρόντος πονήματος.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω σε όλο το επιστημονικό προσωπικό της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα» για τη σημαντική βοήθεια τους στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της παραπάνω έρευνας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Σπύρο και Παρασκευή, για τη συνεχή υποστήριξη και συμπαράστασή τους σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, τόσο των προπτυχιακών όσο και των μεταπτυχιακών, καθώς χωρίς αυτούς τίποτα δε θα ήταν εφικτό.

Περιεχόμενα	Σελ.
Περίληψη	7
Abstract	8
Εισαγωγή	10
1. Τι είναι το ωοθηκικό απόθεμα	14
1.1 Τι είναι το POR	14
1.2 Τι είναι το DOR	17
1.3 Ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση αποθεματικού ωοθηκών	20
1.4 Γήρανση ωοθηκών: παθοφυσιολογία και πρόσφατες εξελίξεις σχετικά με τη διατήρηση του αποθέματος ωοθηκών	20
2. Μηχανισμός και αιτιολογία πτωχού ωοθηκικού αποθέματος	24
2.1 Τρόποι μέτρησης του αποθέματος ωοθηκών	26
2.2 Αριθμός ωοθυλακίων με άντρο και όγκος ωοθηκών (Ovarian Volume)	28
2.3 Εξετάσεις αποθεματικού ωοθηκών ως προβλεπτικός παράγοντας του αναπαραγωγικού δυναμικού σε γυναίκες με μη αποδεδειγμένη γονιμότητα	28
2.4 Εξετάσεις αποθεματικού ωοθηκών ως προβλεπτικός παράγοντας της αναπαραγωγικής δυνατότητας σε γυναίκες με στειρότητα	29
2.5 Δείκτες ωοθηκικού αποθέματος στις στείρες γυναίκες ως προβλεπτικοί παράγοντες μετά από διέγερση ωοθηκών	30
2.6 Οι εξετάσεις αποθεματικού ωοθηκών ως προβλεπτικός παράγοντας της απόδοσης ωοκυττάρων	31
2.7 Τα τεστ ωοθηκικού αποθέματος προβλέπουν εγκυμοσύνη και γέννηση ζώντων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση;	32
2.8 Συνδυασμένες εξετάσεις αποθέματος ωοθηκών	32
3. Η AMH και η κλινική της χρησιμότητα	34
3.1 AMH στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART, Assisted Reproductive Technology)	36
3.2 Έκφραση και συγκέντρωση της AMH σε σχέση με τη ωοθυλακιογένεση και το απόθεμα των ωοθηκών	37
3.3 Επίπεδα AMH ορού στο γενικό πληθυσμό	38
3.4 Μέτρηση AMH στην εξατομικευμένη διέγερση ωοθηκών	40
3.5 AMH για τη διατήρηση της γονιμότητας (FP) πριν από τη θεραπεία του καρκίνου	41

3.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την ΑΜΗ ορού	43
4. Ψυχολογικοί προγνωστικοί παράγοντες	45
4.1 Παράγοντες που οφείλονται στον τον τρόπο ζωής	46
5. Διάγνωση	50
6. Διαχείριση	54
6.1 Χρήση των επιπέδων ΑΜΗ στην πρόβλεψη της απόκρισης, στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών	59
6.2 Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση	60
6.3 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών	64
Συμπεράσματα	72
Βιβλιογραφία	75

Περίληψη

Στο κείμενο που ακολουθεί εξετάζονται τα στοιχεία που σχετίζονται με την κλινική χρησιμότητα και την προγνωστική αξία των εξετάσεων για το αποθεματικών ωοθηκών, ως προγνωστικών παραγόντων του αναπαραγωγικού δυναμικού.

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ψηφιακές βιβλιοθήκες PubMed και Google Scholar, για να συγκεντρωθούν οι κατάλληλες δημοσιεύσεις, σχετικά με τις μετρήσεις των παραγόντων που συμβάλλουν στην έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η ωοθηκική εφεδρεία, τα επίπεδα ορμονών και τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των ωοθηκών, μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες και ως προγνωστικοί παράγοντες της απόδοσης των ωαρίων μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών και ανάκτηση ωαρίων. Ωστόσο, δεν είναι οι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες του αναπαραγωγικού δυναμικού σε κάθε ηλικία.

Η AMH ορού παραμένει ο προτιμώμενος δείκτης εφεδρείας των ωοθηκών. Ωστόσο, δεν υπάρχει διεθνής συναίνεση για τη σύγκριση δεν έχουν μελετηθεί αρκετά οι ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα AMH στον ορό. Γενικότερα, η σωστή ερμηνεία των τιμών AMH σε κλινικό περιβάλλον παρουσιάζει δυσκολίες.

Παρ' όλ' αυτά, η AMH και η AFC είναι οι πιο ευαίσθητοι και αξιόπιστοι δείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας. Εξετάσεις όπως το CCCT δε βελτιώνουν την ακρίβεια της εξέτασης για την πρόβλεψη της απόκρισης των ωοθηκών. Άλλοι συνδυασμοί εργαστηριακών δοκιμασιών εφεδρείας ωοθηκών δε βελτιώνουν την ικανότητα πρόβλεψης.

Είναι εύλογο ότι πρέπει να συνεχιστούν οι επιδημιολογικές και πειραματικές έρευνες για να προσδιοριστούν ακριβέστερα οι προγνωστικοί παράγοντες και η συμβολή τους επιτυχία των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Λέξεις-κλειδιά: μειωμένο απόθεμα ωοθηκών, αντιμυλλέριος ορμόνη, ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, στειρότητα.

Abstract

The following text examines the data related to the clinical utility and prognostic value of ovarian reserve tests as prognostic factors of reproductive potential.

A search was conducted at the PubMed and Google Scholar digital libraries to gather relevant publications on the measurements of the factors contributing to the outcome of assisted reproduction.

Ovarian reserve, hormone levels and ultrasound characteristics of the ovaries, can serve as indicators and prognostic factors of egg performance after controlled ovarian stimulation and egg recovery. However, they are not the best predictors of reproductive potential at any age.

Serum AMH remains the preferred ovarian reserve index. However, there is no international consensus on the comparison that endogenous and exogenous factors affecting serum AMH levels have not been sufficiently studied. In general, the correct interpretation of AMH values in a clinical setting is difficult.

Nevertheless, AMH and AFC are the most sensitive and reliable indicators of ovarian reserve. Tests such as CCCT do not improve the accuracy of the test to predict ovarian response. Other combinations of ovarian reserve laboratory tests do not improve predictability.

It is reasonable that epidemiological and experimental research should be continued to more accurately identify the prognostic factors and their contribution to the success of assisted reproduction methods.

Keywords: diminished ovarian reserve, anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone, infertility.

Συντομογραφίες

AMH	Anti-mullerian hormone	Αντιμυλλέριος Ορμόνη
AFC	Antral follicle count	Αριθμός Ωοθυλακίων Με Άντρο
ART	Assisted reproductive technologies	Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
COH	Controlled Ovarian Hyperstimulation	Ελεγχόμενη Υπερδιέγερση των Ωοθηκών
DOR	Diminished ovarian reserve	Μειωμένο Απόθεμα Ωοθηκών
FSH	Follicle-stimulating hormone	Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη
FOR	Functional ovarian reserve	Λειτουργικό Απόθεμα Ωοθηκών
GH	Growth Hormone	Αυξητική Ορμόνη
IVF	In vitro fertilization	Εξωσωματική Γονιμοποίηση
NOR	Normal Ovarian Reserve	Φυσιολογικό Απόθεμα των Ωοθηκών
NGFs	Non-Growing Follicles	Μη Αναπτυσσόμενα Ωοθυλάκια
OS	Ovarian Stimulation	Διέγερση ωοθηκών
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών
POF	Premature ovarian failure	Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
POI	Primary ovarian insufficiency	Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
POR	Poor ovarian response	Πτωχή (ή Χαμηλή) Απόκριση των Ωοθηκών
SART	Society for Assisted Reproductive Technology	Εταιρία για την Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγική Τεχνολογία
WOI	Endometrial Window of Implantation	Παραθύρο Εμφύτευσης στο Ενδομήτριο

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα θέτει μια ακόμη σημαντική πρόκληση για τη σύγχρονη αναπαραγωγική ιατρική. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η υπογονιμότητα είναι μια νοσηρή οντότητα και, λόγω του επιπολασμού της, θεωρήθηκε κοινωνική ασθένεια. Επιπλέον, θεωρείται ως ένα συγκεκριμένο και μοναδικό πρόβλημα υγείας, γιατί πάντα αφορά δύο συγκεκριμένα άτομα ταυτόχρονα, μια γυναίκα και έναν άνδρα. Μεμονωμένα, μπορεί να έχουν την καλύτερη ψυχική και σωματική υγεία, αλλά ως ζευγάρι, που επιθυμεί να συλλάβει και αποτυγχάνει, μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της υπογονιμότητας (Inhorn et al., 2015; Akalewold et al., 2022). Η επιθυμία δημιουργίας οικογένειας και δημιουργίας απογόνων είναι μια φυσική ανθρώπινη ανάγκη, έχει λοιπόν συμπεριληφθεί στην Οικουμενική Διακήρυξη των Ανθρώπινων Δικαιωμάτων. Διεθνείς εκτιμήσεις σχετικά με τον επιπολασμό της υπογονιμότητας και την αναζήτηση θεραπείας από 25 πληθυσμιακές έρευνες με δειγματοληψία 172.413 γυναικών, εκτιμούν το ποσοστό επιπολασμού στο 9%. Με βάση αυτές τις εκτιμήσεις και το ύψος στο οποίο ανέρχεται πλέον ο παγκόσμιος πληθυσμός, πάνω από 72 εκατομμύρια γυναίκες μπορεί να είναι υπογόνιμες και πάνω από 40 εκατομμύρια αναζητούν ιατρική φροντίδα (WHO, 2021). Πιο πρόσφατες πηγές ανέφεραν ότι η υπογονιμότητα επηρεάζει έως και 186 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, επισημαίνεται όμως ότι, σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις ατεκνίας σε όλο τον κόσμο, συμβάλλει και η ανδρική υπογονιμότητα (Vander Borgh and Wyns, 2018).

Προκειμένου να περιγραφούν οι τρέχουσες δυνατότητες της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) στην αναπαραγωγική ιατρική, καλό είναι ν' αναφερθούν με συντομία τα επιτεύγματα που αποτελούν ορόσημο σ' αυτόν τον τομέα. Μετά τη γέννηση της Louise Brown το 1978, γεννήθηκαν και άλλα παιδιά σε διαφορετικές χώρες, όπως η Αυστραλία, οι ΗΠΑ, η Γαλλία και η Σουηδία. Έχουν υιοθετηθεί υπερηχογραφικές τεχνικές για την αξιολόγηση των ωοθυλακίων, έχει εισαχθεί η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών με κιτρική κλομιφαίνη και με εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες, έχει εφαρμοστεί σε πρωτόκολλα διέγερσης ο GnRH αγωνιστής, έχει γίνει ανάκτηση ωαρίων με καθοδήγηση από υπερηχογράφημα και η πρώτη γέννηση ζώντος απογόνου μετά από κατάψυξη εμβρύων, καθώς και μετά από εξαιρετικά ταχεία κατάψυξη. Σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του παράγοντα της ανδρικής στειρότητας σημειώθηκε το 1988, όταν

αναφέρθηκε εγκυμοσύνη και τοκετός ζώντος απογόνου μετά από μικροχειρουργική αναρρόφηση επιδιδυμικού σπέρματος (MESA). Τέσσερα χρόνια αργότερα ακολούθησε γέννηση ζώντος απογόνου μετά από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI). Άλλο σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη της ART ήταν η *in vitro* ωρίμανση (IVM) ανώριμων ωαρίων. Από το 1992, έχουν εισαχθεί στα πρωτόκολλα υπερδιέγερσης των ωοθηκών οι ανασυνδυασμένες γοναδοτροπίνες. Το 1999 σηματοδότησε την έναρξη των προεμφυτευτικών διαγνωστικών διαδικασιών και τρία χρόνια αργότερα έλαβε χώρα η πρώτη γέννηση ζώντος απογόνου, μετά από βιοψία της βλαστοκύστης. Το 2004, γεννήθηκε το πρώτο νεογνό μετά από ορθοτοπική μεταμόσχευση κρυοσυντηρημένου ωοθηκικού ιστού, επιτρέποντας την ανάπτυξη μεθόδων διατήρησης της γονιμότητας (Szamatowicz, 2016).

Ο αριθμός των ωαρίων σε κάθε γυναίκα παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις (Hansen et al., 2008). Δυστυχώς, δεν υπάρχουν αρκετές γνώσεις για τους παράγοντες που ελέγχουν αυτό τον αριθμό, ακόμη και τους τρόπους για να μετρηθεί αυτός κλινικά. Ένα ακραίο παράδειγμα είναι οι ασθενείς με σύνδρομο Turner, οι οποίες έχουν προγεννητικά επαρκή αριθμό ωαρίων, αλλά υφίστανται επιταχυνόμενη ατρησία, η οποία καταλήγει αρκετά συχνά σε εμμηνόπαυση πριν από την εφηβεία. Πώς μπορεί κανείς να συγκρίνει ή να αξιολογήσει τον αριθμό των ωαρίων μιας τυπικής ασθενούς; Στο φάσμα της φυσιολογικής γήρανσης, τι είναι το φυσιολογικό απόθεμα των ωοθηκών (normal ovarian reserve) και τι είναι η πρόωγη γήρανση; Τα όρια ή αλλιώς οι τιμές αποκοπής (cut-offs) για κάθε μέτρηση της ωοθηκικής εφεδρείας δεν είναι πάντα τα ίδια, γι' αυτό οι μελέτες έχουν σε πολλές περιπτώσεις αντικρουόμενα αποτελέσματα (Pastore et al., 2018).

Η διαδικασία της αναπαραγωγικής γήρανσης επικεντρώνεται στην αρχή ότι ο αριθμός των ωαρίων στον άνθρωπο κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, αλλά στη συνέχεια υφίστανται είτε ωορρηξία, είτε ατρησία και δεν αναγεννώνται (Practice Committee, 2020). Μέχρι την 20η εβδομάδα κύησης, υπάρχουν περίπου 6-7 εκατομμύρια γεννητικά κύτταρα. Η ακμή αυτή, των περίπου 7 εκατομμυρίων, μειώνεται σε 1-2 εκατομμύρια ωάρια περίπου κατά τη γέννηση (Fàbregues et al., 2021; Pastore et al., 2018).

Σύμφωνα με την Practice Committee (2020), τα θηλυκά βρέφη γεννιούνται με ~500.000 έως 1 εκατομμύριο ωοκύτταρα. Έτσι, η δεξαμενή των ωαρίων έχει αρχίσει να μειώνεται πριν από τη γέννηση. Μέχρι την εφηβεία, παραμένουν περίπου 300.000 ωάρια (Pastore et al., 2018), τα οποία μειώνονται σε 25.000 περίπου στην ηλικία των 40 ετών και σε λιγότερα από 1000 μετά την εμμηνόπαυση (Shrikhande et al., 2020).

Οι μειώσεις στην ποσότητα και την ποιότητα των ωαρίων με την προχωρημένη ηλικία (συνήθως στα μέσα της δεκαετίας των 40 ετών), είναι ένα κανονικό φαινόμενο της φυσιολογίας, το DOR (Diminished Ovarian Reserve, μειωμένο απόθεμα ωοθηκών). Ορισμένες γυναίκες εμφανίζουν DOR πολύ νωρίτερα και γίνονται πρόωρα υπογόνιμες. Με πτωχή (ή χαμηλή) απόκριση των ωοθηκών (POR, poor ovarian response) στις γοναδοτροπίνες, το DOR έχει ως επακόλουθο να ανακτώνται λίγα (recrutable) ωοθυλάκια, παρά την επιθετική διέγερση στην οποία υποβάλλονται. Αυτό είναι παθολογικό DOR. Το δέκα τοις εκατό των γυναικών που απευθύνονται σε κλινική υπογονιμότητας, συνολικά 275.000 γυναίκες στις ΗΠΑ, διαγιγνώσκονται με DOR (Pastore et al., 2018; Fàbregues et al., 2021). Εκτιμήσεις από το εθνικό σύστημα της Εταιρίας για την Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγική Τεχνολογία (Society for Assisted Reproductive Technology, SART) των ΗΠΑ, δείχνουν ότι το 32% των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) (περίπου 66.000 κύκλοι), φέρουν διάγνωση DOR (Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, 2014).

Αξίζει να σημειωθεί ότι το άγχος που συνοδεύει τη διάγνωση της υπογονιμότητας είναι στο ίδιο επίπεδο με αυτό που προκαλεί η διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή νεοπλασματικής νόσου. Η μόνη πραγματικά επιτυχημένη θεραπεία της υπογονιμότητας είναι η εγκυμοσύνη και η γέννηση ζώντος απογόνου (Szamatowicz, 2016).

Η διέγερση των ωοθηκών (OS) ορίζεται ως φαρμακολογική θεραπεία με σκοπό την πρόκληση ανάπτυξης ωοθυλακίων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δύο σκοπούς: (α) για χρονισμένη επαφή ή σπερματέγχυση και (β) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, για τη λήψη ενός αριθμού ωαρίων κατά την αναρρόφηση των ωοθυλακίων (Zegers-Hochschild et al., 2017).

Η αναπαραγωγική γήρανση και η γήρανση των ωοθηκών συμβαίνει με την εξάντληση του αριθμού των ωοκυττάρων ή του αποθέματος (ή εφεδρειών) των ωοθηκών (ovarian reserve, OR). Οι γυναίκες σε μεταγενέστερα στάδια της αναπαραγωγικής γήρανσης (περιεμμηνόπαυση και εμμηνόπαυση), όταν η έμμηνος ρύση δεν συμβαίνει πλέον με κανονικό ρυθμό, έχουν χαμηλότερο απόθεμα ωοθηκών από τις γυναίκες σε προηγούμενα αναπαραγωγικά στάδια, όταν οι εμμηνορροϊκοί κύκλοι έχουν κανονικό ρυθμό. Το απόθεμα των ωοθηκών μπορεί να μετρηθεί έμμεσα με τη χρήση ορμονικών επιπέδων ή υπερηχογραφικής απεικόνισης των ωοθηκών (Practice Committee, 2020).

Η επιταχυνόμενη εξάντληση του περιεχομένου των ωοθυλακίων συνιστά πρωτοπαθή ωοθηκική ανεπάρκεια (POI, primary ovarian insufficiency). Μια λύση που προκρινόταν ως η καλύτερη, ήταν η δωρεά ωαρίων. Τις τρεις τελευταίες δεκαετίες, οι ειδικοί στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχουν επικεντρώσει την προσοχή τους στα τελικά στάδια της ωοθυλακιογένεσης, αυτά που εξαρτώνται από τη δράση των γοναδοτροπινών. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι αρχικές φάσεις περιλαμβάνουν περισσότερες πτυχές, με στοιχεία ενεργοποίησης και αναστολής. Η *in vitro* ενεργοποίηση (IVA, *in vitro* activation) συνδυάζει τη διέγερση της οδού σηματοδότησης Akt των ωοθηκών σε θραύσματα (fragments) του φλοιού των ωοθηκών, με μια μέθοδο που ονομάζεται διαταραχή της διαδρομής σηματοδότησης μέσω Hippo. Στη συνέχεια, η τεχνική απλοποιήθηκε και ονομάστηκε Drug-Free IVA (ενεργοποίηση χωρίς φάρμακα) και είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με POI. Μια άλλη καινοτόμος θεραπευτική επιλογή γι' αυτές τις ασθενείς είναι η έγχυση βλαστοκυττάρων που προέρχονται από μυελό των οστών (BMDSC, bone marrow-derived stem cells), προκειμένου να εξασφαλίζεται μια ωοθηκική θέση (κρύπτη) που είναι επαρκής για τη διατήρηση ή/και την προώθηση της διάσωσης των ωοθυλακίων, σε ασθενείς με μειωμένα ή ηλικιωμένα αποθέματα ωοθηκών (Fàbregues et al., 2021).

Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να αναλύσει τις φυσιολογικές πτυχές στις οποίες βασίζονται οι τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και τις εργαστηριακές εξετάσεις και άλλους παράγοντες, οι οποίοι διαδραματίζουν προγνωστικό ρόλο, αλλά και το βαθμό στον οποίο επιτυγχάνουν ή δεν έχει οριστικοποιηθεί ακόμη η συμβολή τους στην πρόγνωση.

1. Τι είναι το ωοθηκικό απόθεμα

Το ωοθηκικό απόθεμα (ή εφεδρεία) ορίζεται ως ο αριθμός των ωοκυττάρων που παραμένουν στην ωοθήκη. Το απόθεμα των ωοθηκών ή η ποσότητα του ωαρίων (αριθμός ωοκυττάρων) διαφέρει από την ποιότητα του ωαρίου, η οποία σχετίζεται με τη δυνατότητα ενός γονιμοποιημένου ωοκυττάρου να οδηγήσει σε ένα ζων βρέφος. Το ωοθηκικό απόθεμα συσχετίζεται αντιστρόφως με την ηλικία, αλλά υπάρχει σημαντική διακύμανση στο απόθεμα των ωοθηκών μεταξύ των γυναικών της ίδιας χρονολογικής ηλικίας (Practice Committee, 2020).

Το ωοθηκικό απόθεμα αντικατοπτρίζει το σύνολο των ωοθυλακίων, στο οποίο περιλαμβάνονται τα μη αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια (NGFs, non-growing follicles), μαζί με αυτά που αναπτύσσονται και επιστρατεύονται στα στάδια που προηγούνται των καταβολών (ή των κοιλωτικών) και αυτά που αποτελούν καταβολές (ή που είναι κοιλωτικά) μπορούν τελικά να φτάσουν στην ωορρηξία. Κατά την παιδική ηλικία, η μείωση του αριθμού των ωαρίων συνεχίζεται, έτσι ώστε στην ηλικία της εμμηναρχής, εξακολουθούν να υπάρχουν περίπου 400.000 ωοθυλάκια. Τέλος, στην εμμηνόπαυση υπάρχουν μόνο 1.000 ωοθυλάκια στις ωοθήκες, ή και λιγότερα. Επιπλέον, καθώς ο αριθμός των ωοθυλακίων σταδιακά μειώνεται με την ηλικία, εμφανίζεται μια αλληλουχία αναπαραγωγικών γεγονότων, ξεκινώντας με μειωμένη γονιμότητα και φυσική στειρότητα και προχωρώντας μέσω της διαταραχής του εμμηνορροϊκού κύκλου, προς την πλήρη διακοπή της εμμήνου ρύσεως κατά την εμμηνόπαυση. Θεωρητικά, αυτή η ακολουθία εξελίσσεται σύμφωνα με «σταθερά χρονικά διαστήματα» από το ένα στάδιο στο επόμενο (Fàbregues et al., 2021).

1.1 Τι είναι το POR

Το πτωχό ή χαμηλό απόθεμα ωοθηκών (poor ovarian reserve, POR) είναι ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας για την επιτυχία οποιασδήποτε μεθόδου θεραπείας για τη στειρότητα. Υποδεικνύει μείωση της ποσότητας και της ποιότητας των ωαρίων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μπορεί να σχετίζεται με την ηλικία, όπως φαίνεται σε προχωρημένα έτη της αναπαραγωγικής ζωής, ή μπορεί να εμφανιστεί σε νεαρές γυναίκες εξαιτίας διάφορων αιτιολογικών παραγόντων. Η αξιολόγηση του αποθέματος των ωοθηκών και η εξατομίκευση των θεραπευτικών στρατηγικών είναι πολύ σημαντικές για τη

βελτιστοποίηση του ποσοστού επιτυχίας. Οι γυναίκες με POR στρέφονται στην εξωσωματική γονιμοποίηση, ωστόσο το ποσοστό επιτυχίας παραμένει χαμηλό, παρά την πληθώρα των παρεμβάσεων. Η έγκαιρη ανίχνευση και η ενεργός διαχείριση είναι απαραίτητες για την ελαχιστοποίηση της ανάγκης για δωρεά ωαρίων (Jirge, 2016).

Το ωθητικό απόθεμα καθορίζει την ποσότητα και την ποιότητα του αρχέγονου ωοθυλακίου των ωοθηκών. Το πτωχό ωοθητικό απόθεμα (POR) υποδηλώνει μείωση της ποσότητας της δεξαμενής ωοθυλακίων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και αποτελεί σημαντική αιτία υπογονιμότητας σε πολλά ζευγάρια. Η ύπαρξη POR έχει αποκαλυφθεί λόγω της αυξανόμενης αποδοχής της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF, in vitro fertilization) ως τρόπου θεραπείας για τη στειρότητα. Πιστεύεται ότι περίπου το 10% των γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση θα παρουσιάσουν πτωχή απόκριση στη διέγερση από γοναδοτροπίνες. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης μπορεί να είναι πολύ υψηλότερη στον υπογόνιμο πληθυσμό, καθώς πολλές γυναίκες μπορεί να μην υποβληθούν ποτέ σε πλήρη αξιολόγηση ή εξωσωματική γονιμοποίηση (Jirge, 2016).

Το POR είναι ένας δείκτης μειωμένου μεγέθους της αρχέγονης δεξαμενής ωοθυλακίων και τα ωάρια που προκύπτουν είναι επίσης πιθανό να μην είναι καλής ποιότητας. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν έχουν τη δυνατότητα να ξεπεράσουν τα εμπόδια της χαμηλής ποσότητας και ποιότητας των ωαρίων σε γυναίκες με POR. Οι παρατεταμένοι κύκλοι απλούστερων θεραπευτικών μεθόδων έχουν ελάχιστο ποσοστό επιτυχίας. Στη συμβουλευτική, πρέπει να πληροφορούνται σχετικά με την περιορισμένη διάρκεια αναπαραγωγικής ικανότητας, το υψηλό κόστος των μεθόδων θεραπείας, με ούτως ή άλλως χαμηλότερα από τα κανονικά ποσοστά εγκυμοσύνης. Ακόμη, δεν υπάρχει μηχανισμός για τη μείωση της ατρησίας των ωοθυλακίων και την παράταση της γονιμότητας. Η κατάψυξη ωαρίων για κοινωνικούς λόγους είναι ένα βήμα προς αυτή την παράταση, αλλά δε διασφαλίζει πάντα την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Η άνοδος της ηλικίας στην οποία πραγματοποιούνται πλέον οι τοκετοί, όπως συμβαίνει στις περισσότερες κοινωνίες τα τελευταία χρόνια, σε συνδυασμό με την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης POR, αποτελεί μεγάλο εμπόδιο και πρόκληση για τα ενδιαφερόμενα άτομα, τους ειδικούς που προσφέρουν υπηρεσίες γονιμότητας και τους ερευνητές που εργάζονται σε διάφορες πτυχές του αποθεματικού των ωοθηκών (Jirge, 2016).

Σύμφωνα με αυτές τις έννοιες, μπορεί να συμβούν τρία διαφορετικά σενάρια: μια φυσιολογική μείωση του αποθέματος των ωοθηκών με την ηλικία, ένα χαμηλότερο απόθεμα

ωοθηκών που καθορίζεται προγεννητικά, με μια συνηθη μεταγεννητική υποβάθμιση, ή μια μείωση του αποθέματος των ωοθηκών κατά τη διάρκεια δυσμενών μεταγεννητικών, περιβαλλοντικών ή διατροφικών προβλημάτων (Richardson et al., 2014).

