



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
UNIVERSITY OF WESTERN MACEDONIA

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:

*«Χρήση και Έκβαση Τεχνικών της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σε Γυναίκες με
Ιστορικό Καρκίνου»*

Της

Βασιλάρη Χαρίκλειας - Αναστασίας

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: **Ηλία Ειρήνη**

Μαία Π.Ε., Μ.Sc., Υποψήφια Διδάκτωρ Π.Δ.Μ.

Πτολεμαΐδα, 2022

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Η χρήση και η έκβαση τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου» πραγματοποιήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2021-2022 στο πλαίσιο των προπτυχιακών μου σπουδών, στο τμήμα Μαιευτικής, στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας, στη Πτολεμαΐδα.

Για την εξαιρετική συμβολή της, θα ήθελα να ευχαριστήσω βαθιά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Κ.Ηλία Ειρήνη, για το χρόνο και την αφοσίωση που επέδειξε στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς, επίσης και για την εξαιρετική συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και κυρίως την μητέρα μου, η οποία αποτέλεσε έμπνευση στην επιλογή και στην ολοκλήρωση του θέματος που διάλεξα, μιας και αποτελεί το τελευταίο χρόνο επιβίωσασα γυναικολογικού καρκίνου, αλλά και για την ανεκτίμητη βοήθεια και υποστήριξη της σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΗΨΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ

"Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάση επιστημονικής παράφρασης.

Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην Πτυχιακή μου Εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης του Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων.

Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η Πτυχιακή Εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δε μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας."

Όνομα και Επώνυμο Συγγραφέα (Με Κεφαλαία):

Υπογραφή (Ολογράφως, χωρίς μονογραφή):

Ημερομηνία (Ημέρα – Μήνας – Έτος):

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρούσα διπλωματική εργασία προσδιορίζεται η χρήση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και αναλύονται τα ποσοστά επιτυχίας αυτών στις γυναίκες που έχουν ιστορικό γυναικολογικού καρκίνου. Συγκεκριμένα, αναπτύσσεται η πιθανότητα γονιμοποίησης μετά από τη θεραπευτική αγωγή κατά της εκάστοτε κακοήθειας. Η συμβολή της Ιατρικής και των σύγχρονων τεχνολογιών έχουν φέρει θεαματική πρόοδο, αφού πλέον είναι δυνατή η χρήση συγκεκριμένων μεθόδων διέγερσης των ωοθηκών πριν την έναρξη της ακτινοβολίας ή της χημειοθεραπείας, καθώς και το ενδεχόμενο αξιοποίησης τεχνικών, όπως η ταχεία κρυοσυντήρηση των ωαρίων ή των εμβρύων που αποτελεί τον νέο πυλώνα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι τεχνικές αυτές είναι μόνο μερικές από τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που δίνουν, σήμερα, την ευκαιρία τεκνοποίησης στις καρκινοπαθείς γυναίκες.

Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας αποτελεί η ενίσχυση και η ενθάρρυνση του αξιόπιστου ελέγχου, καθώς και η βελτίωση της γονιμότητας με την εμπειριστατωμένη χρήση των σύγχρονων διαδικασιών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε κάθε γυναίκα που επιθυμεί να τεκνοποιήσει και έχει νοσήσει από καρκίνο.

Λέξεις -κλειδιά: Καρκίνος, Διατήρηση γονιμότητας, Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, Εξωσωματική γονιμοποίηση

ABSTRACT

This thesis presents the use of assisted reproduction techniques and their success rate in women with a history of gynaecological cancer. In particular, the probability of fertilization after treatment of the malignancy in question is reported. The contribution of medicine and modern technologies have brought spectacular progress, since it is now possible to use specific methods of ovarian stimulation before the start of radiation or chemotherapy, as well as to exploit techniques such as rapid cryopreservation of oocytes, or embryos, which is the new pillar of in vitro fertilisation. These techniques are just some of the assisted reproduction methods that currently offer women with cancer the opportunity to have children. Overall, the aim of this thesis is to strengthen and encourage reliable control for the improvement of fertility through the in-depth use of modern assisted reproduction procedures for every woman with cancer who wishes to procreate.

Key words: Cancer, Gynaecological cancer, Assisted Reproduction, IVF, Fertility

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1.ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	9
1.1.ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ	9
1.2. ΑΝΔΡΙΚΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (MALE REPRODUCTIVE SYSTEM)	9
1.3. ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM)	13
1.4.ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΩΣΗ->ΣΤΗΝ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ->ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ	18
1.5.ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΚΥΚΛΟ	21
1.6.ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ.....	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	23
2.1.ΠΩΣ ΟΡΙΖΕΤΑΙ Η ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΑ;	23
2.2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	24
2.3.ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	28
2.4.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	34
2.4.Α.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ.....	34
2.4.Β. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	36
2.5.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	48
3.1.ΤΟ ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	48
3.2.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	53
3.3.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ	55
3.4.ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ .	57
3.5.ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	58
3.5.1.ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ – <i>IN VITRO FERTILIZATION (IVF)</i> ...58	
3.5.2.ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ – <i>INTRA CYTOPLASMIC SPERM INJECTION (ICSI)</i>59	
3.5.3. <i>ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΗ ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ-INTRAUTERINE INSEMINATION (IUI)</i>	60
3.5.4. <i>ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΕΚΚΟΛΑΨΗ (ASSISTED HATCHING)</i>	60
3.5.5. <i>ΚΑΛΜΙΕΡΓΕΙΑ ΕΜΒΡΥΩΝ ΩΣ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗΣ (5^Η ΗΜΕΡΑ)</i>61	
3.6. ΒΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	74
4.2. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ.....	74
4.3. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΒΡΕΦΗ.....	77
4.4. ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΤΗΣ ART.....	80
4.5. ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ART ΑΝΑ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ(ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ESHRE).....	81
4.6. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	

83

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	86
5.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ.....	87
5.2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΚΟΛΠΟΥ.....	90
5.3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ.....	93
5.4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ.....	100
5.5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	105
5.6. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	110

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

6. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	114
6.1. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ.....	115
6.2. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	119
6.3. ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΣΤΙΓΜΗ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ;...	120
6.4. Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΤΗΣ ART ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ (ΝΕΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ).....	121
6.5. ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ.....	122
6.6. ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΩΑΡΙΩΝ IN VITRO – IN VITRO MATURATION (IVM).....	123
6.7. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	124
6.8. ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΟΘΗΚΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ.....	124
6.9. ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	126
6.10. ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΑΝΗΛΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	127
6.11. Η έκβαση των τεχνικών της ART πάνω σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου.....	128
6.12. ΑΠΟΦΥΓΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ.....	129
7. ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	131
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	132
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	134

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τομέας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα τελευταία χρόνια, έχει σημειώσει θεαματική εξέλιξη. Η χρήση των τεχνικών της, χρησιμοποιούνται, ολοένα και περισσότερο δίνοντας, σε πολλές γυναίκες, τη δυνατότητα γονιμοποίησης. Στη παρούσα διπλωματική εργασία, αναφέρεται η χρήση και η έκβαση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής πάνω σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου.

Πιο συγκεκριμένα, στο 1^ο κεφάλαιο, αναφέρεται, περιληπτικά, το αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών και των ανδρών, καθώς και η διαδικασία της γονιμοποίησης. Στο 2^ο κεφάλαιο, γίνεται λόγος, για την υπογονιμότητα, για τα αίτια εμφάνισης της, είτε προέρχονται από γυναικείο είτε από αντρικό παράγοντα, καθώς και τα ποσοστά της τόσο σε διεθνή όσο και σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Εν συνεχεία, στο 3^ο κεφάλαιο, γίνεται σημαντική αναφορά στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στην ιστορία της, στο νομικό πλαίσιο που πλαισιώνει αυτή τη στιγμή την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή στην Ελλάδα, καθώς, επίσης και στις τεχνικές της. Το 4^ο κεφάλαιο, αποτελεί συνέχεια του 3^{ου}, όπου αναφέρονται οι κίνδυνοι της εξωσωματικής τόσο στην ίδια τη γυναίκα, όσο και στο έμβρυο αλλά και τα ποσοστά επιτυχίας αυτής. Ενώ, τέλος, αναλύεται στο 5^ο κεφάλαιο κατά πόσο οι γυναικολογικοί καρκίνοι επηρεάζουν την γονιμότητα των γυναικών αυτών και με ποιο τρόπο. Τελευταίο, αλλά πιο σημαντικό, το 6^ο κεφάλαιο, αναφέρεται στην χρήση και την έκβαση των τεχνικών της ART πάνω στις γυναίκες που νοσούν ή έχουν ιστορικό καρκίνου, ενώ ακολουθούν ο ρόλος της μαιίας, τα συμπεράσματα και η βιβλιογραφία, στην οποία έγινε παραπομπή.

Σκοπός της διπλωματικής αυτής, είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, όσον αφορά την χρήση των μεθόδων της ART και την έκβαση τους σε γυναίκες που νοσούν από καρκίνο. Στην ανασκόπηση αυτή, γίνεται λόγος, για τις επιδράσεις που έχουν οι θεραπείες του καρκίνου στη γονιμότητα των γυναικών αυτών, αλλά και οι διάφορες επιλογές της ART που είναι διαθέσιμες για τις ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν στο μέλλον.

1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1. Ανθρώπινη Αναπαραγωγή

Όλα τα έμβια όντα του οικοσυστήματος προσπαθούν, μέσα από την αναπαραγωγή, να διαιωίσουν το είδος τους.

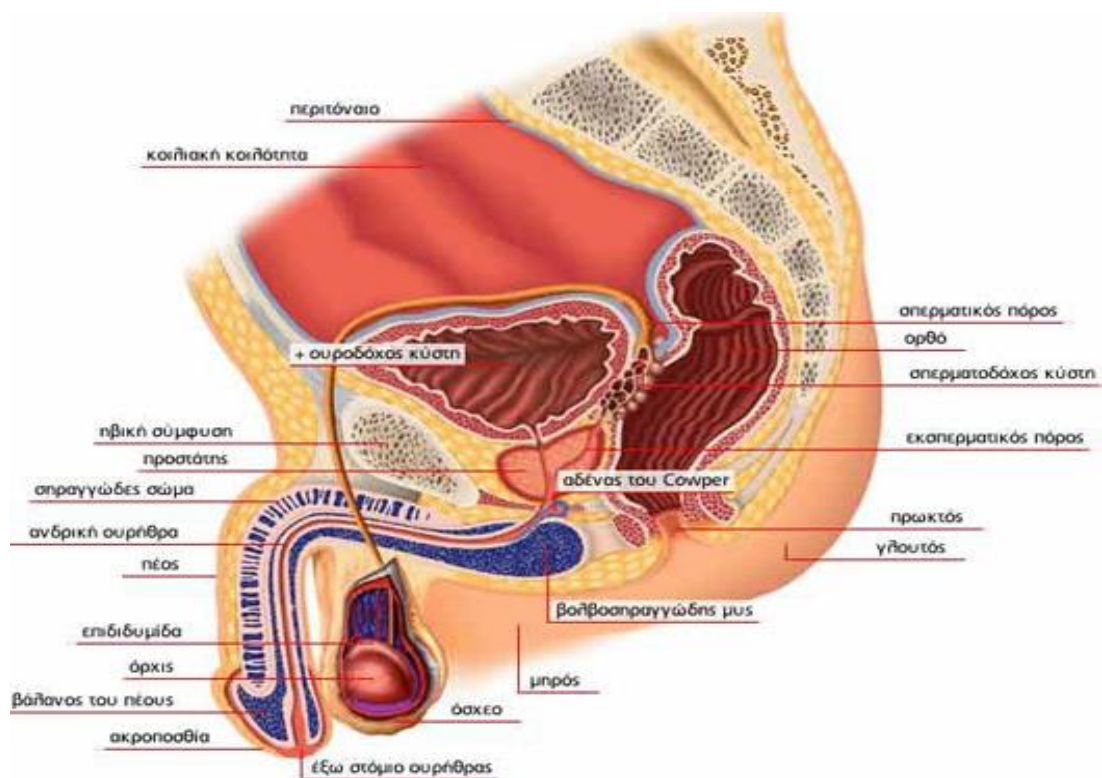
Η αναπαραγωγή του ανθρώπινου είδους πραγματοποιείται, μέσω μιας διαδικασίας, που ονομάζεται γονιμοποίηση. Η γονιμοποίηση, επιτυγχάνεται με την σύντηξη δύο εξειδικευμένων κυττάρων, ένα ωάριο (μητρικής προέλευσης) και ένα σπερματοζώαριο (πατρικής προέλευσης), τα οποία αποκαλούνται γεννητικά ή αναπαραγωγικά κύτταρα ή και γαμέτες. Ο κάθε γαμέτης περιέχει 23 χρωμοσώματα, δηλαδή τα μισά χρωμοσώματα που απαιτούνται για τη δημιουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Η συνένωση αυτών των δύο γαμετών, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός νέου διπλοειδούς κυττάρου (46 χρωμοσώματα), το ζυγωτό, από το οποίο, με αλληπάλληλες κυτταρικές διαιρέσεις, τελικώς σχηματίζονται όλες οι απαραίτητες δομικές μονάδες του νέου οργανισμού (Ιατράκης, 2021).

1.2. Ανδρικό γεννητικό σύστημα (Male reproductive system)

Το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών αποτελείται από ένα πλήθος γεννητικών οργάνων, τα οποία διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή. Τα κύρια γεννητικά όργανα του ανδρός είναι οι όρχεις, η επιδιδυμίδα, ο σπερματικός και ο εκσπερματικός πόρος, που ανευρίσκονται σε κάθε πλευρά, το πέος και η ουρήθρα (Ιατράκης, 2017).

Στο σύστημα αυτό, επίσης, περιλαμβάνονται τρία είδη επικουρικών αδένων που διοχετεύουν τις εκκρίσεις τους στην εκφορητική οδό. Αυτά είναι:

- Ο προστάτης
- Οι σπερματοδόχες κύστες
- Οι βολβουρηθραίοι αδένες



Εικόνα 1. Ανατομία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. (Πηγή: <https://www.cretavoice.gr>)

- ❖ Στους παρακάτω πίνακες αναλύονται περιεκτικά τα όργανα του ανδρικού γεννητικού συστήματος και η λειτουργία τους:

<u>ΟΡΓΑΝΑ</u>	<u>ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΘΕΣΗ</u>	<u>ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</u>
<i>Όρχις</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σχήμα ωοειδές με πλάτος 2,5 cm και ύψος 4 cm. ▪ Εντοπίζονται μέσα στο όσχεο. ▪ Κατά την εμβρυϊκή ζωή, οι όρχις βρίσκονται στην ανώτερη οσφυϊκή μοίρα και κατέρχονται στο όσχεο τους 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Συντελείται η διαδικασία της σπερματογένεσης και των στεροειδών του φύλου.

