

Γυναικεία υπογονιμότητα και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Δρ. Γ. Α. Αντωνάκης
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος
Επιμελητής Β'
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Εισήγηση σε Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα:
Γυναικολογική Ενδοκρινολογία & Στείρωση,
που διοργανώθηκε από την
Ιατροχειρουργική Εταιρεία Κέρκυρας

Κέρκυρα 16 Ιανουαρίου 1998

Εισαγωγή

Ως Υπογόνιμο ορίζεται ένα ζεύγος που έχει τουλάχιστον 1 (ένα) έτος τακτικών, ελεύθερων σεξουαλικών επαφών χωρίς να έχει επιτύχει εγκυμοσύνη.

Η συχνότητα της υπογονιμότητας διεθνώς ανέρχεται περίπου στο 15% των ζευγαριών της αναπαραγωγικής ηλικίας (1).

Ενας βασικός παράγων που επηρεάζει την υπογονιμότητα αυτή καθεαυτή, αλλά και την έκβαση των διαφόρων μεθόδων αντιμετώπισής της είναι η ηλικία της γυναίκας. Έχει βρεθεί ότι το 35% των γυναικών που καθυστερούν την πρώτη τους κύηση μετά το 35ο έτος θα εμφανίσει πρόβλημα υπογονιμότητας. Επίσης το 50% των γυναικών που καθυστερούν την 1η τους κύηση μετά το 40ο έτος της ηλικίας τους θα εμφανίσει πρόβλημα υπογονιμότητας. Σε προγράμματα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής το ποσοστό τοκετών σε γυναίκες >40 ετών είναι το 1/3 εκείνου των γυναικών ηλικίας <35 ετών (2,3,4).

Εκτός από την αναμενόμενη μείωση της γονιμότητας προοιούσης της ηλικίας, στην εν λόγω μείωση συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες όπως: 1) Η αύξηση των αυτομάτων εκτρώσεων, οι οποίες από <10% σε γυναίκες <30 ετών ανέρχονται σε 34% στις γυναίκες ηλικίας 40 - 45 ετών. 2) Το αυξημένο ποσοστό και η αυξημένη βαρύτητα της ενδομητρίωσης προοιούσης της ηλικίας. 3) Η αύξηση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων και τέλος 4) η αθροιστική δράση επαγγελματικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (5,6,7).

Αιτιολογία & διάγνωση της γυναικείας υπογονιμότητας

Η γυναικεία υπογονιμότητα οφείλεται κατά 40% σε παθολογία των σαλπίγγων, κατά 40% σε διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας, κατά 10% σε διάφορες αιτίες και τέλος σε ποσοστό 10% παραμένει ανεξήγητη.

Η βασική μελέτη του υπογόνιμου ζεύγους περιλαμβάνει το σπερμοδιάγραμμα για τον άνδρα καθώς και την εκτίμηση της διαβατότητας και της λειτουργικότητας των σαλπίγγων, ορισμένους βασικούς ορμονικούς προσδιορισμούς, τον έλεγχο της μήτρας και του ενδομητρίου και τέλος τον έλεγχο της τραχηλικής βλάννης για την γυναίκα.

Η διαβατότητα και η λειτουργικότητα των σαλπίγγων ελέγχονται με την υστεροσαλπιγγογραφία και την λαπαροσκόπηση. Ως εναλλακτικές μέθοδοι έχουν προταθεί η σαλπιγγοσκόπηση και η φαλλοσκόπηση οι οποίες όμως δεν έχουν τύχει ευρείας αποδοχής. Οι βασικοί ορμονικοί προσδιορισμοί που πρέπει να διενεργηθούν στη γυναίκα ενός υπογόνιμου ζεύγους είναι:

- FSH αίματος 2η - 3η ημέρα του κύκλου
- LH αίματος 2η - 3η ημέρα του κύκλου
- Προλακτίνη αίματος
- Οιστραδιόλη αίματος 2η - 3η ημέρα του κύκλου
- Προγεστερόνη αίματος 21η ημέρα του κύκλου

Ο έλεγχος της μήτρας και του ενδομητρίου

περιλαμβάνει:

- την γυναικολογική εξέταση
- το κοιλιακό υπερηχογράφημα
- την υστεροσαλπιγγογραφία και
- την υστεροσκόπηση

Τέλος ο έλεγχος της τραχηλικής βλέννης περιλαμβάνει:

- την δοκιμασία μετά επαφή
- τον έλεγχο αντισπερματικών αντισωμάτων και
- την δοκιμασία διεύθυνσης των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννη.