Οι εξετάσεις που γίνονται αντικατοπτρίζουν το OR, το οποίο τείνει να συσχετίζεται με την απόδοση των ωαρίων, ενώ η απόκριση των ωοθηκών ορίζεται ως η πραγματική απόδοση ωοκυττάρων μετά τη διέγερση των ωοθηκών. Η πτωχή απόκριση των ωοθηκών αναγνωρίζεται από τη μείωση της ωοθυλακικής απόκρισης στη μέγιστη διέγερση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εξωσωματικής γονιμοποίησης, με αποτέλεσμα μειωμένο αριθμό ανακτημένων ωοκυττάρων. Για να τυποποιηθεί ο ορισμός του POR, μια Ομάδα Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology Working Group) συνήλθε στη Μπολόνια και πρότεινε ότι πρέπει να ισχύουν δύο από τα ακόλουθα κριτήρια, για να καθοριστεί εάν μια δεδομένη χαμηλή απόκριση στη διέγερση είναι πραγματικά αντιπροσωπευτική της πτωχής απόκρισης των ωοθηκών:

- 1) Προχωρημένη ηλικία της μητέρας (>40 ετών) ή οποιοσδήποτε άλλος παράγοντας κινδύνου για πτωχή απόκριση των ωοθηκών.
- 2) Προηγούμενη πτωχή απόκριση των ωοθηκών.
- 3) Μια μη φυσιολογική δοκιμασία εφεδρείας ωοθηκών (Practice Committee, 2020).

Δύο επεισόδια πτωχής απόκρισης των ωοθηκών μετά από μέγιστη διέγερση, είναι επαρκή για να ορίσουν ότι μια ασθενής έχει πτωχή απόκριση, χωρίς να είναι προχωρημένη η ηλικία της μητέρας ή χωρίς το τεστ εφεδρείας ωοθηκών να έχει μη ομαλό αποτέλεσμα. Στην περίπτωση της επαναλαμβανόμενης καλής ή πτωχής απόκρισης των ωοθηκών που έχει αποδειχθεί πρόσφατα, δεν είναι απαραίτητος ο πρόσθετος έλεγχος του αποθέματος των ωοθηκών (Practice Committee, 2020).

Η έλλειψη καθολικά αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων για το POR έχει περιορίσει μια ουσιαστική σύγκριση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η πλειονότητα των γυναικών με POR πρέπει να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση και να αποδέχονται χαμηλότερη απόδοση ωαρίων και χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης από εκείνες με φυσιολογικό απόθεμα ωοθηκών. Ωστόσο, ο ρόλος των απλών τρόπων θεραπείας σε τέτοιες γυναίκες και οι επιπτώσεις της POR σε ένα γενικό πληθυσμό γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία είναι τομείς μεγάλης κλινικής σημασίας (Jirge, 2016).

1.2 Τι είναι το DOR

Το μειωμένο απόθεμα των ωοθηκών (diminished ovarian reserve, DOR) είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται συχνά σε γυναίκες από τα μέσα έως τα τέλη των τριάντα (4^η δεκαετία της ζωής), αλλά μπορεί να επηρεάσει και νεότερες γυναίκες. Πιστεύεται ότι υπάρχει μια επιταχυνόμενη μείωση της δεξαμενής ωοθυλακίων στην ηλικία των 37-38 ετών, όταν φθάνει κάτω από το κρίσιμο αριθμό των 25.000 (Faddy et al., 1992).

Στη συνέχεια, παραμένει ένα πολύ περιορισμένο χρονικό διάστημα για τη σύλληψη. Πιστεύεται ότι αυτό το φαινόμενο συνοδεύεται από μια φθίνουσα ποιότητα λόγω της γήρανσης των ωοκυττάρων, και ως εκ τούτου, οι νεαρές γυναίκες με POR μπορεί να έχουν καλύτερες πιθανότητες σύλληψης. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία το αμφισβητούν αυτό και το POR μπορεί να σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά εγκυμοσύνης, ανεξάρτητα από την ηλικία (Khader et al., 2013) και με υψηλή απώλεια εγκυμοσύνης (Jirge, 2016).

Ο ορισμός για το DOR δεν είναι τυποποιημένος, ούτε ειδικός. Τα δεδομένα που δηλώνονται υποχρεωτικά από μεμονωμένες κλινικές στο σύστημα SART είναι ανεπαρκή για εκτιμήσεις επιπολασμού ή για έρευνα σχετικά με το DOR. Ο λόγος γι' αυτή την ανεπάρκεια των δεδομένων της SART είναι ότι ο ορισμός αναφοράς του DOR, με βάση τις οδηγίες του Εθνικού Συστήματος Επιτήρησης ART (National ART Surveillance System guidelines), είναι: «μειωμένη γονιμότητα η οποία σχετίζεται με μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών' περιλαμβάνει υψηλή ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH, follicle stimulating hormone) ή υψηλή οιστραδιόλη που μετράται στην πρόιμη ωοθυλακική φάση ή κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας με κλομιφαίνη για πρόκληση ωορρηξίας' μειωμένος όγκος ωοθηκών που σχετίζεται με συγγενή, ιατρικά, χειρουργικά ή άλλα αίτια' ή προχωρημένη ηλικία της μητέρας (>40)». Ο ορισμός του DOR στην επίσημη ανακοίνωση από την εφημερίδα της ομοσπονδιακής κυβέρνησης των ΗΠΑ (Federal Register Notice) είναι: «μια πάθηση μειωμένης γονιμότητας που σχετίζεται με μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών, με βάση την κλινική αξιολόγηση' συχνά υποδεικνύεται με FSH >10mIU/mL ή AMH <1,0ng/mL» (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

Είναι σαφές ότι αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι πολύ γενικές και υπόκεινται σε μεταβλητότητα μέσα από την εμπειρία κλινικών γιατρών και τρόπου δουλειάς των εργαστηρίων που πραγματοποιούν τις δοκιμασίες (Pastore et al., 2018). Αυτός ο ορισμός θα συμπεριλάβει τις γυναίκες των οποίων το μειωμένο απόθεμα των ωοθηκών είναι φυσιολογικό για την ηλικία τους, όπως σε ηλικίες 45 ετών και άνω. Έρευνα από το 2015,

χρησιμοποιώντας δεδομένα 2 ετών από τη SART, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το DOR είναι πιθανό να υπερδιαγνωσθεί μέσω αυτού του συστήματος αναφοράς (Devine et al., 2015).

Υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στον αριθμό των ωαρίων σε κάθε γυναίκα, και βιολογικά, η συνολική ποσότητα είναι η μέγιστη, πριν ακόμη γεννηθεί. Η επιστημονική γνώση είναι περιορισμένη σχετικά με τους παράγοντες που ελέγχουν τη δεξαμενή των ωαρίων και τον τρόπο μέτρησής της. Στις κλινικές γονιμότητας, δεν υπάρχει ομοιόμορφη συμφωνία σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια για κάθε κοινή μέτρηση της ωοθηκικής εφεδρείας στις γυναίκες, γι' αυτό και οι μελέτες συχνά συγκρούονται. Ενώ η μείωση της ποσότητας/ποιότητας των ωαρίων είναι ένα κανονικό φαινόμενο της φυσιολογίας, καθώς οι γυναίκες γερνούν, ορισμένες γυναίκες εμφανίζουν DOR πολύ νωρίτερα από το σύνηθες και γίνονται πρόωρα υπογόνιμες. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του DOR είναι η παρουσία τακτικών εμμηνορροϊκών περιόδων και μη φυσιολογικών, αλλά όχι μετεμμηνοπαυσιακών αποθεματικών των ωοθηκών, όπως φαίνονται ως αποτελέσματα εργαστηριακών δοκιμασιών. Μια πρόκληση που αντιμετωπίζουν όλοι οι ειδικοί σε επίπεδο κλινικής, είναι η παροχή συμβουλών σε ασθενείς που έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε εργαστηριακές εξετάσεις σχετικά με το ωοθηκικό απόθεμα. Η κλινική διάγνωση του DOR και η ερμηνεία του τεστ για το απόθεμα ωοθηκών περιπλέκονται, αφού έγινε μια αλλαγή των επιλογών για εργαστηριακές δοκιμασίες και της επεξεργασίας για την αντιμυλλεριανή ορμόνη, από το 2010. Επιπλέον, η διαγνωστική και διερευνητική οδός περιπλέκεται από την ύπαρξη άλλων διακριτών, αλλά συναφών κλινικών όρων. Συγκεκριμένα πρόκειται για τους όρους: πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (premature ovarian failure), πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια (primary ovarian insufficiency), πτωχή απόκριση των ωοθηκών (poor ovarian response,) και λειτουργική ωοθηκική εφεδρεία (functional ovarian reserve) (Pastore et al., 2018).

Ούτως ή άλλως, το DOR αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές θεραπευτικές προκλήσεις στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, καθώς η απόκριση των ωοθηκών στη διέγερση από γοναδοτροπίνες είναι ένας ουσιαστικός προγνωστικός παράγοντας (Fàbregues et al., 2021).

Η πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια (POI) που επηρεάζει το 1% των γυναικών, θα ήταν η πιο ακραία κλινική εκδήλωση της επιταχυνόμενης εξάντλησης/αποδυνάμωσης (depletion) των ωοθυλακίων των ωοθηκών, και της οποίας η μόνη διαθέσιμη

αναπαραγωγική θεραπεία είναι η δωρεά ωαρίων. Παρ' όλο που οι εμμηνορροϊκοί κύκλοι σταματούν σ' αυτές τις ασθενείς, ορισμένες από αυτές εξακολουθούν να έχουν μικρά υπολειμματικά ωοθυλάκια (Fàbregues et al., 2021).

Πρόσφατα, λόγω νέων γνώσεων στο πεδίο της φυσιολογίας των πρώτων φάσεων της ωοθυλακιογένεσης, η προσοχή έχει επικεντρωθεί στην πιθανότητα ενεργοποίησης αδρανών ωοθυλακίων σε ασθενείς με POI (Fàbregues et al., 2021).

Έχει δειχθεί ότι η ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητικών (διεγερτικών της Akt, δηλ. της πρωτεϊνικής κινάσης B) και των ανασταλτικών οδών (σηματοδότηση μέσω Hippo) είναι κρίσιμη (Fàbregues et al., 2021). Η σηματοδότηση μέσω Hippo είναι ένα εξελικτικά διατηρημένο δίκτυο που παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και του προορισμού, ή της αποστολής τους για τον έλεγχο της ανάπτυξης και της αναγέννησης οργάνων. Προάγει την ενεργοποίηση των LATS (large tumour suppressor, μεγάλα ογκοκατασταλτικά σύμπλοκα) κινασών, οι οποίες ελέγχουν την έκφραση γονιδίων αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των YAP και TAZ (Yes-associated protein και WW domain-containing transcription regulator 1) πρωτεϊνών, οι οποίες είναι μεταγραφικοί συνενεργοποιητές στα θηλαστικά (Misra & Irvine, 2018). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο χειρισμός των οδών αυτών μπορεί να έχει κλινική εφαρμογή, όπως η πρόκληση διαταραχής που αναφέρθηκε, της οδού σηματοδότησης Hippo, (Kawamura et al., 2020).

Από την άλλη πλευρά, έχει προταθεί ότι η έγχυση βλαστοκυττάρων που προέρχονται από τον άνθρωπο, θα μπορούσε να παρέχει μια κατάλληλη κρύπτη στην ωοθήκη (ovarian niche) για τη διατήρηση ή την προώθηση της διάσωσης του ωοθυλακίου, σε ασθενείς με εξασθενημένα ή ηλικιωμένα αποθέματα ωοθηκών. Μελέτες σε ανθρώπους προτείνουν για τα βλαστοκύτταρα που προέρχονται από μυελό των οστών (BMDSC, bone marrow-derived stem cells), τόσο τα μεσεγχυματικά, όσο και τα αιμοποιητικά, ότι είναι εφικτό να χαρακτηριστούν ως υποψήφια για μια ώθηση της αναζωογόνησης των ωοθηκών. Με την IVA προσέγγιση και έγχυση BMDSC, ωοθυλακικά κύματα, ωοκύτταρα καλής ποιότητας και γεννήσεις ζώντων ελήφθησαν από υπολειμματικά ωοθυλάκια. Θα χρειαστεί όμως να γίνουν περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί ο πραγματικός ρόλος αυτών των θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με DOR και POI (Fàbregues et al., 2021).

1.3 Ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση αποθεματικού ωοθηκών

Όταν φροντίζουν ένα ζευγάρι με υπογονιμότητα, οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν παράγοντες όπως η ηλικία και βέβαια οι διαγνώσεις, για να συμβουλέψουν κάθε ασθενή ξεχωριστά και να προσαρμόσουν το σχέδιο θεραπείας. Ο στόχος του τεστ αποθεματικού ωοθηκών είναι να προσθέσει προγνωστικές πληροφορίες στη διαδικασία συμβουλευτικής και σχεδιασμού, για να βοηθήσει τα ζευγάρια να κλίνουν σε μια από τις θεραπευτικές επιλογές. Ο έλεγχος αποθεματικού ωοθηκών ελέγχει μόνο ποσοτικά και όχι ποιοτικά την εναπομείνασα δεξαμενή ωαρίων, ενώ είναι σημαντικό να τονιστεί και ότι το τεστ δεν είναι αλάνθαστο. Φαίνεται λοιπόν ότι δεν θα πρέπει να αποτελεί το μοναδικό κριτήριο που χρησιμοποιείται, όταν συμπεραίνεται ότι δε θα εφαρμοστεί τελικά κάποια από τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή άλλη θεραπεία (Scott et al., 2008).

Η απόδειξη ότι υπάρχει DOR δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με αδυναμία σύλληψης. Οι δείκτες ωοθηκικής εφεδρείας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως τεστ γονιμότητας για γυναίκες που δεν είναι υπογόνιμες ή των οποίων η γονιμότητα δεν έχει αποδειχθεί. Συνεπώς, οι δείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως επιχείρημα για να διατυπωθεί μια προτίμηση προς την προγραμματισμένη κρυοσυντήρηση ωαρίων. Οι αποφάσεις σχετικά με την κρυοσυντήρηση ωαρίων θα πρέπει να βασίζονται στο σχεδιασμό της αναπαραγωγής και την ηλικία της γυναίκας. Η ηλικία είναι ένας πολύ ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας του θετικού αναπαραγωγικού αποτελέσματος, από όσο είναι το απόθεμα των ωοθηκών. Είναι πολύ θετικό, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης να μιλούν με τις ασθενείς τους για τον σχεδιασμό της αναπαραγωγής σε όλα τα στάδια της διάρκειας της αναπαραγωγικής ικανότητας. Το άνοιγμα αυτού του διαλόγου και η εκπαίδευση των ασθενών διευκολύνει τη λήψη των αποφάσεών τους (Practice Committee, 2020).

1.4 Γήρανση ωοθηκών: παθοφυσιολογία και πρόσφατες εξελίξεις σχετικά με τη διατήρηση του αποθέματος ωοθηκών

Η διεύρυνση των γνώσεων στο πεδίο της γήρανσης των ωοθηκών είναι απαραίτητη στον σύγχρονο κόσμο. Οι ηλικίες στην εμμηνόπαυση παρέμειναν σταθερές, κατά μέσο όρο 51 ετών στην Ευρώπη και 49 ετών στην Κίνα. Υπάρχουν ήδη ορισμένες ενδείξεις ότι η περιβαλλοντική ξενοβιοτική τοξικότητα μειώνει τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής για τις γυναίκες. Οι περισσότερες γυναίκες στην ηλικία των 30 ετών έχουν μόνο το 12% της δεξαμενής των ωοθυλακίων τους, ποσοστό που μειώνεται στο 3% στην ηλικία των 40 ετών.

Ωστόσο, η ηλικία της μητρότητας έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες. Για παράδειγμα, τα ποσοστά γεννήσεων στις ηλικίες 35-39 και 40-44 ετών να υπερδιπλασιάζονται στις ΗΠΑ μεταξύ 1990 και 2015. Από το 1970 ο μέσος όρος της ηλικίας της μητέρας κατά την γέννηση απογόνου, στις περισσότερες χώρες του ΟΟΣΑ, έχει αυξηθεί κατά 2-5 χρόνια. Οι αρνητικές επιπτώσεις της αυξημένης ηλικίας της μητέρας στην έκβαση των προσπαθειών αναπαραγωγής είναι γνωστές. Η ηλικία της μητέρας είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) και η μείωση της γυναικείας γονιμότητας με την ηλικία σχετίζεται με μείωση της ποιότητας των ωαρίων και αυξημένο κίνδυνο αποβολής. Υπάρχει λοιπόν μια σαφής πιθανή σύγκρουση μεταξύ της βιολογίας της αναπαραγωγής που αντιτίθεται στη μητρότητα σε μεγαλύτερη ηλικία, και της κοινωνικής προσδοκίας για την εκπλήρωση της μητρότητας σε μια ηλικία κατάλληλη όσον αφορά την ολοκλήρωση της εκπαίδευσης, την σταδιοδρομία, τη σχέση και την οικογένεια. Επομένως, αν είναι αναγκαίο να αναβάλλεται συνεχώς η δημιουργία οικογένειας, αυτό έχει επιπτώσεις στην ικανότητα των γυναικών να συλλάβουν και των γονέων να αποκτήσουν περισσότερους απογόνους. Οι κοινωνικές αλλαγές που επιφέρουν παρεμβάσεις στα πλαίσια της πολιτικής για την οικογένεια, σχετικά με τις άδειες που διακόπτουν αλλά δε βλάπτουν την επαγγελματική σταδιοδρομία και την υψηλότερη θεσμική ισότητα των φύλων, μπορεί να έχουν επιφέρει πολύ μεγάλη βελτίωση. Όπως είναι χρήσιμες και οι προσπάθειες για την αντιμετώπιση της έλλειψης πληροφόρησης ή κατανόησης, όπως είναι η διάχυτη ιδέα της παντοδυναμίας της σύγχρονης ιατρικής, η οποία δεν αντικατοπτρίζει την πραγματικότητα. Ωστόσο, το βάρος της προσπάθειας για τη διατήρηση του αποθέματος των ωοθηκών, και συνεπώς της γονιμότητας, φέρουν οι ακαδημαϊκές και κλινικές επιστημονικές ομάδες, που συνεργάζονται για να βελτιώνεται συνεχώς η έκβαση των προσπαθειών υποβοήθησης της γονιμότητας. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η γήρανση των ωοθηκών μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας που εφαρμόζονται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο, σε οποιασδήποτε ηλικία. Γι' αυτό τα διδάγματα που αντλήθηκαν από τις μελέτες σχετικά με τη γήρανση των ωοθηκών είναι χρήσιμα και ισχύουν όχι μόνο για αυθόρμητες εγκυμοσύνες και κύκλους υποβοηθούμενης σύλληψης, αλλά και εγκυμοσύνες που σχετίζονται με τη διατήρηση της γονιμότητας (Kawamara, et al., 2020).

Τη δεκαετία του 1980, η FSH αναγνωρίστηκε ως ένας ωοθηκικός παράγοντας που μειώνει την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH, luteinizing hormone), την οποία προκαλεί η έκκριση της ορμόνης απελευθέρωσης (ή έκλυσης) γοναδοτροπίνης (GnRH, gonadotropin-releasing hormone). Σύντομα έγινε η τυπική προσέγγιση που χρησιμοποιείται

για την τόνωση της λειτουργίας των γονάδων στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Η FSH εισήλθε σε κλινική χρήση, στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, ως διεγερτικό για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Ωστόσο, εξακολουθούν να είναι περιορισμένα τα ισχυρά στοιχεία που υποστηρίζουν την κλινική χρήση της FSH (Kawamara, et al., 2020). Οι Abbara, Patel et al. (2019) αξιολόγησαν τις απαιτήσεις σε FSH, για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών. Οι αρχικές δόσεις ανασυνδυασμένης FSH (rFSH) προσαρμόστηκαν για το σωματικό βάρος και αντιστοιχίστηκαν με τα μεγέθη των ωοθυλακίων τη στιγμή της ενεργοποίησης της ωρίμανσης των ωαρίων. Το βασικό τους εύρημα είναι ότι μια δόση που δεν προσαρμόστηκε σωστά ως προς το βάρος (δηλαδή, η απαίτηση σημαντικής αύξησης της δόσης μετά από μια αρχική δόση), οδήγησε σε μεταβλητότητα στα μεγέθη των ωοθυλακίων. Γι' αυτό ελήφθησαν λιγότερα ώριμα ωάρια, εξέλιξη με σαφή αρνητικό αντίκτυπο στις πιθανότητες ενός τοκετού ζώντος από αυτό τον κύκλο (Kawamara, et al., 2020).

Ένα καλά τεκμηριωμένο ζήτημα με την εξωσωματική γονιμοποίηση είναι ότι οι τυπικές συνθήκες καλλιέργειας *in vitro* ασκούν οξειδωτικό στρες, με την παρουσία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS, reactive oxygen species) που οδηγεί σε ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, οδηγώντας δυνητικά σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα κύτταρα. Οι Sasaki et al. (2019) επανεξέτασαν τους υποκείμενους μηχανισμούς της μείωσης της ποιότητας των ωαρίων που σχετίζεται με την ηλικία, με ιδιαίτερη έμφαση στο οξειδωτικό στρες. Προσδιορίζουν τους πρωταρχικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται, περιγράφουν την ευπάθεια των ωοκυττάρων σε αυτούς τους μηχανισμούς και προτείνουν πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές για τη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων του οξειδωτικού στρες στη γήρανση των ωοθηκών (Kawamara, et al., 2020).

Η χρησιμότητα της αυξητικής ορμόνης (GH, growth hormone) στην υποβοηθούμενη σύλληψη εξετάζεται εκτενώς σε ξεχωριστά άρθρα των Blumenfeld (2020) και Hart (2019). Οι δύο συγγραφείς εντοπίζουν την έλλειψη ισχύος σε υπάρχουσες μελέτες, ζήτημα που μειώνει την εμπιστοσύνη στα οφέλη της θεραπείας ρουτίνας με GH, ακόμη και για τις περιπτώσεις που ταξινομούνται ως πτωχής απόκρισης σύμφωνα με τον ορισμό της Μπολόνια. Ο Hart (2019) τονίζει το βασικό σημείο ότι δεν εντόπισε κάποια μετα-ανάλυση η οποία να έχει δείξει ότι η χρήση της GH αυξάνει τις πιθανότητες γέννησης ζώντος απογόνου, που είναι, φυσικά, το πρωταρχικό επιθυμητό αποτέλεσμα. Η λεπτομερής αναγνώριση και περιγραφή της βασικής βιβλιογραφίας σ' αυτό τον τομέα υπογραμμίζει τη

χρήση της GH ως μιας από τις πολλές μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης που είναι δημοφιλείς, η οποία χρησιμοποιείται σύμφωνα με τα επικρατούντα κλινικά διαδικαστικά πρότυπα, αντί να χρησιμοποιείται ως αποτέλεσμα λεπτομερών αποδεικτικών στοιχείων. Ο Blumenfeld (2020) κάνει πολλές παρόμοιες διαπιστώσεις, αλλά ασχολείται και με το ζήτημα των θεραπειών που πρέπει να χρησιμοποιηθούν εάν η GH κριθεί ότι δεν είναι η κατάλληλη. Είναι ενδιαφέρον ότι η GH δεν αποκλείεται, με την πρόταση ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική σε εξαιρετικές και περιορισμένες περιπτώσεις, δηλ. σε ασθενείς με πτωχή απόκριση ωοθηκών και με οριακή ανεπάρκεια GH.

Η αμηνόρροια είναι βασικό χαρακτηριστικό της περιεμμηνόπαυσης και της γήρανσης της ωοθήκης. Η αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH, Anti-Mullerian Hormone) είναι πλέον αποδεκτή ως βιοδείκτης, τόσο για τη δραστηριότητα των ωοθηκών, επομένως και για το εναπομένον ωοθηκικό απόθεμα, όσο και ως διαγνωστικός παράγοντας πρόβλεψης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Οι Abbara, Eng et al. (2019) αναφέρουν ότι η AMH είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για διαταραχές της εμμήνου ρύσεως λόγω PCOS και επιπλέον ότι ο κίνδυνος διαταραχής της εμμήνου ρύσεως αυξάνεται με την αύξηση της AMH στον ορό. Εκτός από αυτά τα κύρια ευρήματα, οι συγγραφείς δείχνουν ότι η υψηλή AMH οδηγεί σε περισσότερη LH στα επίπεδα γοναδοτροπίνης της ωοθυλακικής φάσης, ανάλογη με την αύξηση της παλμικότητας με την οποία παράγεται η GnRH. Οι συμμετέχουσες στη μελέτη με μεγαλύτερη έκκριση γοναδοτροπίνης στις οποίες τη ρύθμιση κυριαρχεί η LH, είχαν επίσης αυξημένα ποσοστά διαταραχής της εμμήνου ρύσεως. Αυτά τα ευρήματα αυξάνουν την κατανόηση του πολύπλοκου και δυναμικού ενδοκρινικού και παρακρινικού περιβάλλοντος που σχετίζεται με τη γήρανση των ωοθηκών (Kawamara, et al., 2020).

2. Μηχανισμός και αιτιολογία πτωχού ωοθηκικού αποθέματος

Η αναπαραγωγική γήρανση είναι μια συνεχής διαδικασία, η οποία εκτείνεται ξεκινώντας πριν από τη γέννηση ακόμη, και ολοκληρώνεται με την εμμηνόπαυση. Οι γυναίκες έχουν έναν πεπερασμένο αριθμό γεννητικών κυττάρων, των οποίων ο αριθμός κορυφώνεται στα 6-7 εκατομμύρια κατά την εβδομάδα κύησης. Από τα μέσα της κύησης και μετά και σε όλη τη διάρκεια της ζωής με αναπαραγωγική ικανότητα, μια μη αναστρέψιμη εκφύλιση μειώνει προοδευτικά τη δεξαμενή γεννητικών κυττάρων (Jirge, 2016).

Η γονιμότητα κορυφώνεται πριν από την ηλικία των τριάντα ετών και μετά πιστεύεται ότι μειώνεται σταδιακά. Αυτό οφείλεται στη μείωση της αρχέγονης ωοθυλακικής δεξαμενής, ως αποτέλεσμα της ωορρηξίας και κυρίως λόγω της ατρησίας των ωοθυλακίων. Ένα μαθηματικό μοντέλο προτείνει ότι οι γυναίκες βιώνουν μια εκθετική πτώση των ωοθυλακίων σε δύο φάσεις: μια εκφύλιση από τη γέννηση έως την ηλικία των 38 ετών, με αργό ρυθμό, με επιταχυνόμενη μείωση στη συνέχεια (Faddy et al., 1992). Άλλα στοιχεία αμφισβητούν αυτή την άποψη και υποδηλώνουν ότι η μείωση οφείλεται σε ένα σταδιακά αυξανόμενο ποσοστό ατρησίας σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου. Αυτό το υπόδειγμα υπογραμμίζει επίσης ότι υπάρχει διαφορά στο μέγεθος της δεξαμενής μη αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων (NGF, non-growing follicular) μεταξύ των γυναικών. Ακόμη και μεταξύ γυναικών με «φυσιολογικό απόθεμα ωοθηκών», της ίδιας ηλικίας, η διαφορά στο μέγεθος της δεξαμενής των ωοθυλακίων μπορεί να είναι έως και 100 φορές πολλαπλάσια. Ωστόσο, προς το παρόν δεν είναι σαφές εάν αυτό οφείλεται σε διαφορά στο μέγεθος της αρχικής δεξαμενής ωοθυλακίων ή λόγω διαφορών στον ρυθμό εκφύλισης. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα NGF σε διαφορετικές ηλικίες, μπορεί να έχουν διαφορετική απόκριση στις αλλαγές στα επίπεδα ορμονών που σχετίζονται με την ηλικία. (Jirge, 2016).

Η ατρησία των ωοθυλακίων έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις για τη διέγερση των ωοθηκών, καθώς το μέγεθος των ωοθυλακίων που συλλέγονται είναι ανάλογο με το μέγεθος των NGFs. Επιπλέον, οι γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων με NGFs κάτω από το φυσιολογικό εύρος, δε θα είχαν τη βέλτιστη απόκριση στη διέγερση των ωοθηκών και θα

βίωναν μια βραχύτερη διάρκεια της αναπαραγωγικής ικανότητας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχει ένα σταθερό χρονικό διάστημα μεταξύ του τέλους της γονιμότητας και της εμμηνόπαυσης, αυτές οι γυναίκες θα περνούσαν μια πρόιμη εμμηνόπαυση.