	τελευταίους 2 μήνες πριν την γέννηση.	
<i>Επιδιδυμίδα</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Επικάθεται στον άνω πόλο και το οπίσθιο χείλος του όρχεος και έχει μηνοειδές σχήμα. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Πραγματοποιείται η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων και η αποθήκευσή τους.
<i>Σπερματικός και εκσπερματικός πόρος</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Έχει μήκος 45 cm και βρίσκεται στο χαμηλό άκρο της επιδιδυμίδας, της οποίας αποτελεί προέκταση. ▪ Ο σπερματικός πόρος μαζί με την αντίστοιχη σπερματοδόχο κύστη, σχηματίζουν τον εκσπερματικό πόρο. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Αποθηκεύει και μεταφέρει τα σπερματοζωάρια κατά την εκσπερμάτωση.
<i>Πέος</i>	<p>Διακρίνεται σε δύο μοίρες:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Την <i>περινεϊκή</i> (ρίζα του πέους) ▪ Την <i>ελεύθερη μοίρα</i> <p>-Η <i>ρίζα του πέους</i> βρίσκεται κάτω απ' την ηβική σύμφυση. -Η <i>ελεύθερη μοίρα</i> αποτελεί το τμήμα που προβάλλει μπροστά απ' την ηβική σύμφυση.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Αποτελεί το ανδρικό όργανο της συνουσίας ➤ Μεταφέρει τα σπερματοζωάρια δια του κόλπου μέσα στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας
<i>Ουρήθρα</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μακρύς ινομυώδης, κυλινδρικός σωλήνας με μήκος 18-20 cm. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Η <i>ανδρική</i> ουρήθρα μεταφέρει το σπέρμα απ' τους σπερματικούς πόρους προς το εξωτερικό του σώματος.

Πίνακας 1: Ανδρικά γεννητικά όργανα (Η δομή και η λειτουργία τους).

Επικουρικοί αδένες ανδρικού γεννητικού συστήματος

ΑΔΕΝΕΣ	ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΘΕΣΗ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
<i>Προστάτης</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Έχει μέγεθος και σχήμα κάστανου.▪ Βρίσκεται κάτω απ' την ουροδόχο κύστη.	<ul style="list-style-type: none">➤ Το προστατικό υγρό αντιπροσωπεύει το 1/3 του συνολικού όγκου του σώματος. Πρόκειται για ένα γαλακτώδες υγρό που συμβάλλει στην βελτίωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.➤ Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι το ένζυμο που συμβάλλει στη ρευστοποίηση του σπέρματος.
<i>Σπερματοδόχους κύστες</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Εντοπίζονται στην οπίσθια επιφάνεια της ουροδόχου κύστης.▪ Κάθε μία απ' αυτές έχει μήκος 5-7 cm και εμφανίζει σχήμα σαν αχλάδι με όψη ανώμαλη και υβώδη.	<ul style="list-style-type: none">➤ Το έκκριμα τους αντιπροσωπεύει το 60% περίπου του συνολικού όγκου του σπέρματος.➤ Βελτιώνει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.➤ Τρέφει τα σπερματοζωάρια.
<i>Βολβουρηθριαίοι αδένες (του Cowper)</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Έχουν μέγεθος μπιζελιού.▪ Εντοπίζονται κάτω απ' τον προστάτη, εντός του ουρογεννητικού διαφράγματος.	<ul style="list-style-type: none">➤ Παράγουν ένα έκκριμα αλκαλικής σύστασης, το οποίο διοχετεύεται στην ουρήθρα, κατά την διέγερση, εξουδετερώνοντας έτσι το όξινο περιβάλλον της ουρήθρας, διότι είναι βλαπτικό για την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Πίνακας 2: Αδένες ανδρικού γεννητικού συστήματος (Η δομή και η λειτουργία τους).

1.3. Γυναικείο γεννητικό σύστημα (Female reproductive system)

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, σε αντίθεση με το ανδρικό, εντοπίζεται εξ ολοκλήρου εντός της πυέλου. Τα κυρία γεννητικά όργανα της γυναίκας χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- I. Τα *εξωτερικά* γεννητικά όργανα και
- II. Τα *εσωτερικά* γεννητικά όργανα

❖ Στα **εξωτερικά** γεννητικά όργανα ανήκει το αιδοίο. Το αιδοίο περιλαμβάνει όλες τις ανατομικές δομές οι οποίες είναι ορατές εξωτερικά από τη περιοχή της ηβικής σύμφυσης μέχρι το κέντρο του περινέου (Beckmann, 2018). Αυτό περιλαμβάνει:

- i.* Το *εφήβαιο ή Όρος της Αφροδίτης*
- ii.* Τα *μεγάλα χείλη* του αιδοίου
- iii.* Τα *μικρά χείλη* του αιδοίου
- iv.* Τη *κλειτορίδα*
- v.* Τον *πρόδομο του κόλπου*
- vi.* Τους *βαρθολίνειους αδένες* και
- vii.* Τους *παραουρηθριαίους αδένες* ή *αδένες του Skene*

i. Εφήβαιο ή Όρος της Αφροδίτης

Το εφήβαιο αποτελεί ένα κυτταρολιπώδες έπαρμα που εντοπίζεται πάνω από την ηβική σύμφυση. Μετά από την εφηβεία, το δέρμα του εφηβαίου επικαλύπτεται από τρίχωση που σχηματίζει μια τριγωνική περιοχή, η βάση της οποίας ευθυγραμμίζεται με το άνω όριο της ηβικής σύμφυσης. Στους άνδρες και σε μερικές γυναίκες με δασυτριχισμό, η γραμμή του εφηβαίου επεκτείνεται προς το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα (Ιατράκης, 2017).

ii. Μεγάλα χείλη του αιδοίου

Τα μεγάλα χείλη του αιδοίου συνήθως έχουν μήκος 7-8 cm, πλάτος 2-3 cm και πάχος 1-1,5 cm. Συνήθως, καλύπτονται από τριχοφυΐα και φέρουν αποκρινείς, εκκρινείς και σμηγματογόνους αδένες. Κάτω από το δέρμα των μεγάλων χειλέων, υπάρχει πυκνός συνδετικός ιστός, στον οποίο δεν υπάρχουν μυϊκά στοιχεία αλλά είναι πλούσιος σε ελαστικές ίνες και λίπος. Αυτή η μάζα λίπους προσδίδει όγκο στα μεγάλα χείλη του αιδοίου και αιματώνεται από πλούσιο φλεβικό δίκτυο. Αξίζει να αναφερθεί, ότι κατά τη διάρκεια της κύησης, η αγγείωση αυτή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία κισμών, ειδικά σε πολυτόκες γυναίκες, από την αυξημένη φλεβική πίεση λόγω της μήτρας που μεγεθύνεται (Ιατράκης, 2021).

iii. Μικρά χείλη του αιδοίου

Τα μικρά χείλη του αιδοίου αποτελούν μια λεπτή πτυχή του δέρματος και εντοπίζονται προς τα έσω από το κάθε μεγάλο χείλος του αιδοίου. Οι διαστάσεις των μικρών χειλέων, διαφέρουν σημαντικά από άτομο σε άτομο, με το μήκος τους να κυμαίνεται μεταξύ 2-10 cm και πλάτος από 1-5 cm (Loyd, 2005). Ανατομικά, τα μικρά χείλη αποτελούνται από συνδετικό ιστό και περιέχουν πολυάριθμα αγγεία, ίνες ελαστίνης και πολύ λίγες μυϊκές ίνες. Τέλος, νευρώνονται από πολλαπλές νευρικές απολήξεις, οι οποίες είναι εξαιρετικά ευαίσθητες (Ginger, 2011; Schober, 2015).

iv. Κλειτορίδα

Η κλειτορίδα αποτελεί το κύριο ερωτογενές όργανο της γυναίκας. Το μικρό αυτό όργανο, σπάνια, ξεπερνά τα 2 cm σε μήκος και βρίσκεται στο σημείο που ενώνονται τα άνω άκρα των μικρών χειλέων. Τέλος, αποτελείται από την ακροποσθία, το σώμα και τα δύο σκέλη, ενώ, αποτελείται από στυτικό ιστό, όπως το πέος (Beckmann, 2018).

v. Πρόδομος του κόλπου

Στις ενήλικες γυναίκες, ο πρόδομος του κόλπου αποτελεί μία περιοχή με αμυγδαλοειδές σχήμα και φέρει, συνήθως, έξι ανοίγματα: a. Την ουρήθρα, b. Τον κόλπο, c. Τους 2 βαρθολίνειους αδένες και d. τους εκφορητικούς πόρους των δυο μεγαλύτερων παραουρηθριαίων αδένων, οι οποίοι αποτελούν τους αδένες του Skene (Marieb, 2018).

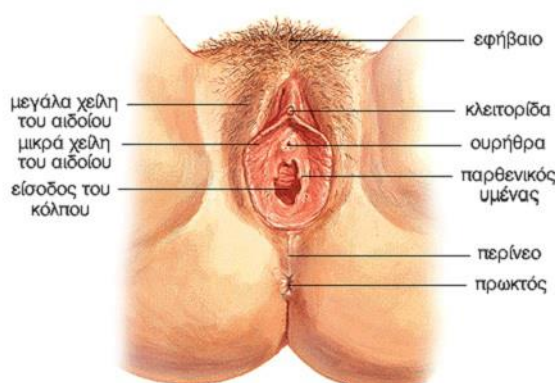
vi. Βαρθολίνειοι αδένες

Ο βαρθολίνειος αδένας ή αδένας του Bartholin, που ονομάζεται, επίσης, μείζον αδένας του προδόμου, εντοπίζεται ένας σε κάθε πλευρά και έχει μέγεθος 0,5-1 cm σε διάμετρο. Το έκκριμα τους είναι βλενώδες και απελευθερώνεται κατά τη σεξουαλική διέγερση για να υγράνει το στόμιο του κόλπου και να διευκολύνει τη διείσδυση του πέους (Ιατράκης, 2017).

vii. Παραουρηθριαίοι αδένες ή αδένες του Skene

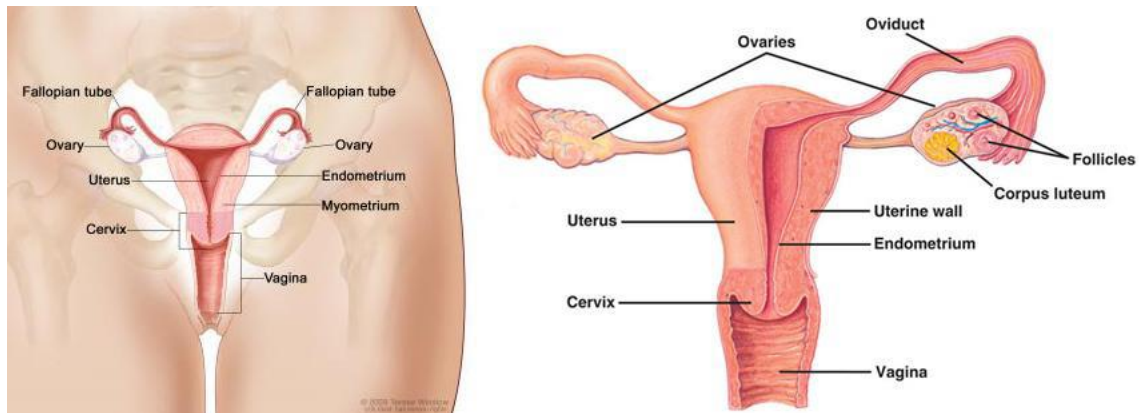
Οι παραουρηθριαίοι αδένες, αποτελούν μια πολυάριθμη ομάδα αδένων, που φέρουν μικρούς εκφορητικούς πόρους, οι οποίοι εκβάλλουν κυρίως κάτω από την ουρήθρα. Οι δυο μεγαλύτεροι από αυτούς τους αδένες είναι του Skene, και οι πόροι τους τυπικά βρίσκονται περιφερικά και πολύ κοντά στο στόμιο της ουρήθρας.

Εξωτερικά Γεννητικά Όργανα της Γυναίκας



Εικόνα 2. Εξωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα (Πηγή: <http://kentroygeias.blogspot.com/>).

❖ Στα εσωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα ανήκουν τα παρακάτω:



Εικόνα 3. Εσωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας (Πηγή:<http://www.xn--mxadbxfkbtbb8bo.com/anatomia-gynaikas>).

i. Ωοθήκες

Οι ωοθήκες έχουν αμυγδαλοειδές σχήμα και κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, έχουν συνήθως μήκος 2,5-5 cm, πλάτος 1,5-3 cm και πάχος 0,5-1,6 cm. Οι ωοθήκες βρίσκονται, η κάθε μία, μέσα στον ωοθηκικό βόθρο Waldeyer και έχουν διπλή λειτουργία. Μέσα σε αυτές πραγματοποιείται η ωρίμανση, η αποθήκευση και η απελευθέρωση των ωαρίων κατά την ωοθηλακιορρηξία. Παράλληλα, ενεργοποιείται η ενδοκρινής μοίρα τους με την έκκριση ορμονών του φύλου. Αξίζει να σημειωθεί, ότι περίπου 20 ωοθυλάκια, μηνιαίως, ξεκινούν να ωριμάζουν και να αναπτύσσονται με σκοπό τη πραγματοποίηση της ωοθηλακιορρηξίας, αλλά εν τέλει μόνο ένα από αυτά θα φτάσει, ενώ τα υπόλοιπα θα καταστραφούν (Marieb, 2018).

ii. Σάλπιγγες ή Ωαγωγοί

Οι σάλπιγγες ονομάζονται και ωαγωγοί και πρόκειται για σωληνοειδείς σχηματισμούς που εκτείνονται στα πλάγια των κερμάτων της μήτρας με μήκος 8-14 cm.