Ιστορικοί σταθμοί στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

- * 1785: 1η κύηση μετά από ομόλογη σπερματέγχυση.
- * 1954: 1η κύηση με κατεψυγμένο σπέρμα.
- * 1978: 1η κύηση με εξωσωματική γονιμοποίηση
- * 1983: 1η κύηση με δωρεά ωαρίων
- * 1983: 1η κύηση με κατεψυγμένα έμβρυα.

Αναμφίβολα τα σημαντικότερα γεγονότα στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας την τελευταία 20ετία ήταν η εισαγωγή των διαφόρων μεθόδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, η ενημέρωση του κοινού για τις εξελίξεις και η αύξηση του ποσοστού των γυναικών που επιδιώκουν την πρώτη τους κύηση σε ηλικία >35 ετών (ΗΠΑ=20%).

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Το πρώτο στάδιο στην εφαρμογή των μεθόδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής είναι η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών. Υπάρχουν αρκετά πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, συχνότερα όμως χρησιμοποιούνται:

- Γοναδοτροπίνες με ή χωρίς κιτρική κλομφαίνη,
- GnRH - ανάλογα + Γοναδοτροπίνες ("Μακρύ", "Βραχύ", ή "Υπερβραχύ" πρωτόκολλο) (8,9).

Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, το οποίο είναι μια σοβαρή επιπλοκή που στην βαρεία του μορφή μπορεί να είναι απειλητικό και για την ίδια τη ζωή της ασθενούς.

Η ελαφρά μορφή του συνδρόμου χαρακτηρίζεται από διάταση της κοιλίας με δυσφορία, ναυτία, εμετούς και διάρροια, καθώς και μέγεθος των ωοθηκών 5 - 12 cm. Η μέτρια μορφή του συνδρόμου εμφανίζει επιπλέον υπερηχογραφική ένδειξη ασκίτη και αύξηση του σωματικού βάρους <5Kg. Τέλος η σοβαρή μορφή του συνδρόμου εμφανίζει επιπλέον κλινική ένδειξη ασκίτη ή και υδροθώρακα με δύσπνοια και αύξηση του σωματικού βάρους >5Kg, καθώς επίσης και αιμοσυμπύκνωση με αυξημένη γλοιότητα του αίματος, διαταραχές της πήκτικότητας και ελαττωμένη νεφρική λειτουργία.

Η συχνότητα των διαφόρων μορφών του συνδρόμου είναι: ελαφρά 3 - 23%, μέτρια 0 - 7%, βαρεία 0.04 - 4%. Η έκλυση του συνδρόμου γίνεται από την HCG αφού σπάνια παρατηρείται το σύνδρομο αν δεν χορηγηθεί η HCG ή δεν επιτευχθεί κύηση, ακόμη και αν ο αριθμός των ωοθυλακίων είναι μεγάλος. Σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης του συνδρόμου βρίσκονται οι γυναίκες <35 ετών, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών,

εκείνες με E2 > 1200pg./ml, οι γυναίκες με >3 ωοθυλάκια διαμέτρου >3cm και τέλος εκείνες που μένουν έγκυες.

Η πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών έγκειται κατ' αρχήν στον εντοπισμό των γυναικών υψηλού κινδύνου, στην συστηματική παρακολούθηση της πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας από ειδικά μετεκπαιδευμένους Γυναικολόγους, στην διακοπή της διέγερσης των ωοθηκών και αποφυγή της χορήγησης HCG όταν: το επίπεδο των οιστρογόνων στο αίμα είναι >1200pg/ml ή παρατηρηθεί υπερδιπλασιασμός των επιπέδων τους επί 2 - 3 συνεχείς ημέρες (απότομη αύξηση) ή διαπιστώνεται υπερηχογραφικά η παρουσία >3 ωοθυλακίων διαμέτρου >18mm ή μέγεθος ωοθηκών >5cm με παρουσία πολλών μικρών ωοθυλακίων (10,11,12).