Εκτός από τη «φυσική» μείωση που σχετίζεται με την ηλικία, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να εξαντλήσουν περαιτέρω το απόθεμα των ωοθηκών κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών. Το ενδομητρίωμα, ορισμένες πυελικές λοιμώξεις, μια χειρουργική επέμβαση στις ωοθήκες, μπορούν να μειώσουν το απόθεμά τους. Τέτοιοι αιτιολογικοί παράγοντες πιστεύεται ότι προκαλούν έκπτωση των ενδοκρινικών και άλλων ρυθμιστικών μηχανισμών στο εσωτερικό των ωοθυλακίων, μειωμένη δραστηριότητα αρωματάσης (βασική στη σύνθεση των οιστρογόνων), μειωμένη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα εξασθένησης του κύματος έκλυσης γοναδοτροπίνης και μεταβολή της ροής αίματος (Jirge, 2016).

Γυναίκες με καταβολές σε ορισμένες εθνότητες είναι γνωστό ότι έχουν POR, όπως προσδιορίζεται από τους δείκτες ωοθηκικών εφεδρειών, ή παρουσιάζουν σημεία POR ενώ υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Σε μια μελέτη σε Ινδές που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, η ηλικία των ωοθηκών των Ινδών γυναικών βρέθηκε να είναι περίπου 6 χρόνια μεγαλύτερη από αυτή των Ισπανίδων ομολόγων τους. Σε σύγκριση με τις λευκές Ευρωπαίες, οι γυναίκες από την Ινδία, τη Νοτιοανατολική Ασία, τη Μέση Ανατολή και με καταγωγή από την Αφρική και την Καραϊβική, οι οποίες υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση στη Βρετανία, εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό γεννήσεων ζώντων απογόνων, γεγονός που υποδηλώνει έναν πιθανό αιτιολογικό ρόλο της εθνότητας (Jayaprakasan et al., 2014).

Μια άλλη μελέτη που εξέτασε επίσης τους δείκτες εφεδρείας ωοθηκών σε γυναίκες διαφορετικών εθνοτήτων, βρήκε ότι οι Κινέζες, οι γυναίκες από τη Λατινική Αμερική και την Αφρική, είχαν χαμηλότερο απόθεμα ωοθηκών, σε σύγκριση με τις Καυκάσιες γυναίκες παρόμοιας ηλικίας (Bleil et al., 2014).

Ωστόσο, σε μελέτη που αξιολόγησε διαφορές στο αποθεματικό των ωοθηκών μεταξύ άλλων εθνοτήτων, προέκυψε ότι οι γυναίκες από το Μπαγκλαντές που μετανάστευσαν στη Βρετανία ως ενήλικες ή ζούσαν στο Μπαγκλαντές, είχαν χαμηλότερο απόθεμα ωοθηκών σε σύγκριση με αυτές που μετανάστευσαν όταν ήταν παιδιά, ή τις Ευρωπαίες. Ο ρόλος της εθνότητας μπορεί να μην είναι απλός και ίσως χρειαστεί, κατά την αξιολόγηση των

διαφοροποιήσεων μεταξύ των ομάδων κατά την αξιολόγηση των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ομάδων, να ληφθούν υπόψη πρώιμοι αναπτυξιακοί παράγοντες (Bleil et al., 2014).

Η αλλοιωμένη έκφραση ορισμένων γονιδίων στα σωρευτικά και κοκκιάδη κύτταρα έχει κάποια συμμετοχή στην αιτιολογία του POR σε νεαρές γυναίκες. Ο πολυμορφισμός του υποδοχέα FSH (FSHR, FSH receptor) θεωρείται σημαντική αιτία μη αναμενόμενης, πτωχής απόκρισης νεαρών γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι μεταλλάξεις, οι πολυμορφισμοί και οι εναλλακτικά ματισμένες παραλλαγές (ή παραλλαγές ματίσματος) στον FSHR ασκούν ποικίλες επιδράσεις στη λειτουργία των υποδοχέων. Πιστεύεται ότι επιφέρουν δομική αλλαγή στον υποδοχέα, μειώνοντας έτσι την ικανότητα δέσμευσης ορμονών. ή την ικανότητα σηματοδότησης που προκαλείται από ορμόνες. Ορισμένοι τύποι μεταλλάξεων στο γονίδιο FMR1 είναι γνωστό ότι σχετίζονται με μειωμένο λειτουργικό απόθεμα των ωοθηκών σε νεαρές γυναίκες (Jirge, 2016).

2.1 Τρόποι μέτρησης του αποθέματος ωοθηκών

Τα τεστ ωοθηκικής εφεδρείας περιλαμβάνουν βιοχημικές εξετάσεις και υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών. Οι βιοχημικές εξετάσεις της ωοθηκικής εφεδρείας συνίστανται σε μετρήσεις των FSH, E2 ή αναστολίνης B κατά την πρώιμη ωοθυλακική φάση, σε μέτρηση της ανεξάρτητης από τον ημερήσιο κύκλο AMH και σε εξετάσεις όπως η δοκιμασία πρόκλησης ωορρηξίας με χρήση κιτρικής κλομιφαίνης (CCCT). Οι βιοχημικές μετρήσεις του ωοθηκικού αποθέματος προορίζονται για την άμεση ή έμμεση μέτρηση του ωαρίου ή του ωοθυλακίου (Practice Committee, 2020).

Η ινχιμπίνη (ή αναστολίνη) B (InhB αναστέλλει την έκκριση της FSH, διαδικασία που ξεκινά από την υπόφυση) και η AMH είναι γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες που παράγονται από μικρά ωοθυλάκια. Επομένως, με βάση αυτές μπορούν να γίνουν άμεσες μετρήσεις της δεξαμενής των ωοθυλακίων. Ενώ η AMH εκκρίνεται κυρίως από πρωτογενή, προαντρικά και πρώιμα ωοθυλάκια με άντρο, η ινχιμπίνη B εκκρίνεται κυρίως από προαντρικά ωοθυλάκια. Καθώς ο αριθμός των ωοθυλακίων μειώνεται με την ηλικία, τόσο η AMH όσο και οι συγκεντρώσεις ινχιμπίνης B, πρώιμης ωοθυλακικής φάσης, μειώνονται. Η μειωμένη έκκριση ινχιμπίνης B μειώνει το επίπεδο της κεντρικής αρνητικής ανάδρασης, με αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση FSH από την υπόφυση και υψηλότερες συγκεντρώσεις όψιμης ωοθυλακικής και πρώιμης ωοθυλακικής FSH (έμμεση μέτρηση). Στη συνέχεια, η πρώιμη αύξηση των επιπέδων της FSH διεγείρει μια πρώιμη έναρξη νέας ανάπτυξης των

ωοθυλακίων και μια αύξηση στις συγκεντρώσεις E2, μειώνοντας τελικά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης και τον συνολικό κύκλο. Αυτές οι ορμονικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται επομένως ως δείκτες του αποθεματικού των ωοθηκών.

Οι βασικές συγκεντρώσεις της FSH στον ορό είναι αυξημένες την 2η, 3η ή 4η ημέρα του εμμηνορροϊκού κύκλου σε γυναίκες με DOR. Η αυξημένη τιμή βάσης FSH στον ορό είναι μια ειδική εξέταση για DOR, αλλά όχι ευαίσθητη. Ωστόσο, τα επίπεδα FSH έχουν σημαντική μεταβλητότητα στα μεσοδιαστήματα και εντός του κύκλου, η οποία περιορίζει την αξιοπιστία μιας μεμονωμένης μέτρησης. Η υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των κύκλων υποδηλώνει DOR που έχει προχωρήσει/εξελιχθεί. Η συνολική συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών δοκιμασιών FSH είναι υψηλή, αλλά οι απόλυτες τιμές μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους. Η E2 βάσης, μεμονωμένα, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον έλεγχο για DOR. Το τεστ έχει αξία μόνο ως βοήθημα, για τη σωστή ερμηνεία μιας φυσιολογικής βασικής τιμής FSH στον ορό. Μια πρόιμη αύξηση των συγκεντρώσεων E2 στον ορό είναι ένα κλασικό χαρακτηριστικό της αναπαραγωγικής γήρανσης και μπορεί να μειώσει ένα κατά τα άλλα αυξημένο επίπεδο βάσης FSH στο φυσιολογικό εύρος, προκαλώντας έτσι παρερμηνεία της εξέτασης. Όταν η συγκέντρωση βάσης FSH είναι φυσιολογική αλλά το επίπεδο E2 είναι αυξημένο (>60-80 pg/mL), αυτό μπορεί να υποδηλώνει δυσλειτουργία των ωοθηκών που αποδίδεται στο DOR (Practice Committee, 2020).

Η CCCT περιλαμβάνει μετρήσεις της FSH ορού πριν (ημέρα κύκλου 3) και μετά (ημέρα κύκλου 10) τη φαρμακευτική αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη (100 mg ημερησίως, ημέρες κύκλου 5-9). Ενώ τα αυξανόμενα επίπεδα αναστολίνης B και E2 που προέρχονται από μια αυξανόμενη κοόρτη ωοθυλακίων θα καταστέλλουν την FSH σε γυναίκες με αποκρινόμενες ωοθήκες, οι μικρότερες κοόρτες ωοθυλακίων που μπορούν να στρατολογηθούν σε γυναίκες με DOR θα δημιουργήσουν λιγότερη αναστολίνη B και E2, με αποτέλεσμα μειωμένη αναστολή αρνητικής ανάδρασης έκκρισης FSH και υψηλότερες συγκεντρώσεις FSH μετά από διέγερση. Επομένως, μια αυξημένη συγκέντρωση FSH μετά από διέγερση με κλομιφαίνη υποδηλώνει DOR. Οι δοκιμασίες με τη χρήση CCCT ενδέχεται να αυξήσουν την ευαισθησία για DOR. Ωστόσο, σε σύγκριση με την τιμή βάσης της FSH και τον υπερηχογραφικά προσδιορισμένο αριθμό ωοθυλακίων με άντρο (AFC), το επίπεδο FSH τη 10^η ημέρα μετά από διέγερση με κλομιφαίνη, δεν είναι ανώτερο από αυτό που δείχνουν οι μη δυναμικές εργαστηριακές δοκιμασίες για την πρόβλεψη της πτωχής απόκρισης των ωοθηκών. Επίσης, δεν είναι ανώτερο από αυτό της εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ή μη υποβοηθούμενη σύλληψη, σε γυναίκες με

υπογονιμότητα. Για το λόγο αυτό, η Practice Committee (2020) αποφαινεται ότι αυτή η δοκιμασία θα πρέπει να μην εφαρμόζεται πλέον.

Αντιμυλλεριανή ορμόνη: οι συγκεντρώσεις της AMH στον ορό, οι οποίες παράγονται από κοκκιώδη κύτταρα πρώιμων ωοθυλακίων, είναι ανεξάρτητες από γοναδοτροπίνες, επομένως, παραμένουν σχετικά σταθερές εντός και μεταξύ των εμμηνορροϊκών κύκλων, τόσο σε φυσιολογικές, νεαρής ηλικίας, ωορρηκτικές γυναίκες, όσο και σε γυναίκες με υπογονιμότητα. Τα επίπεδα AMH μπορεί να είναι μειωμένα σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά και θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε αυτές τις ασθενείς. Η AMH είναι πιο ευαίσθητο κριτήριο μέτρησης της ωοθηκικής εφεδρείας από την FSH και τείνει να μειώνεται πριν αυξηθεί η FSH. Για το λόγο αυτό, η AMH έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις δοκιμές βασικών επιπέδων FSH και E2, ως βιοδείκτης του αποθέματος των ωοθηκών. Τα βασικά επίπεδα FSH και E2 μπορεί να παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες για γυναίκες με πολύ χαμηλά επίπεδα AMH (Practice Committee, 2020).

2.2 Αριθμός ωοθυλακίων με άντρο και όγκος ωοθηκών (Ovarian Volume)

Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις της εφεδρείας των ωοθηκών περιλαμβάνουν AFC και όγκο ωοθηκών. Καθώς ο όγκος των ωοθηκών μειώνεται με την ηλικία, είναι πολύ πιθανό να λειτουργεί και ως δείκτης του αποθέματος. Ωστόσο, συνήθως δεν χρησιμοποιείται για πρόβλεψη σε κλινικό επίπεδο, γιατί η μεταβλητότητα μεταξύ κύκλων και εντός του κύκλου είναι υψηλή και έχει διαπιστωθεί γενικότερα έλλειψη ευαισθησίας. Ο AFC είναι το άθροισμα του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο και στις δύο ωοθήκες, όπως παρατηρείται με διακολπικό υπερηχογράφημα κατά την πρώιμη φάση των ωοθυλακίων. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ορίσει τα ωοθυλάκια με άντρο ως εκείνα που έχουν μέση διάμετρο 2-10 mm στο μεγαλύτερο δισδιάστατο επίπεδο κατά μήκος της ωοθήκης. Ο AFC έχει χαμηλή μεταβλητότητα μεταξύ των κύκλων και υψηλή αξιοπιστία μεταξύ παρατηρητών, μετά από απόκτηση της ανάλογης εμπειρίας (Practice Committee, 2020).

2.3 Εξετάσεις αποθεματικού ωοθηκών ως προβλεπτικός παράγοντας του αναπαραγωγικού δυναμικού σε γυναίκες με μη αποδεδειγμένη γονιμότητα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το απόθεμα των ωοθηκών που μειώνεται με την ηλικία, όπως γίνεται και με τα ποσοστά γονιμότητας, οδηγούν στην υπόθεση ότι το απόθεμα των

ωοθηκών θα πρέπει να προβλέπει το αναπαραγωγικό δυναμικό. Όμως, ως τώρα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες. Αυτές που έχουν διεξαχθεί, για την αξιολόγηση της αξίας των δεικτών του αποθεματικού των ωοθηκών, ως δεικτών του τρέχοντος αναπαραγωγικού δυναμικού, είναι προοπτικές μελέτες κοόρτης. Σ' αυτές, οι δείκτες του αποθεματικού των ωοθηκών δείχθηκε ότι ήταν πτωχοί προγνωστικοί παράγοντες του αναπαραγωγικού δυναμικού, όπως μετρήθηκε με το βαθμό στον οποίο υπάρχει γονιμότητα (την πιθανότητα σύλληψης σε έναν δεδομένο έμμηνο κύκλο), τη σωρευτική πιθανότητα εγκυμοσύνης ή τη συχνότητα υπογονιμότητας (Practice Committee, 2020).

Στην κλινική δοκιμή EAGER (Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction, Επιδράσεις της Ασπιρίνης στην Κύηση και την Αναπαραγωγή) συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 18-40 ετών, με ιστορικό μίας ή περισσότερων απωλειών εγκυμοσύνης (N = 1.202). Γυναίκες με χαμηλά επίπεδα AMH (<1 ng/mL) είχαν αθροιστικά ποσοστά εγκυμοσύνης παρόμοια με αυτά γυναικών με φυσιολογικές τιμές (1,0-3,5 ng/mL) (Zarek et al., 2016).

Η μελέτη "Time to Conceive", συμπεριέλαβε μια προοπτική κοόρτη 750 γυναικών ηλικίας 30-44 ετών χωρίς γνωστό ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για υπογονιμότητα. Διαπιστώθηκε ότι γυναίκες με χαμηλά επίπεδα AMH (<0,7 ng/mL) ή υψηλές τιμές FSH (>10 IU/L) είχαν παρόμοια αθροιστικά ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από 6 και 12 κύκλους, κατά τους οποίους πραγματοποιήθηκε η προσπάθεια, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα (Steiner et al., 2017).

Στα ίδια πλαίσια, οι δείκτες του αποθεματικού των ωοθηκών δεν προβλέπουν την πιθανότητα σύλληψης μετά από κύκλους σπερματέγχυσης σπερματοζωαρίου δότη, στους οποίους δεν χορηγείται φαρμακευτική αγωγή (Ripley et al., 2015).

2.4 Εξετάσεις αποθεματικού ωοθηκών ως προβλεπτικός παράγοντας της αναπαραγωγικής δυνατότητας σε γυναίκες με στειρότητα

Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, φαίνεται ότι τα αποτελέσματα των τεστ αποθεματικού ωοθηκών δεν είναι πιο χρήσιμα από την ηλικία μόνο για την πρόβλεψη της μη υποβοηθούμενης εγκυμοσύνης σε γυναίκες με υπογονιμότητα, ούτε προσφέρουν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με ήδη καθιερωμένα μοντέλα πρόβλεψης εγκυμοσύνης, όπως το μοντέλο Hunault. Το μοντέλο Hunault ενσωματώνει την ηλικία της γυναίκας, τη διάρκεια της υπογονιμότητας, αν προηγήθηκε εγκυμοσύνη ή όχι, τα

αποτελέσματα της ανάλυσης κινητικότητας σπέρματος και την παραπομπή από γενικό γιατρό ή γυναικολόγο, για να κατευθύνει υπογόνιμες ασθενείς στη θεραπεία ή στη μελλοντική διαχείριση, ανάλογα με τις πιθανότητές τους για αυθόρμητη σύλληψη κατά τους επόμενους 12 μήνες (van der Steeg et al., 2007).

Δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης διαπίστωσαν ότι ενώ ορισμένα τεστ εφεδρείας ωοθηκών (FSH και AFC) προέβλεπαν μη υποβοηθούμενη εγκυμοσύνη, απέτυχαν να αλλάξουν ουσιαστικά τη διαχείριση της ασθενούς σε σύγκριση με το μοντέλο Hunault μόνο (Haadsma et al., 2008; van der Steeg et al., 2007).

2.5 Δείκτες ωοθηκικού αποθέματος στις στείρες γυναίκες ως προβλεπτικοί παράγοντες μετά από διέγερση ωοθηκών

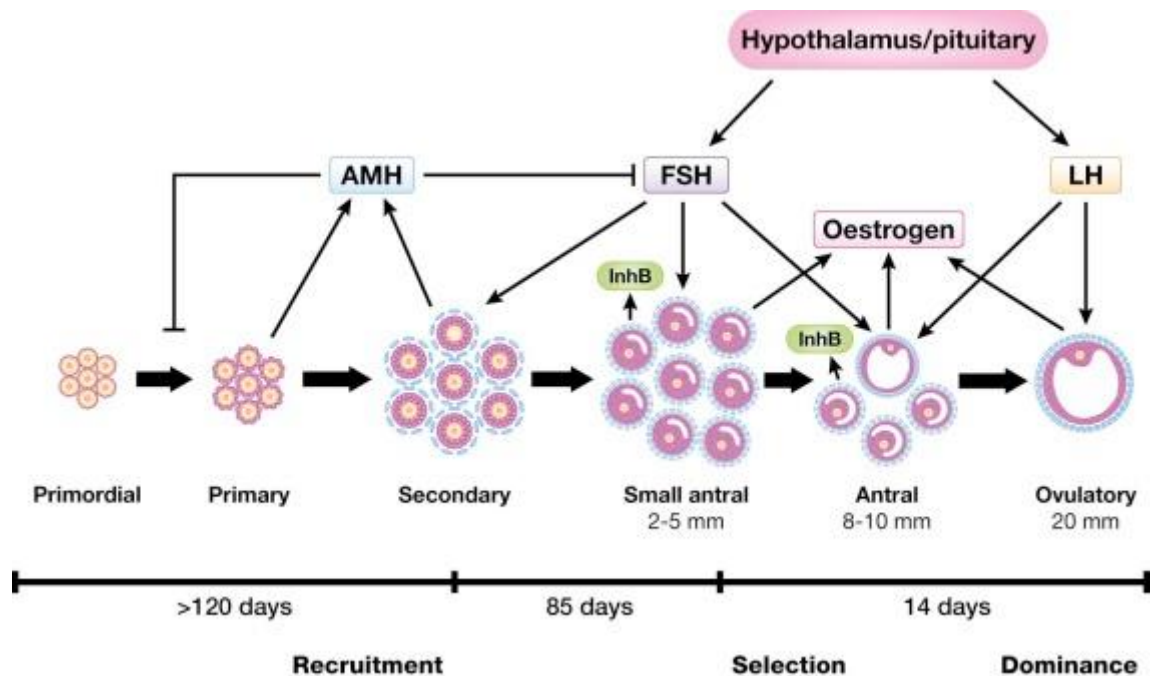
Οι γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα συνήθως αντιμετωπίζονται με διέγερση των ωοθηκών (OS) χρησιμοποιώντας από του στόματος χορηγούμενους φαρμακευτικούς παράγοντες ή γοναδοτροπίνες, σε συνδυασμό με ενδομήτρια σπερματέγχυση (intrauterine insemination, IUI). Ο στόχος της OS είναι να επιτύχει πολυωοθυλακική ανάπτυξη για να αυξήσει τις πιθανότητες σύλληψης. Οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την αξία των δεικτών της ωοθηκικής εφεδρείας για την πρόβλεψη της επιτυχίας μετά τη θεραπεία με OS/IUI ήταν αναδρομικές αναλύσεις της κλινικής πρακτικής. Τα ευρήματα από αυτές τις μελέτες ήταν ασαφή, με ορισμένες να δείχνουν ότι το DOR, όπως ανιχνεύεται από αυτούς τους δείκτες, σχετίζεται με μείωση της πιθανότητας εγκυμοσύνης μετά από OS/IUI και άλλες να μην δείχνουν συσχέτιση. Σε δευτερεύουσα ανάλυση της δοκιμής AMIGOS (Assessment of Multiple Intrauterine Gestations from Ovarian Stimulation), μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 900 γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα και έλαβαν αγωγή με OS/IUI, διαπιστώθηκε ότι η AMH δεν αποτέλεσε προβλεπτικό παράγοντα των ποσοστών εγκυμοσύνης μετά από OS/ IUI (Hansen et al., 2016).

Συνοπτικά, τα καλύτερα στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί, υποδηλώνουν ότι οι δείκτες του αποθεματικού των ωοθηκών δεν προβλέπουν την πιθανότητα επιτυχίας μετά την OS/IUI, αν και πρέπει να γίνουν περισσότερες έρευνες (Practice Committee, 2020).

2.6 Οι εξετάσεις αποθεματικού ωοθηκών ως προβλεπτικός παράγοντας της απόδοσης ωοκυττάρων

Η ικανότητα της AMH και της AFC να προβλέπουν την απόδοση των ωοκυττάρων (oocyte yield) μετά από ελεγχόμενη υπερδιέγερση ωοθηκών για IVF, καθώς και η πτωχή και υπερβολική απόκριση στη διέγερση με γοναδοτροπίνη σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες (Broer et al., 2011).

Συχνά, η AMH και η AFC εξετάζονται ως γραμμικές μεταβλητές σε μοντέλα δόσης-απόκρισης. Ενώ και οι δύο εξακολουθούν να υπόσχονται εξαιρετική πρόβλεψη της απόκρισης των ωοθηκών στην εξωσωματική γονιμοποίηση, τα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση χαμηλής τιμής για την αποτροπή ή την απόρριψη της θεραπείας. Σε ανάλυση δεδομένων σε εθνικό επίπεδο, με την οποία αξιολογήθηκαν περισσότεροι από 5.000 αυτόλογοι κύκλοι με φρέσκα ωάρια, στους οποίους το επίπεδο AMH της ασθενούς ήταν εξαιρετικά χαμηλό (<0,16 ng/mL) διαπιστώθηκε ότι το 54% των κύκλων ακυρώθηκαν, το 50,7% των κύκλων είχαν ως αποτέλεσμα τρία ή λιγότερα ωοκύτταρα και 25% δεν είχε έμβρυο για μεταφορά. Το ποσοστό γεννήσεων ζώντων ήταν 9,5% ανά έναρξη κύκλου (20,5% ανά μεταφορά) (Fleming et al., 2015).



Εικόνα 1. Ωοθυλακιογέννεση. AMH = αντιμυλλέριος ορμόνη; InhB = ινχιμπίνη Β.
Πηγή: Fleming et al., 2015.

Επομένως, εξαιρετικά χαμηλές τιμές AMH μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παροχή κατάλληλων συμβουλών στις γυναίκες, σχετικά με την υποβέλτιστη απόκριση και απόδοση, αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αποφασιστεί ότι δε θα χορηγηθεί θεραπεία (Practice Committee, 2020).

2.7 Τα τεστ ωοθηκικού αποθέματος προβλέπουν εγκυμοσύνη και γέννηση ζώντων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση;

Ενώ η ικανότητα των δοκιμασιών αποθεματικού ωοθηκών, ιδιαίτερα των AMH και AFC, να προβλέψουν ποσοτικά αποτελέσματα όπως η απόδοση των ωαρίων και η ανταπόκριση των ωοθηκών έχει αποδειχθεί καλά, δεν ισχύει το ίδιο για τα ποιοτικά αποτελέσματα. Μελέτες που εξετάζουν την AMH ως προγνωστικό μέτρο για την ποιότητα των ωαρίων ή την κλινική εγκυμοσύνη και τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων είναι αντικρουόμενα. Ωστόσο, οι μετα-αναλύσεις και οι μελέτες με μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων αποκαλύπτουν παρόμοια αποτελέσματα: η AMH ως ανεξάρτητη μεταβλητή είναι ασθενώς προγνωστική της εγκυμοσύνης στην καλύτερη περίπτωση (Tal et al., 2018). Πολλά από αυτά τα δεδομένα βρίσκονται σε μεταφορές φρέσκων ωαρίων, ωστόσο σε μελέτη στην οποία διερευνήθηκαν ποιοτικά αποτελέσματα σε αυτόλογες μεταφορές κατεψυγμένων ωαρίων-απόψυξης, οι ερευνητές κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα (Tal et al., 2018). Σε μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, η AMH είναι σαφώς ένα σημαντικό μέρος του παζλ, αλλά υπάρχουν πολλές περισσότερες μεταβλητές, όπως η ηλικία της γυναίκας, η ποιότητα του σπέρματος, η ανάπτυξη εμβρύων, τα πρωτόκολλα διέγερσης και οι διαδικαστικές και εργαστηριακές τεχνικές, που παίζουν σημαντικό ρόλο (Practice Committee, 2020).

2.8 Συνδυασμένες εξετάσεις αποθέματος ωοθηκών

Οι προσπάθειες βελτίωσης της προγνωστικής αξίας των τεστ αποθεματικού ωοθηκών χρησιμοποιώντας πολλαπλούς δείκτες, αντί για έναν μόνο δείκτη στην έναρξη των μετρήσεων, δεν έχει βρεθεί ότι ωφελούν (Tal et al., 2018).. Άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μοντέλα πολυμεταβλητής παλινδρόμησης για να προβλέψουν είτε την πτωχή απόκριση στη διέγερση των ωοθηκών, είτε τον αριθμό των ωοθυλακίων/ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν. Ωστόσο, περίπλοκες εξισώσεις είναι δύσκολο να εφαρμοστούν κλινικά

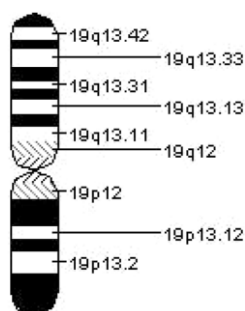
και δεν παρέχουν σαφή σημεία αποκοπής για κάθε τεστ εφεδρείας ωοθηκών που περιλαμβάνεται. Ο συνδυασμός AMH, ινχιμπίνης Β και αξιολόγησης του AFC και του όγκου των ωοθηκών, δεν αποτελεί καλύτερη πρόβλεψη από αυτή που προκύπτει από κάθε δοκιμασία ξεχωριστά. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η συμπερίληψη των AFC και AMH σε προγνωστικά μοντέλα πτωχής απόκρισης βελτίωσε την προσαρμογή του μοντέλου, αλλά παρόμοια ακρίβεια επιτεύχθηκε μόνο με χρήση AMH ή AFC (Broer et al., 2013).