Ταξινομούνται, ανατομικά, με βάση το μήκος τους, σε ενδοτοιχικό (ή ενδομητρικό) τμήμα, ισθμό, λήκυθο και κώδωνα, του οποίου το άκρο καταλήγει στους κροσσούς. Οι σάλπιγγες, με τη βοήθεια των κροσσών, παραλαμβάνουν το ωάριο που απελευθερώνεται κατά την ωορρηξία. Επιπλέον, θεωρείται, ότι στη λήκυθο πραγματοποιείται η γονιμοποίηση του ωαρίου. Τέλος, όπως γίνεται αντιληπτό η λειτουργία των ωαγωγών είναι εξαιρετικά σημαντική στην αναπαραγωγή, αφού είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για την μεταβίβαση του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου στο σημείο που θα πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση, καθώς και για τη μεταφορά του ζυγωτού στο ενδομήτριο, όπου θα εμφυτευτεί (Ιατράκης, 2017).

iii. **Μήτρα**

Η μήτρα εντοπίζεται στο εσωτερικό της πυελικής κοιλότητας μπροστά απ' το ορθό και προς τα πάνω και πίσω από την ουροδόχο κύστη. Πρόκειται για ένα κοίλο όργανο με παχιά τοιχώματα, του οποίου, κύρια λειτουργία είναι να υποδέχεται, να φιλοξενεί και να τρέφει το γονιμοποιημένο ωάριο καθόλη τη διάρκεια της κύησης. Στην άτοκη γυναίκα, η μήτρα έχει περίπου το μέγεθος και το σχήμα ενός αναστραμμένου αχλαδιού. Στις γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει, η μήτρα έχει λίγο μικρότερο μέγεθος. Ωστόσο, στις ηλικιωμένες γυναίκες, η μήτρα στρέφεται προς τα πίσω γύρω από τον εγκάρσιο άξονα, σε οπίσθια κλίση (Beckmann, 2018).

iv. **Κόλπος**

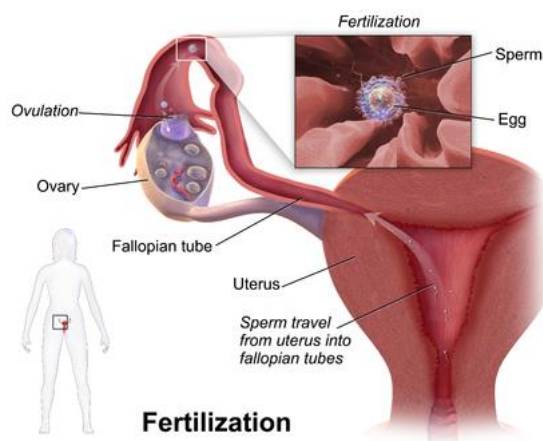
Ο κόλπος είναι ένας μεμβρανώδης και μυώδης σωλήνας που εκτείνεται μέχρι τη μήτρα και παρεμβάλλεται μεταξύ της ουροδόχου κύστης και του ορθού. Το μήκος του κόλπου διαφέρει σημαντικά, αλλά συχνά το πρόσθιο κολπικό τοίχωμα έχει μήκος 6-8 cm, ενώ το οπίσθιο έχει μήκος 7-10 cm. Τέλος, κατά τη σεξουαλική επαφή, αποτελεί υποδοχέας του πέους, αλλά και του σπέρματος, αφού κατά την εκσπερμάτωση, το σπέρμα συγκεντρώνεται στο οπίσθιο θόλο του κόλπου (Marieb et al., 2018).

1.4. Από την εκσπερμάτωση->στην γονιμοποίηση->στην εμφύτευση

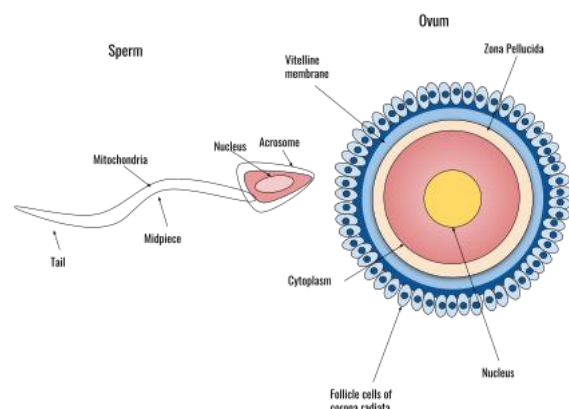
1.4.a. Από την εκσπερμάτωση στην γονιμοποίηση

Κατά την εκσπερμάτωση, ο μέσος όγκος σπέρματος που ελευθερώνεται στον οπίσθιο κοιλικό θόλο είναι 2-5 ml. Από τα σπερματοζωάρια αυτά, ένας σημαντικός αριθμός θα αποβληθεί δια του κόλπου, ενώ τα υπόλοιπα θα ρευστοποιηθούν και μέσω της τραχηλικής βλέννης θα εισέλθουν στο πρόσφορο αλκαλικό περιβάλλον του τραχήλου. Αξίζει να αναφερθεί, ότι η τραχηλική βλέννη παρουσιάζει κυκλικές αλλαγές με βάση τον γεννητικό κύκλο. Για παράδειγμα, κατά την περί-ωθηλακιορρηκτική φάση, η βλέννη λόγω της μεγάλης αύξησης των οιστρογόνων γίνεται διάφανη και λεπτόρρευστη, ενισχύοντας έτσι την εναπόθεση των σπερματοζωαρίων στις τραχηλικές κρύπτες. Το χρονικό διάστημα από την είσοδο των σπερματοζωαρίων έως την άφιξή τους στην λύκηθο των σαλπίνγων αφορά μόνο λίγα λεπτά της ώρας. Στη σάλπιγγα, όμως, θα φτάσουν ελάχιστα σπερματοζωάρια (<200) και εφόσον βρεθούν κοντά στο ωάριο, θα προχωρήσουν σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές προκειμένου να επιτευχθεί η γονιμοποίηση (<https://www.eugonia.com.gr/el/>).

Η γονιμοποίηση είναι ένα περίπλοκο γεγονός. Η είσοδος του σπερματοζωαρίου στον περιλεκιθικό χώρο του ωαρίου σηματοδοτεί την επαφή της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του σπερματοζωαρίου με την αντίστοιχη κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου. Με τον μηχανισμό αυτό εξασφαλίζεται η διπλοειδία του ζυγωτού που προκύπτει.



Εικόνα 4. Απεικόνιση ωορρηξίας και γονιμοποίησης.



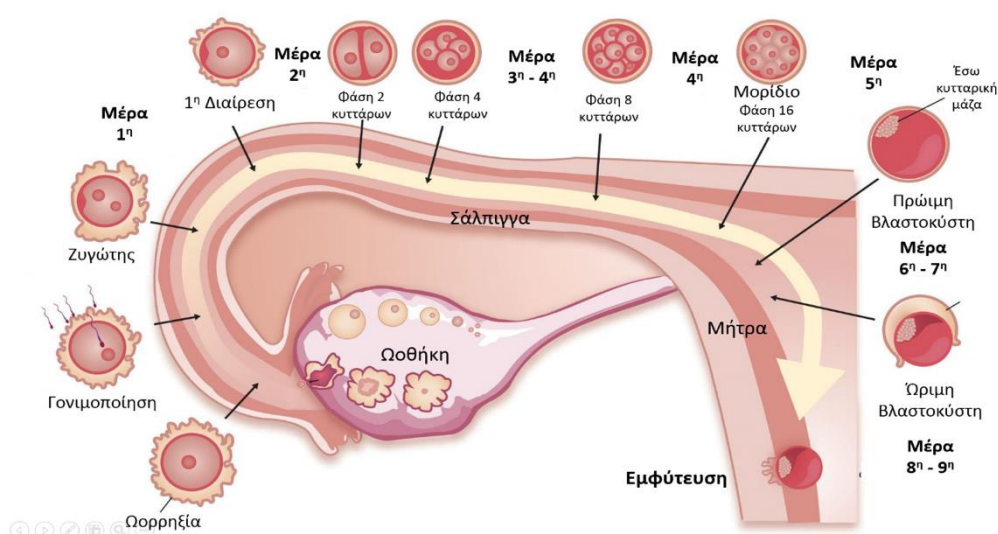
Εικόνα 5. Η είσοδος του σπερματοζωαρίου στο ώριμο ωάριο.

(Πηγή: https://www.wikiwand.com/el/Ανθρώπινη_γονιμοποίηση).

1.4.b. Πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου

Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της γονιμοποίησης, το γονιμοποιημένο ωάριο (ζυγωτό) μετακινείται, μέσω των σάλπιγγων, για περίπου 3-4 μέρες, μέχρι να φτάσει στην ενδομητρική κοιλότητα, όπου και εντοπίζεται έως την 7^η μέρα προκειμένου να εμφυτευτεί. Μετά την είσοδο του σπερματοζωαρίου στο ωάριο (24-48 ώρες μετά), οι δυο προπυρήνες ενώνονται και ξεκινάει η πρώτη διαίρεση του ζυγωτού, μια διαδικασία που ονομάζεται *αυλάκωση*. Τα κύτταρα του ζυγώτη που παράγονται από αυτή τη διαίρεση αποκαλούνται *βλαστομερίδια*. Έτσι, το αρχικό ζυγωτό όσο παραμένει στη σάλπιγγα διαιρείται διαδοχικά σε 2,4,8,16 κύτταρα δημιουργώντας έτσι μια συμπαγή μάζα κυττάρων, το *μορίδιο*. Το μορίδιο (16-32 κύτταρα περίπου) εισέρχεται στην ενδομητρική κοιλότητα περίπου 3 μέρες μετά την γονιμοποίηση. Η σταδιακή συνάθροιση υγρού μεταξύ των κυττάρων του μοριδίου οδηγεί στον σχηματισμό της *βλαστοκύστης* (<https://www.eugonia.com.gr/el/>).

Η βλαστοκύστη, 4-5 μέρες μετά τη γονιμοποίηση, αποτελείται από την *έσω κυτταρική μάζα*, μια κοιλότητα γεμάτη υγρό και μια εξωτερική μάζα κυττάρων, το *τροφοεξώδερμα* που σχηματίζει τις γνωστές *τροφοβλάστες* (Hertig, 1962). Η βλαστοκύστη, μέσω των τροφοβλαστών, εμφυτεύεται στα τοιχώματα του ενδομητρίου την 7^η μέρα. Η ημέρα αυτή είναι ακριβώς και η ημέρα που το ενδομήτριο (φθαρτοποιημένο πλέον) υπό την μέγιστη προγεστερινική επίδραση θα εμφανίσει τα πινοπόδια που χαρακτηρίζουν το παράθυρο της εμφύτευσης.



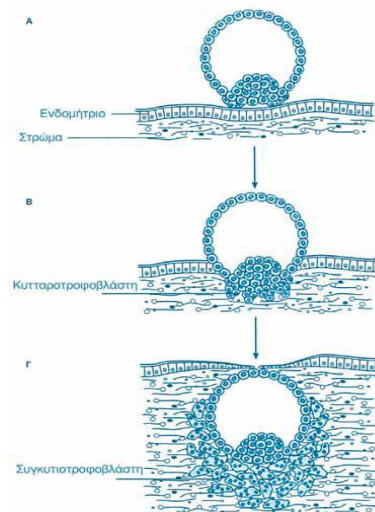
Εικόνα 6. Η διαδικασία της εμφύτευσης του ζυγωτού (Πηγή: <https://www.obgyn.gr/node/35>)

1.4.c. Η εμφύτευση του ζυγωτού

Η εμφύτευση είναι μια διαδικασία που ο μηχανισμός της δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η διαδικασία αυτή μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις φάσεις:

- I. Την *εναπόθεση* της βλαστοκύστης, δηλαδή την αρχική επαφή της βλαστοκύστης με το τοίχωμα της μήτρας
- II. Την *προσκόλληση* της βλαστοκύστης, δηλαδή την επαφή της βλαστοκύστης και του φθαρτού, και
- III. Την *διείσδυση* της βλαστοκύστης, δηλαδή τη διείσδυση της συγκυτιοτροφοβλάστης και της κυτταροτροφοβλάστης μέσα στον φθαρτό, το έσω τριτημόριο του μυομητρίου, και το αγγειακό δίκτυο της μήτρας (<https://www.eugonia.com.gr/el/>).

Επί επιτυχίας, η βλαστοκύστη θα διεισδύσει το φθαρτό, με τρόπο ώστε να καλυφτεί πλήρως από το επιφανειακό ενδομήτριο. Από τη στιγμή της εμφύτευσης, η συγκυτιοτροφοβλάστη παράγει την hCG (χοριακή γοναδοτροπίνη) υποστηρίζοντας το ωχρό σώμα της κύησης προκειμένου αυτό να μην υποστρέψει και να συνεχίσει τη παραγωγή προγεστερόνης. Η διαδικασία της διείσδυσης θα ακολουθηθεί από τη διαδικασία της πλακουντοποίησης, ώστε να εξασφαλιστεί η αναγκαία παροχή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου για την επικείμενη ιστογένεση και οργανογένεση.

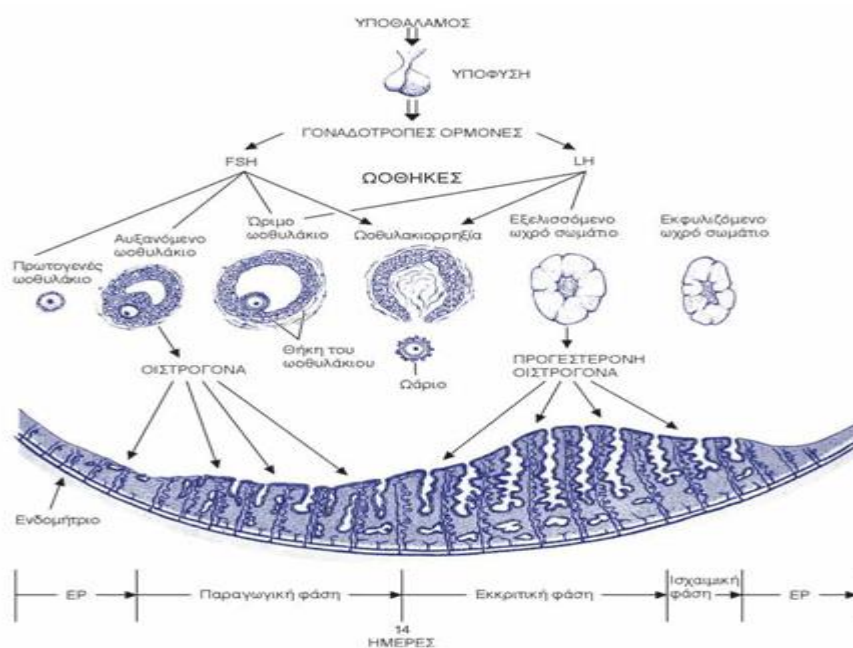


Εικόνα 7. Τα στάδια της εμφύτευσης της βλαστοκύστης στη μήτρα (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/gonimopoiisi-emvryologia/proimi-emvryiki-anaptyksi/emfytefsi>).