Εξωσωματική γονιμοποίηση - εμβρυομεταφορά (IVF - ET)

Τα στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι βασικά 3:

- Ωοληψία
- Γονιμοποίηση
- Εμβρυομεταφορά

Η μέθοδος της ωοληψίας πέρασε από διάφορα στάδια εξέλιξης αλλά σήμερα γίνεται αποκλειστικά με διακολπική υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Κατάψυξη εμβρύων

Στο 42% των κύκλων της εξωσωματικής γονιμοποίησης υπάρχουν πλεονάζοντα έμβρυα. Το ποσοστό επιβίωσης των εμβρύων μετά την διαδικασία κατάψυξης - απόψυξης είναι περίπου 70%. Εκτός της προφανούς χρησιμότητας της μεθόδου σε περιπτώσεις με πλεονάζοντα έμβρυα, η κατάψυξη των εμβρύων παρέχει την δυνατότητα αναβολής της εμβρυομεταφοράς σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (13).

Δωρεά ωαρίων και εμβρύων

Οι ενδείξεις της δωρεάς ωαρίων και εμβρύων είναι:

- Πρώιμη εμμηνόπαυση.
- Γοναδική δυσγενεσία.
- Ωοθηκεκτομή.
- Πτωχή απάντηση στην ωοθηκική διέγερση.
- Εμμηνόπαυση (3,14).

Δανεική μήτρα

Οι ενδείξεις χρήσης δανεικής μήτρας είναι:

- Υστερεκτομία.
- Συγγενής απλασία της μήτρας.
- Σοβαρού βαθμού ενδομήτριες συμφύσεις.
- Φυματίωση μήτρας.

Εναλλακτικές μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Εκτός από την "κλασσική" εξωσωματική γονιμοποίηση υπάρχουν και άλλες μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής με περιορισμένες ενδείξεις:

- Ενδοπεριτοναϊκή μεταφορά ωαρίων & σπέρματος

(POST).

- Ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT).
- Ενδοσαλπγγική μεταφορά εμβρύων στο στάδιο των προπυρήνων (PROST).
- Ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγωτών (ZIFT).
- Ενδοσαλπγγική μεταφορά εμβρύων.
- Ενδοσαλπγγική μεταφορά δια της μήτρας (TUFT).
- Χειρουργική εμβρυομεταφορά (SET).

Η πιο διαδεδομένη από τις ανωτέρω μεθόδους είναι η GIFT, η οποία έχει ένδειξη εφαρμογής σε γυναίκες που έχουν τουλάχιστον μία υγιή σάλπιγγα και πάσχουν από ανεξήγητη υπογονιμότητα, ήπιες διαταραχές του ανδρικού παράγοντα, ενδομητρίωση σταδίου I - II ή τραχηλικό παράγοντα με προηγούμενες ανεπιτυχείς προσπάθειες ενδομήτριας σπερματέγχυσης. Στα μειονεκτήματα της GIFT συγκαταλέγονται: Το αυξημένο ποσοστό εξωμήτριων κυήσεων, η αδυναμία απόδειξης της γονιμοποίησης σε περιπτώσεις αποτυχίας και η χρήση της γενικής αναισθησίας (15).

Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Ως βιοχημική κύηση ορίζεται εκείνη η κύηση όπου έχουμε μια αρχική αύξηση της β-HCG και στην συνέχεια αυτή ελαττώνεται χωρίς στο μεταξύ να διαπιστωθεί υπερηχογραφικώς σάκος κύησης.

Στις περιπτώσεις που έχουμε υπερηχογραφική παρουσία σάκκου κύησης, τότε ομιλούμε για κλινική κύηση. Το 20% των κλινικών κυήσεων μετά από Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή θα καταλήξουν σε αυτόματη έκτρωση, το 5% περίπου θα καταλήξει σε εξωμήτριο κύηση και το υπόλοιπο 75% θα είναι τελειόμηνες κυήσεις (15,16). Παραθέτω την αθροιστική συχνότητα κύησης από προγράμματα IVF - ET2 έγκριτων κέντρων:

Norfolk, USA	London, UK
1 κύκλος-13.5%	5 κύκλοι-45%
2 κύκλοι-25.3%	
3 κύκλοι-38.5%	
4 κύκλοι-47.0%	
5 κύκλοι-49.3%	
6 κύκλοι-57.8%	

Στην Ελλάδα σύμφωνα με στατιστική του 1993 από τον Ταρλατζή και συν., το ποσοστό κυήσεων / εμβρυομεταφορά ήταν 26% (17).

Στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων τα αποτελέσματά μας είναι:

Εξωσωματική Γονιμοποίηση:					
Κύκλοι	ET	Κυήσεις	Κυήσεις/ET	Τοκετοί	Τοκετοί/ET
449	408	107	26.2%	82	20%

Πρόκληση Ωοθλακιορρηξίας και Σπερματέγχυση:				
Κύκλοι	Κυήσεις	Κυήσεις/Κύκλο	Τοκετοί	Τοκετοί/Κύκλο
190	51	26.8%	40	21%

Ο ρόλος του Ιατρού στην Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

- Αναζήτηση της αιτιολογίας και κατάλληλη αγωγή.
- Παροχή έγκυρων πληροφοριών και εξηγήσεων και διάλυση των παρεξηγήσεων και των "μύθων" που προέρχονται από την πληροφόρηση μέσω φίλων ή των ΜΜΕ.
- Ψυχολογική στήριξη.

- Τακτική 3/μηνο επαφή με το ζεύγος και ανασκόπηση της διαγνωστικής και θεραπευτικής διαδικασίας.

Βιβλιογραφία

1. Mosher WD, Pratt WF, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, Fertil Steril 56: 192, 1991
2. van Noord - Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H et al, Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy, Br Med. J 302: 1361, 1991.
3. Meldrum DR, Female reproductive ageing - ovarian and uterine factors, Fertil Steril 59:1, 1993
4. Wood C, Calderon I, Crombie A, Age and fertility: results of assisted reproductive technology in women over 40 years, J Assist Reprod Genetics 9: 482, 1992.
5. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L, Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome, JAMA 268: 886, 1992.
6. Berkowitz GS, Skovron MD, Lapinsmki RH, Berkowitz RL, Delayed childbearing and the outcome of pregnancy, New Engl J Med. 322: 659, 1990.
7. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson Sj, Nelson JF, Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause, Hum Reprod 7: 1342, 1992.
8. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagte MA, Van de Koppel P, Collins JA, The routine use of GnRH - agonists prior to IVF and GIFT: a meta analysis of randomised controlled trials, Fertil Steril 58: 888, 1992.
9. Garcia JE, Padilla SI, Bayati J, Baramki TA, Follicular phase GnRH-agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in IVF, Fertil Steril 53: 302, 1990.
10. Schenker JG, Revention and treatment of ovarian hyperstimulation, Hum Reprod 8: 653, 1993.
11. Rizk B, Smitz J, Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GHRH agonists for IVF and related procedures, Hum Reprod 7: 320, 1992.
12. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Amin YM, Elattar I, Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitic fluid aspiration and intensive intravenous fluid therapy, Obstet Gynecol 81: 108, 1993
13. Veeck L, Amundson CH, Brothman J et al, Significantly enhanced pregnancy rates per cycle through cryopreservation and that of pronuclear stage oocytes, Fertil Steril 59: 1202, 1993.
14. Cameron IT, Rogers PW, Caro C, Harman J, Healy DL, Leeton J, Oocyte donation: a review, Br J Obstet Gynaecol, 96: 893, 1989.
15. SART, AFS, Assisted Reproductive Technology in the United States and Canada: 1991 results from the SART generated from the AFS Registry Fertil Steril, 59: 956, 1993.
16. Tan SL, Royston P, Campbell S, Jacobs HS, Betts J, Mason B, Edwards RG, Cumulative conception and livebirth rates after in vitro fertilisation, Lancet, 339: 1390, 1993.
17. Ταρλατζής Β., Γκριμπίζης Γ., Πουρναρόπουλος Φ., Αποτελέσματα μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα: 1991 - 1993, Ελλην. Μαιευτ. Γυναικολ. 7: 142, 1995.