Σε μια ακόμη αναφορά για τον προσδιορισμό της δοσολογίας της γοναδοτροπίνης στην εξωσωματική γονιμοποίηση, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη γέννηση ζώντων όταν χρησιμοποιήθηκε ένας αλγόριθμος AFC, έναντι ενός αλγόριθμου AFC συν AMH (Magnusson et al., 2017).

Παρά την έλλειψη στοιχείων που θα αποδείκνυαν ότι οι περισσότερες δοκιμασίες αποθεματικού ωοθηκών βελτιώνουν τα αποτελέσματα, είναι σύνηθες οι ασθενείς να κάνουν πολλές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου. Εκτός από την προσθήκη στο συνολικό κόστος, τα ασυμβίβαστα μεταξύ τους αποτελέσματα μπορεί να περιπλέξουν τη διαχείριση και να μπερδέψουν την ασθενή. Αν και γενικά συσχετίζονται θετικά, η AMH και η AFC μπορεί να είναι ασύμβατες έως και στο 30% του χρόνου μέτρησης σύμφωνα με τους Li et al. (2014). Θα χρειαστούν περισσότερες έρευνες για να διαμορφωθεί η διαχείριση σε περίπτωση ασυμβίβαστων αποτελεσμάτων (Practice Committee, 2020).

3. Η AMH και η κλινική της χρησιμότητα

Η AMH είναι μέλος της υπερικογένειας του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGFβ, transforming growth factor). Είναι μια ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη συνδεδεμένη με δισουλφίδιο, με μοριακό βάρος 140 kDa. Στους ανθρώπους το γονίδιο βρίσκεται στο βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 19, στη ζώνη 19p 13.3 (εικ. 2) (Moolhuijsen et al., 2020; Shrikhande et al., 2020).



Εικόνα 2. Το χρωμόσωμα 19 (Shrikhande et al., 2020).

Η AMH είναι κρίσιμη για τη φυσιολογική παλινδρόμηση των μυλλεριανών πόρων κατά τη σεξουαλική διαφοροποίηση στο άρρεν έμβρυο (Moolhuijsen et al., 2020; Shrikhande et al., 2020). Στις γυναίκες, η AMH είναι προϊόν των μικρών καταβολών ωοθυλακίων (ή άντρου, antral) στις ωοθήκες και λειτουργεί ως αυτοκρινής και παρακρινής ρυθμιστής της ωρίμανσης των ωοθυλακίων. Καθώς το μέγεθος της υπολειπόμενης δεξαμενής των ωοθυλακίων εξαρτάται από την ποσότητα των μικρών καταβολών ωοθυλακίων και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, το επίπεδο AMH ορού στις γυναίκες ακολουθεί μια χαρακτηριστική τροχιά: μια σταδιακή μείωση κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών και μια απότομη πτώση στην εμμηνόπαυση, που γίνεται μη ανιχνεύσιμη αμέσως μετά. Έτσι, η AMH είναι κλινικά χρήσιμη ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για τον εντοπισμό μειωμένου απόθεματος ωοθηκών (Shrikhande et al., 2020).

Οι διαταραχές στην AMH του ορού συνδέονται με μια ποικιλία παθολογικών καταστάσεων, για παράδειγμα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS, polycystic ovaries syndrome), με παθοφυσιολογική σύνδεση η περίσσεια ωοθυλακίων σε αυτό το σύνδρομο που παράγει αυξημένες ποσότητες AMH. Η AMH είναι επίσης αυξημένη σε ορισμένους όγκους των ωοθηκών, όπως οι όγκοι κοκκιωδών κυττάρων (κοκκιώδους σειράς) σε ενήλικες, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης όγκου για τη μέτρηση της

ανταπόκρισης στη θεραπεία και την παρακολούθηση της υποτροπής. Στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας (ART, assisted reproductive technology), οι δοκιμασίες AMH ορού χρησιμοποιούνται ευρέως για την εξαγωγή προγνωστικών πληροφοριών, όπως η πιθανότητα επιτυχούς διέγερσης των ωοθηκών, η επακόλουθη ποιότητα εμβρύου και ακόμη και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Τέλος, στο ταχέως εξελισσόμενο πεδίο της ογκογονιμότητας, η AMH ορού υπόσχεται πολλά ως προγνωστικός παράγοντας του αποθέματος των ωοθηκών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου (Shrikhande et al., 2020).

Η AMH στον ορό προσφέρει ένα σημαντικό δυνητικό πλεονέκτημα από αυτή την άποψη. Παράγεται από μικρές καταβολές ωοθυλακίων που είναι ανεξάρτητες από τη γοναδοτροπίνη. Παρουσιάζει μικρή μεταβλητότητα εντός του κύκλου, καθώς και μεταξύ των κύκλων στις μετρήσεις. Πράγματι, η AMH ορού βρέθηκε ότι έχει ισοδύναμη απόδοση ως προβλεπτικός παράγοντας της OR, όπως η AFC που πραγματοποιείται με υπερηχογράφημα (χρυσό πρότυπο), σε μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση που έγινε το 2014 (Piodromiti et al., 2015).

Γενικά, το επίπεδο AMH ορού <1 ng/ml είναι αποδεκτό ως χαμηλό απόθεμα ωοθηκών. Έτσι, η AMH ορού έχει καθιερωθεί ως αναπόσπαστο συστατικό στον προσδιορισμό της OR και είναι πλέον ο πιο ευαίσθητος δείκτης του αποθέματος των ωοθηκών στον γενικό πληθυσμό που επιχειρεί εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF, in vitro fertilization) (Tal et al., 2017).

Κλινικές Εφαρμογές της AMH:

1. Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
2. Διατήρηση της γονιμότητας
3. Νεοπλάσματα ωοθηκών
4. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)
5. Αναπαραγωγική Παιδιατρική Ενδοκρινολογία
6. Πρόβλεψη πρώιμης εμμηνόπαυσης

3.1 AMH στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART, Assisted Reproductive Technology)

Μέχρι σήμερα, η AMH είναι περισσότερο γνωστή ως δείκτης στον ορό, για τη λειτουργία των ωοθηκών, με εκτίμηση των επιπέδων της AMH και στα δύο άκρα του φάσματος, δηλαδή, ωοθηκική εφεδρεία και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Στην ωοθήκη, η AMH εκφράζεται από κοκκιώδη κύτταρα αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων από το πρωτογενές έως το στάδιο καταβολών ωοθυλακίου μικρού μεγέθους. Μετά την εξαρτώμενη από την FSH επιλογή, η έκφραση της AMH εξαφανίζεται, αν και η έκφραση παραμένει σε ένα βαθμό στα σωρευτικά κύτταρα των προωρρηκτικών ωοθυλακίων. Επίσης, στα ατρητικά ωοθυλάκια και στα ωχρά σωματίδια, η έκφραση της AMH χάνεται. Αυτό το παράθυρο έκφρασης διατηρείται σε μεγάλο βαθμό σε είδη ζώων, αλλά και στην ωοθήκη των ενήλικων ανθρώπων. Τα αυξανόμενα επίπεδα έκφρασης της AMH ανιχνεύονται σε ωοθυλάκια έως 8 mm και η έκφραση απουσιάζει σε ωοθυλάκια >8 mm. Αυτό το πρότυπο έκφρασης αντιστοιχίζεται θετικά με τις συγκεντρώσεις AMH στο ωοθυλακικό υγρό, παρουσιάζοντας υψηλότερα επίπεδα σε ωοθυλάκια έως 8 mm και απότομη πτώση στη συνέχεια (Moolhuijsen et al., 2020).

Καθώς η δεξαμενή των ωοθυλακίων εξαντλείται με την αύξηση της ηλικίας, τα επίπεδα ινχιμίνης Β στον ορό (που παράγονται από καταβολές ωοθυλακίων μικρού μεγέθους) μειώνονται, οδηγώντας σε εξασθένηση της αρνητικής ανάδρασης στην υπόφυση. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί μια διαδοχική αύξηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH, follicle stimulating hormone), οδηγώντας κατά συνέπεια σε πρόιμη στρατολόγηση ωοθυλακίων και άμεση αύξηση της οιστραδιόλης ορού. Έτσι, το ωοθηκικό απόθεμα (OR, ovarian reserve), ένας όρος που υποδηλώνει την ποσότητα της δεξαμενής υπολειπόμενων (residual) ωοθυλακίων, προσδιορίστηκε από τα επίπεδα FSH και οιστραδιόλης (E2) ορού στην πρόιμη ωοθυλακική φάση (Shrikhande et al., 2020).

Καθώς προχωρά η κατανόηση της φυσιολογίας της αναπαραγωγής, προκύπτουν άλλες εναλλακτικές λύσεις: ο αριθμός των καταβολών ωοθυλακίων (AFC, antral follicle count) και η AMH ορού. Ο AFC μετράται με τη βοήθεια υπερήχων και συσχετίζεται ικανοποιητικά με την ποσότητα των εναπομεινάντων αρχέγονων ωοθυλακίων, παρέχοντας έτσι μια έμμεση μέτρηση του αποθεματικού των ωοθηκών. Δεδομένου ότι το υπερηχογράφημα εξαρτάται από τον χειριστή, έχουν αναζητηθεί και άλλοι δείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας, ώστε να παρέχεται μια αντικειμενική αξιολόγηση (Shrikhande et al., 2020).

3.2 Έκφραση και συγκέντρωση της AMH σε σχέση με τη ωοθυλακιογένεση και το απόθεμα των ωοθηκών.

(A) Η έκφραση της AMH αυξάνεται από το δευτερεύον στάδιο και μετά μέχρι το στάδιο του μικρού άντρου ωοθυλακίου. Στα ωοθυλάκια προ ωορρηξίας, η AMH εκφράζεται μόνο σε αθροιστικά κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν το ωοκύτταρο (σκούρο ροζ στρώμα).

(B) Με την αύξηση της ηλικίας, το λειτουργικό απόθεμα των ωοθηκών μειώνεται ως αποτέλεσμα της εξάντλησης των αρχέγονων ωοθυλακίων. Αυτό οδηγεί σε μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων άντρου, μικρού μεγέθους, και κατά συνέπεια σε μείωση των επιπέδων AMH στον ορό, φτάνοντας σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στην εμμηνόπαυση (Moolhuijsen et al., 2020).

Δεδομένου ότι η AMH εκφράζεται από αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια πριν από την εξαρτώμενη από FSH επιλογή και έχει αποδειχθεί ότι είναι ανιχνεύσιμη στην κυκλοφορία, η AMH ορού προτιμήθηκε ως δείκτης για τη λειτουργία των ωοθηκών, ιδιαίτερα στην αξιολόγηση της ποσοτικής πτυχής του ωοθηκικού αποθέματος. Εξ ορισμού, το απόθεμα των ωοθηκών κρίνεται από την ποιότητα και την ποσότητα των αρχέγονων ωοθυλακίων, τα οποία μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων που συλλέγονται από τη δεξαμενή αρχέγονων ωοθυλακίων αντικατοπτρίζει τον αριθμό των δεύτερων. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει δείκτης στον ορό που να μπορεί να μετρήσει άμεσα τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων, ένας δείκτης που αντανακλά τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων είναι επί του παρόντος ο καλύτερος αντιπρόσωπος για την ποσοτική πτυχή του αποθεματικού των ωοθηκών. Οι αρχικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν πριν από σχεδόν 2 δεκαετίες, έδειξαν ότι τα επίπεδα AMH στον ορό συσχετίζονται όντως ισχυρά με τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και ότι και τα δύο μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Με βάση αυτές τις αρχικές μελέτες, η AMH ορού προτάθηκε προωθήθηκε γρήγορα για να λάβει τη θέση ενός έμμεσου δείκτη για το ωοθηκικό απόθεμα, παρά την περιορισμένη γνώση για τους παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση της AMH των ωοθηκών και την έλλειψη τυποποιημένων αναλύσεων για την AMH (Moolhuijsen et al., 2020).

Με δεδομένο ότι η AMH ορού είναι μόνο ένας έμμεσος δείκτης, αυτό έχει οδηγήσει σε σύγχυση ή ακόμα και παρερμηνεία του όρου ωοθηκική εφεδρεία ή απόθεμα. Για να γίνει σαφής διάκριση μεταξύ της δεξαμενής αρχέγονων ωοθυλακίων σε ηρεμία και της δεξαμενής

αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, έχει προταθεί ο όρος λειτουργικό απόθεμα ωοθηκών (FOR) (Gleicher et al., 2011).

Το FOR αποτελεί τη δεξαμενή ωοθυλακίων με διάμετρο 2 έως 5 mm, από τα οποία 1 ωοθυλάκιο προορίζεται για επιλογή από την FSH και για ωορρηξία (Gleicher et al., 2011). Αυτή η δεξαμενή αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων είναι γνωστή ως ωοθυλάκια που παράγουν AMH, και επομένως τα επίπεδα AMH στον ορό αντανακλούν άμεσα το FOR. Στην κλινική εφαρμογή της AMH ορού για την αξιολόγηση του αποθεματικού των ωοθηκών, είναι επομένως πιο ακριβές να χρησιμοποιείται ο όρος FOR. Η σημασία της διάκρισης μεταξύ ωοθηκικού αποθέματος και FOR στην ερμηνεία των επιπέδων AMH, απεικονίζεται από μελέτες σε ποντικούς και τις μελέτες που γίνονται σπάνια σε ανθρώπους, στις οποίες προσδιορίστηκε ο αριθμός των αρχέγονων ωοθυλακίων. Στους ποντικούς, τα επίπεδα AMH παρέμειναν σταθερά σε μικρότερες ηλικίες, παρά τη μείωση του αρχέγονου αριθμού ωοθυλακίων. Μόνο σε μεγαλύτερες ηλικίες τα επίπεδα AMH αντανακλούσαν τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων, ενώ σε όλες τις ηλικίες, τα επίπεδα AMH στον ορό συσχετίστηκαν με τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ανθρώπους, στις οποίες η πυκνότητα των αρχέγονων και πρωτογενών ωοθυλακίων προσδιορίστηκε άμεσα στις ωοθήκες που αφαιρέθηκαν λόγω καλοήθων γυναικολογικών ενδείξεων ή πριν από γοναδοτοξικές θεραπείες (Moolhuijsen et al., 2020). Σε νεότερες γυναίκες, τα επίπεδα AMH δεν συσχετίστηκαν με την πυκνότητα των αρχέγονων ωοθυλακίων, ενώ σε γυναίκες όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση (Liebenthron et al., 2019).

Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι σε όλες τις ηλικίες τα επίπεδα AMH στον ορό αντανακλούν το FOR, και μόνο σε μεγαλύτερες αναπαραγωγικές ηλικίες, τα επίπεδα AMH μπορεί να αντικατοπτρίζουν και το απόθεμα των ωοθηκών.

3.3 Επίπεδα AMH ορού στο γενικό πληθυσμό

Τα επίπεδα AMH στον ορό συσχετίζονται αρνητικά με την ηλικία στις ενήλικες γυναίκες. Ωστόσο, μελέτες που στόχευαν στην ανάπτυξη κανονιστικών δεδομένων για την AMH, έδειξαν επίσης ότι αυτή η συσχέτιση εξαρτάται από την ηλικιακή κατηγορία που αναλύθηκε. Από τη γέννηση και μετά, τα επίπεδα AMH αυξήθηκαν και έφτασαν σε μια οροφή σε ηλικία περίπου 25 ετών. Μέχρι την ηλικία των περίπου 16 ετών, τα επίπεδα AMH συσχετίζονταν σαφώς θετικά με την ηλικία. Αυτή η θετική συσχέτιση μπορεί να αντανακλά

το αυξημένο ποσοστό στρατολόγησης αρχέγονου ωοθυλακίου, που παρατηρείται από τη γέννηση έως την ηλικία περίπου των 14 ετών. Από την ηλικία των 25 ετών και μετά, τα επίπεδα AMH αρχίζουν να μειώνονται και φτάνουν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κατά την εμμηνόπαυση και μόνο από αυτή την ηλικία και μετά, μπορεί να παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων AMH και της ηλικίας. Αυτό το μοτίβο στις ηλικίες, εμφανίζει συνέπεια μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων. Άλλοι ερευνητές ισχυρίζονται ότι, σε οποιαδήποτε δεδομένη ηλικία, υπάρχει σημαντική διακύμανση στα επίπεδα AMH στον ορό. Έτσι, παρόμοια με ό,τι έχει παρατηρηθεί για τον AFC, υπάρχει μεγάλη διακύμανση μεταξύ ατόμων, για τα επίπεδα AMH. Η εθνικότητα μπορεί να συμβάλλει σ' αυτή τη διακύμανση και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία των τιμών AMH. Αν και τα κορυφαία επίπεδα AMH στην ηλικία των 25 ετών ήταν υψηλότερα στις γυναίκες από την Κίνα σε σύγκριση με αυτές από την Ευρώπη, η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση στις Κινέζες ήταν μεγαλύτερη, οδηγώντας σε 28% και 80% χαμηλότερα επίπεδα AMH σε ηλικία 30 και 45 ετών, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι Αφροαμερικανές φάνηκαν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα AMH στον ορό σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες, αλλά με πιο αργή πτώση, εξαρτώμενη από την ηλικία (Moolhuijsen et al., 2020).

Τα επίπεδα της AMH στον ορό μετρώνται γενικά κατά την πρόιμη ωοθυλακική φάση, παρόμοια με άλλους ορμονικούς δείκτες της λειτουργίας των ωοθηκών, όπως η FSH, η οιστραδιόλη και η ινχιμπίνη Β. Ωστόσο, έχει αμφισβητηθεί εάν οι διακυμάνσεις στα επίπεδα της AMH στον ορό θα μπορούσαν να εξηγηθούν από διαφορές κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου. Ενώ οι αρχικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα AMH είναι σχετικά σταθερά κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, πιο πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα AMH δείχνουν σημαντική διακύμανση εντός του κύκλου, έως και 20,7% (Melado et al., 2018).

Αν και ο μικρός αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν σ' αυτές τις μελέτες αποτελεί περιορισμό, δεν υπήρχε ένα σαφές μοτίβο κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, όπως ήταν εμφανές για την FSH ή την οιστραδιόλη. Σύμφωνα με μια μελέτη από τους Overbeek et al. (2012), σε γυναίκες που έχουν τακτικό κύκλο, η διακύμανση στα επίπεδα της AMH αντανακλά περισσότερο τη διακύμανση της AFC κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου. Σ' αυτή τη μελέτη, φάνηκε επίσης ότι οι γυναίκες με υψηλότερα βασικά επίπεδα AMH, κυρίως νεότερες γυναίκες, είχαν σχετικά υψηλότερη διακύμανση στα επίπεδα AMH κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου. Επιπλέον, μελέτες παρατήρησαν ότι η διακύκλωση της AMH μπορεί να κυμαίνεται από 28% έως 163%,

ανάλογα με τη δοκιμασία AMH που χρησιμοποιείται (Melado et al., 2018). Αυτή η παραλλαγή στο ίδιο άτομο υποδηλώνει ότι μια μεμονωμένη μέτρηση AMH μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή εκτίμηση του FOR, η οποία μπορεί να έχει κλινικές συνέπειες όταν η τιμή AMH χρησιμοποιείται σε ένα εξατομικευμένο πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών.

3.4 Μέτρηση AMH στην εξατομικευμένη διέγερση ωοθηκών

Η εξατομίκευση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών είναι ένας σημαντικός στόχος της σύγχρονης πρακτικής αντιμετώπισης της υπογονιμότητας. Η αξιολόγηση της AMH βοηθά στην επιλογή του βέλτιστου πρωτοκόλλου διέγερσης, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα εκδήλωσης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome) ή ακύρωσης του κύκλου λόγω έλλειψης απόκρισης, οδηγώντας πιο κοντά στην υλοποίηση της εξατομικευμένης θεραπείας της υπογονιμότητας. Βοηθά επίσης στην πρόβλεψη για ορισμένες γυναίκες, οι οποίες δε θα παρουσιάσουν την απόκριση που αναμένεται. Έτσι, οι αναλύσεις της AMH στον ορό, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη για το σκοπό αυτό (Shrikhande et al., 2020).

Ωστόσο, είναι επίσης σημαντικό να αναγνωριστούν οι περιορισμοί της μέτρησης της AMH, γιατί η πρόβλεψη μιας εγκυμοσύνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ART έχει πολλές διαγνωστικές αβεβαιότητες, καθώς η εξέταση αυτή δεν είναι ούτε ευαίσθητη, ούτε ειδική. Η πιθανή εξήγηση είναι ότι η AMH στον ορό είναι ένας ποσοτικός δείκτης ωοθυλακίων άντρου, μικρού μεγέθους, και δεν γίνεται να αλλάξει χρησιμότητα ως δείκτης ποιότητας των ωαρίων (Shrikhande et al., 2020).

Μπορεί λοιπόν οι γυναίκες να είναι υπογόνιμες ακόμη και με υψηλά επίπεδα AMH, ενώ περιγράφονται εγκυμοσύνες σε γυναίκες με σχεδόν μη ανιχνεύσιμη AMH (Tokura et al., 2013).

Το επίπεδο ενδοωοθυλακικής AMH μπορεί να παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την επιτυχή εγκυμοσύνη με εξωσωματική γονιμοποίηση, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να επικυρωθεί ως κλινικό εργαλείο (Shrikhande et al., 2020).

3.5 AMH για τη διατήρηση της γονιμότητας (FP) πριν από τη θεραπεία του καρκίνου

Η αντιμετώπιση του καρκίνου με χημειοθεραπεία και/ή ακτινοβολία είναι μια γνωστή αιτία πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας (POI, premature ovarian insufficiency) σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και προκαλούν στειρότητα. Καθώς τα γρήγορα βήματα στη θεραπεία του καρκίνου επιτρέπουν περισσότερο χρόνο επιβίωσης από ποτέ άλλοτε, μια συζήτηση σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας αποκτά μεγάλη σημασία γι' αυτές τις γυναίκες. Αρκετές μελέτες αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων AMH ορού πριν από τη θεραπεία, με το απόθεμα των ωθηκών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Έτσι, η μέτρηση της AMH μπορεί να δώσει πρακτικές γνώσεις σχετικά με την πιθανή διάρκεια της αναπαραγωγικής ικανότητας μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Shrikhande et al., 2020).

Επιπλέον, η μέτρηση της AMH πριν από τη θεραπεία μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην πρόβλεψη της αμηνόρροιας που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου, ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού [11]. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να βοηθήσουν τους γιατρούς να αντιληφθούν εξατομικευμένα τους κινδύνους για POI, να έχουν εκτενείς συζητήσεις με τις ασθενείς τους σχετικά με την υπολειπόμενη ωθηκική λειτουργία μετά τη θεραπεία και να επιτρέψουν στις ασθενείς να λάβουν μια απόφαση που θα προκύψει μετά από ολοκληρωμένη ενημέρωση, σχετικά με το εάν θα υποβληθούν σε θεραπείες διατήρησης της γονιμότητας ή όχι (Shrikhande et al., 2020).

Το ενδομητρίωμα και η χειρουργική του εκτομή είναι γνωστό ότι προκαλούν POR. Η μηχανική πίεση στον φλοιό των ωθηκών, τα εξασθενημένα αγγειακά δίκτυα και η μεταβολή του στρώματος του φλοιού είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που αποδίδονται στη βλάβη που προκαλείται στα ωθυλάκια των ωθηκών (Jirge, 2016).

Μια σημαντική προειδοποίηση είναι ότι, παρ' όλο που τα επίπεδα AMH βοηθούν στον προσδιορισμό της εφεδρείας των ωθηκών μετά τη θεραπεία, θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η ατομική ευαισθησία στη γοναδοτοξικότητα. Έχουν δειχθεί διαφορετικά πρότυπα ανάρρωσης των ωθηκών (με βάση προσδιορισμούς με υπερευαίσθητες εξετάσεις της AMH) σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία για καρκίνο του μαστού με το ίδιο πρωτόκολλο θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερωθούν ότι ούτε τα επίπεδα AMH πριν από τη θεραπεία, ούτε μετά από αυτή προβλέπουν επακόλουθη επιτυχή εγκυμοσύνη και ότι οι εγκυμοσύνες μπορεί να συμβούν ακόμη και με σημαντικά χαμηλό επίπεδο AMH στον ορό (Shrikhande et al., 2020).

Η τρέχουσα τεχνική, ως «χρυσό πρότυπο», για τη διατήρηση της γονιμότητας μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS, controlled ovarian stimulation) είναι η υαλοποίηση ωαρίων/εμβρύων. Σε υγιείς ασθενείς, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι χρειάζονται 8-20 ώριμα ωοκύτταρα μετά από COS για να επιτευχθεί μια λογική επιτυχία με γέννηση ζώντων, αλλά αυτός ο αριθμός θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία (Cobo et al., 2016).

Καθώς η AMH στον ορό αντιπροσωπεύει έναν καλό προγνωστικό παράγοντα απόκρισης στο COS ακόμη και σε ασθενείς με καρκίνο, συσχετίζεται με τον αριθμό των ωοκυττάρων που μπορούν να υαλοποιηθούν και μπορεί επίσης να βοηθήσει στον υπολογισμό της δόσης ανασυνδυασμένης FSH που περιέχεται στο πρωτόκολλο διέγερσης (Sermondade et al., 2019).

Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε η χρήση της AMH στον ορό για τον εντοπισμό γυναικών με μεγαλύτερη πιθανότητα να υποφέρουν από στειρότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου, με το σκεπτικό ότι η AMH είναι ένας πολύ ευαίσθητος προγνωστικός παράγοντας του αριθμού των αρχέγονων ωοθυλακίων σε νεαρές γυναίκες με υγιείς ωοθήκες (Sonigo et al., 2019).

Οι βελτιωμένες μέθοδοι διαχείρισης σε διάφορες κακοήθειες έχουν οδηγήσει σε αυξημένη επιβίωση των προσβεβλημένων παιδιών και νεαρών ενηλίκων. Τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν δυσμενώς το απόθεμα των ωοθηκών (Bala et al., 2016). Η παχυσαρκία και το χρόνιο κάπνισμα είναι άλλοι παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με το POR (Jirge, 2016).

Η έγκαιρη αναγνώριση αυτών των γυναικών θα βοηθήσει επίσης τους γιατρούς να κάνουν την αντίστοιχη έγκαιρη παραπομπή σε ειδικούς στην αναπαραγωγή ενδοκρινολόγους, έτσι ώστε οι ασθενείς να μπορούν να έχουν μια ανοιχτή συζήτηση σχετικά με τις διαθέσιμες επιλογές για τη διατήρηση της γονιμότητάς τους και να θέτουν ρεαλιστικές προσδοκίες σχετικά με τη μελλοντική γονιμότητα, η οποία με τη σειρά της θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους μετά από μια αντιμετώπιση ανάλογη με την έκταση του προβλήματος (Shrikhande et al., 2020).

3.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την AMH ορού

Για τη σωστή ερμηνεία των επιπέδων AMH στον ορό, η γνώση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα AMH είναι ζωτικής σημασίας. Σημαντικός αριθμός γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία χρησιμοποιεί έναν τύπο ορμονικού αντισυλληπτικού (hormonal contraceptive, HC), ωστόσο οι αναφερόμενες επιδράσεις της χρήσης HC στα επίπεδα AMH ορού είναι αντικρουόμενες. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα AMH ορού σε γυναίκες με φυσιολογική ωορρηξία μειώθηκαν, όταν χρησιμοποιήθηκε HC για τουλάχιστον ένα χρόνο και αυτό το αποτέλεσμα ήταν στην πλειονότητα των μελετών αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της χρήσης HC. Ωστόσο, η έκταση της μείωσης κυμαινόταν από 14% έως 55%, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί από διαφορές στον τύπο χρήσης HC, στη διάρκεια χρήσης, στο χρόνο μέτρησης της AMH κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου και στις δοκιμασίες AMH που χρησιμοποιήθηκαν. Άλλοι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα AMH στον ορό ήταν 30% έως 40% χαμηλότερα στις γυναίκες που χρησιμοποιούσαν από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό ή το χάπι μόνο με προγεστερόνη, ενώ στις γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ενδομήτρια συσκευή, παρατηρήθηκε μείωση κατά 17% μόνο. Επιπλέον, και οι δύο μελέτες ανέφεραν μείωση του AFC, υποδηλώνοντας έντονα ότι η αλλαγή στα επίπεδα AMH ορού που προκαλείται από τη χρήση HC προκύπτει από μια αλλαγή στη δυναμική των ωοθυλακίων, παρά από μια άμεση επίδραση στη ρύθμιση του γονιδίου για την AMH. Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί η άμεση επίδραση μιας αλλοίωσης από γοναδοτροπίνη και το περιβάλλον των στεροειδών του φύλου στην έκφραση της AMH (Moolhuijsen et al., 2020).

Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει ότι τα επίπεδα της AMH επηρεάζονται αρνητικά από το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Σε μετα-ανάλυση 26 μελετών, οι ασθενείς υποδιαιρέθηκαν σε μια γόνιμη ομάδα χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), μια υπογόνιμη ομάδα χωρίς PCOS και μια ομάδα με PCOS. Οι συγγραφείς βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της AMH σε όλες τις ομάδες, στον συνολικό πληθυσμό. Ωστόσο, ο ΔΜΣ δεν συσχετίστηκε με το AFC, υποδηλώνοντας ότι ο ΔΜΣ μπορεί να επηρεάσει άμεσα τα επίπεδα AMH και όχι το FOR. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει ακόμη εντοπιστεί, θεωρείται ότι παίζει ρόλο η λεπτίνη. Οι Merhi et al. (2013) έδειξαν σε καλλιεργημένα κοκκιώδη κύτταρα ανθρώπου, που απομονώθηκαν τόσο από μικρά ωοθυλάκια (SFs, <14 mm) όσο και από μεγάλα ωοθυλάκια (LFs, ≥14 mm), ότι η θεραπεία με ανασυνδυασμένη λεπτίνη κατέστειλε σημαντικά τα επίπεδα AMH και επίπεδα AMH υποδοχέα II

αγγελιαφόρου ριβονουκλεϊνικού οξέος (mRNA). Η θεραπεία με αναστολέα JAK2/STAT3 απέτρεψε την προκαλούμενη από τη λεπτίνη μείωση της έκφρασης του mRNA της AMH, υποδηλώνοντας άμεση συμμετοχή της οδού σηματοδότησης της λεπτίνης. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι η αναστολή της σηματοδότησης της λεπτίνης μέσω της επιμόλυνσης καλλιεργημένων κοκκιωδών κυττάρων ανθρώπου με μικρό παρεμβαλλόμενο RNA λεπτίνης (leptin small interfering RNA, siLeptin) μείωσε σημαντικά την έκκριση AMH. Είναι εύλογο ότι η λεπτίνη έχει διαφορετικές επιδράσεις στην έκφραση και την έκκριση της AMH. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί (Moolhuijsen et al., 2020).

4. Ψυχολογικοί προγνωστικοί παράγοντες

Οι Purewal et al. (2017) αναφέρουν στη μετα-ανάλυσή τους ότι η κατάθλιψη, το άγχος λόγω κατάστασης και χαρακτηριστικών της προσωπικότητας έχουν μικρή, σημαντική και αρνητική επίδραση στα αποτελέσματα της ART, τα οποία γενικά ήταν ισχυρά, αλλά με διαφορές στη μεθοδολογία μεταξύ ερευνών. Οι Boivin et al. (2011) και Matthiesen et al. (2011), ανέφεραν μικρή επίδραση των ψυχολογικών μεταβλητών στα αποτελέσματα της ART. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν κάποια υποστήριξη στις ασθενείς και τους κλινικούς ιατρούς, από τη διαπίστωση ότι το αρχικό άγχος και η κατάθλιψη θα έχουν μικρό μόνο αντίκτυπο στα αποτελέσματα της ART. Ωστόσο, για ορισμένες ασθενείς αυτή η μικρή επίδραση θα μπορούσε να οδηγήσει σε αρνητικά αποτελέσματα. Τα αποτελέσματά των Purewal et al. (2017) υποδεικνύουν ότι οι κλινικές θα μπορούσαν να παρέχουν ψυχολογική υποστήριξη για να ελαχιστοποιήσουν οποιαδήποτε ψυχολογική δυσφορία για να βοηθήσουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της ART.

Ωστόσο, η ερευνητική βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις της κατάθλιψης και του άγχους στα αποτελέσματα της ART είναι εστιασμένη σε ένα περιορισμένο εύρος. Δηλαδή, οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση των Purewal et al. (2017) συχνά μέτρησαν μόνο εάν η κατάθλιψη και το άγχος προβλέπουν τα αποτελέσματα της ART και δεν αναγνώρισαν άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σχέση μεταξύ ψυχολογικών μεταβλητών και εκβάσεων της ART. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με κατάθλιψη είναι πιο πιθανό να καπνίζουν ή να μη κάνουν σωστή διατροφή, αλλά η σχέση μεταξύ αυτών των θεμάτων είναι πολύπλοκη. Το κάπνισμα έχει διαπιστωθεί σταθερά ότι είναι επιζήμιο για τα αποτελέσματα της ART και η επίδραση της παχυσαρκίας στην έκβαση της ART δεν αναφέρεται με συνέπεια. Ορισμένες ανασκοπήσεις αναφέρουν ότι έχει αρνητικό αντίκτυπο και άλλες ανασκοπήσεις βρίσκουν μια μικρή μόνο επίδραση της παχυσαρκίας ή ανεπαρκή στοιχεία για την υποστήριξη ενός αποτελέσματος. Δεν έχει εξεταστεί σε ανασκοπήσεις εάν οι ψυχολογικές μεταβλητές μετριάζονται από παράγοντες που προκαλούνται από τον τρόπο ζωής και το ΔΜΣ, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ART. Η σχέση μεταξύ ψυχολογικών μεταβλητών και παραγόντων του τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ και η παχυσαρκία είναι αλληλένδετη. Η κατάθλιψη και το άγχος συχνά συνυπάρχουν με την παχυσαρκία και την υπερφαγία και η κατάθλιψη και το άγχος είναι γνωστό ότι συνυπάρχουν με την κατανάλωση αλκοόλ και το

κάπνισμα. Οι Purewal et al. (2017) επιβεβαιώνουν ότι υπάρχει σημαντική ανεξάρτητη επίδραση για το ΔΜΣ και τα αποτελέσματα του καπνίσματος και της ART. Ωστόσο, σε αντίθεση με τον ΔΜΣ και τις ανασκοπήσεις σχετικά με το κάπνισμα, ο αριθμός των μελετών και τα μεγέθη δειγμάτων που περιλαμβάνονται στις μετα-αναλύσεις για την ART στο πεδίο της ψυχολογίας, είναι πολύ μικρότερα. Οι κλινικές συνέπειες είναι ότι ορισμένες ασθενείς που παρουσιάζουν κατάθλιψη ή άγχος, μπορεί να χρειαστούν ψυχολογική υποστήριξη πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία, για να βοηθήσει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της ART.

Υπάρχει ένα κενό στη βιβλιογραφία που εξετάζει την επίδραση των ψυχολογικών μεταβλητών στα αποτελέσματα των τοκετών ζώντων απογόνων. Θα πρέπει να διεξαχθεί νέα έρευνα με μεγάλα, αντιπροσωπευτικά δείγματα με αντικείμενο τη σχέση μεταξύ ψυχολογικών μεταβλητών και τρόπου ζωής, για να γίνουν κατανοητοί οι ψυχολογικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν τη στειρότητα και για να ληφθούν δεδομένα με κλινική σημασία, για το εύρος της επίδρασης (Purewal et al., 2017).

4.1 Παράγοντες που οφείλονται στον τρόπο ζωής

Υπολογίζεται ότι ένα στα έξι ζευγάρια θα παρουσιάσει υπογονιμότητα, η οποία ορίζεται ως η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από κανονική σεξουαλική δραστηριότητα για 1 χρόνο, και όλο και περισσότερο τα ζευγάρια αναζητούν υποστήριξη με τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Τα ποσοστά επιτυχίας ενός μόνο κύκλου ART ποικίλλουν διεθνώς. Κλινικές των ΗΠΑ και της Βρετανίας αναφέρουν μερικά από τα υψηλότερα ποσοστά μεταξύ 2012-2013 (29% και 26% αντίστοιχα), και στην Ιαπωνία αναφέρουν τα χαμηλότερα (5%). Οι γυναίκες που κάνουν ART συχνά αναφέρουν «ανθυγιεινούς τρόπους ζωής». Για παράδειγμα, οι Domar et al. (2012) διαπίστωσαν ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση, λίγο λιγότερο από το 50% των γυναικών κατανάλωναν αλκοόλ και το 2% ανέφερε ότι κάπνιζε.

Ενώ, μια μελέτη των Gormack et al. (2015) βρήκε επίσης υψηλά ποσοστά κατανάλωσης αλκοόλ (50,8%) και λιγότερες από τις μισές γυναίκες που κατανάλωναν αλκοόλ τακτικά, μείωσαν την πρόσληψη, αλλά το 60% δεν μείωσε την κατανάλωση καφεϊνούχων ποτών. Επιπλέον, η πλειοψηφία δεν κατάφερε να αλλάξει το ΔΜΣ (83,6%) πριν από τη θεραπεία γονιμότητας.

Η έρευνα σχετικά με την επίδραση των μεταβλητών του τρόπου ζωής όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ στα αποτελέσματα των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), εμφανίζει συχνά ασυνέπεια. Οι αφηγηματικές ανασκοπήσεις έχουν αναφέρει αρνητικό αντίκτυπο της μητρικής παχυσαρκίας στα αποτελέσματα της ART και θετικές επιδράσεις της απώλειας βάρους στη βελτίωση των ποσοστών εγκυμοσύνης με ART, και έχουν υποστηριχθεί με τη σειρά τους από άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις/μετααναλυτικά στοιχεία. Άλλες μετα-αναλυτικές ανασκοπήσεις ανέφεραν μικρές επιδράσεις του ΔΜΣ στην έκβαση της ART ή στοιχεία που είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη σχέση μεταξύ υψηλού ΔΜΣ και χαμηλότερων ποσοστών γεννήσεων, και καμία συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και πιθανότητας για εγκυμοσύνη μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, με χρήση ωοκυττάρων δότη (Purewal et al., 2019).

Σε αντίθεση με την παχυσαρκία, το κάπνισμα έχει βρεθεί με πολύ μεγαλύτερη σταθερότητα ότι είναι επιζήμιο για την αναπαραγωγική υγεία και τα αποτελέσματα της γονιμότητας. Ωστόσο, η σύνθεση αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τις επιπτώσεις του καπνίσματος δεν είναι βέβαιο ότι έχει νόημα, γιατί υπάρχουν και εμπειρικά αποδεικτικά στοιχεία που δεν δείχνουν επίδραση του καπνίσματος από τη μητέρα και τον πατέρα στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι επιδράσεις της αλκοόλης στη γονιμότητα και τη θεραπεία γονιμότητας είναι ασαφείς, αν και έχουν δειχθεί μειωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης για ζευγάρια που κατανάλωναν αλκοόλ πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.

Είναι πιθανό ότι ένας από τους λόγους για αυτές τις ασυνέπειες που αναφέρονται σε συστηματικές ανασκοπήσεις και στη μετα-ανάλυση δεδομένων που μπορεί να ακολουθήσει, σχετικά με τον τρόπο ζωής, οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες έρευνες εξετάζουν μόνο εάν οι παράγοντες ΔΜΣ και τρόπου ζωής (περιλαμβάνεται το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ) προβλέπουν άμεσα τα αποτελέσματα της ART, χωρίς να διερευνηθεί επαρκώς το εάν δρουν και ως παράγοντες μετριασμού, ο ένας για τον άλλον, στα αποτελέσματα της ART. Αυτό είναι σημαντικό επειδή αυτές οι συμπεριφορές του ΔΜΣ και του τρόπου ζωής είναι συχνά συννοσηρές, αν και η σχέση είναι πολύπλοκη. Για παράδειγμα, σε μελέτη 499.504 ενηλίκων (31 έως 69 ετών) διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές ήταν λιγότερο πιθανό από ποτέ άλλοτε να είναι και παχύσαρκοι, αλλά οι πρώην καπνιστές ήταν πιο πιθανό να είναι παχύσαρκοι σε σύγκριση με τους σημερινούς καπνιστές. Επιπλέον, ο κίνδυνος παχυσαρκίας αυξανόταν με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν και μειώθηκε από τη

διακοπή της καπνιστικής συνήθειας. Ωστόσο, υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης ποσότητας αλκοόλ που καταναλώθηκε και του αυξημένου κινδύνου παχυσαρκίας (Purewal et al., 2019).

Ένα σοβαρό μειονέκτημα είναι η έλλειψη έρευνας για τις επιπτώσεις του αλκοόλ στα αποτελέσματα της ART, ενώ οι επιβλαβείς επιπτώσεις της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ στην εγκυμοσύνη είναι γνωστές και η κατανάλωση αλκοόλ είναι συχνή και αυξάνεται στις περισσότερες χώρες. Για παράδειγμα, στη Βρετανία υπολογίζεται ότι το 68% των ανδρών και το 54% των γυναικών καταναλώνουν αλκοόλ. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (The National Institute for Health and Clinical Excellence) συμβουλεύει τις γυναίκες που είναι έγκυες ή προσπαθούν να συλλάβουν, να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ. Η διερεύνηση της επίδρασης που έχει το αλκοόλ στα αποτελέσματα της ART πρέπει να διερευνηθεί άμεσα, ιδίως γιατί αυτές οι πληροφορίες είναι σημαντικές για τις ασθενείς και τους κλινικούς γιατρούς (Purewal et al., 2019).

Οι μελέτες που έχουν κάνει μετρήσεις για το αλκοόλ και το κάπνισμα βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό στην αποκάλυψη στοιχείων από τις ίδιες τις ασθενείς, αν και ορισμένες από τις μελέτες έκαναν χρήση ανεξάρτητων εξετάσεων παραμέτρων της φυσιολογίας, για να βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της κατάστασης της καπνιστικής συνήθειας, με βάση τις συγκεντρώσεις κοτινίνης ή θειοκυανικού (rhodanide). Αν και οι ασθενείς που κάνουν ART δέχονται συχνά συμβουλές να σταματήσουν το κάπνισμα, η εξάρτηση από την αυτοαναφερόμενη κατάσταση της καπνιστικής συνήθειας υποτιμήθηκε κατά 25% σε μια μελέτη γυναικών που κυοφορούσαν. Είναι επομένως πιθανόν ότι τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των ομαδοποιημένων μεγεθών επιδράσεων υποτιμούν τις επιπτώσεις του καπνίσματος και πιθανώς της κατανάλωσης αλκοόλ, στα αποτελέσματα της ART (Purewal et al., 2019).

Τέλος, υπήρχαν ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία για την τάση για μικρές μελέτες με υψηλή διακύμανση, να δημοσιεύονται συχνότερα όταν έδειχναν επίδραση στον ΔΜΣ ή στο κάπνισμα, υποδηλώνοντας ότι το «πρόβλημα του συρταριού αρχείων» ‘file drawer problem’ μπορεί να μεροληπτεί τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία για αυτά τα θέματα. Οι αναλύσεις της μελέτης των Purewal et al. (2019) βασίστηκαν επίσης σε δημοσιευμένους μέσους όρους των χαρακτηριστικών των ασθενών, όπως η ηλικία ή ο αριθμός των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να είναι διαφορετικά (και λιγότερο αξιόπιστα) από τα δεδομένα μεμονωμένων ασθενών, λόγω της

πιθανότητας παραπλανητικών συμπερασμάτων και μεροληψίας όταν αυτά συγκεντρώνονταν. Υπάρχουν επίσης προβλήματα με τη συνέπεια μεταξύ του ορισμού και της ταξινόμησης των μεταβλητών κάθε μελέτης. Για παράδειγμα, πολλές μελέτες ΔΜΣ δεν είχαν τιμές αποκοπής ή διέφεραν και δεν ακολουθούσαν τις συστάσεις του ΠΟΥ για ταξινομήσεις, πράγμα που δημιουργεί δυσκολίες στο συνδυασμό των αποτελεσμάτων και στη σύγκριση των ομάδων ΔΜΣ. Κατά συνέπεια, ορισμένες μελέτες εξαιρούνται από την ποσοτική σύνθεση και η μετα-ανάλυση χάνει σε ακρίβεια, επειδή συνδυάστηκαν ορισμένες μελέτες μόνον, για να αξιοποιηθούν πλήρως όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από αυτές. Ωστόσο, παρά αυτές τις μεθοδολογικές ελλείψεις ως προς τα δεδομένα, μπορεί να υπάρχει περιορισμένη στατιστική ετερογένεια, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα αποτελέσματα της μελέτης των ΔΜΣ είναι έγκυρα και συνεπή με προηγούμενες μετα-αναλύσεις (Purawal et al., 2019).

5. Διάγνωση

Ο εντοπισμός του POR, είτε σχετίζεται με την ηλικία είτε με οποιονδήποτε άλλο παράγοντα, είναι σημαντικός, καθώς οι γυναίκες αυτές έχουν χαμηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης και υψηλότερο απώλειάς της, σε σύγκριση με μάρτυρες αντιστοιχισμένες για την ηλικία, με φυσιολογικό απόθεμα ωοθηκών. Η συντόμευση των εμμηνορροϊκών κύκλων λόγω της πρόωμης ανάπτυξης των ωοθυλακίων και της ωορρηξίας, είναι ένας δείκτης POR. Ωστόσο, αυτό το μεταβλητό σύμπτωμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες δοκιμασίες για την αξιολόγηση της ωοθηκικής εφεδρείας (ORTs, ovarian reserve tests) και την πρόβλεψη της απόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών. Η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με τη μείωση της απόδοσης των ωαρίων στην εξωσωματική γονιμοποίηση και τη μείωση του ποσοστού εγκυμοσύνης και γεννήσεων ζώντων απογόνων (Galey-Fontaine et al., 2005).

Ωστόσο, το POR μπορεί να εμφανιστεί σε νεαρές γυναίκες. Έτσι λοιπόν, χρειάζονται άλλοι δείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας για τον εντοπισμό αυτού του προβλήματος, για γυναίκες για τις οποίες διαφορετικά θα καταγραφόταν ότι έχουν ανεξήγητη υπογονιμότητα. Η αυξημένη τιμή βάσης της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH, follicle-stimulating hormone) είναι ένα από τα πρώτα ORT που βρέθηκε ότι σχετίζονται με πτωχή απόκριση. Ωστόσο, μια φυσιολογική FSH δεν αποκλείει την πτωχή απόκριση και η αύξηση της τιμής συμβαίνει σχετικά αργά κατά τη διάρκεια της μείωσης των αποθεμάτων των ωοθηκών. Γι' αυτό, η βασική τιμή FSH δεν είναι η ιδανική για την εξέταση εντοπισμού ασθενών με πτωχή ή χαμηλή απόκριση (Galey-Fontaine et al., 2005). Ο AFC και η AMH είναι οι πιο ευαίσθητοι δείκτες του ωοθηκικού αποθέματος που έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα και είναι ιδανικοί για τον σχεδιασμό εξατομικευμένων πρωτοκόλλων διέγερσης των ωοθηκών. Αυτοί οι ευαίσθητοι δείκτες επιτρέπουν την πρόβλεψη ολόκληρου του φάσματος της απόκρισης των ωοθηκών με αξιοπιστία και ακρίβεια και οι κλινικοί γιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν έναν από τους δύο δείκτες, καθώς μπορεί να θεωρηθεί ότι εναλλάσσονται (Jirge, 2016).

Παράλληλα, δεν υπάρχει «ομοιόμορφα αποδεκτός ορισμός του DOR», όπως δηλώθηκε από την Επιτροπή Πρακτικής της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) το 2012 (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020).

Στην κλινική πρακτική ωστόσο, το DOR διαγιγνώσκεται με τεστ που δείχνει μη φυσιολογικές εφεδρείες των ωοθηκικών, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους που αναφέρθηκαν ήδη (όπως αυξημένα αλλά όχι εμμηνοπαυσιακά επίπεδα βασικής τιμής FSH, χαμηλά επίπεδα AMH, χαμηλό AFC, ή, σπανιότερα, μια αποτυχία στη δοκιμασία CCCT) σε γυναίκες που εξακολουθούν να έχουν κανονική περίοδο [11-13] (Pastore et al., 2018).

Η πλειονότητα των προσπαθειών για τον ορισμό του POR έχουν λάβει υπόψη ορισμένες παραμέτρους που σημειώνονται κατά τη διέγερση των ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση: είτε χαμηλή μέγιστη συγκέντρωση οιστραδιόλης μετά από συμβατική διέγερση ωοθηκών (300-500 pg/ml), είτε χαμηλό αριθμό ωοθυλακίων (πέντε ωοθυλάκια) ή/και ωάρια (πέντε ωάρια). Ορισμένοι ορισμοί λαμβάνουν υπόψη για τη διάγνωση του POR, την ηλικία >40 ετών, μια μη φυσιολογική τιμή της ORT ή μια προηγούμενη πτωχή απόκριση. Ουσιαστικά, είναι μια αναδρομική διάγνωση μετά από τουλάχιστον έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) με συμβατική διέγερση (Jirge, 2016). Μια ανασκόπηση το 1999 είχε ήδη τεκμηριώσει 35 ορισμούς του POR (Surrey et al., 2000).

Αναγνωρίζεται ότι η διάγνωση του DOR απαιτεί την ικανότητα κρίσης σε κλινικό επίπεδο (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020), όπως ισχύει σε όλη τη δυτική ιατρική για πολλές διαγνώσεις. Δεν υπάρχει ιδανικό τεστ για την αξιολόγηση της εφεδρείας των ωοθηκών και δεν είναι ασυνήθιστο να υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των τεστ ωοθηκικής εφεδρείας. Γι' αυτό οι ειδικοί στρέφονται σε μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών για την αξιολόγηση του αποθέματος των ωοθηκών. Μια έρευνα σε 796 κέντρα γονιμότητας παγκοσμίως έδειξε ότι το 51% θεώρησε ότι η AMH ήταν η καλύτερη εξέταση για τη μέτρηση του αποθέματος των ωοθηκών, ενώ το 40% ανέφερε ότι η AFC ήταν η καλύτερη εξέταση και μόνο το 6% επέλεξε τη βασική FSH. Ωστόσο, όταν ρωτήθηκε ποιο τεστ ή ποιος παράγοντας προέβλεψε καλύτερα την εγκυμοσύνη, η πλειονότητα των κέντρων, το 80%, επέλεξε την ηλικία και ένα μικρό ποσοστό επέλεξε την AMH (4%) ή την AFC (3%) (Tobler et al., 2015).

Υπάρχει ανάγκη να έχουν υπόψη τους οι πάροχοι ότι, όταν ζητούν τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου ωοθηκών, η προγνωστική αξία αυτών των τεστ μπορεί να είναι χαμηλή σε έναν πληθυσμό νεότερης ηλικίας, στον οποίο ο κίνδυνος είναι χαμηλός. Μια πρόκληση που υπάρχει συνήθως σε κλινικό επίπεδο είναι η παροχή συμβουλών σε ασθενείς που μπορεί να έχουν λάβει αντικρουόμενα αποτελέσματα από δοκιμασίες αποθέματος

ωοθηκών. Άμεσα σχετικό με τις διαγνώσεις DOR είναι ότι το 20% των δειγμάτων από ένα μεγάλο εθνικό κέντρο δοκιμών είχαν ασυμβίβαστα αποτελέσματα FSH και AMH (Pastore et al., 2018). Συγκεκριμένα, τιμές AMH που προκαλούν ανησυχία σε συνδυασμό με τιμές FSH οι οποίες αντίθετα καθησυχάζουν, έχουν καταγραφεί κατά τρόπο εξαρτώμενο από την ηλικία, επηρεάζοντας 1 στις 11 γυναίκες κάτω των 35 ετών, έως 1 στις 3 γυναίκες άνω των 40 ετών (Leader et al., 2012).

Επειδή ένα τόσο υψηλό ποσοστό γυναικών μπορεί να έχει ασύμφωνο τεστ εφεδρείας ωοθηκών, είναι σημαντικό για τους κλινικούς γιατρούς να μην βασίζονται σε μία μόνο μέθοδο εξέτασης της εφεδρείας. Όσον αφορά τις δοκιμασίες, φαίνεται ότι τα μειωμένα επίπεδα AMH θα παρουσιαστούν νωρίτερα από την αύξηση της FSH. Επομένως, εάν τα βασικά επίπεδα FSH και οιστραδιόλης χρησιμοποιήθηκαν, μόνον αυτά, για τη δοκιμασία εφεδρείας ωοθηκών και αυτά τα επίπεδα είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να δοθεί ψευδής διαβεβαίωση σε μια γυναίκα, χωρίς να είναι γνωστά και τα αποτελέσματα για την AMH. Πολύ λίγες μελέτες μέχρι στιγμής έχουν αξιολογήσει ασύμφωνα επίπεδα FSH και AMH, αλλά τα δεδομένα δείχνουν ότι οι δύο τιμές μαζί είναι πιο χρήσιμες από μία μόνο, όσον αφορά την παροχή συμβουλών σε ασθενείς (Pastore et al., 2018).

Είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ωοθηκικών εφεδρειών όπως η AMH και η AFC είναι προγνωστικά της απόκρισης στα σχήματα διέγερσης των ωοθηκών, αλλά γενικά δεν είναι καλοί προγνωστικοί παράγοντες της εγκυμοσύνης. Επομένως, διαδραματίζουν ρόλο στη συμβουλευτική των ασθενών και στην επιλογή δόσεων φαρμάκων σε κύκλους τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της αδυναμίας σύλληψης, ειδικά σε νεότερες ασθενείς. Η έρευνα έχει δείξει ότι η ποιότητα των ωαρίων/εμβρύων σε νεότερες (γενικά <35 ετών) γυναίκες με DOR δεν επηρεάζεται, παρ' όλο που η ποσότητα των ωαρίων είναι μειωμένη. Αυτό σημαίνει ότι οι νεότερες γυναίκες με DOR έχουν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες εγκυμοσύνης με τα δικά τους ωάρια εάν επιδιώξουν σύλληψη σε μικρότερη ηλικία, παρά αργότερα (Pastore et al., 2018).

Για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί που επιβάλλονται από την έλλειψη ενιαίου ορισμού, για τη διεξαγωγή οποιασδήποτε έρευνας και την εφαρμογή παρεμβάσεων με ουσιαστικό αποτέλεσμα, διατυπώθηκαν τα κριτήρια της Μπολόνια, μετά τη συνεδρίαση της «ομάδας εργασίας ESHRE για τον ορισμό του POR» που πραγματοποιήθηκε το 2011, προκειμένου να επιτευχθεί συναίνεση (Ferraretti et al., 2011).

Για τη διάγνωση του POR, τα κριτήρια της Μπολόνια συνιστούν την παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τρία χαρακτηριστικά:

1. Προχωρημένη ηλικία της μητέρας (>40 ετών) ή οποιοσδήποτε άλλος παράγοντας κινδύνου για POR
2. Παλαιότερο POR (<τρία ωκύτταρα με συμβατικό πρωτόκολλο διέγερσης)
3. Μια μη φυσιολογική ORT (δηλαδή AFC, 5-7 ωοθυλάκια ή AMH, 0,5-1,1 ng/ml) (Jirge, 2016).