1.5. Ορμόνες που εκκρίνονται φυσιολογικά στον γεννητικό κύκλο

Σε έναν φυσιολογικό γεννητικό κύκλο, εκκρίνονται διάφορες ορμόνες από τον υποθάλαμο, την υπόφυση (αδένες που εντοπίζονται στο κάτω μέρος του εγκεφάλου) και τις ωθήκες. Οι ορμόνες αυτές διεγείρουν την ωρίμανση και τελικά την απελευθέρωση του ώριμου ωαρίου, ενώ, παράλληλα, στόχος, αποτελεί η δημιουργία ενός αρμονικού περιβάλλοντος στην μήτρα για την υποστήριξη μιας ενδεχόμενης κύησης (Ασημακοπούλου, 2015).

Στην αρχή του κάθε κύκλου, εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, αρχικά, η GnRH (Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), η οποία δρα στην υπόφυση, από την οποία, εν συνεχεία, απελευθερώνεται η FSH ή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και η LH ή ωχρινοποιητική ορμόνη. Η FSH είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των ωοθυλάκιων, ενώ η LH εγείρει την προαγωγή της στεροειδογένεσης στις ωθήκες (<https://www.eugonia.com.gr/el/>).



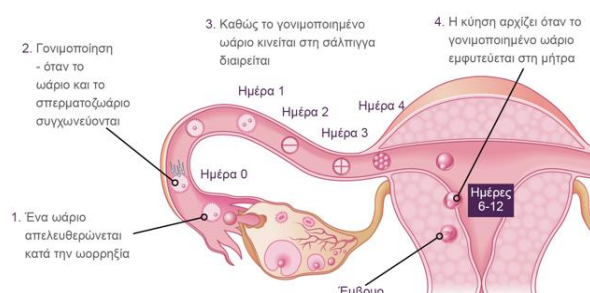
Εικόνα 8. Η έκκριση των ορμονών στην διάρκεια του γεννητικού κύκλου (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/o-gennitikos-kyklos/vasikes-gnoseis>).

1.6. Απαραίτητες προϋποθέσεις για φυσιολογική σύλληψη

Οι απαραίτητες προϋποθέσεις που πρέπει να συμβάλλουν παράλληλα, για την επίτευξη φυσιολογικής σύλληψης είναι οι εξής:

- Να υπάρχει σεξουαλική συνεύρεση των συντρόφων κατά τη διάρκεια των γόνιμων ημερών.
- Το σπέρμα να έχει φυσιολογικές μορφολογικές παραμέτρους. Απαραίτητη είναι, επίσης, ο επαρκής αριθμός σπερματοζωαρίων, καθώς και η καλή κινητικότητα και ζωτικότητα τους.
- Η διάδος των σπερματοζωαρίων από τον κόλπο μέχρι τους ωαγωγούς (σάλπιγγες) να είναι υποδεκτική – ευχερής, με φιλικό κυρίως το περιβάλλον της τραχηλικής βλέννας.
- Οι ωαγωγοί να είναι ανοιχτοί (διαβατοί), με σκοπό τα σπερματοζωάρια να μπορέσουν να συναντηθούν με το ωάριο, αλλά και το ζυγωτό να μπορέσει να επιστρέψει στην ενδομήτρια κοιλότητα.
- Να έχει ωριμάσει φυσιολογικά το ωάριο.
- Να επιτυγχάνεται φυσιολογικά η διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας, με σκοπό την απελευθέρωση του ώριμου ωαρίου.
- Η ενδομήτρια κοιλότητα να είναι κατάλληλα προετοιμασμένη για να υποδεχτεί το ζυγωτό.
- Το ζυγωτό, να έχει την ικανότητα να διαιρεθεί φυσιολογικά, ώστε να σχηματιστεί η βλαστοκύστη, η οποία για να εμφυτευτεί στο ενδομήτριο πρέπει να απελευθερωθεί από την διαφανή ζώνη (περίβλημα) της.

(<https://www.eugonia.com.gr/el/>; Χατζημπουγιός, 2003)



Εικόνα 9. Στην εικόνα επιτυγχάνεται η

φαίνεται βήμα βήμα πως φυσιολογική σύλληψη.

(Πηγή:

<https://www.ellaone.com.cy/πώς-και-πότε-ξεκινά-η-εγκυμοσύνη/>).

2. Υπογονιμότητα

2.1. Πώς ορίζεται η υπογονιμότητα;

Η υπογονιμότητα αποτελεί μια από τις συχνότερες, αλλά, παράλληλα πολύ δύσκολες στον ορισμό, νόσους της εποχής μας. Αν και δεν υπάρχει καθολική συμφωνία στον ορισμό της, συνηθέστατα ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει μετά από 12 ή 24 μήνες συχνής σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις (CDC, 2014). Ο όρος *υπογονιμότητα* δεν πρέπει να συγχέεται με τον όρο της *στειρότητας*. Η *στειρότητα* είναι η βιολογική ανικανότητα τεκνοποίησης, όπως για παράδειγμα, μια γυναίκα, η οποία έχει υποβληθεί σε ολική αφαίρεση των γεννητικών οργάνων της. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ), η υπογονιμότητα είναι διαταραχή της υγείας και χρήζει περαιτέρω αντιμετώπιση. Τέλος, η υπογονιμότητα διαχωρίζεται σε:

- a) *Πρωτογενής υπογονιμότητα*, η οποία είναι η αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης, χωρίς να έχει επιτευχθεί ποτέ σύλληψη.
- b) *Δευτερογενής υπογονιμότητα*, η οποία αναφέρεται στην αδυναμία σύλληψης νέας κύησης, μετά από πετυχημένη σύλληψη στο παρελθόν.

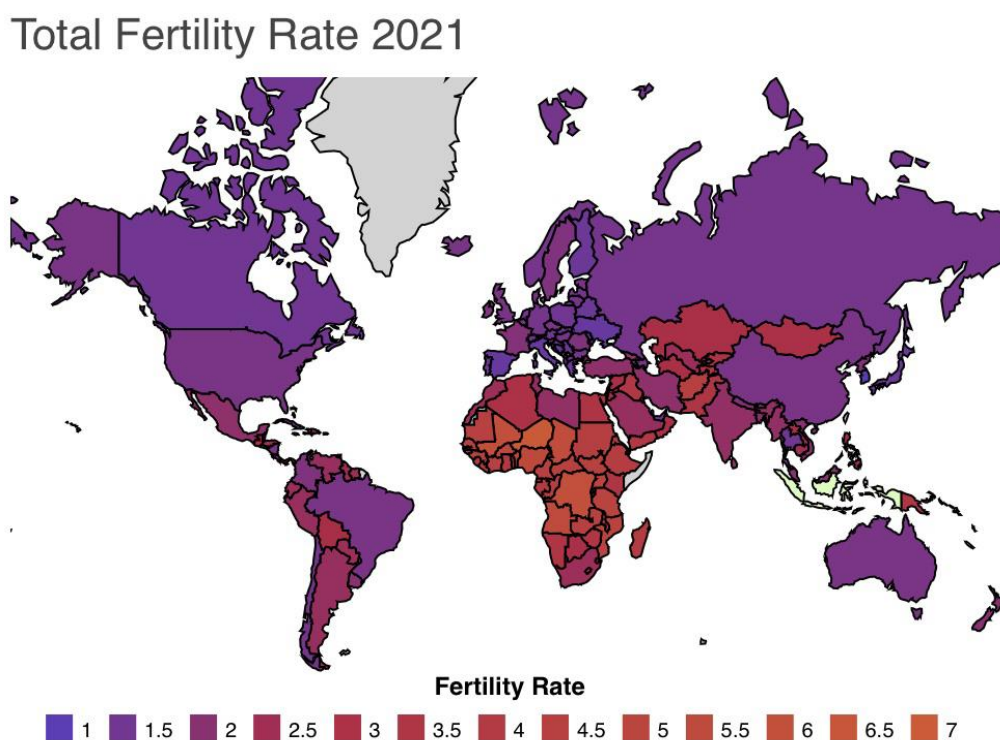
	Primary Infertility	Secondary Infertility
DEFINITION	Primary Infertility is when you are suffering from infertility, and you have never been pregnant before.	Secondary Infertility is when you struggling to get pregnant, being not able even though you have had a pregnancy before.
ALREADY HAVING A KID	Primary fertility couple does not have a kid.	Secondary infertility couple does have a kid.

Εικόνα 10. Διαφορές μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς υπογονιμότητας (Πηγή: <https://www.differencebetween.com/difference-between-primary-and-secondary-infertility/>).

2.2. Επιδημιολογία

2.2.a. Η υπογονιμότητα σε παγκόσμια κλίμακα

Η υπογονιμότητα, στις μέρες μας, αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που αφορά το 8-15% των ανθρώπων που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Τα τελευταία δεδομένα αναφέρουν ότι περίπου 48 εκατομμύρια ζευγάρια αλλά και 186 εκατομμύρια άνθρωποι μεμονωμένα αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας (WHO, 2021). Τα ποσοστά αυτά, έχουν τάση να αυξάνονται, αφού ο καρκίνος προσβάλλει ετησίως περίπου 6 εκατομμύρια ανθρώπους, ενώ η ελονοσία περίπου 100 εκατομμύρια. Όπως γίνεται αντιληπτό, λοιπόν, η υπογονιμότητα, δε μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα σε παγκόσμια κλίμακα.



Εικόνα 11. Δείκτης γονιμότητας χωρών σε παγκόσμια κλίμακα (Πηγή: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/total-fertility-rate>).

Το ποσοστό γονιμότητας, είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του ποσοστού αντικατάστασης μιας χώρας, καθώς και τον προσδιορισμό της ανάπτυξης των χωρών ανά το κόσμο. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό αυτό, αφορά τον μέσο αριθμό παιδιών που γεννήθηκαν από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (15-44 ετών) ή και 15-49 ετών σε κάποιες περιπτώσεις. Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι το ποσοστό γονιμότητας δεν είναι ένας αριθμός που αντικατοπτρίζει το πόσα παιδιά γεννήθηκαν από μια γυναίκα σε μια συγκεκριμένη περιοχή, αντιθέτως, βασίζεται στον μέσο αριθμό των παιδιών που θα μπορούσε να έχει μια γυναίκα. Αυτό, είναι γνωστό, επίσης, ως «*συνολικό ποσοστό γονιμότητας*».

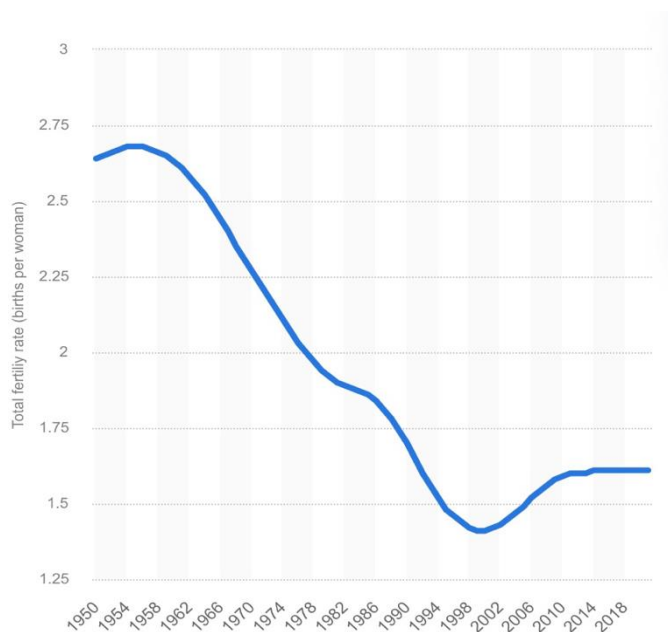
Σύμφωνα, λοιπόν, με τα δεδομένα της Παγκόσμιας Τράπεζας από το 2018, το ποσοστό γονιμότητας στον κόσμο ήταν 2,4 παιδιά ανά γυναίκα. Όπως φαίνεται και στον χάρτη, οι χώρες της υποσαχάριας Αφρικής είχαν το μεγαλύτερο δείκτη γονιμότητας να ανέρχεται στο 4.7, καθώς και οι λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες είχαν, επίσης, σχετικά υψηλά ποσοστά με μέσο όρο 4.0.

Η συντριπτική πλειοψηφία των χωρών, όμως, που κατέχουν τα υψηλότερα ποσοστά γονιμότητας βρίσκονται στην Αφρική, με πρώτο στην κατηγορία τον Νίγηρα με ποσοστό 6.9 παιδιά ανά γυναίκα!

Ωστόσο, σύμφωνα με την Siatista, η Ταϊβάν κατέχει το χαμηλότερο δείκτη γονιμότητας με αριθμό 1.07 παιδιά/ανά γυναίκα παγκοσμίως το 2021.

2.2.b. Δείκτης γονιμότητας σε Ευρωπαϊκό επίπεδο

Στην Ευρώπη, ο δείκτης γονιμότητας είναι ιδιαίτερα χαμηλός με μέσο όρο να ανέρχεται στο 1.5, καθώς καμία χώρα, τα τελευταία χρόνια δεν έχει υπερβεί το 2.0. Πολλοί είναι οι παράγοντες που οδηγούν σε αυτήν κατάσταση. Ένας από τους κύριους παράγοντες αποτελούν τα κοινωνικοοικονομικά κίνητρα για τη καθυστέρηση της τεκνοποίησης και της μείωσης του επιθυμητού αριθμού των παιδιών, η έλλειψη της παιδικής φροντίδας, καθώς και η αλλαγή ρόλων μεταξύ των φύλων (Siatista, 2021).



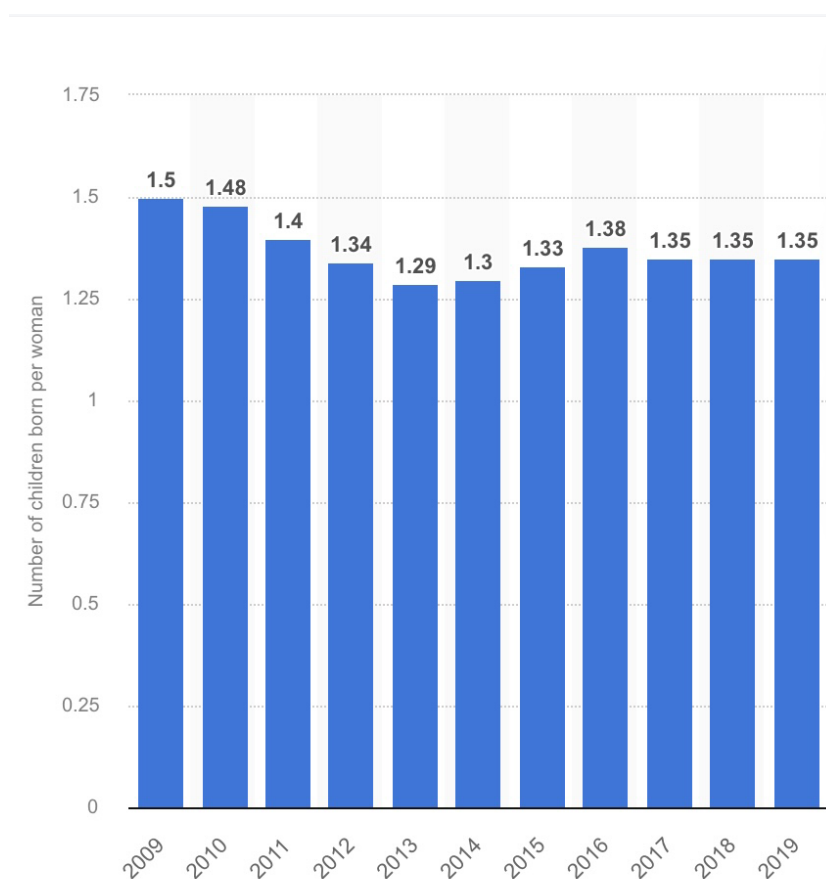
Εικόνα 12. Δείκτης γονιμότητας στην Ευρώπη με την πάροδο των ετών (1950-2021) (Πηγή: <https://www.statista.com/statistics/1251565/total-fertility-rate-in-europe/#statisticContainer>).

Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο που είναι σημαντικό να αναφερθεί είναι ότι τον μεγαλύτερο δείκτη γονιμότητας στην Ευρώπη τον κατέχει η Γαλλία με 1.9. Αυτό το ποσοστό, παρόλα αυτά είναι κάτω από το επίπεδο της αντικατάστασης πληθυσμού των 2,1 γεννήσεων ανά γυναίκα.

2.2.c. Δείκτης γονιμότητας στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα, η υπογονιμότητα αποτελεί ένα πρόβλημα με κοινωνικές ,οικονομικές αλλά και ευρύτερα πολιτισμικές διαστάσεις, ειδικά στο πλαίσιο του φαινομένου της μετανάστευσης και των λοιπών αλλαγών που συντελούνται τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας (Gnoth et al.,2005).

Σήμερα, υπολογίζεται, ότι, περίπου 300.000 ζευγάρια αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας, ενώ τα τελευταία στατιστικά δεδομένα κατατάσσουν την Ελλάδα στη 176^η θέση, παγκοσμίως, με δείκτη γονιμότητας να μην ξεπερνάει το 1.5/ανά γυναίκα.



Εικόνα 13. Δείκτης γονιμότητας της Ελλάδας στη χρονική διάρκεια των ετών 2009-2019

(Πηγή: <https://www.statista.com/statistics/276396/fertility-rate-in-greece/>).

2.3. Αιτιολογία υπογονιμότητας

Η επιτυχής σύλληψη του ζυγωτού απαιτεί μια ειδική σειρά πολύπλοκων γεγονότων: 1) ωορρηξία ενός ικανού και ώριμου ωαρίου, 2) παραγωγή ικανού σπέρματος, 3) σύμπτυξη των σπερματοζωαρίων και του ωαρίου και, στη συνέχεια, γονιμοποίηση, 4) δημιουργία ενός βιώσιμου εμβρύου, 5) μεταφορά του ζυγωτού-εμβρύου στην ενδομητρική κοιλότητα και 6) επιτυχής εμφύτευση του ζυγωτού στον ενδομήτριο (Νοταρά, 2021).

Οι συνθήκες που επηρεάζουν την γονιμότητα χωρίζονται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες:

- I. *Γυναικείοι παράγοντες (30%)*
- II. *Ανδρικοί παράγοντες (30%)*
- III. *Παράγοντες που οφείλονται και στα δύο φύλα (30%)*
- IV. *Ανεξήγητη υπογονιμότητα (10%)*

I. Αίτια γυναικείας υπογονιμότητας

➤ **Ηλικία**

Η γονιμότητα της γυναίκας μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, κυρίως λόγω της αύξησης της πιθανότητας συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα που δημιουργούνται. Η πιο σημαντική μείωση της γονιμότητας παρατηρείται από τα μέσα της τρίτης δεκαετίας.

➤ **Διαταραχές ωοθηλακιορρηξίας**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) διακρίνονται τρεις κατηγορίες διαταραχών ωοθηλακιορρηξίας:

- Ομάδα I κατά WHO: Αφορά το 10% περίπου των διαταραχών ωοθηλακιορρηξίας και σε αυτήν ανήκουν διαταραχές που προκαλούνται από μη λειτουργία του υποθαλάμιου/υπόφυσης.
- Ομάδα II κατά WHO: Αφορά την πλειοψηφία των γυναικών με διαταραχές της ωοθηλακιορρηξίας (85%). Οι διαταραχές προκαλούνται από δυσλειτουργία του

άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και η Υπερπρολακτιναιμική Αμηνόρροια.

- Ομάδα III κατά WHO: Είναι η μικρότερης συχνότητας ομάδα διαταραχών ωοθηλακιορρηξίας και προκαλείται από ωοθηκική ανεπάρκεια, υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και χαμηλά οιστρογόνα.

Στις παραπάνω κατηγορίες, τα επίπεδα προλακτίνης είναι φυσιολογικά. Αν τα επίπεδα της προλακτίνης είναι ανεβασμένα, όπως σε υπερπρολακτιναιμία, τότε αυτά μπορεί επίσης να προκαλέσουν διαταραχές της ωοθηλακιορρηξίας.

➤ Σαλπινγικός παράγοντας

Η υπογονιμότητα που οφείλεται σε απόφραξη σαλπίγγων/περισαλπινγικές συμφύσεις είναι η πιο συχνή μορφή γυναικείας υπογονιμότητας. Η κύρια αιτία γι' αυτή είναι η πυελική φλεγμονή/οξεία σαλπινγίτιδα, που προέρχεται από λοίμωξη του κατώτερου γεννητικού συστήματος και συνήθως οφείλεται σε *Chlamydia trachomatis*, *Nisseria gonorrhoea* και αναερόβιους οργανισμούς.

Άλλες αιτίες υπογονιμότητας που οφείλονται σε σαλπινγικό παράγοντα περιλαμβάνουν συμφύσεις από χειρουργικές επεμβάσεις, ρήξη σκωληκοειδούς, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ινομύματα που αποφράσσουν τα σαλπινγικά στόμια και ιατρογενή αίτια, όπως η απολίνωση των σαλπίγγων (Ιατράκης, 2018).

➤ Ενδομητρίωση

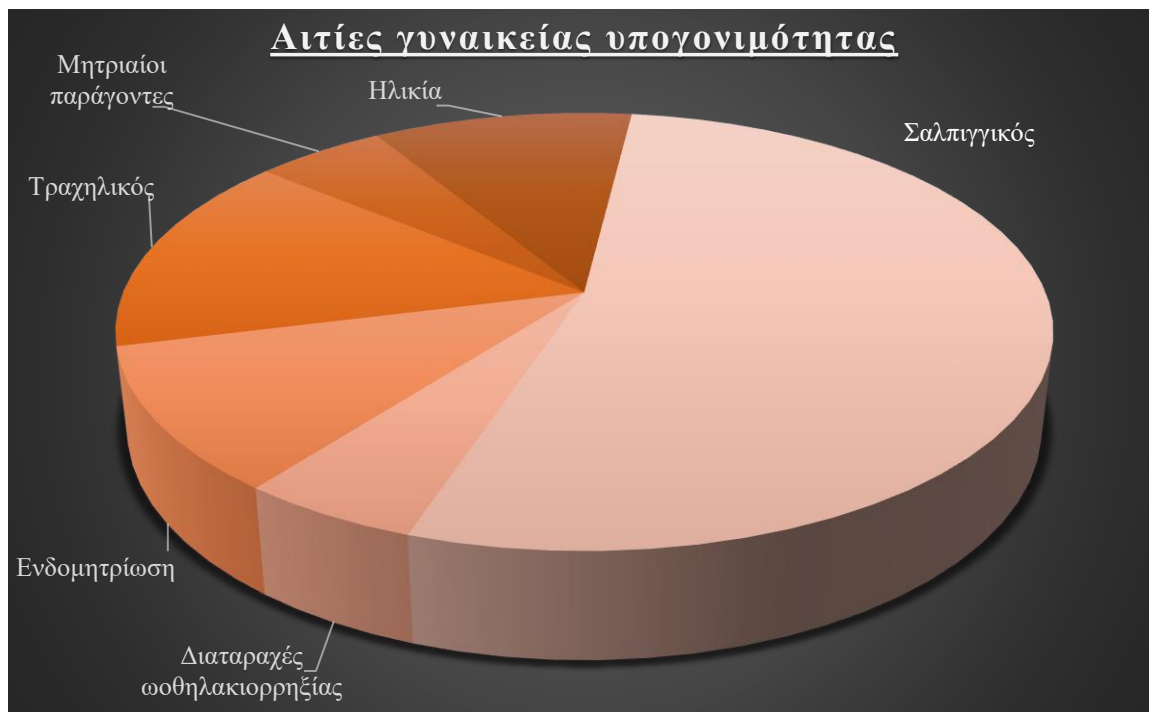
Η Ενδομητρίωση είναι μια χρόνια καλοήθης οιστρογονοεξαρτώμενη φλεγμονώδης νόσος που απαντάται στο 10% των γυναικών. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ενδομητρίωση προκαλεί υπογονιμότητα δεν είναι ακόμα σαφής, αν και σε περιπτώσεις σοβαρής ενδομητρίωσης, οι συμφύσεις που προκαλούνται μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία των σαλπίγγων (Κεχαγιά, 2009).

➤ **Μητριαίοι παράγοντες**

Οι γυναίκες με προβλήματα στη μήτρα, συγγενή, όπως διάφραγμα μήτρας, μονόκερως μήτρα, ή επίκτητα, όπως ινομώματα (υποβλεννογόνια ή ενδοτοιχωματικά), πολύποδες, συμφύσεις, μπορεί να παρουσιάσουν υπογονιμότητα, που είναι δυνατόν να εκδηλώνεται με καθ' ἑξιν αποβολές ή μειωμένη πιθανότητα σύλληψης (Συμεωνίδου, 2009).

➤ **Τραχηλικός παράγοντας**

Η εχθρική τραχηλική βλέννα θεωρείται από κάποιους ερευνητές ως υπεύθυνη για υπογονιμότητα σε ποσοστό 9-15% των υπογόνιμων ζευγαριών, ενώ αντίθετα άλλοι αμφισβητούν, εντελώς, την ύπαρξή της ως αιτία υπογονιμότητας.



Διάγραμμα 1. Αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας

II. Αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας

Συμβολή του άνδρα στην υπογονιμότητα του ζευγαριού παρατηρείται στο 30% των περιπτώσεων. Στα υπογόνιμα ζευγάρια, συχνά, συνυπάρχει γυναικείος και ανδρικός παράγοντας (Λουτράδης, 2017). Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε 3 κύριες κατηγορίες:

1. Προ-ορχικά αίτια

- Διαταραχές υποθαλάμου, υπόφυσης, ή περιφερειακών οργάνων (συγγενείς ή επίκτητες που επιδρούν στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυση-ωοθήκες, όπως ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (χαμηλά επίπεδα FSH, LH και τεστοστερόνης), σύνδρομο Kallman (συνοδός ανοσμία) και μεμονωμένη ανεπάρκεια FSH.
- Συγγενή σύνδρομα: όπως Prader-Willi.
- Υψηλά επίπεδα εξωγενών ή ενδογενών ανδρογόνων: χρήση στεροειδών αναβολικών, μεταβολικές διαταραχές, όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα.
- Υψηλά επίπεδα οιστρογόνων: ηπατική δυσλειτουργία (κίρρωση ήπατος), όγκοι που εκκρίνουν οιστρογόνα, νοσογόνος παχυσαρκία.
- Υψηλά επίπεδα προλακτίνης: όγκοι που εκκρίνουν προλακτίνη, ιδιοπαθής υπερπρολακτιναιμία.
- Υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών.
- Υπερθυρεοειδισμός.

2. Ορχικά αίτια

- Γενετικές/καρυοτυπικές ανωμαλίες.
- Ανατομικές ανωμαλίες: κρυπορχία, σύνδρομο εξαφανιζόμενου όρχεος.
- Γοναδοτοξίνες: χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, κάπνισμα, μαριχουάνα, κατάχρηση αλκοόλ, έκθεση σε βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, υδράργυρος), θειούχα φάρμακα.
- Κιρσοκήλη

- Δομικές ανωμαλίες που μειώνουν την κινητικότητα: σύνδρομο ακίνητων κροσσών, ακίνητα ζωντανά σπερματοζωάρια.
- Ορχίτιδα, παρωτίτιδα μετά την εφηβεία, ορχεο-επιδιδυμίτιδα, σύφιλη, γονόρροια, λέπρα.
- Αντισπερματοζωαρικά αντισώματα(τραυματισμός όρχεος, προηγούμενη εκτομή σπερματικού πόρου.
- Καρκίνος όρχεος
- Ιδιοπαθής: στο 25% των ασθενών με μη φυσιολογική ανάλυση σπέρματος.