Δύο επεισόδια POR μετά από μέγιστη διέγερση είναι επαρκή για να ορίσουν ότι μια ασθενής έχει πτωχή απόκριση, ενώ δεν σημειώνεται προχωρημένη ηλικία της μητέρας ή μη φυσιολογική ORT. Εξ ορισμού, ο όρος "POR" αναφέρεται στην ανταπόκριση των ωοθηκών, επομένως σε μια αναδρομική διάγνωση, μετά από έναν κύκλο που έχει υποστεί διέγερση (Jirge, 2016). Ωστόσο, γυναίκες άνω των 40 ετών με μη φυσιολογική ORT μπορεί να ταξινομηθούν ως ομάδα για την οποία είναι «αναμενόμενο ότι έχουν πτωχή ή χαμηλή απόκριση», καθώς τόσο η προχωρημένη ηλικία, όσο και η μη ομαλή ORT μπορεί να υποδηλώνουν μειωμένο απόθεμα ωοθηκών και να λειτουργούν ως υποκατάστατο του κύκλου διέγερσης των ωοθηκών (Ferraretti et al., 2011).

Τα κριτήρια της Μπολόνια έχουν επικριθεί, κυρίως λόγω της ποικιλομορφίας των παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνονται, όπως πυελική λοίμωξη, ενδομητρίωμα, χειρουργική επέμβαση ωοθηκών και εκτεταμένες περιωθητικές συμφύσεις, καθώς ο αντίκτυπος καθενός από αυτούς τους παράγοντες στο απόθεμα των ωοθηκών κυμαίνεται κατά πολύ. Ωστόσο, η συναίνεση της ESHRE αναγνωρίζεται ως το πιο σημαντικό βήμα προς έναν ομοιόμορφο ορισμό του POR και ότι αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε μελλοντική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή που περιλαμβάνει στρατηγικές παρέμβασης για POR (Venetis, 2014).

6. Διαχείριση

Η πτωχή απόκριση στην ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (controlled ovarian hyperstimulation, COH) παραμένει μία από τις κύριες προκλήσεις των θεραπειών της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Παρά τις εντυπωσιακές εξελίξεις στον τομέα, πολλές γυναίκες εμφανίζουν ανεπαρκή απόκριση στις γοναδοτροπίνες, που αναφέρονται ως «πτωχή ή χαμηλή απόκριση» και έχουν υψηλότερες πιθανότητες ακύρωσης κύκλου, λιγότερα ωοκύτταρα κατά την ανάκτηση, χαμηλότερη ποιότητα ωαρίων και μειωμένο αριθμό εμβρύων για μεταφορά. Συλλογικά, αυτό οδηγεί σε διαδοχική αποτυχία των κύκλων ART και είναι απογοητευτικό τόσο για τις ασθενείς, όσο και για τους φροντιστές τους. Η ακριβής επίπτωση της πάθησης είναι δύσκολο να καθοριστεί λόγω των μεταβλητών ορισμών στη βιβλιογραφία. Οι εκτιμήσεις κυμαίνονται από 5,6 έως 35,1% των κύκλων ART. Πολλαπλές παρεμβάσεις έχουν προταθεί για τη βελτίωση των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων σε γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απόκριση (POR), αλλά οι τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης και οι μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών αποκαλύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Υπάρχει έλλειψη βασισμένων σε αποδεικτικά στοιχεία θεραπευτικών στρατηγικών για τη βελτίωση της απόκρισης των ωοθηκών και των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων σε γυναίκες με POR και οι θεράποντες κλινικοί ιατροί συχνά προσφέρουν εμπειρικές θεραπείες με λίγα κλινικά στοιχεία για να υποστηρίξουν τη χρήση τους (Patrizio et al., 2015).

Επιπλέον, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι τα διαθέσιμα τεστ αποθεματικών ωοθηκών δεν είναι αξιόπιστα για την πρόβλεψη της εγκυμοσύνης μετά την υποβοηθούμενη σύλληψη. Δεν υπάρχουν τεστ που να είναι αποδεκτό από όλους ότι προβλέπουν την απόκριση στη θεραπεία, πράγμα πολύ σημαντικό για την παροχή συμβουλών στα ζευγάρια σχετικά με τις θεραπευτικές οδούς και για τον καθορισμό των προσδοκιών των ασθενών (Xu et al., 2018).

Η πρωταρχική ανησυχία ότι οι γυναίκες με POR έχουν περιορισμένη αναπαραγωγική διάρκεια ζωής για να συλλάβουν με τα δικά τους ωάρια, διέπει όλες τις πτυχές της διαχείρισης. Η συντριπτική πλειονότητα των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων σε γυναίκες με POR είναι στο πλαίσιο της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) και δείχνει χαμηλότερο

ποσοστό εγκυμοσύνης και γεννήσεων ζώντων απογόνων, ανεξαρτήτα από την ηλικία της μητέρας (Polyzos et al., 2014).

Η βάση όλων των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με χαμηλή απόκριση συνίσταται σε αποφυγή βαθιάς και παρατεταμένης καταστολής της υπόφυσης, πρόληψη της πρόωρης αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS, controlled ovarian stimulation) για τη μεγιστοποίηση της απόδοσης των ωαρίων και τη δημιουργία εμβρύων με καλή δυνατότητα εμφύτευσης. Ένα εμπόδιο για τη σύγκριση των στρατηγικών θεραπείας το οποίο απαντάται συχνά, ήταν τα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν από τους ερευνητές για τον ορισμό του POR. Τα κριτήρια της Μπολόνια προσφέρουν ένα σημαντικό βήμα προς τη σωστή κατεύθυνση, για τον εντοπισμό ομοιογενών ομάδων, για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπειών (Jirge, 2016).

Η θεραπεία της υπογονιμότητας θα πρέπει να στοχεύει με ακρίβεια τη διαγνωσμένη αιτία της υπογονιμότητας, εφαρμόζοντας μεθόδους που εγγυώνται τις υψηλότερες πιθανότητες για εγκυμοσύνη και τοκετό. Επί του παρόντος, τρεις κύριες θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν φαρμακολογική θεραπεία, χειρουργική θεραπεία (κατά προτίμηση ενδοσκοπικές τεχνικές) και ART. Τις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκε μεγάλη πρόοδος στην ART, με αποτέλεσμα την επιτυχή αντιμετώπιση των περιπτώσεων που δεν θεραπεύονταν προηγουμένως. Ανεξάρτητα, η κοινωνική έρευνα για την αντιστάθμιση της κυριαρχίας των βιοϊατρικών μελετών είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα όσον αφορά τις προσδοκίες των υπογόνιμων ζευγαριών στην ART (Szamatowicz, 2016).

Η διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές καρκινοπαθείς, καθώς και η καθυστερημένη μητρότητα, όταν οι ωοθήκες έχουν επηρεαστεί από τη διαδικασία γήρανσης, έχει βρεθεί στο επίκεντρο των ερευνών. Η σύγχρονη ογκολογία έχει πετύχει την επιβίωση των νέων με καρκίνο σε ποσοστό πάνω από 80%. Το πρόβλημα είναι ότι η θεραπεία του καρκίνου με δυνητικά γοναδοτοξικές θεραπείες, είναι συχνά επιζήμια για την αναπαραγωγική λειτουργία. Οι ασθενείς ή οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις επιλογές διατήρησης της γονιμότητας πριν από την έναρξη της θεραπείας με χρήση γοναδοτοξικής θεραπείας. Οι καθιερωμένες και επιβεβαιωμένες μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας περιλαμβάνουν την κρυοσυντήρηση σπέρματος για τους άνδρες και την κρυοσυντήρηση εμβρύων ή ωαρίων για τις γυναίκες. Η κρυοσυντήρηση και η μεταμόσχευση του φλοιού των ωοθηκών και του ιστού των όρχεων δεν έχει διερευνηθεί ακόμη, αλλά υπάρχουν αποτελέσματα που δίνουν πολλές

ελπίδες. Ωθητικός ιστός μπορεί να ληφθεί εύκολα χρησιμοποιώντας λαπαροσκοπικές τεχνικές, χωρίς σημαντική καθυστέρηση της γοναδοτοξικής θεραπείας. Η διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου και των ωθηκών παρέχεται τόσο από τη χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα, όσο και από την ART. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η πρόληψη της γονιμότητας σε γυναίκες με γυναικολογικούς καρκίνους είναι δυνατή χωρίς να διαταραχθεί η ογκολογική ασφάλεια (Szamatowicz, 2016).

Ο λεγόμενος «απόλυτος μη θεραπεύσιμος παράγοντας της μήτρας», ο οποίος επηρεάζει το 3-5% του γενικού πληθυσμού, συγκαταλέγεται στις αιτίες της υπογονιμότητας. Σε περιπτώσεις που η πάσχουσα γυναίκα απορρίπτει την ιδέα της παρένθετης μητρότητας ή της υιοθεσίας, η μεταμόσχευση μήτρας παραμένει η μόνη λύση. Η ανάπτυξη χειρουργικών τεχνικών και η πρόοδος στην ανοσολογία των μεταμοσχεύσεων είναι οι λόγοι πίσω από την πρόσφατη προσθήκη της μήτρας στον κατάλογο των οργάνων που μεταμοσχεύθηκαν επιτυχώς σε ανθρώπους. Πολλά ζώα, όπως είναι οι επίμυες, οι ποντικοί, τα κουνέλια, οι χοίροι, τα πρόβατα και τα πρωτεύοντα έχουν χρησιμοποιηθεί ως πειραματικά μοντέλα την τελευταία δεκαετία. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για 11 άτομα που έδωσαν θετικό τεστ εγκυμοσύνης, αλλά όχι γεννήσεις ζώντων. Ο πρώτος τοκετός ζώντος απογόνου μετά από μεταμόσχευση μήτρας έγινε στη Σουηδία. Η μεταμόσχευση αυτή είναι μια πολύ συγκεκριμένη διαδικασία και μετά τον τοκετό του παιδιού/παιδιών πρέπει να αφαιρεθεί. Μια τέτοια μέθοδος αντιμετώπισης της απόλυτης υπογονιμότητας είναι συνετή μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες η βλαστοκύστη είχε επιτευχθεί και κρυοσυντηρηθεί νωρίτερα. Η διαδικασία, αν και αμφιλεγόμενη, είναι μια ηθικά αποδεκτή λύση σε περιπτώσεις απόλυτης υπογονιμότητας της μήτρας (Szamatowicz, 2016).

Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αυξάνει τις πιθανότητες ανευλοειδούς εγκυμοσύνης και, κατά συνέπεια, τον κίνδυνο γενετικής ασθένειας του εμβρύου. Τα χρωμοσωμικά ελαττώματα έχουν επίσης εμφανή επίδραση στην αποτελεσματικότητα της ART. Ήδη, έχει ξεκινήσει η πραγματοποίηση μιας νέας γενιάς προεμφυτευτικών και προσυμπτωματικών εργαστηριακών δοκιμών γενετικού ελέγχου (preimplantation genetic screening, PGS). Διεξάγεται συζήτηση μεταξύ των ειδικών, για διάφορες πτυχές του θέματος, όπως οι ενδείξεις καταλληλότητας, το αναπτυξιακό στάδιο, δηλαδή ποιο υλικό πρέπει να μελετηθεί και ποιες μοριακές τεχνικές πρέπει να χρησιμοποιηθούν (Geraedts & Sermon, 2016).

Το CRISP-Cas9 [ομαδοποιημένες, τακτικά διακεκομμένες σύντομες παλινδρομικές επαναλήψεις (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) στη μοριακή δομή του ενζύμου Cas9] είναι η πιο προηγμένη μέθοδος προεμφυτευτικής διάγνωσης, που επιτρέπει την πρόληψη μιτοχονδριακών ασθενειών. Μαζί με τη θεραπεία μιτοχονδριακής υποκατάστασης, αποτελεί ένα εργαλείο που δίνει ελπίδες για την πρόληψη της μετάδοσης, σε ασθενείς με υψηλότερο βαθμό μιτοχονδριακής μετάλλαξης. Ενώ το γονιμοποιημένο ωάριο κληρονομεί το πυρηνικό του DNA και από τους δύο γονείς, η προέλευση του μιτοχονδριακού DNA είναι αποκλειστικά μητρική και στην ανθρώπινη αναπαραγωγή σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα μεταδιδόμενων, εξουθενωτικών και θανατηφόρων ασθενειών. Ως λύση στο πρόβλημα, έχουν εισαχθεί έχουν εισαχθεί οι τεχνικές μιτοχονδριακής αντικατάστασης, με επιτυχία. Η «τεχνική των τριών γονέων» είναι γνωστή (Szamatowicz, 2016). Αν και η θεραπεία είναι νόμιμη στην Αγγλία και έχει εγκριθεί από τον FDA στις ΗΠΑ, αποτελεί πηγή πολλών διαφωνιών σε πολλές χώρες (Hyslop et al., 2016).

Τα προαναφερθέντα εργαλεία της σύγχρονης αναπαραγωγικής ιατρικής με τη χρήση ART, αν και μερικές φορές παράγουν θεαματικά αποτελέσματα, έχουν ορισμένους περιορισμούς. Τα μόνα αποδεκτά αποτελέσματα πάντως, είναι ένα νεογνό που φεύγει από το μαιευτήριο με τους γονείς του ή μια γέννηση ζώντος απογόνου ανά κύκλο. Επίσης, τα μέτρα ασφαλείας στην ART δεν παραμελούνται, ούτε παραλείπονται. Ωστόσο, ο πιο σημαντικός περιορισμός είναι το αποτέλεσμα της θεραπείας. Ένα ποσοστό 25% των γεννήσεων ζώντων απογόνων ανά κύκλο, πιστεύεται ότι είναι ένα «καλό» ποσοστό επιτυχίας. Ωστόσο, το ποσοστό «αποτυχίας» του 75%, παραμένει γεγονός. Το άγχος που συνοδεύει μια αναποτελεσματική διαδικασία είναι εξαιρετικά υψηλό, συγκρίσιμο με την αρχική διάγνωση της υπογονιμότητας. Το κόστος της διαδικασίας είναι σημαντικό και δεν πρέπει να αγνοηθεί. Τα δεδομένα για πληθυσμό σχεδόν 180.000 γυναικών, έχουν δείξει ότι η πιθανότητα ενός ζωντανού τοκετού μετά από 3 πλήρεις κύκλους είναι 42,3% (McLernon, et al., 2016), κάτι που είναι σύμφωνο με άλλες δημοσιεύσεις. Οι πιθανότητες για ζωντανό τοκετό μετά από 3, 6 και 12 κύκλους ήταν 52%, 72% και 85%, αντίστοιχα, σχεδόν ίδιες με αυτές της φυσικής αναπαραγωγής (Gnoth, et al., 2011).

Ο πιο περιοριστικός παράγοντας σε μια αποτελεσματική θεραπεία ART είναι η αποτυχία εμφύτευσης, υπεύθυνη για πάνω από το 72% όλων των αποτυχιών. Η εμφύτευση στον άνθρωπο είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, που απαιτεί συγχρονισμό μεταξύ μιας υγιούς βλαστοκύστης και ενός λειτουργικά δεκτικού ενδομητρίου. Η «δεκτικότητα του ενδομητρίου» περιγράφεται ως προσωρινή και εξαιρετική αλληλουχία γεγονότων και

παραγόντων που αποφασίζουν ότι ένα έμβρυο μπορεί να εμφυτευτεί. Η εμφύτευση λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του λεγόμενου «παραθύρου εμφύτευσης στο ενδομήτριο» (endometrial window of implantation, WOI), το οποίο διαρκεί 4-5 ημέρες, με τη γενική παραδοχή ότι ξεκινά 6-10 ημέρες μετά την ωορρηξία και μπορεί να αναγνωριστεί χρησιμοποιώντας μορφολογικούς και βιοχημικούς δείκτες. Στην κλινική πράξη, οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της ενδομήτριας δεκτικότητας εκτιμώνται πολύ. Το διακολλικό υπερηχογράφημα 2/3D power Doppler έχει προταθεί ως χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της ενδομήτριας δεκτικότητας. Είναι δυνατός ο εντοπισμός ασθενών με κακή πρόγνωση, μετρώντας το πάχος και τη δομή του ενδομητρίου καθώς και την ενδομήτρια και υποενδομήτρια ροή αίματος. Ως αποτέλεσμα εκτεταμένης έρευνας, έχουν αναπτυχθεί νέα τεστ ως μοριακά διαγνωστικά εργαλεία. Τέτοιες δοκιμασίες επιτρέπουν τον εντοπισμό καθυστερημένης εμφύτευσης στα πλαίσια του WOI, καθώς και αντίστοιχης πρόωμης, επιτρέποντας την εξατομίκευση της εμβρυομεταφοράς. Η δοκιμασία της ενδομήτριας λειτουργίας (endometrial function test, EFT) αξιολογεί την ενδομήτρια έκφραση της κυκλίνης E και της p27, ενώ άλλη βασίζεται στην αξιολόγηση της MAG (μιας ουσίας που εκκρίνεται από τα ενδομήτρια κύτταρα πριν από την ωορρηξία). Ωστόσο, η έρευνα συνεχίζει να αναπτύσσει ένα τεστ που βασίζεται σε έναν μόνο μοριακό δείκτη. Ο κατάλογος των πιθανών υποψηφίων είναι μακρύς, με βάση την προσωρινή έκφραση πολλών πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια του παραθύρου εμφύτευσης (Szamatowicz, 2016).

Όταν διαγνωστεί μια ατέλεια στην ενδομήτρια δεκτικότητα, προτείνονται στρατηγικές για τη βελτίωση της δεκτικότητας, κυρίως σε περιπτώσεις με αγωγή για ART. Διακρίνονται τέσσερις κύριες στρατηγικές. Πρώτον, συνιστάται η ανάπτυξη πρωτοκόλλων διέγερσης των ωοθηκών που προκαλούν ελάχιστη μείωση της ενδομήτριας δεκτικότητας ή ακόμα και αύξηση της. Ελπιδοφόρα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί όταν η κιτρική κλομιφαίνη δεν χρησιμοποιήθηκε σε πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών ή με κολπική συμπλήρωση οιστραδιόλης και γέλης προγεστερόνης. Δεύτερον, η κατάψυξη όλων των εμβρύων και η εμβρυομεταφορά σε επόμενους φυσικούς κύκλους συνιστώνται, για την αποφυγή της αρνητικής επίδρασης του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια υπό διέγερση κύκλων, αλλά αυτή η στρατηγική δεν εκτιμάται σε μεγάλο βαθμό. Τρίτον, αναφέρεται η βελτίωση της αγγείωσης της μήτρας με αλλαγή της ροής του αίματος της μήτρας και των ωοθηκών με την αγωγή των ασθενών με χαμηλή δόση ασπιρίνης, με δότες νιτρικού οξειδίου όπως η L-αργινίνη, με ενδοκολπική χορήγηση σιλδεναφίλης. Τέταρτον, για την εξάλειψη όλων των λειτουργικών και ανατομικά παθολογικών καταστάσεων, προτείνεται θεραπεία των

ατελειών της ωχρινικής φάσης με αφαίρεση ινομυωμάτων από την κοιλότητα της μήτρας ή ενδομήτριων συμφύσεων και της υδροσάλπιγγας (Szamatowicz, 2016).

Η βιβλιογραφία προσφέρει πολυάριθμες αναφορές σχετικά με προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), όπως η ηλικία της μητέρας και η γήρανση των ωοθηκών, η διάγνωση και το απόθεμα των ωοθηκών. Ταυτόχρονα, έχει δοθεί σχετικά λίγη προσοχή στον τρόπο ζωής και στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, οι κακές διατροφικές συνήθειες, η πρόσληψη καφεΐνης, η άσκηση και η έκθεση σε τοξικές δισφαινόλες συνδέονται προφανώς με χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επίσης, η έκθεση σε μαγνητικό πεδίο υψηλής συχνότητας και ο αντίκτυπος του στην αναπαραγωγική υγεία των ανθρώπων, χρειάζεται επίσης περισσότερη έρευνα (Szamatowicz, 2016).

Η ART υπήρξε η πηγή πολλών επιτυχιών, μερικές από αυτές μάλλον θεαματικές, αλλά το πρόβλημα της υψηλότερης αποτελεσματικότητας είναι υψίστης σημασίας. Είναι γνωστό ότι δεν αντιμετωπίζονται επιτυχώς όλα τα υπογόνιμα ζευγάρια, επομένως η ανακάλυψη νέων, ακριβών «προγνωστικών παραγόντων» μιας ατομικής πρόγνωσης έχει γίνει η μεγαλύτερη πρόκληση στον τομέα της αναπαραγωγικής ιατρικής (Szamatowicz, 2016).

6.1 Χρήση των επιπέδων AMH στην πρόβλεψη της απόκρισης, στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι τα επίπεδα AMH μπορεί να βοηθήσουν στην πρόβλεψη της απόκρισης των ωοθηκών στα πρωτόκολλα ελεγχόμενης υπερδιέγερσης των ωοθηκών (controlled ovarian hyperstimulation controlled ovarian hyperstimulation, COH). Τα χαμηλά επίπεδα AMH συσχετίζονται με χαμηλή απόκριση, που ορίζεται ως ανάκτηση λιγότερων από 5 ωαρίων ή ακύρωση κύκλου. Δύο διαφορετικές προσεγγίσεις διέγερσης των ωοθηκών είναι πολύ διαδεδομένες: ένας αγωνιστής ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, ή ένας ανταγωνιστής ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, σε συνδυασμό με ανασυνδυασμένη ή ουρική FSH. Για τη βελτίωση της απόκρισης στην COH, χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι για τον υπολογισμό της εξατομικευμένης δόσης της FSH. Πρόσφατα, η μέτρηση της AMH ορού προστέθηκε στη λίστα των παραγόντων, στους οποίους περιλαμβάνονται η ηλικία, ο ΔΜΣ, η διάρκεια της υπογονιμότητας, η βασική FSH

και η AFC. Οι αλγόριθμοι που περιλαμβάνουν μέτρηση FSH, AFC και AMH ονομάζονται τεστ ωοθηκών εφεδρείας (ovarian reserve tests, ORTs) (Moolhuijsen et al., 2020).

Ο ακριβής και αξιόπιστος υπολογισμός της μεμονωμένης δόσης είναι σημαντικός, καθώς τόσο η υποδιέγερση όσο και η υπερδιέγερση θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ακύρωση του κύκλου. Επιπλέον, μια υπερβολική απόκριση θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή κατάστασης. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η χρήση αυτών των κλινικών χαρακτηριστικών βελτιώνει σημαντικά την πρόβλεψη της απόκρισης των ωοθηκών και τα κλινικά αποτελέσματα. Οι Broer et al. (2013a, b) πραγματοποίησαν 2 μετα-αναλύσεις για να διερευνήσουν την προστιθέμενη αξία των ORT στα χαρακτηριστικά ηλικίας, ΔΜΣ και διάρκειας υπογονιμότητας των ασθενών (Broer et al., 2013a, b).

Από αυτά τα 6 χαρακτηριστικά ασθενών που μετρήθηκαν, η AMH και η AFC είχαν την υψηλότερη ακρίβεια στην πρόβλεψη της υπερβολικής ανταπόκρισης των ωοθηκών, που ορίζεται ως η απόδοση περισσότερων από 15 ωαρίων και στην πρόβλεψη της κακής ανταπόκρισης των ωοθηκών. Με βάση αυτές τις μελέτες, η AMH και η AFC είναι οι καλύτερες παράμετροι για την πρόβλεψη κακής και υπερβολικής ανταπόκρισης των ωοθηκών στην COH.

Το ερώτημα παραμένει εάν η εξατομίκευση της θεραπείας με βάση αυτές τις παραμέτρους βελτιώνει και τα κλινικά αποτελέσματα. Με βάση τις μελέτες από τους Broer et al, τόσο η AMH όσο και η AFC έδειξαν πολύ χαμηλή προγνωστική αξία για το ποσοστό εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, με AUC μόνο 0,50 και 0,55, αντίστοιχα (Broer et al., 2013a, b). Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση διερεύνησε περαιτέρω αυτό το εύρημα, επαναξιολογώντας 20 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Lensen et al., 2018).

Σε συμφωνία με τις μελέτες από τους Broer et al. (2013a, b), οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αλλαγή της δόσης του διεγερτικού φαρμάκου με βάση μεμονωμένες ORTs, συμπεριλαμβανομένης της AMH, δεν αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες εγκυμοσύνης και τοκετών ζώντων.

6.2 Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση

Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα COS ωοθηκών σε άτομα με χαμηλή απόκριση περιλαμβάνουν διέγερση με υψηλές δόσεις FSH (300-450 IU/ημέρα) για τη

μεγιστοποίηση της απόδοσης των ωαρίων. Η προσθήκη LH στην πρόωμη ωοθυλακική φάση μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στο ωοκύτταρο και στη συνέχεια, στην ποιότητα του εμβρύου (Jirge, 2016). Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την προσθήκη ανασυνδυασμένης LH στην FSH είναι ασαφή. Η συμπλήρωση με χαμηλή δόση HCG ή η προσθήκη καθαρής HMG, όπου η HCG είναι η πηγή της δραστηριότητας της LH, έχει δείξει κάποιες βελτιώσεις στην απόδοση των ωαρίων (Polyzos et al., 2013). Η έναρξη ωχρινικής φάσης της FSH έχει χρησιμοποιηθεί για να επηρεάσει τη στρατολόγηση ωοθυλακίων, χωρίς να έχει αναφερθεί κλινικό όφελος (Kansal Kalra et al., 2008).

Τα υπάρχοντα στοιχεία ευνοούν την έγκαιρη προσφυγή στην εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες με POR καθώς οι παρατεταμένοι κύκλοι απλούστερων θεραπευτικών τρόπων έχουν ελάχιστο ποσοστό επιτυχίας και η εξωσωματική γονιμοποίηση προσφέρει την υψηλότερη πιθανότητα γέννησης ζώντος σε τέτοιες γυναίκες (Jirge, 2016).

Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI, intrauterine insemination) αποδίδει πολύ λίγες εγκυμοσύνες με την αύξηση της ηλικίας και προτείνεται ότι σε γυναίκες άνω των 40 ετών, δεν πρέπει να προσφέρονται περισσότεροι από ένας κύκλοι COS και IUI, καθώς εξακολουθούν να έχουν ένα λογικό ποσοστό εγκυμοσύνης με εξωσωματική γονιμοποίηση. Το ποσοστό εγκυμοσύνης είναι χαμηλό με όλες τις μεθόδους θεραπείας, με αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Jirge, 2016).

Η διαχείριση ασθενών με POR, με διέγερση για να επιτευχθεί IVF και ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) εξακολουθεί να αποτελεί μεγάλη πρόκληση. Η ανάκτηση λίγων ωαρίων σχετίζεται με μικρότερο αριθμό εμβρύων για μεταφορά και χαμηλότερο ποσοστό επιτυχίας. Η συχνότητα POR υπολογίζεται στο 5-18% για τους κύκλους IVF/ICSI, με ποσοστό εγκυμοσύνης τόσο χαμηλό όσο 2-4%. Το POR βασίζεται στην παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: (i) γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας ή οποιοδήποτε άλλο παράγοντα κινδύνου POR. (ii) προηγούμενη κακή απόκριση των ωοθηκών. και (iii) μια μη φυσιολογική δοκιμασία εφεδρείας ωοθηκών (χαμηλός αριθμός ωοθυλακίων άντρου ή χαμηλή αντιμυλλέριο ορμόνη (Schwarze et al., 2018).

Έχουν δοκιμαστεί διαφορετικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με POR, όπως διαφορετικά πρωτόκολλα διέγερσης και επικουρικές θεραπείες για τη βελτίωση των ποσοστών ανταπόκρισης των ωοθηκών και εγκυμοσύνης. Δυστυχώς, κανένα από αυτά τα σχήματα δεν

έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτερο από άλλα. Η χρήση της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) πριν από τη διέγερση είναι μία από αυτές τις παρεμβάσεις. Η DHEA είναι ένα ενδογενές στεροειδές, που προέρχεται από τη δικτυωτή ζώνη του επινεφριδικού φλοιού και των κυττάρων θήκης (theca cells) των ωοθηκών. Είναι μια απαραίτητη προορμόνη στη στεροειδογένεση των ωοθυλακίων των ωοθηκών (Casson et al., 2000). Οι Casson et al. (2000) περιέγραψαν τα ευεργετικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων DHEA στη διέγερση των ωοθηκών σε ασθενείς με POR. Σχετικά με τον μηχανισμό δράσης της, εξακολουθούν να γίνονται εικασίες. Η από του στόματος χορήγηση DHEA αυξάνει τα επίπεδα του IGF-I στον ορό, που θα πρέπει να έχει θετική επίδραση στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων και στην ποιότητα των ωαρίων (Schwarze et al., 2018).