3. Μετα-ορχικά αίτια

Μετα-ορχικά αίτια, τα οποία διαταράσσουν τη μεταφορά του σπέρματος μετά την παραγωγή του στους όρχεις:

- Απόφραξη σπερματικού πόρου, συγγενής αμφοτερόπλευρη απουσία του σπερματικού πόρου, διατομή του σπερματικού πόρου, ανάπτυξη ουλώδους ιστού μετά από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.
- Παλίνδρομη εκσπερμάτιση (πολλαπλή σκλήρωση, διαβήτης, εκτομή οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων).
- Αδυναμία εκσπερμάτισης (βλάβη νωτιαίου σωλήνα, εκτομή οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων).

(Λουτράδης, 2017)

Σεξουαλική δυσλειτουργία	1,7
Λοίμωξη ουροποιογεννητικού	6,6
Συγγενείς ανωμαλίες	2,1
Κιρσοκήλη	2,6
Ενδοκρινικές διαταραχές	0,6
Ανοσολογικοί παράγοντες	3,1
Άλλες ανωμαλίες	3,0
Ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα (σύνδρομο OAT)	26,4
Μη ανιχνεύσιμη αιτία	48,5

Πίνακας 3. Συχνότητα(%) αιτιών της ανδρικής υπογονιμότητας (Dohle et al.,2005).

III. Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα στους άνδρες και στις γυναίκες

Πίνακας 4. Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα και των δύο φύλων.

Διαταραχές βάρους
Κάπνισμα
Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
Υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης
Περιβαλλοντικοί και εργασιακοί παράγοντες
Στρες
Υπερβολική άσκηση

I.V. Ανεξήγητη υπογονιμότητα

Ο όρος ανεξήγητη υπογονιμότητα αφορά το 10% των ζευγαριών, στα οποία η διερεύνηση της υπογονιμότητας δεν καταλήγει σε παθολογικά ευρήματα (Aboulghar et al., 2003). Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα των εξετάσεων προσδιορίζουν φυσιολογική ανάλυση σπέρματος, απόδειξη της ωορρηξίας, φυσιολογική κοιλότητα της μήτρας και φυσιολογική μορφή σαλπίνγων. Αυτή η διάγνωση, συνήθως, υποδηλώνει την παρουσία μίας ή περισσότερων ήπιων ανωμαλιών σε μία ιδιαίτερη ενδομητρωμένη αλληλουχία γεγονότων που φυσιολογικά οδηγεί σε σύλληψη (Δεληγεώρογλου, 2017).

Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να βρίσκονται, κάτω από το όριο ανίχνευσης των διαθέσιμων εξετάσεων, ενώ, αυτά τα ζευγάρια παρουσιάζουν χαμηλό ποσοστό αυτόματης σύλληψης, περίπου 1%-3% κάθε μήνα. Το ποσοστό αυτό, επηρεάζεται από την ηλικία της γυναίκας και τη διάρκεια της γονιμότητας. Εάν πραγματοποιηθεί λαπαροσκόπηση στη γυναίκα, ανεπαίσθητες ανωμαλίες, όπως πυελικές συμφύσεις και ήπια ενδομητρίωση, μπορούν να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν. Ωστόσο, είναι λογικό να προχωρήσουν σε φαρμακευτική θεραπεία της υπογονιμότητας χωρίς την εκτέλεση λαπαροσκόπησης (Δεληγεώρογλου, 2017).

2.4. Διαγνωστικές εξετάσεις της υπογονιμότητας

Ο έλεγχος της υπογονιμότητας του ζεύγους ξεκινά με τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και οικογενειακού ιστορικού. Καταγράφονται και αναλύονται ασθένειες και χειρουργικές επεμβάσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν, καθώς και φαρμακευτικά σκευάσματα που λαμβάνει το ζευγάρι. Αρρυθμιστη θυρεοειδική λειτουργία ή αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, αντιμετωπίζονται άμεσα με την παραπομπή σε ειδικό κλινικό. Αφού ολοκληρωθεί το ιστορικό, ο έλεγχος της υπογονιμότητας συνεχίζεται με την αξιολόγηση του σπέρματος, της ωοθηλακιορρηξίας και της βατότητας των σαλπίγγων (Λουτράδης, 2017).

Η χρονική στιγμή της αρχικής αξιολόγησης, εξαρτάται, κυρίως από την ηλικία της γυναίκας και τους παράγοντες κινδύνου ενός ζευγαριού για την υπογονιμότητα. Επειδή, υπάρχει μείωση της γονιμότητας, όταν η μητέρα έχει προχωρημένη ηλικία, οι γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών μπορούν να επωφεληθούν από μία προκαρτατική αξιολόγηση μόνο μετά από 6 μήνες από την έναρξη των προσπαθειών σύλληψης. Η αρχική αξιολόγηση και η θεραπεία της υπογονιμότητας συνήθως παρέχεται από ένα μαιευτήρα-γυναικολόγο. Περισσότερο εξειδικευμένη αξιολόγηση και θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί από έναν εξειδικευμένο ενδοκρινολόγο αναπαραγωγής (Λουτράδης, 2017).




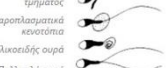

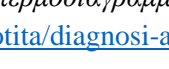


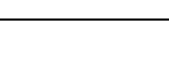


2.4.a. Διαγνωστικές εξετάσεις στους άνδρες

Ο έλεγχος ξεκινάει με τον άνδρα, ο οποίος υπόκειται σε διαφόρων ειδών εξετάσεις όπως:

- **Σπερμοδιάγραμμα:** Στην εξέταση αυτή αναλύονται βασικά χαρακτηριστικά του σπέρματος, όπως είναι η συγκέντρωση, ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων, η κινητικότητα, η μορφολογία και ο όγκος του. Σε υποψία παρουσίας λοιμώξεως, προστίθεται και **καλλιέργεια σπέρματος**. Όταν το σπερμοδιάγραμμα είναι οριακό, τότε ένα δεύτερο επαναλαμβάνεται σε διάστημα 3 μηνών, μετά το πρώτο, ώστε να δοθεί ο κατάλληλος χρόνος να ολοκληρωθεί ο κύκλος ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων. Αν, όμως, το σπερμοδιάγραμμα είναι έντονα προβληματικό με μεγάλη ολιγοασθενοτεροσπερμία ή αζωοσπερμία, τότε η ιατρική παρέμβαση είναι άμεση και περιλαμβάνει:

-Κλινική εξέταση των έξω γεννητικών οργάνων του άνδρα, ψηλάφηση του όσχεου και της επιδιδυμίδας και δακτυλική εξέταση του ορθού για έλεγχο των σπερματικών πόρων και του προστάτη.

- Ορμονικό έλεγχο (FSH, LH, TSH, PRL, τεστοστερόνη).
- Καρύοτυπο. Σημειωτέον, το 5,8% των υπογόνιμων ανδρών έχουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (έναντι 0,5% του γενικού πληθυσμού).
- Έλεγχο για κυστική ίνωση, σε ποσοστό τουλάχιστον 90-95% των μεταλλάξεων: πρόκειται για έλεγχο στις μεταλλάξεις του γονιδίου-ρυθμιστή διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων (CTRF, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) που βρίσκεται στο 7^ο χρωμόσωμα και ευθύνεται για τη συγγενή έλλειψη των σπερματικών πόρων αμφοτερόπλευρα. Η ύπαρξη μεταλλάξεων, εκτός από ανδρική υπογονιμότητα, συνδυάζεται και ινοκυστική νόσο. Πρόκειται για το συχνότερο κληρονομικό νόσημα στη λευκή φυλή και κληρονομείται με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα (Λουτράδης, 2017).
- Υπερηχογράφημα όσχεου
- Βιοψία επιδιδυμίδας ή όρχεως σε σοβαρά ολιγοάσθενο- ή αζωο-σπερμικούς ασθενείς
- Έλεγχο αντισπερματικών αντισωμάτων, αν και δεν αναζητούνται συχνά, λόγω έλλειψης βεβαιωμένης αιτιολογικής θεραπείας μετά από θετικό αποτέλεσμα.

Κριτήρια Φυσιολογικού Σπέρματος σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας		Φυσιολογικές και παθολογικές μορφές σπερματοζωαρίων	
Όγκος	>1.5 κ.ε.	Φυσιολογική	
pH	>7.2	Αμορφή	
Αρ. Σπερματοζωαρίων	>15X 10 ⁶ / ml	Γιγάντιο	
Συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων	>39 X 10 ⁶ / εκπερμάτωση	Μικρό	
Κινητικότητα	>40%	Επιρκευμένο	
Μορφολογία	>4% φυσιολογικά	Διπλό	
Συττικότητα	>58% ζωντανά	Άσπρο	
Λευκοκύτταρα	<1 X 10 ⁶ /ml	Καλάρο	
Δοκιμασία MAR	<50%	Ανωμαλίες μέσου τμήματος	
Immunobead test	< 50%	Κυτταροπλασματικά κενούρια	
Α-φλυκισιδάση	>20 mol/εκπερμάτωση	Ελλοειδής ουρά	
Ψευδάργυρος	>2,4 mol / εκπερμάτωση	Πολυαπλή ουρά	
Φρουκτόση (ολική)	>1,3 mol/ εκπερμάτωση		

Εικόνα 14. Διερεύνηση ανδρικής υπογονιμότητας (Σπερμοδιάγραμμα). (Πηγή: <https://kapetanakis-center.gr/gonimotita-anaparagogi/andriki-ipogonimotita/diagnosi-andrikis-ipogonimotitas/>)

2.4.b. Διαγνωστικές εξετάσεις στις γυναίκες

Η εκτίμηση της γονιμότητας στις γυναίκες περιλαμβάνει πλήθος διαγνωστικών εξετάσεων. Μια από τις αρχικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται είναι ο έλεγχος της ωοθυλακιορρηξίας (Δεληγεώρογλου, 2017). Οι διαθέσιμες τεχνικές είναι:

- Συσκευές ανίχνευσης της αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH, Luteinizing Hormone) στα ούρα: αναγνωρίζει την εκκριτική αιχμή της LH και βοηθάει στον καθορισμό των γόνιμων ημερών.
- Κυκλικότητα-Περιοδικότητα του εμμηνορυσιακού κύκλου: φυσιολογική διάρκεια κύκλου μεταξύ 25-35 ημερών, συνήθως συνδυάζεται με ωοθυλακιορρηξία.
- Διακολπική Υπερηχογραφία: ανεύρεση ενός ωοειδούς ωοθυλακίου μεγέθους > 17-18mm την 12^η -13^η ημέρα σε φυσιολογικό κύκλο 28 ημερών, αποτελεί στοιχείο επικείμενης ωοθυλακιορρηξίας. Επίσης, η ξαφνική μείωση του μεγέθους του ωοθυλακίου με απώλεια των σαφών ορίων του και ύπαρξη μικρής ποσότητας ελεύθερου υγρού στο Δουγλάσσειο χώρο, δείχνει πραγματοποιηθείσα ωοθυλακιορρηξία.
- 21^η ημέρα προγεστερόνη ορού: Πρόκειται για την καλύτερη δυνατή εξέταση (gold standard) και πραγματοποιείται την 21^η ημέρα σε κύκλο 28 ημερών. Σε τιμές > 9-16 ng/ml η ωοθυλακιορρηξία θεωρείται πραγματοποιηθείσα και ικανοποιητική.
- Βασική θερμοκρασία του σώματος: κατά της διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας παρατηρείται βραχεία άνοδος της θερμοκρασίας κατά την ωχρινική φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου, αν και η μέθοδος έχει περιορισμένη αξιοπιστία.
- Βιοψία του ενδομητρίου: επιβεβαιώνει παθολογοανατομικά την εκκριτική ανάπτυξη του ενδομητρίου που είναι αποτέλεσμα ικανής προγεστερονικής δράσης και συνεπώς καλής ωοθυλακιορρηξίας. Λόγω ευρείας χρήσης των παραπάνω μεθόδων, αλλά και της επεμβατικής της φύσης, δε συστήνεται πλέον.

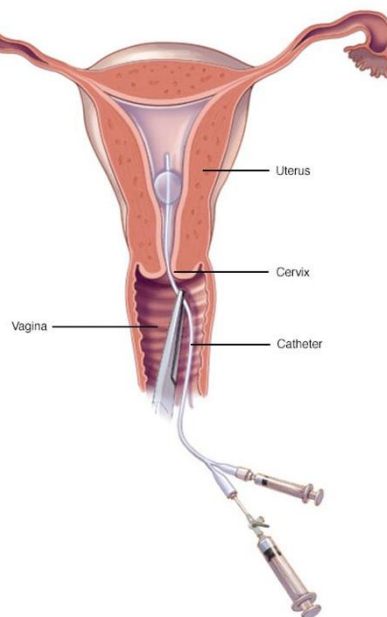
Στη συνέχεια, ακολουθούν άλλες βασικές εξετάσεις, όπως:

- Εκτίμηση ωοθηκικών εφεδρειών: ο όρος ωοθηκικές εφεδρείες, χρησιμοποιείται, για να περιγράψει τα αποθέματα ωοθυλάκιων στις ωοθήκες. Σκοπός, λοιπόν, της εκτίμησής τους, είναι ο υπολογισμός με αξιόπιστο τρόπο του αριθμού των ωοθηλακίων, και επομένως και των ωαρίων, που έχουν απομείνει σε μια δεδομένη χρονική στιγμή στις ωοθήκες μιας γυναίκας.
- Ορμονικές εξετάσεις: Οι ορμονικές εξετάσεις, αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία, στη διερεύνηση και την αντιμετώπιση της γονιμότητας. Η ικανότητα προσδιορισμού των επιπέδων των ορμονών, προσφέρει σημαντική βοήθεια στην διάγνωση παθολογικών καταστάσεων του κύκλου, της ωοθυλακιορρηξίας κλπ. Ο ορμονικός έλεγχος, πραγματοποιείται, μεταξύ της 2^{ης} - 6^{ης} ημέρας του κύκλου, αλλά η προτιμότερη είναι η 3^η. Στον βασικό έλεγχο των ορμονών περιλαμβάνονται οι μετρήσεις των παρακάτω ορμονών:
 - FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη)-> υψηλά επίπεδα-> πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια
 - >χαμηλά επίπεδα-> υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
 - LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη)-> αυξημένα-> Σύνδρομο πολυκυστικών(PCOs)
 - E2 (οιστραδιόλη)-> ο συνδυασμός της με την FSH σήμα έλκει τον προσδιορισμό της «βιολογικής ηλικίας» των ωοθηκών, η οποία δεν συμπίπτει πάντα με την πραγματική ηλικία της γυναίκας
 - PRL (προλακτίνη)
 - TSH (θυροειδοτρόπος ορμόνη)
 - PRG (προγεστερόνη)
- Έλεγχος για θρομβοφιλία: Θρομβοφιλία, είναι τάση του οργανισμού να σχηματίζει θρόμβους εντός των αγγείων. Οι θρομβοφιλικές καταστάσεις, εντοπίζονται, περίπου στο 10-20% του πληθυσμού και συνδέονται συχνά με επιπλοκές της κύησης, όπως οι αποβολές του α'τριμήνου, η προεκλαμψία, η αποκόλληση πλακούντα, η καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR) και ο εμβρυϊκός θάνατος.
- Καρυότυπος: Είναι η απεικόνιση του συνόλου των χρωμοσωμάτων ενός οργανισμού. Ο καρυότυπος, συστήνεται:
 - Σε περιπτώσεις αποβολών, κυρίως, καθέξιν αποβολών (>3)
 - Σε περιπτώσεις ολιγοασθενοσπερμίας
 - Σε περιπτώσεις, που γεννήθηκε έμβρυο με διαγνωσμένη χρωμοσωμική ανωμαλία.

-Σε επανειλημμένες αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

(<https://www.eugonia.com.gr/en/>).

- Η αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίγγων, συνήθως, γίνεται με Υστεροσαλπιγγογραφία (ΥΣΓ). Πρόκειται για μια απεικονιστική μέθοδο που πραγματοποιείται σε γυναίκες για:
 - Έλεγχο της γυναικείας υπογονιμότητας μέσω της διερεύνησης των σαλπιγγικών, αλλά και των ενδομητρικών παραγόντων.
 - Επιβεβαίωση της βατότητας των σαλπίγγων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις.
 - Διερεύνηση πιθανών συγγενών ανωμαλιών σε περιπτώσεις με καθέξιν αποβολές.
 - Αμηνόρροια μη ανταποκρινόμενη σε ορμονική θεραπεία.
 - Έλεγχος της ενδομητρικής κοιλότητας μετά από χειρουργική επέμβαση στη μήτρα.
- Μία άλλη μέθοδος με λιγότερο επεμβατικό χαρακτήρα είναι η Υπέρηχο-Υστερογραφία με τη χρήση νερού, η οποία είναι μια εξαιρετικά υψηλής ευαισθησίας τεχνική για την ανίχνευση της ενδομήτριας παθολογίας.
- Η εξέταση, όμως, εκλογής για την διερεύνηση της βατότητας των σαλπίγγων, είναι η Λαπαροσκόπηση. Αν και δεν συστήνεται εύκολα, λόγω του επεμβατικού της χαρακτήρα και της ανάγκης νοσηλείας της γυναίκας σε νοσοκομείο, πραγματοποιείται όταν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα στην ΥΣΓ, όταν η τελευταία δε μπορεί να πραγματοποιηθεί λόγω τεχνικών θεμάτων ή όταν συνυπάρχει και άλλο απεικονιστική εύρημα που χρήζει διερεύνηση ή/και αντιμετώπιση.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Εικόνα 15. Υστεροσαλπιγγογραφία (Πηγή:

https://www.academia.edu/39835368/Female_infertility_Diagnosis).

2.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα, είναι ένα πρόβλημα, που μαστίζει, ολοένα και περισσότερα ζευγάρια. Τα τελευταία χρόνια, όμως, η ταχεία ανάπτυξη της Αναπαραγωγικής-Αναγεννητικής Ιατρικής σε συνδυασμό με την εμπειρία των ειδικών έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην αντιμετώπισή της.

Υπάρχουν 7 τύποι αντιμετώπισης της υπογονιμότητας:

- ❖ *Προγραμματισμένη επαφή*
- ❖ *Σπερματέγχυση*
- ❖ *GIFT/ZIFT*
- ❖ *Χειρουργική αντιμετώπιση*
- ❖ *Φαρμακευτική θεραπεία*
- ❖ *Εξωσωματική γονιμοποίηση*
- ❖ *Υποστηρικτική ψυχολογία*

[\(https://www.eugonia.com.gr/el/\)](https://www.eugonia.com.gr/el/)

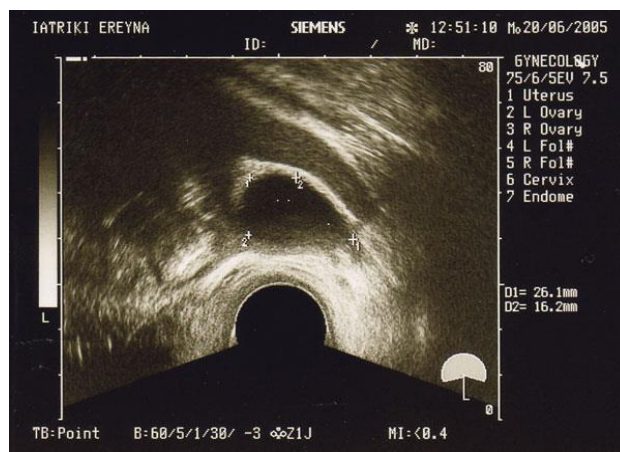
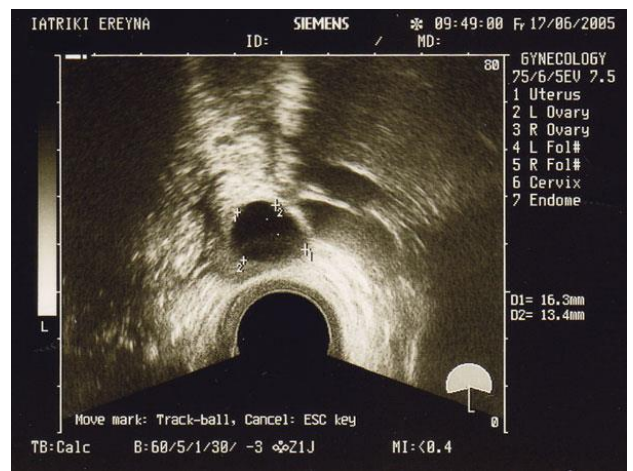
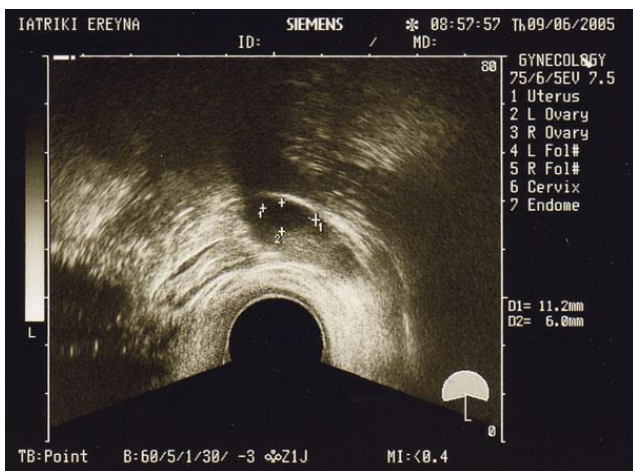
❖ Προγραμματισμένη επαφή

Η προγραμματισμένη επαφή αποτελεί την στοιχειώδη υποβοήθηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας και υπάρχουν δυο τρόποι για να πραγματοποιηθεί.

1. Μη χρήση φαρμάκων, κατά τη διάρκεια του φυσικού γεννητικού κύκλου.
2. Με χρήση φαρμάκων, που προκαλούν πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων και ωοθυλακιόρρηξιας.

Η παρακολούθηση του κύκλου είναι λεπτομερής, έτσι ώστε να «προγραμματιστεί» η σεξουαλική επαφή χρονικά όσο είναι δυνατόν πιο κοντά στην ωοθυλακιόρρηξια (<https://www.eugonia.com.gr/el/>). Η παρακολούθηση πραγματοποιείται με μια σειρά υπερηχογραφήματων, καθώς και ορμονικών προσδιορισμών, ενώ, κρίνονται απαραίτητα τουλάχιστον 2 ή 3 υπερηχογραφήματα και μετρήσεις των επιπέδων της E2 (οιστραδιόλης) και της LH (ωχρινοποιητική ορμόνη) στον ορό του αίματος.

Η ωοθυλακιορρηξία, συμβαίνει, είτε μόνη της, είτε προγραμματίζεται 36 ώρες, αφού χορηγηθεί ένεση χοριακής γοναδοτροπίνης, όταν δηλαδή έχει επιτευχθεί η ικανοποιητική ωρίμανση του ωοθυλακίου. Η ωοθυλακιορρηξία, επίσης, μπορεί να επιβεβαιωθεί με υπερηχογράφημα και έλεγχο των ορμονών. Διαφορετικά, διατίθενται στα φαρμακεία έτοιμα κιτ που ανιχνεύουν την ημέρα της ωορρηξίας, ενώ η μέθοδος του θερμομετρικού διαγράμματος που χρησιμοποιούνταν, παλαιότερα, χρησιμοποιείται πλέον από ελάχιστες γυναίκες (Νοταρά, 2018).



Εικόνα 16. α, β, γ. Σειρά υπερηχογραφήματων για έλεγχο ωοθυλακιορρηξίας (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/therapeftiki-antimetopisi/programmatismeni-epafi/>).

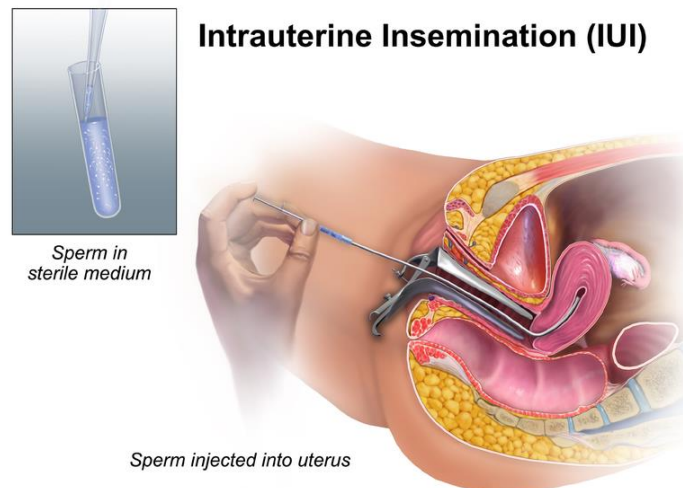
❖ Σπερματέγχυση

Η ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI) είναι μια διαδικασία κατά την οποία, μέσω ενός ελαστικού καθετήρα, τοποθετείται επεξεργασμένο σπέρμα στην ενδομητρική κοιλότητα.

-Η σπερματέγχυση ενδείκνεται:

- ✓ Σε γυναίκες νεαρής ηλικίας με διαβατές σάλπιγγες.
- ✓ Σε γυναίκες που υπάρχει ένδειξη «εχθρικής» τραχηλικής βλέννας.
- ✓ Σε γυναίκες με αστάθεια εμμηνορρυσιακού κύκλου(π.χ. με PCOs ή ωοθυλακιορρηκτικές διαταραχές).
- ✓ Σε περιστατικά, όπου ο άντρας διαθέτει φυσιολογική ποιότητα και ποσότητα σπέρματος ή παρουσιάζει μικρής έως μέτριας σπουδαιότητας προβλήματα με την ποιοτική υπόσταση του σπέρματος.
- ✓ Σε περιστατικά, όπου ο σύντροφος παρουσιάζει αζωοσπερμία(χρησιμοποιούνται σπερματοζώαρια δότη σε αυτές τις περιπτώσεις).
- ✓ Σε γυναίκες που επιλέγουν να γονιμοποιήσουν χωρίς τη παρουσία συντρόφου(με δότη σπέρματος).

(<https://www.eugonia.com.gr/el/>)



Εικόνα 17. Ενδομητρική σπερματέγχυση ή IUI (Intrauterine Insemination). (Πηγή: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:IUI.png>)

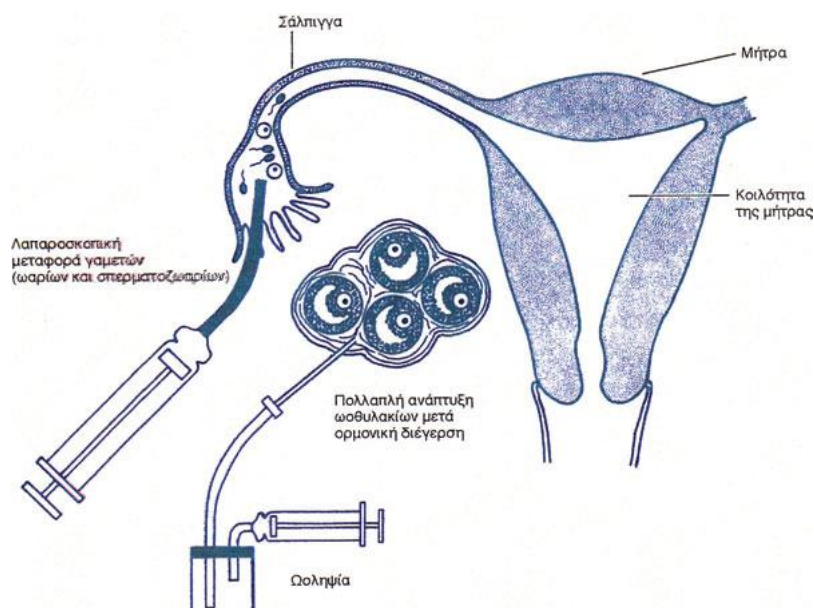
❖ GIFT/ZIFT

Η Ενδοσαλπγγική Μεταφορά Γαμετών ή αλλιώς GIFT είναι μια μέθοδος κατά την οποία τοποθετούνται 3-4 ώρια με μικρή ποσότητα σπέρματος, μέσω ενός ειδικού καθετήρα μέσα στην λήκυθο των σαλπίγγων (Ιατράκης, 2018).

-Ενδείξεις εφαρμογής:

- ✓ Ανεξήγητη υπογονιμότητα
- ✓ Ήπια ενδομητρίωση
- ✓ Ήπια ολιγοασθενοσπερμία
- ✓ Αποτυχημένες ενδομητρικές σπερματεγχύσεις.

Η μέθοδος GIFT, στις μέρες μας, έχει περιορισμένη εφαρμογή.



Εικόνα 18. Σχηματική παράσταση GIFT (Πηγή:

<https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/therapeftiki-antimetopisi/gift-zift>).