Τα ευρήματα των Schwarze et al. (2018) υποδεικνύουν ότι η χρήση DHEA σχετίζεται με καλύτερο ποσοστό εγκυμοσύνης, χαμηλότερη συχνότητα αποβολής, αλλά χωρίς να επηρεάζει τη μέση ανάκτηση ωαρίων. Τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν από αυτά προηγούμενης μετα-ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε από τους Narkwichean et al. (2013), στην οποία αναλύθηκαν τρεις μελέτες, μεταξύ 1980 και 2012, και οι συγγραφείς τους δε βρήκαν συσχέτιση της θεραπείας με DHEA με τη βελτίωση ούτε στη μέση ανάκτηση ωαρίων, ούτε στον αριθμό των κήσεων. Οι Schwarze et al. (2018) επίσης δε βρήκαν διαφορά στη μέση ανάκτηση ωαρίων, αλλά έδειξαν βελτίωση στο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης. Αυτό σημαίνει ότι ένα βελτιωμένο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης μπορεί να οφείλεται σε βελτίωση της ποιότητας των ωαρίων. Τα ευρήματά τους για χαμηλότερο ποσοστό αμβλώσεων στις ομάδες DHEA το υποστηρίζουν περαιτέρω.

Ένας πιθανός περιορισμός για αυτήν τη μετα-ανάλυση μπορεί να είναι το γεγονός ότι τα πρωτόκολλα διέγερσης διέφεραν μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά σε κάθε μελέτη στα πρωτόκολλα διέγερσης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν DHEA και εκείνων που δεν έλαβαν. Μια άλλη πιθανή αιτία σύγχυσης μπορεί να είναι η διαφορά στον αριθμό των εβδομάδων χορήγησης DHEA, η οποία κυμαινόταν μεταξύ έξι και 14 εβδομάδων. Ωστόσο, η πιθανότητα εγκυμοσύνης βελτιώθηκε ανεξάρτητα από τον αριθμό των εβδομάδων που χορηγήθηκε DHEA (Schwarze et al., 2018).

Ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο η χρήση DHEA μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα των ωαρίων και ή την δεκτικότητα του ενδομητρίου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, κάτι που κλινικά μεταφράζεται σε βελτιωμένο ποσοστό εγκυμοσύνης και μείωση του ποσοστού αποβολών. Επιπλέον, δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί εάν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των

διαφορετικών προφίλ POR (ηλικία προηγούμενης χαμηλής απόκρισης ωοθηκών ή αλλοιωμένα τεστ αποθέματος ωοθηκών) και της χρήσης DHEA πριν από τη διέγερση των ωοθηκών (Schwarze et al., 2018).

Οι Schwarze et al. (2018) βρήκαν ότι η χρήση της DHEA πριν από τη διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με POR σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της ανασκόπησης και με δεδομένο ότι η DHEA είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο, η σύστασή τους είναι ότι η DHEA θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη θεραπεία ασθενών με POR.

Η φυσιολογία της πτωχής απόκρισης των ωοθηκών δεν είναι πλήρως κατανοητή και τα μοριακά συμβάντα που υποκρύπτουν την εκδήλωση POR, δεν έχουν εντοπιστεί. Το οξειδωτικό στρες και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι από τους πιο διερευνημένους πιθανούς μηχανισμούς. Τα μιτοχόνδρια είναι τα πιο άφθονα οργανίδια στα ωάρια και στα πρώιμα έμβρυα που παράγουν περίπου το 90% των ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS), τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου και μετατρέπουν τα ROS σε ανενεργή κατάσταση μέσω αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών. Τα υψηλότερα επίπεδα ROS που συσσωρεύονται στα μιτοχόνδρια κατά τη διάρκεια πολλαπλών φυσιολογικών συνθηκών συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και στην αύξηση του οξειδωτικού στρες. Αυτό, με τη σειρά του, οδηγεί σε οξειδωτική βλάβη στο DNA και άλλες ενδοκυτταρικές εκτροπές, οι οποίες είναι παρόμοιες με τις αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία. Έτσι, η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας με τη συμπλήρωση αντιοξειδωτικών έχει προταθεί ως μία από τις σημαντικές στρατηγικές για την ενίσχυση της αναπαραγωγικής απόδοσης (Xu et al., 2018).

Το συνένζυμο Q10 (CoQ10) είναι ένα λιποδιαλυτό συνένζυμο και είναι απαραίτητο συστατικό της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Το CoQ10 εμπλέκεται κυρίως στη μεταφορά ηλεκτρονίων στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα και στην οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Το CoQ10 δρα ως αντιοξειδωτικό αναστέλλοντας την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την οξείδωση του DNA, επομένως είναι ικανό να ενισχύσει το ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα μέσα σε ένα κύτταρο. Η συμπλήρωση με CoQ10 έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία και την ανδρική γονιμότητα. Μειωμένες συγκεντρώσεις του CoQ10 στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με υπογοναδισμό και αλλοιωμένα επίπεδα άλλων στεροειδών ορμονών. Μείωση του επιπέδου του CoQ10 παρατηρείται συνήθως σε άτομα στα τέλη της 30ής και

φαίνεται να συνυπάρχει με την σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της γονιμότητας και τον αυξημένο ρυθμό ανευπλοειδίας του εμβρύου, υποδηλώνοντας μια συμβολή της μειωμένης έκφρασης του CoQ10 στη γήρανση των ωοθηκών. Αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το CoQ10 προστατεύει το απόθεμα των ωοθηκών, εξουδετερώνει τη φυσιολογική γήρανση των ωοθηκών αποκαθιστώντας τη μιτοχονδριακή λειτουργία και αυξάνει το ρυθμό διάσπασης του εμβρύου και σχηματισμού βλαστοκύστης. Στο κλινικό περιβάλλον, η συμπλήρωση CoQ10 οδήγησε σε καλύτερη απόκριση στην πρόκληση ωορρηξίας και μειωμένες πιθανότητες εμβρυϊκής ανευπλοειδίας σε γυναίκες 35-43 ετών. Μέχρι σήμερα, ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει εάν η προκαταρκτική θεραπεία με CoQ10 θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας με ART σε νεαρό υποπληθυσμό πτωχά αποκρινόμενων, σε ένα τυχαιοποιημένο περιβάλλον (Xu et al., 2018).

6.3 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή ιατρογενής επιπλοκή της ελεγχόμενης υπερδιέγερσης των ωοθηκών (controlled ovarian hyperstimulation, COH) που πραγματοποιείται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Το OHSS τυπικά ταξινομείται ως ήπιο, μέτριο ή σοβαρό, με βάση κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Κατά την υπό μελέτη περίοδο (2000–2015), από το Εθνικό Σύστημα Εποπτείας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας (NASS) ορίστηκε το μέτριο ή μετριασμένο OHSS, που χαρακτηρίζεται από «κοιλιακή διάταση και δυσφορία καθώς και ναυτία, έμετο και/ή διάρροια, μεγέθυνση ωοθηκών 5 –12 cm, και υπερηχογραφικές ενδείξεις ασκίτη.» Ο ορισμός του σοβαρού OHSS περιλάμβανε τα χαρακτηριστικά του μέτριου OHSS, με «κλινικές ενδείξεις ασκίτη ή/και υδροθώρακα, αλλαγές στον όγκο του αίματος, αυξημένο ιξώδες αίματος λόγω αιμοσυγκέντρωσης, ανωμαλίες πήξης, και μειωμένη αιμάτωση και λειτουργία των νεφρών.» Αυτοί οι ορισμοί του OHSS συμφωνούν γενικά με αυτούς που διατυπώνονται σε άλλες δημοσιευμένες μελέτες. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), τα περιστατικά μέτριας και σοβαρής OHSS έχουν εκτιμηθεί ότι είναι 3%-6% και 0,1%-2%, αντίστοιχα. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί πολλές στρατηγικές για τη μείωση της συχνότητας της μέτριας και σοβαρής OHSS σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία μπορεί να είχε επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης OHSS (Schirmer et al., 2020).

Κάθε γυναίκα που υποβάλλεται σε COH κινδυνεύει να αναπτύξει OHSS, όπως και οι δότριες ωαρίων, αλλά ορισμένα χαρακτηριστικά μπορεί να θέσουν τις γυναίκες σε μεγαλύτερο ή μικρότερο κίνδυνο. Οι παράγοντες κινδύνου για OHSS πριν από τη θεραπεία, περιλαμβάνουν προηγούμενη διάγνωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), ιστορικό OHSS, υψηλά επίπεδα αντιμυλλεριανής ορμόνης, νεαρή ηλικία και χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Κατά τη διάρκεια και μετά την COH, οι υψηλές συγκεντρώσεις E2 στον ορό, η ανάκτηση περισσότερων από 30 ωοκυττάρων, η εγκυμοσύνη μετά από μεταφορά φρέσκου εμβρύου και ο μεγάλος αριθμός και μέγεθος ωοθυλακίων στην ωοθήκη, σχετίζονται με αυξημένη κίνδυνος OHSS. Οι μελέτες στις οποίες εντοπίστηκαν αυτοί οι παράγοντες κινδύνου ποικίλλουν σημαντικά ως προς το σχεδιασμό, το μέγεθος του δείγματος και τα διαγνωστικά κριτήρια, και πολλές πραγματοποιήθηκαν σε μια εποχή που τα πρωτόκολλα COH για την εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν σημαντικά διαφορετικά από αυτά που χρησιμοποιούνται σήμερα. Ειδικά μέτρα που στοχεύουν στη μείωση της επίπτωσης του OHSS περιλαμβάνουν τη χρήση ανταγωνιστών GnRH στη θέση των αγωνιστών GnRH κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, τη χρήση αγωνιστών GnRH για την ενεργοποίηση της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων, τη χρήση του εμβρύου και τη χρήση καβεργολίνης στο τέλος της COH (Schirmer et al., 2020).

Το OHSS εμφανίζεται μόνο σε γυναίκες που εκτίθενται σε διέγερση υποδοχέα LH. Με σπάνιες εξαιρέσεις, το OHSS εμφανίζεται μόνο μετά από έκθεση στην hCG, η οποία έχει σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την LH, και έτσι προκαλεί εκτεταμένη ωχρινοποίηση στα κοκκιώδη κύτταρα εντός του ωχρού σωματίου. Αυτό, με τη σειρά του, οδηγεί στην παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών, από τις οποίες ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι ο πιο σημαντικός για την πρόκληση αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και αιμοσυγκέντρωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν αναπτύσσουν OHSS όλες οι γυναίκες που ανταποκρίνονται έντονα στο COH. Αυτό μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να αποδοθεί στην ετερογένεια στον πληθυσμό σχετικά με την παραγωγή διαλυτών πρωτεϊνών που συνδέονται με τον VEGF και ρυθμίζουν τη δραστηριότητά του. Σε μια προοπτική μελέτη γυναικών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν OHSS, οι γυναίκες που ανέπτυξαν OHSS παράγγαγαν λιγότερο διαλυτό υποδοχέα VEGF 1 από τις γυναίκες που δεν ανέπτυξαν OHSS. Εκτός από τις διαφορές στην παραγωγή διαλυτών ρυθμιστών της δραστηριότητας του VEGF, η ευαισθησία στο OHSS μπορεί επίσης να διαμεσολαβείται από διαφορές στην ευαισθησία στις γοναδοτροπίνες. Το OHSS έχει επίσης αναφερθεί απουσία

γοναδοτροπινών, όπως στην περίπτωση των γυναικών με μεταλλάξεις στον υποδοχέα FSH που επιτρέπουν στην hCG να δεσμεύεται έντονα με αυτό. Έτσι, αν και είναι δυνατός ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου για OHSS, είναι σαφές ότι ο ατομικός κίνδυνος OHSS μιας γυναίκας μπορεί να καθοριστεί από παράγοντες διαφορετικούς από το πόσο έντονη είναι η ανταπόκρισή της στην COH (Schirmer et al., 2020).

Υπάρχουν περιορισμένες και αντικρουόμενες πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε ασθενείς που αναπτύσσουν OHSS. Μια μεμονωμένη μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που έμειναν έγκυες και είχαν OHSS παρουσίασαν υψηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά πρώιμης απώλειας εγκυμοσύνης, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης, υπέρτασης λόγω εγκυμοσύνης και σακχαρώδους διαβήτη κύησης. Μια μεταγενέστερη μελέτη εντόπισε υψηλότερο κίνδυνο προκλινικής αποβολής (ομάδα που περιλάμβανε βιοχημικές κυήσεις, ανεμβρυϊκές κυήσεις, παλίνδρομες κυήσεις ή αυθόρμητες αποβολές) σε ασθενείς με πρώιμη αλλά όχι όψιμη έναρξη OHSS. Σε παλαιότερη αναδρομική ελεγχόμενη μελέτη 165 κυήσεων σε εξέλιξη, μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, δεν φάνηκε κάποια διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης μαιευτικής έκβασης, είτε στην ομάδα που εμφάνισε OHSS, είτε σε άτομα που αντιστοιχήθηκε κατάλληλα (Wiser et al., 2005).

Σε μελέτη που ανέλυσε δεδομένα που ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων “Society for Assisted Reproductive Technology”, στην οποία ελήφθησαν υπόψη ~1.500 κύκλοι με επιπλοκή από OHSS, σημειώθηκε αυξημένος κίνδυνος χαμηλού βάρους γέννησης (Luke et al., 2010).

Απαιτούνται λοιπόν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά από κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης που περιπλέκονται από υπερδιέγερση των ωοθηκών (Schirmer et al., 2020).

Οι Schirmer et al. (2020) συμπεραίνουν ότι, σε εθνικό επίπεδο, το ποσοστό OHSS αυξήθηκε από το 2000 έως το 2006 και στη συνέχεια μειώθηκε από το 2006 έως το 2015. Τα ποσοστά σοβαρού OHSS, που σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ήταν παρόμοια στην αρχή και το τέλος της περιόδου μελέτης. Αν και το μειούμενο ποσοστό του OHSS από το 2006 έως το 2015 είναι ενθαρρυντικό, υπάρχει σημαντικό περιθώριο βελτίωσης στην πρόληψη. Ο προσδιορισμός τάσεων σε εθνικό επίπεδο για τη διάγνωση του OHSS, είναι ένα βασικό βήμα για να αυξηθεί η εγρήγορση των ειδικών, γιατί πρόκειται για σοβαρή πάθηση, αλλά δυνητικά αποτρέψιμη.

Η αιτία του αυξημένου ποσοστού OHSS από το 2000 έως το 2006 είναι ασαφής, μπορεί να αντανακλά αλλαγές στα θεραπευτικά σχήματα, αλλαγές στα χαρακτηριστικά του ασθενούς και άλλους παράγοντες. Η μείωση του ποσοστού του OHSS από το 2006 έως το 2015 μπορεί να αντανακλά την αυξανόμενη χρήση ανταγωνιστών GnRH, που είναι ένα αποτελεσματικό και καλά μελετημένο μέσο πρόληψης του OHSS. Η χρήση άλλων μέτρων που μειώνουν τον κίνδυνο OHSS, πολλά από τα οποία εισήχθησαν για πρώτη φορά στην πράξη κατά την περίοδο της μελέτης, πιθανότατα είχαν αντίκτυπο και στο ποσοστό του OHSS, αν και δεν είναι δυνατό να μελετηθούν με τη χρήση το συνόλου δεδομένων NASS. Αυτά τα μέτρα περιλαμβάνουν τη χρήση ενός ενεργοποιητή (παρέχει έναυσμα) του αγωνιστή GnRH, τη χορήγηση καβεργολίνης (cabergoline) μετά από COH, τη θεραπεία με μετφορμίνη πριν και κατά τη διάρκεια της COH σε ασθενείς με PCOS και την κρυσυντήρηση όλων των εμβρύων για την αποφυγή εγκυμοσύνης αμέσως μετά την COH. Αυτά τα μέτρα, σε διάφορους βαθμούς, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά για να προλαμβάνεται το OHSS, αλλά δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν, γιατί εκτός από την κρυσυντήρηση εμβρύων, αυτές οι πληροφορίες δεν συλλέγονται στο NASS. Το ποσοστό του μέτριου OHSS και οποιουδήποτε τύπου OHSS μειώθηκε σταθερά από το 2006 έως το 2015, αν και τα ποσοστά σοβαρού OHSS στην αρχή και στο τέλος της περιόδου μελέτης ήταν παρόμοια. Αυτό υποδηλώνει ότι αν και οι προσπάθειες των επαγγελματιών της ART για τη μείωση του κινδύνου OHSS κατά τη διάρκεια της COH ήταν αποτελεσματικές, υπάρχει περιθώριο βελτίωσης στη μείωση του κινδύνου της μορφής OHSS που ευθύνεται για τα πιο σοβαρά κλινικά επακόλουθα (Schirmer et al., 2020).

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό OHSS σε κύκλους που εκτελούνται στις Ηνωμένες Πολιτείες με τη χρήση του συνόλου δεδομένων NASS από το ποσοστό OHSS σε κύκλους που εκτελούνται σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες σύμφωνα με τα δεδομένα της Ευρωπαϊκής Κοινοπραξίας για την Παρακολούθηση της Εξωσωματικής γονιμοποίησης (EIM). Στην πιο πρόσφατη έκθεση που εκδόθηκε από το EIM, η συχνότητα εμφάνισης μέτριου και σοβαρού OHSS σε όλους τους κύκλους που περιλαμβάνονται στο σύνολο δεδομένων EIM ήταν 0,3% (De Geyter et al., 2018).

Το 2000, το 1,1% όλων των κύκλων που περιλαμβάνονται στο σύνολο δεδομένων EIM επηρεάστηκε από το OHSS (Nyboe Andersen et al., 2004).

Στα πιο πρόσφατα στοιχεία από τη Διεθνή Επιτροπή για την Παρακολούθηση της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας (ICMART), η οποία περιλαμβάνει

δεδομένα από το 2011, η συχνότητα εμφάνισης του OHSS ήταν 0,5% (Adamson et al., 2018).

Όπως και με τα δεδομένα NASS, τα δεδομένα σχετικά με το OHSS από το EIM και το ICMART δεν επικυρώνονται. Η ανασκόπηση των επικυρωμένων δεδομένων συχνότητας εμφάνισης για τη διάγνωση του OHSS από τη βάση δεδομένων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας, αποκάλυψε ότι το 2000 το 2,1% των γυναικών νοσηλεύονταν για OHSS και το 2015 το 0,6% των κύκλων επηρεάστηκε από το OHSS. Παρ' όλο που τα δεδομένα των NASS, EIM και ICMART σχετικά με το OHSS δεν έχουν επικυρωθεί, αυτό θα ήταν αναμενόμενο να αποφέρει υποεκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης του OHSS. Συνεπώς, οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του OHSS από δεδομένα που ελήφθησαν από το NASS, σε σύγκριση με τα διεθνή σύνολα δεδομένων, είναι ευρείες, κάτι που δεν αναμενόταν. Οι διαφορές στην αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, όπως η υποκειμενικής φύσης της διάγνωσης και της αναφοράς περιπτώσεων OHSS στις ΗΠΑ και, πιθανώς, σε διαφορές στις απαιτήσεις κοινοποίησης μεταξύ ΗΠΑ και Ευρώπης. Για παράδειγμα, με την εισαγωγή της Οδηγίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τους ιστούς και τα κύτταρα, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAE) αναφέρονται στη βιβλιοθήκη NOTIFY, η οποία είναι μια παγκόσμια βάση δεδομένων επιτήρησης για ιατρικά προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης. Το OHSS που απαιτεί εντατική θεραπεία θεωρείται ως αναφερόμενο SAE στην Ευρώπη, ενώ δεν υπάρχουν τέτοιες απαιτήσεις αναφοράς στις ΗΠΑ. Ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές στην πρακτική της ART στις ΗΠΑ και την Ευρώπη που έχουν ως αποτέλεσμα μια πραγματικά μειωμένη επίπτωση του OHSS στις ΗΠΑ. Οι αιτίες των παρατηρούμενων διαφορών στα αναφερόμενα ποσοστά OHSS μεταξύ των ΗΠΑ και της Ευρώπης απαιτούν περισσότερη μελέτη και αποκαλύπτουν την ανάγκη επιβεβαίωσης των δεδομένων OHSS στα εθνικά συστήματα επιτήρησης ART (Schirmer et al., 2020).

Στην παρούσα μελέτη, οι προγνωστικοί παράγοντες για το OHSS που είναι δυνητικά τροποποιήσιμοι περιλάμβαναν την ανάκτηση περισσότερων από 15 ωοκυττάρων, την εγκυμοσύνη μετά από μεταφορά φρέσκου εμβρύου και τον τύπο της καταστολής της υπόφυσης. Η εγκυμοσύνη μετά από έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο OHSS, υποδηλώνοντας ότι η μη πραγματοποίηση εμβρυομεταφοράς σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο OHSS, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο OHSS. Αυτά τα ευρήματα είναι παρόμοια με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών και συνάδουν με όσα είναι γνωστά για τα φυσιολογικά συμβάντα που οδηγούν σε OHSS. Είναι

πιθανό ότι καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ωαρίων σωματίων, αυξάνεται η ποσότητα του VEGF που παράγεται μετά την έκθεση στην hCG, αυξάνοντας επομένως τον κίνδυνο OHSS σε γυναίκες που ανταποκρίνονται έντονα στο COH, όπως εκείνες που έχουν PCOS.

Το εύρημα ότι η ανάκτηση μεγάλου αριθμού ωαρίων αυξάνει τον κίνδυνο OHSS υποδεικνύει ότι η προσεκτική, περιορισμένη υπερδιέγερση των ωοθηκών σε ασθενείς που είναι πιθανό να έχουν υψηλή ανταπόκριση μπορεί να προσφέρει ένα άλλο μέσο πρόληψης του OHSS. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να παρακινήσουν τους παρόχους εξωσωματικής γονιμοποίησης να προσπαθήσουν να μεγιστοποιήσουν την απόδοση των ωαρίων κάθε κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, συμπεριλαμβανομένης της επιθυμίας να διατηρήσουν υψηλό ποσοστό γεννήσεων ζώντων ανά κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πρόσφατα δεδομένα έχουν προτείνει, ωστόσο, ότι αντί να γίνεται προσπάθεια να μεγιστοποιείται η απόδοση των ωαρίων, το COH με στόχο την ανάκτηση 11-15 ωαρίων ανά κύκλο μπορεί να παράγει ένα βέλτιστο ποσοστό γεννήσεων ζώντων και να περιορίσει τον κίνδυνο OHSS. Αυτό αποδείχθηκε σε τουλάχιστον δύο μεγάλες μελέτες που δείχνουν ότι η σχέση μεταξύ της απόδοσης των ωαρίων και του ποσοστού γεννήσεων ζώντων μειώνεται σε κύκλους στους οποίους ανακτήθηκαν περισσότερα από 15 ωάρια (Steward et al., 2014; Sunkara et al., 2011).

Από αρκετές μελέτες, φαίνεται ότι ο κίνδυνος OHSS αυξάνεται σημαντικά σε κύκλους στους οποίους ανακτώνται περισσότερα από 15 ωάρια (Steward et al., 2014). Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους που σχετίζονται με τη μητέρα και την εγκυμοσύνη που σχετίζονται με το OHSS, είναι σημαντικό για τους παρόχους εξωσωματικής γονιμοποίησης να αναγνωρίσουν ότι ο περιορισμός της COH σε άτομα με υψηλή απόκριση μπορεί να αποτρέψει το OHSS χωρίς να θυσιάζεται το ποσοστό γεννήσεων ζώντων.

Βρήκαμε ότι η χρήση ενός ανταγωνιστή GnRH και η αποθήκευση εμβρύων συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο OHSS. Η αποτελεσματικότητα της κατάψυξης στο στάδιο της βλαστοκύστης κατάψυξης στο στάδιο της βλαστοκύστης (embryo-banking cycles) ως μέσου πρόληψης του OHSS ήταν αβέβαιη λόγω αντικρουόμενων δεδομένων από προηγούμενες μελέτες. Στη μελέτη των Schirmer et al. (2020), οι κύκλοι στους οποίους πραγματοποιήθηκε κατάψυξη στο στάδιο της βλαστοκύστης, είχαν 35% λιγότερες πιθανότητες να οδηγήσουν σε OHSS σε σύγκριση με κύκλους στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε κατάψυξη στο στάδιο της βλαστοκύστης. Υπήρχε μια σημαντική τάση προς χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρού OHSS, καθώς αυξήθηκε το ποσοστό των

κύκλων κατάψυξης στο στάδιο της βλαστοκύστης που εκτελούσε μια κλινική. Επομένως, η αναστολή της εμβρυομεταφοράς και η κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων μετά από έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρού OHSS. Τα ευρήματα σχετικά με τις προστατευτικές επιδράσεις της χρήσης ανταγωνιστών GnRH συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών. Ωστόσο, δεν ήταν εφικτό να αξιολογηθεί, κατά πόσον η χρήση ενός ενεργοποιητή αγωνιστή GnRH μείωσε επίσης τον κίνδυνο για OHSS, η οποία έχει αποδειχθεί σε άλλες μελέτες (Youssef et al., 2015).

Οι προγνωστικοί παράγοντες για το OHSS που δεν μπορούν εύκολα να τροποποιηθούν περιλάμβαναν διαγνώσεις διαταραχής ωορρηξίας/PCOS, μητρικού παράγοντα, σαλπινγικού παράγοντα, ενδομητρίωσης και μειωμένου αποθέματος ωοθηκών, ηλικίας και ΔΜΣ. Ο αυξημένος κίνδυνος OHSS σε γυναίκες με στειρότητα μητριάου ή σαλπινγικού παράγοντα ή ενδομητρίωση μπορεί να αντανακλά υψηλότερο απόθεμα ωοθηκών σε γυναίκες με αυτές τις ειδικές διαγνώσεις σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς αυτές τις διαγνώσεις, οι οποίες μπορεί να είχαν μειωμένο απόθεμα ωοθηκών. Το εάν αυτές οι διαγνώσεις αυξάνουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο OHSS, απαιτεί περαιτέρω μελέτη. Όπως και με μικρότερες μελέτες που προηγήθηκαν, οι Schirmer et al. (2020) διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος OHSS ήταν αυξημένος σε νεότερες γυναίκες και ήταν υψηλότερος για γυναίκες κάτω των 30 ετών. Ο χαμηλός ΔΜΣ συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο OHSS όταν αποκλείστηκαν οι κύκλοι κατάψυξης στο στάδιο της βλαστοκύστης. Το υπερβολικό βάρος και ο παχύσαρκος ΔΜΣ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο OHSS. Δεδομένων των μικρών διακυμάνσεων στον σχετικό κίνδυνο για OHSS, η κλινική σημασία του ΔΜΣ για τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο OHSS μπορεί να είναι περιορισμένη.

Ο μειωμένος κίνδυνος OHSS που σχετίζεται με μειωμένο απόθεμα ωοθηκών είναι σύμφωνος με την παθοφυσιολογία του OHSS, επειδή η ποσότητα του VEGF που παράγεται κατά τη διάρκεια της COH ποικίλλει ανάλογα με τον αριθμό των ωοθυλακίων και την απόκρισή τους στη χορήγηση εξωγενούς γοναδοτροπίνης. Λιγότερα ωχρά σώματα πιθανότατα θα οδηγήσουν σε παραγωγή λιγότερου VEGF και χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης OHSS.

Μια αξιοσημείωτη εξαίρεση είναι ότι για τις ασθενείς με δίδυμα, η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν μικρότερη από 37 εβδομάδες για όλους τους κύκλους και, κατά μέσο όρο, σχεδόν 1 εβδομάδα νωρίτερα σε κύκλους με OHSS από ό,τι σε κύκλους

χωρίς OHSS. Δεδομένου ότι διαφορά 1 εβδομάδας μπορεί να αλλάξει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε νεογνά που γεννήθηκαν πριν από τις 37 εβδομάδες, η επίδραση του OHSS στον πρόωρο τοκετό και το βάρος γέννησης μπορεί να είναι πιο σημαντική κλινικά στις δίδυμες κυήσεις.

Η μελέτη των Schirmer et al. (2020) καταδεικνύει ότι το OHSS παραμένει μια σοβαρή επιπλοκή της ART που επηρεάζει όχι μόνο τις γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, αλλά και τα αποτελέσματα των κυήσεων που προκύπτουν από αυτήν. Οι γιατροί που κάνουν ART έχουν πολλά αποτελεσματικά μέσα διαθέσιμα για να μειώσουν τον κίνδυνο OHSS στους ασθενείς τους. Αυτά περιλαμβάνουν προσεκτική ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών με στόχο τη λήψη ~ 15 ώριμων ωαρίων σε όλες τις ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, χρήση ανταγωνιστή GnRH και, κατά περίπτωση, ενεργοποίηση αγωνιστή GnRH σε γυναίκες που διατρέχουν μέτριο ή υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν OHSS, χρήση μετορμίνης και χαμηλή δόση ασπιρίνης σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης OHSS, χρήση καβεργολίνης κατά τη στιγμή του εναύσματος (trigger) και, όταν χρειάζεται, κρυοσυντήρηση εμβρύου και επακόλουθη εμβρυομεταφορά κατεψυγμένου-απόψυξης αντί για μεταφορά φρέσκου εμβρύου. Οι γιατροί που ασκούν ART θα πρέπει να τις χρησιμοποιούν όποτε είναι δυνατόν για να περιορίσουν τη νοσηρότητα στους ασθενείς και τον κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης.

Συμπεράσματα

Η δεξαμενή των ωοθυλακίων των ωοθηκών υφίσταται ήδη προοδευτική μείωση, πριν από τη γέννηση, έως την εμμηνόπαυση. Παρ' όλο που έχουν εντοπιστεί ωογονικά βλαστοκύτταρα σε ωοθήκες ενηλίκων, δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία σχετικά με τη συμβολή τους στο μέγεθος της δεξαμενής των ωοθυλακίων στη μεταγεννητική περίοδο (Virant-Klun, 2015).

Ο αντίκτυπος του POR εμφανίζεται συχνότερα στο πλαίσιο της υπογονιμότητας, όπου ο διαθέσιμος χρόνος για την επίτευξη εγκυμοσύνης είναι περιορισμένος. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι πολύ χαμηλά με απλές μορφές θεραπείας και η εξωσωματική γονιμοποίηση σε τέτοιες γυναίκες προσφέρει την υψηλότερη πιθανότητα εγκυμοσύνης. Ανεξάρτητα από την ηλικία, οι γυναίκες με POR έχουν χαμηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης από εκείνες με φυσιολογικό απόθεμα ωοθηκών. Η διάγνωση του POR επιβάλλει υψηλή οικονομική και συναισθηματική επιβάρυνση σ' αυτά τα ζευγάρια. Όταν οι επαναλαμβανόμενες προσπάθειες θεραπείας είναι ανεπιτυχείς, οι μόνες επιλογές που απομένουν είναι η προσφυγή στη δωρεά ωαρίων ή στην υιοθεσία (Jirge, 2016).

Παραμένει συζητήσιμο εάν θα πρέπει να παρέχεται τεστ ωοθηκικού αποθέματος σε γυναίκες που επιθυμούν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση για να βοηθήσουν στη λήψη μιας τεκμηριωμένης απόφασης. Ωστόσο, η AMH χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως εργαλείο για την πρόβλεψη της δυνατότητας γονιμότητας τέτοιων γυναικών. Στη συνέχεια, έχουν την επιλογή να αλλάξουν τις προτεραιότητές τους και να αποφασίσουν να μην καθυστερήσουν τη σύλληψη ή μπορεί να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση για να καταψύξουν ωάρια ή έμβρυα για μελλοντική χρήση (κατάψυξη για κοινωνικούς λόγους) (Jirge, 2016).

Η AMH είναι ένα σηματοδοτικό μόριο κεντρικής σημασίας για τη στρατολόγηση και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Τα τελευταία χρόνια, η AMH ορού έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αξιολόγηση των διαταραχών των ωοθηκών στις γυναίκες, από την παιδική ηλικία έως την εμμηνόπαυση. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της AMH ορού είναι η χαμηλή της μεταβλητότητα εντός του κύκλου και ενδιάμεσα, καθώς παράγεται από μικρά ωοθυλάκια άντρου, τα οποία είναι ανεξάρτητα από γοναδοτροπίνες. Η ισχυρή συσχέτισή της με τον αριθμό των ωοθυλακίων και η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για την πρόωρη

ωοθηκική ανεπάρκεια, της έδωσαν προτεραιότητα ως εργαλείο στις επιλογές που διαθέτει ένας ειδικός υπογονιμότητας. Βοηθά επίσης στην εξατομίκευση των πρωτοκόλλων ART, ελαχιστοποιώντας έτσι τις ιατρογενείς επιδράσεις iatrogenic effects, καθώς και το κόστος (Shrikhande et al., 2020).

Η δέουσα προσοχή στη διατήρηση του φλοιού των ωοθηκών κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε πυελικής χειρουργικής επέμβασης, στην οποία περιλαμβάνεται η εκτομή του ενδομητρίου και η αποφυγή της παρακέντησης ωοθηκών λόγω «υπερενθουσιασμού», σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι σημαντικά βήματα για την ελαχιστοποίηση του ιατρογενούς κινδύνου POR. Η καλύτερη κατανόηση των γενετικών αιτιών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μοριακών δεικτών που θα βοηθήσουν στην επιλογή των καταλληλότερων σχημάτων COS στις γυναίκες αυτές (Jirge, 2016).

Είναι γνωστό ότι υπάρχει ένα σταθερό χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης του POR και της εμμηνόπαυσης. Οι νεαρές γυναίκες με POR είναι επομένως πιθανό να υποστούν εμμηνόπαυση σε μικρότερη ηλικία από τον κανονικό πληθυσμό. Αυτό έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία πέρα από τη γονιμότητα σε τέτοιες γυναίκες, συμπεριλαμβανομένης της υγείας των οστών και του καρδιαγγειακού συστήματος (Jirge, 2016).

Καθώς βελτιώνεται η επιβίωση από τον καρκίνο και η ποιότητα ζωής των επιζώντων αποκτά σημασία για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η AMH ορού έχει βρεθεί ότι είναι χρήσιμη ως προβλεπτικός παράγοντας του αποθέματος των ωοθηκών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου και μπορεί να βοηθήσει τους γιατρούς να ενημερώσουν τις ασθενείς τους σχετικά με τον κίνδυνο πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Η AMH προσφέρεται για χρήση ως διαγνωστικός δείκτης στο PCOS, λόγω του γεγονότος ότι τα επίπεδά της παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια των κύκλων και είναι ανεξάρτητα από τη χρήση από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Έχει επίσης σημαντικό πεδίο εφαρμογής στη διάγνωση διαταραχών της σεξουαλικής ανάπτυξης στην κλινική παιδιατρική (Shrikhande et al., 2020).

Η AMH και η AFC είναι επί του παρόντος οι απλούστερες, πλέον ευαίσθητες και συγκεκριμένες μετρήσεις της ωοθηκικής εφεδρείας. Οι δείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας έχουν αποδειχθεί ότι είναι καλοί προγνωστικοί παράγοντες της απόδοσης των ωαρίων, αλλά πτωχοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του αναπαραγωγικού δυναμικού. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως τεστ γονιμότητας ή για να διατυπωθεί άρνηση για την πρόσβαση σε θεραπεία υπογονιμότητας (Practice Committee, 2020).

Τα διαθέσιμα δεδομένα, αν και είναι περιορισμένα, υποδεικνύουν ότι η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI, intrauterine insemination) αποδίδει πολύ λίγες εγκυμοσύνες με την αύξηση της ηλικίας και προτείνεται ότι σε γυναίκες άνω των 40 ετών, δεν πρέπει να προσφέρονται περισσότεροι από ένας κύκλοι COS και IUI, καθώς εξακολουθούν να έχουν ένα λογικό ποσοστό εγκυμοσύνης με εξωσωματική γονιμοποίηση. Το ποσοστό εγκυμοσύνης είναι χαμηλό με όλες τις μεθόδους θεραπείας, με αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Jirge, 2016).

Συνολικά, οι ερευνητικές μελέτες και οι ανασκοπήσεις παρέχουν σαφείς και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με πολλές θεμελιώδεις πτυχές της προσπάθειας για τη μεγιστοποίηση των πιθανοτήτων για την εξασφάλιση τοκετών ζώντων απογόνων, για έναν αυξανόμενο αριθμό γυναικών που επιδιώκουν να καθυστερήσουν τη μητρότητα. Τα αποτελέσματα είναι χρήσιμα για τις κλινικές ομάδες που εργάζονται στην υποβοηθούμενη σύλληψη και υποδεικνύουν επίσης στις ερευνητικές ομάδες τις προκλήσεις που εξακολουθούν να υφίστανται, για να αποκτήσουν πληρέστερη κατανόηση της γήρανσης των ωοθηκών (Kawamara, et al., 2020).

Ως προς τους παράγοντες που οφείλονται στον τρόπο ζωής και κατά πόσο προβλέπουν την επιτυχία της θεραπείας με ART και, εάν ο τρόπος ζωής και ο ΔΜΣ, ως παράγοντες, μετριάζουν ο ένας τον άλλον, βρέθηκαν σταθερές ενδείξεις ότι το να είναι μια γυναίκα υπέρβαρη/παχύσαρκτη και καπνίστρια, μειώνουν τις πιθανότητες επίτευξης θετικών αποτελεσμάτων από μια ART. Τα ερευνητικά στοιχεία για το αλκοόλ δείχνουν ότι αυτό δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα για την επιτυχία ή την αποτυχία της ART, αν και ο αριθμός των μελετών που διερευνούν την επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ και τα αποτελέσματα της ART παραμένει περιορισμένος.

Οι παράγοντες του τρόπου ζωής που περιλαμβάνουν το ΔΜΣ και το κάπνισμα, είναι παράγοντες που συμβάλλουν σε πτωχότερα αποτελέσματα ART. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για τη διερεύνηση του ρόλου μετριασμού των ψυχολογικών μεταβλητών στους παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η παχυσαρκία και το κάπνισμα (Purewal et al., 2019).

Βιβλιογραφία

Abbara, A., Eng, P. C., Phylactou, M., Clarke, S. A., Hunjan, T., Roberts, R., Vimalasvaran, S., Christopoulos, G., Islam, R., Purugganan, K., Comninou, A. N., Trew, G. H., Salim, R., Hramyka, A., Owens, L., Kelsey, T., & Dhillon, W. S. (2019). Anti-Müllerian hormone (AMH) in the Diagnosis of Menstrual Disturbance Due to Polycystic Ovarian Syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 10, 656.

Abbara, A., Patel, A., Hunjan, T., Clarke, S. A., Chia, G., Eng, P. C., Phylactou, M., Comninou, A. N., Lavery, S., Trew, G. H., Salim, R., Rai, R. S., Kelsey, T. W., & Dhillon, W. S. (2019). FSH Requirements for Follicle Growth During Controlled Ovarian Stimulation. *Frontiers in endocrinology*, 10, 579.

Adamson, G. D., de Mouzon, J., Chambers, G. M., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Banker, M., & Dyer, S. (2018). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertility and sterility*, 110(6), 1067–1080.

Akalewold, M., Yohannes, G. W., Abdo, Z. A., Hailu, Y., & Negesse, A. (2022). Magnitude of infertility and associated factors among women attending selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC women's health*, 22(1), 11.

Bala, J., Seth, S., Dhankhar, R., & Ghalaut, V. S. (2016). Chemotherapy: Impact on Anti-Müllerian Hormone Levels in Breast Carcinoma. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(2), BC19–BC21.

Bleil, M. E., Gregorich, S. E., Adler, N. E., Sternfeld, B., Rosen, M. P., & Cedars, M. I. (2014). Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertility and sterility*, 101(1), 199–207.

Blumenfeld Z. (2020). What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF?. *Frontiers in endocrinology*, 11, 192.

Boivin, J., Griffiths, E., & Venetis, C. A. (2011). Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d223.

Broer, S. L., Dólleman, M., van Disseldorp, J., Broeze, K. A., Opmeer, B. C., Bossuyt, P. M., Eijkemans, M. J., Mol, B. W., Broekmans, F. J., & IPD-EXPORT Study Group (2013). Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and sterility*, 100(2), 420–9.e7.

Broer, S. L., van Disseldorp, J., Broeze, K. A., Dolleman, M., Opmeer, B. C., Bossuyt, P., Eijkemans, M. J., Mol, B. W., Broekmans, F. J., & IMPORT study group (2013). Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human reproduction update*, 19(1), 26–36.

Broer, S. L., Dólleman, M., Opmeer, B. C., Fauser, B. C., Mol, B. W., & Broekmans, F. J. (2011). AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 17(1), 46–54.

Casson, P. R., Lindsay, M. S., Pisarska, M. D., Carson, S. A., & Buster, J. E. (2000). Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(10), 2129–2132.

Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2016. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2014-report/ART-2014-National-Summary-Report.pdf>

<https://www.federalregister.gov/documents/2015/08/26/2015-21108/reporting-of-pregnancy-success-rates-from-assisted-reproductive-technology-art-programs>

Centers for Disease Control and Prevention. Reporting of pregnancy success rates from assisted reproductive technology (ART) programs. Department of Health and Human Services; 2015.

Cobo, A., García-Velasco, J. A., Coello, A., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohí, J. (2016). Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and sterility*, 105(3), 755–764.e8.

De Geyter, C., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M. S., Wyns, C., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Smeenk, J., Vidakovic, S., Goossens, V., & European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2018). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(9), 1586–1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>

Devine, K., Mumford, S. L., Wu, M., DeCherney, A. H., Hill, M. J., & Propst, A. (2015). Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertility and sterility*, 104(3), 612–19.e3.

Domar, A. D., Conboy, L., Denardo-Roney, J., & Rooney, K. L. (2012). Lifestyle behaviors in women undergoing in vitro fertilization: a prospective study. *Fertility and sterility*, 97(3), 697–701.e1.

Fàbregues, F., Ferreri, J., Méndez, M., Calafell, J. M., Otero, J., & Farré, R. (2021). In Vitro Follicular Activation and Stem Cell Therapy as a Novel Treatment Strategies in Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency. *Frontiers in endocrinology*, 11, 617704.

Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J., & Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human reproduction (Oxford, England)*, 7(10), 1342–1346.

Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L., & ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(7), 1616–1624.

Fleming, R., Seifer, D. B., Frattarelli, J. L., & Ruman, J. (2015). Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*, 31(4), 486–496.

Galey-Fontaine, J., Cédric-Durnerin, I., Chaïbi, R., Massin, N., & Hugues, J. N. (2005). Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reproductive biomedicine online*, 10(1), 94–99.

Geraedts, J., & Sermon, K. (2016). Preimplantation genetic screening 2.0: the theory. *Molecular human reproduction*, 22(8), 839–844.

Gleicher, N., Weghofer, A., & Barad, D. H. (2011). Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 9, 23. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-23>

Gnoth, C., Maxrath, B., Skonieczny, T., Friol, K., Godehardt, E., & Tigges, J. (2011). Final ART success rates: a 10 years survey. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(8), 2239–2246.

Gormack, A. A., Peek, J. C., Derraik, J. G., Gluckman, P. D., Young, N. L., & Cutfield, W. S. (2015). Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 30(7), 1617–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev094>

Haadsma, M. L., Groen, H., Fidler, V., Bukman, A., Roeloffzen, E. M., Groenewoud, E. R., Broekmans, F. J., Heineman, M. J., & Hoek, A. (2008). The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(8), 1800–1807.

Hansen, K. R., He, A. L., Styer, A. K., Wild, R. A., Butts, S., Engmann, L., Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Huang, H., Santoro, N., Eisenberg, E., Zhang, H., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network (2016). Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 105(6), 1575–1583.e2.

Hansen, K. R., Knowlton, N. S., Thyer, A. C., Charleston, J. S., Soules, M. R., & Klein, N. A. (2008). A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(3), 699–708. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem408>

Hart R. J. (2019). Use of Growth Hormone in the IVF Treatment of Women With Poor Ovarian Reserve. *Frontiers in endocrinology*, 10, 500.

Hyslop, L. A., Blakeley, P., Craven, L., Richardson, J., Fogarty, N. M., Fragouli, E., Lamb, M., Wamaitha, S. E., Prathalingam, N., Zhang, Q., O'Keefe, H., Takeda, Y., Arizzi, L., Alfarawati, S., Tuppen, H. A., Irving, L., Kalleas, D., Choudhary, M., Wells, D., Murdoch, A. P., ... Herbert, M. (2016). Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*, 534(7607), 383–386.

Iliodromiti, S., Anderson, R. A., & Nelson, S. M. (2015). Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Human reproduction update*, 21(6), 698–710.

Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*, 21(4), 411–426.

Jayaprakasan, K., Pandian, D., Hopkisson, J., Campbell, B. K., & Maalouf, W. E. (2014). Effect of ethnicity on live birth rates after in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection treatment. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 121(3), 300–306.

Jirge P. R. (2016). Poor ovarian reserve. *Journal of human reproductive sciences*, 9(2), 63–69.

Kansal Kalra, S., Ratcliffe, S., Gracia, C. R., Martino, L., Coutifaris, C., & Barnhart, K. T. (2008). Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. *Reproductive biomedicine online*, 17(6), 745–750.

Kawamura, K., Ishizuka, B., & Hsueh, A. (2020). Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reproductive biomedicine online*, 40(2), 245–253.

Kawamara, K., Kelsey, T., & Hiraike, O. (2020). Editorial: Ovarian Ageing: Pathophysiology and Recent Development of Maintaining Ovarian Reserve. *Frontiers in endocrinology*, 11, 591764.

Khader, A., Lloyd, S. M., McConnachie, A., Fleming, R., Grisendi, V., La Marca, A., & Nelson, S. M. (2013). External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *Journal of ovarian research*, 6(1), 3.

Leader, B., Hegde, A., Baca, Q., Stone, K., Lannon, B., Seifer, D. B., Broekmans, F., & Baker, V. L. (2012). High frequency of discordance between antimüllerian hormone and follicle-stimulating hormone levels in serum from estradiol-confirmed days 2 to 4 of the menstrual cycle from 5,354 women in U.S. fertility centers. *Fertility and sterility*, 98(4), 1037–1042.

Lensen, S. F., Wilkinson, J., Leijdekkers, J. A., La Marca, A., Mol, B., Marjoribanks, J., Torrance, H., & Broekmans, F. J. (2018). Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD012693.

Li, H. W., Lee, V. C., Lau, E. Y., Yeung, W. S., Ho, P. C., & Ng, E. H. (2014). Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilisation who had discordant anti-Mullerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. *PloS one*, 9(10), e108493.

Liebenthron, J., Reinsberg, J., van der Ven, K., Saenger, N., Kruessel, J. S., & von Wolff, M. (2019). Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases-implications in fertility preservation. *Human reproduction (Oxford, England)*, 34(12), 2513–2522.

Luke, B., Brown, M. B., Morbeck, D. E., Hudson, S. B., Coddington, C. C., 3rd, & Stern, J. E. (2010). Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertility and sterility*, 94(4), 1399–1404.

Magnusson, Å., Nilsson, L., Oleröd, G., Thurin-Kjellberg, A., & Bergh, C. (2017). The addition of anti-Müllerian hormone in an algorithm for individualized hormone dosage did not improve the prediction of ovarian response-a randomized, controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(4), 811–819.

Matthiesen, S. M., Frederiksen, Y., Ingerslev, H. J., & Zachariae, R. (2011). Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(10), 2763–2776.

McLernon, D. J., Maheshwari, A., Lee, A. J., & Bhattacharya, S. (2016). Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 31(3), 572–581.

Melado, L., Lawrenz, B., Sibal, J., Abu, E., Coughlan, C., Navarro, A. T., & Fatemi, H. M. (2018). Anti-müllerian Hormone During Natural Cycle Presents Significant Intra and Intercycle Variations When Measured With Fully Automated Assay. *Frontiers in endocrinology*, 9, 686.

Merhi, Z., Buyuk, E., Berger, D. S., Zapantis, A., Israel, D. D., Chua, S., Jr, & Jindal, S. (2013). Leptin suppresses anti-Mullerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28(6), 1661–1669.

Misra, J. R., & Irvine, K. D. (2018). The Hippo Signaling Network and Its Biological Functions. *Annual review of genetics*, 52, 65–87.

Moolhuijsen, L., & Visser, J. A. (2020). Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(11), 3361–3373.

Narkwichean, A., Maalouf, W., Campbell, B. K., & Jayaprakasan, K. (2013). Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 11, 44.

Nyboe Andersen, A., Gianaroli, L., Nygren, K. G., European IVF-monitoring programme, & European Society of Human Reproduction and Embryology (2004). Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(3), 490–503.

Overbeek, A., Broekmans, F. J., Hehenkamp, W. J., Wijdeveld, M. E., van Disseldorp, J., van Dulmen-den Broeder, E., & Lambalk, C. B. (2012). Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 24(6), 664–669.

Pastore, L. M., Christianson, M. S., Stelling, J., Kearns, W. G., & Segars, J. H. (2018). Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(1), 17–23.

Patrizio, P., Vaiarelli, A., Levi Setti, P. E., Tobler, K. J., Shoham, G., Leong, M., & Shoham, Z. (2015). How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reproductive biomedicine online*, 30(6), 581–592.

Polyzos, N. P., De Vos, M., Corona, R., Vloeberghs, V., Ortega-Hrepich, C., Stoop, D., & Tournaye, H. (2013). Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28(5), 1254–1260.

Polyzos, N. P., Nwoye, M., Corona, R., Blockeel, C., Stoop, D., Haentjens, P., Camus, M., & Tournaye, H. (2014). Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reproductive biomedicine online*, 28(4), 469–474.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2020). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 114(6), 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>

Purewal, S., Chapman, S., & van den Akker, O. (2017). A systematic review and meta-analysis of psychological predictors of successful assisted reproductive technologies. *BMC research notes*, 10(1), 711.

Purewal, S., Chapman, S., & van den Akker, O. (2019). A systematic review and meta-analysis of lifestyle and body mass index predictors of successful assisted reproductive technologies. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 40(1), 2–18.;;;;;;;;;;;;;

Richardson, M. C., Guo, M., Fauser, B. C., & Macklon, N. S. (2014). Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Human reproduction update*, 20(3), 353–369.

Ripley, M., Lanes, A., Léveillé, M. C., & Shmorgun, D. (2015). Does ovarian reserve predict egg quality in unstimulated therapeutic donor insemination cycles?. *Fertility and sterility*, 103(5), 1170–5.e2.

Sasaki, H., Hamatani, T., Kamijo, S., Iwai, M., Kobanawa, M., Ogawa, S., Miyado, K., & Tanaka, M. (2019). Impact of Oxidative Stress on Age-Associated Decline in Oocyte Developmental Competence. *Frontiers in endocrinology*, 10, 811.

Schwarze, J. E., Canales, J., Crosby, J., Ortega-Hrepich, C., Villa, S., & Pommer, R. (2018). DHEA use to improve likelihood of IVF/ICSI success in patients with diminished ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction*, 22(4), 369–374.

Shrikhande, L., Shrikhande, B., & Shrikhande, A. (2020). AMH and Its Clinical Implications. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 70(5), 337–341.

Sermondade N, Sonigo C, Sifer C, et al. (2019). Serum anti-Müllerian hormone is associated with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation. *Fertil Steril*. 111:357–62.

Schirmer, D. A., 3rd, Kulkarni, A. D., Zhang, Y., Kawwass, J. F., Boulet, S. L., & Kissin, D. M. (2020). Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes. *Fertility and sterility*, 114(3), 567–578.

Scott, R. T., Jr, Elkind-Hirsch, K. E., Styne-Gross, A., Miller, K. A., & Frattarelli, J. L. (2008). The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility*, 89(4), 868–878.

Sonigo, C., Beau, I., Binart, N., & Grynberg, M. (2019). Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clinical medicine insights. Reproductive health*, 13, 1179558119854755.

Steiner, A. Z., Pritchard, D., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Herring, A. H., & Baird, D. D. (2017). Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*, 318(14), 1367–1376.

Steward, R. G., Lan, L., Shah, A. A., Yeh, J. S., Price, T. M., Goldfarb, J. M., & Muasher, S. J. (2014). Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility*, 101(4), 967–973.

Sunkara, S. K., Rittenberg, V., Raine-Fenning, N., Bhattacharya, S., Zamora, J., & Coomarasamy, A. (2011). Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(7), 1768–1774.

Surrey, E. S., & Schoolcraft, W. B. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertility and sterility*, 73(4), 667–676.

Szamatowicz M. (2016). Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekologia polska*, 87(12), 820–823.

Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: a user's guide. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(2), 129–140.

Tal, R., Seifer, D. B., Wantman, E., Baker, V., & Tal, O. (2018). Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertility and sterility*, 109(2), 258–265.

Tobler, K. J., Shoham, G., Christianson, M. S., Zhao, Y., Leong, M., & Shoham, Z. (2015). Use of anti-müllerian hormone for testing ovarian reserve: a survey of 796 infertility clinics worldwide. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(10), 1441–1448.

Tokura, Y., Yoshino, O., Ogura-Nose, S., Motoyama, H., Harada, M., Osuga, Y., Shimizu, Y., Ohara, M., Yorimitsu, T., Nishii, O., Kozuma, S., & Kawamura, T. (2013). The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30(6), 821–825.

Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, 62, 2–10.

van der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J., Habbema, J. D., Hompes, P. G., Broekmans, F. J., van Dessel, H. J., Bossuyt, P. M., van der Veen, F., Mol, B. W., & CECERM study group (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) (2007). Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(2), 536–542.

van der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J., Habbema, J. D., Hompes, P. G., Broekmans, F. J., Bouckaert, P. X., Bossuyt, P. M., van der Veen, F., & Mol, B. W. (2007). Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(6), 2163–2168.

Venetis C. A. (2014). The Bologna criteria for poor ovarian response: the good, the bad and the way forward. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(9), 1839–1841.

Virant-Klun I. (2015). Postnatal oogenesis in humans: a review of recent findings. *Stem cells and cloning: advances and applications*, 8, 49–60.

Wiser, A., Levron, J., Kreizer, D., Achiron, R., Shrim, A., Schiff, E., Dor, J., & Shulman, A. (2005). Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(4), 910–914.

WHO. *Infertility*. Available at: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1

Xu, Y., Nisenblat, V., Lu, C., Li, R., Qiao, J., Zhen, X., & Wang, S. (2018). Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 16(1), 29.

Youssef, M. A., Abdelmoty, H. I., Ahmed, M. A., & Elmohamady, M. (2015). GnRH agonist for final oocyte maturation in GnRH antagonist co-treated IVF/ICSI treatment cycles: Systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced research*, 6(3), 341–349.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., & van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(9), 1786–1801.

Zarek, S. M., Mitchell, E. M., Sjaarda, L. A., Mumford, S. L., Silver, R. M., Stanford, J. B., Galai, N., Schliep, K. C., Radin, R. G., Plowden, T. C., DeCherney, A. H., & Schisterman, E. F. (2016). Antimüllerian hormone and pregnancy loss from the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial. *Fertility and sterility*, 105(4), 946–952.e2.