Η ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγωτών ή ZIFT είναι μια μέθοδος κατά την οποία τοποθετούνται ζυγωτά που έχουν προκύψει μετά από την εφαρμογή εξωσωματικής γονιμοποίησης, λαπαροσκοπικά, μέσω ενός ειδικού σωλήνα, στις σάλπιγγες. Η εμβυομεταφορά λαμβάνει χώρα στη σάλπιγγα αντί στην ενδομητρική κοιλότητα περίπου 24-48 ώρες, αφού πραγματοποιηθεί η ωοληψία.

Σήμερα, η μέθοδος ZIFT δεν εφαρμόζεται πλέον.

❖ Χειρουργική αντιμετώπιση

➤ Στην γυναίκα

Υστεροσκοπική Χειρουργική

- Λύση ενδοτραχηλικών και ενδομητρικών συμφύσεων
 - Πολυποδεκτομή
- Αφαίρεση ινομυωμάτων(κυρίως υποβλεννογόνιων)
 - Διατομή του διαφράγματος της μήτρας

Λαπαροσκοπική Χειρουργική

- Πλαστική χειρουργική σαλπίγγων(σαλπιγγοπεριτοναϊκή αιτιολογία)
 - Λύση ωθηκικών-σαλπιγγικών-μητρικών συμφύσεων
- Διάνοιξη σαλπίγγων->Διενέργεια Σαλπιγγοτομίας(Σε περιπτώσεις υδρόσαλπιγγας)
 - Κωδωνοπλαστική
 - Εκτομή ινομυωμάτων στη μήτρα
- Αντιμετώπιση ενδομητρίωσης(ωθηκικής και περιτοναϊκής)
- Αποφλοίωση και αφαίρεση των ωθηκικών και παραωθηκικών κύστεων.

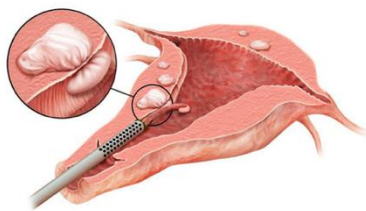
➤ Στον άνδρα

Αναστόμωση σπερματικών πόρων

- Σε άνδρες που έχει προηγηθεί βαζεκτομή

Ενδοκυτταροπλασματική Σπερματέγχυση(ICSI) & Προεμφυτευτική διάγνωση(PGD)

- Σε σοβαρό παράγοντα που οφείλεται στον άνδρα
 - Σε επαναλαμβανόμενες προσπάθειες IVF
- Σε μέθοδο λήψης σπέρματος,όπως PESA, TESA, MESA, TESE



Εικόνα 19. Υστεροσκοπική αφαίρεση ινομυωμάτων.

<https://www.e-anastasakis.gr/ysteroskopisi/ysteroskopiki-afairesi-inomoiomatos>



Εικόνα 20. Αναστόμωση σπερματικών πόρων. Πηγή:

<https://www.imop.gr/node/2464>

❖ Φαρμακευτική θεραπεία

➤ Στην γυναίκα

Η φαρμακευτική θεραπεία στις γυναίκες, αφορά την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, την διόρθωση της υπερπρολακτιναιμίας κλπ. Σε περιπτώσεις, που δεν συμβαίνει φυσικά η ωορρηξία των ωοθυλακίων, όπως στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, προκειμένου να επιτευχθεί η ωρίμανση ενός ή περισσότερων ωαρίων, χρειάζεται να χορηγηθούν φαρμακευτικές ουσίες. Τα φάρμακα αυτά, περιέχουν ορμόνες που διεγείρουν τη λειτουργία των ωοθηκών, με σκοπό την μονήρη ωοθυλακική ανάπτυξη. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η κιτρική κλομιφένη. Η ουσία αυτή, έχει αντίοιστρογονική δράση και χορηγείται μεταξύ της 2^{ης} – 6^{ης} του κύκλου (Μπουρλάκη, 2015).

Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί γοναδοτροπίνη ή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), μικρή ποσότητα, με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση με στόχο, επίσης, την μονήρη ωοθυλακική ανάπτυξη.

➤ Στον άνδρα

Η φαρμακευτική θεραπεία στους άνδρες σχετίζεται με τη βελτίωση των χαρακτηριστικών του σπέρματος, αν και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και τα στατιστικά δεδομένα δεν παρατηρούνται σημαντικές βελτιώσεις στο σπέρμα μετά από φαρμακευτική θεραπεία.

Η μοναδική περίπτωση που παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση οι παράμετροι του σπέρματος σχετίζεται με τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, όπου θεραπεία περιλαμβάνει τον συνδυασμό υποφυσιακών γοναδοτροπινών και χοριακής γοναδοτροπίνης ή αντί-οιστρογόνα, πχ. Ταμοξιφένη, κλοφιμένη, αναστολείς της αρωματάσης, ανδρογόνα κλπ. Έχει τρίμηνη διάρκεια, όσο και η διάρκεια της σπερματογένεση και ελέγχεται εκ νέου με σπερμοδιάγραμμα και αξιολόγηση των ορμονικών παραγόντων από ειδικό ανδρολόγο (Μπουρλάκη, 2015).

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
κιτρική κλομφαίνη	Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας	Θεωρείται ότι δεσμεύεται στους υποδοχείς οιστρογόνων στην υπόφυση.
Μενοτροπίνες	Ανάπτυξη και ωρίμανση ωοθυλακίων	Η ωχρινοτρόπος και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνες σε αναλογία 1:1, προκαλούν διέγερση των ωοθυλακίων. Χορηγούνται διαδοχικά με την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.
Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)	Θεραπεία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Διέγερση των ωοθυλακίων στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.	Άμεση δράση στα ωοθυλάκια.
Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG)	Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.	Άμεση δράση στο ωοθυλάκιο για τη διέγερση της μείωσης και τη ρήξη του θυλακίου.
Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH)	Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.	Διηγείρει την έκκριση φυσιολογικών επιπέδων γοναδοτροπίνης από την υπόφυση.
Αγωνιστές της GnRH	Θεραπεία της ενδομητρίωσης και των ινομυωμάτων μήτρας.	Απευαισθητοποίηση και μείωση της λειτουργίας των υποδοχέων της GnRH της υπόφυσης.
Προγεστερόνη	Θεραπεία της ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης.	Άμεση διέγερση του ενδομητρίου.
Ανταγωνιστές GnRH	Ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.	Καταστέλλουν την έκκριση γοναδοτροπινών. Αναστέλλουν την εκλυτική αιχμή της LH στις γυναίκες που υποβάλλονται σε ωοθηκική υπερδιέγερση.
Ευαισθητοποιήσεις ινσουλίνης	Αποκατάσταση της κυκλικής ωοθυλακιορρηξίας και της εμμηνορρυσίας σε πολλές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.	Μειώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την ωοθυλακιορρηξία επιδρώντας στις γοναδοτροπίνες και τα ανδρογόνα προκαλώντας διέγερση.
Αναστολείς αρωματίσεις	Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.	Αναστέλλουν την παράγωγή της προσταγλανδίνης, η οποία προκαλεί αύξηση του κλάσματος LH:FSH.

Πίνακας 5. Φάρμακα υπογονιμότητας (Πηγή: Μπουρλάκη & Τραγουλιά, Σύγχρονα δεδομένα στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση-Ο υποστηρικτικός ρόλος του νοσηλευτή. Πάτρα, 2015).

❖ Εξωσωματική γονιμοποίηση

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μια μέθοδος, που δίνει την ευκαιρία σε χιλιάδες ζευγάρια που αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της υπογονιμότητας να αποκτήσουν το δικό τους βιολογικό παιδί. Η εξωσωματική και οι μέθοδοι της, θα αναλυθούν βήμα-βήμα στα επόμενα κεφάλαια.

❖ Υποστηρικτική ψυχολογία

Για τα ζευγάρια η αναπαραγωγή θεωρείται ένα φυσιολογικό γεγονός, ωστόσο η ανακάλυψη της υπογονιμότητας επηρεάζει σημαντικά την ψυχολογική κατάστασή τους. Συναισθήματα πανικού, τρόμου, φόβου και θυμού διακατέχουν το ζευγάρι, ενώ η αίσθηση προσωπικής ήττας και για άγχους τόσο για τις ίδιες τις γυναίκες όσο και για τους συντρόφους τους είναι εμφανής. Το εκλαμβάνουν ως πλήγμα και αισθάνονται ότι έχουν χτυπηθεί από κάτι μη αναμενόμενο, αναπάντεχο, οπότε τίθεται το μεγάλο ερώτημα: «Γιατί εμείς;».

Έντονες αντιδράσεις και συναισθήματα αναφέρονται από εκείνες τις γυναίκες:

- *«Με έπιασε ένας φόβος, με έπιασε ένας τρόμος, πραγματικά τρόμος. Η πρώτη μου αντίδραση ήταν να βάλω τα κλάμματα».*

Ζωή

- *«Εγώ, παρόλο που είμαι ένα άτομο που δεν έχω ζηλέψει ποτέ στη ζωή μου, ένιωθα μια ζήλια...μια ζήλια..και έλεγα γιατί αυτό, γιατί εγώ και αυτό, δηλαδή λειτουργούσε αρνητικά...».*

Αργυρώ

- *«Το θεωρούσα ως τιμωρία, όχι τόσο ως θεία δίκη...θεωρούσα ότι...ως τελική νομοτέλεια, πώς να το πω, ότι ήταν αυτό που άξιζα. Δεν...λογικό, εντάξει... το πήρα όσο πιο ψύχραιμα, παρόλο που δεν είμαι ούτε η πρώτη ούτε η τελευταία...».*

Νατάσα

(Μάινα και συν., 2018)

Λύση της κατάστασης αυτής είναι η Συμβουλευτική Ψυχολογία. Η Συμβουλευτική ψυχολογία παρέχει στήριξη στις δύσκολες περιόδους της ζωής του ατόμου, βοηθάει το άτομο να αντιληφθεί τη πραγματική αιτία του κάθε προβλήματος μαζί με τη βοήθεια του ειδικού. Ο ψυχολόγος-σύμβουλος δεν παρακολουθεί αμέτοχος, αλλά συμμετέχει και βοηθάει στην

αντίληψη των αισθημάτων του ατόμου. Η συμβουλευτική ψυχολογία δεν είναι ικανή να προσφέρει λύση σε όλα τα προβλήματα. Όμως, η επικοινωνία των συναισθημάτων, όπως ο θυμός, το άγχος, η θλίψη με έναν αμερόληπτο άνθρωπο βοηθάει στην εξομάλυνση των συναισθημάτων, ώστε να μπορέσει το άτομο να τα διαχειριστεί με ήπιο τρόπο (<https://www.eugonia.com.gr/el/>).

Οι θεραπείες που είναι διαθέσιμες για τα υπογόνιμα ζευγάρια είναι πολλές, αλλά η επιλογή στηρίζεται, αποκλειστικά, στα προβλήματα του κάθε ζευγαριού και λαμβάνεται σε συνεργασία με εξειδικευμένο ιατρό αναπαραγωγής. Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την επιλογή της θεραπείας είναι:

- Χρονική διάρκεια, που το ζευγάρι αντιμετωπίζει το πρόβλημα της υπογονιμότητας.
- Ποιος από τους δυο συντρόφους διαγνώστηκε υπογόνιμος.
- Ηλιακή ομάδα του θηλυκού συντρόφου.
- Παρουσία προηγούμενων τέκνων.
- Προϋπάρχουσα αιτία.
- Κόστος/Ασφαλιστική κάλυψη.

(Μαιευτήριο Γαία, 2013)

3. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι ένας κλάδος της Μαιευτικής-Γυναικολογίας, ο οποίος έχει παρουσιάσει σημαντική εξέλιξη τα τελευταία χρόνια. Μέσα από τις μεθόδους της και τις εξειδικευμένες διαδικασίες που είναι διαθέσιμες, σήμερα, έχει δοθεί, σε εκατομμύρια ζευγάρια, που αντιμετώπιζαν προβλήματα υπογονιμότητας, τη δυνατότητα τεκνοποίησης (Χατζόπουλος, 2019).

Η εξωσωματική γονιμοποίηση ή αλλιώς IVF (In Vitro Fertilization) αποτελεί τη συνηθέστερη μέθοδο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Εξ ορισμού, η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο που συμβαίνει έξω από το σώμα της γυναίκας, δηλαδή αντί να συμβεί φυσιολογικά στη λήκυθο των σαλπίγγων γίνεται μέσα από εξειδικευμένες διαδικασίες στο εργαστήριο. Μετά την γονιμοποίηση και τα πρώτα στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης γίνεται η εμβρυομεταφορά στη μήτρα της γυναίκας.

3.1. Το νομικό πλαίσιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και η εξέλιξη των μεθόδων της, με τη πάροδο των ετών, προσέφερε μεγάλη ανακούφιση και χαρά στα υπογόνιμα ζευγάρια. Ωστόσο, προκάλεσε πλήθος νομικών προβλημάτων και δημιούργησε πολλά ηθικά διλήμματα. Έτσι, γεννήθηκε η ανάγκη θεσμοθέτησης ενός νομικού πλαισίου από το κράτος, με απώτερο στόχο την εύρυθμη λειτουργία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΦΕΚ, 2018).

Μέχρι τις αρχές το 21^ο αι., όμως, δεν υπήρχε νομικό πλαίσιο πίσω από τη χρήση των τεχνικών της και τη διαχείριση του γενετικού υλικού των δύο φύλων, ενώ, επίσης δεν υπήρχαν πρωτόκολλα λειτουργίας των Μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΜΥΑ).

- Οι μονάδες που λειτουργούσαν ως τότε στην Ελλάδα (δεκαετίες του '80&'90) μπορούσαν να στεγάζονται σε ένα απλό διαμέρισμα είτε σε νοσοκομείο ή κλινική.
- ΔΕΝ υπήρχε όριο στην ηλικία της γυναίκας ούτε όριο στις προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

- Ήταν αποδεκτή η ανάμειξη των γενετικών υλικών, πχ. Με σπέρμα ή ωάριο δότη (θεωρούταν «κοινή πρακτική») με σκοπό την βελτίωση των ποσοστών επιτυχίας.
- ΔΕΝ υπήρχε προγραμματισμένος έλεγχος ρουτίνας για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, έλεγχος για ανεύρεση γονιδίων που συνδέονται με την κυστική ίνωση, δεν υπήρχε έλεγχος ιολογικός, ηλεκτροσφόρηση Hb (αιμοσφαιρίνη).
(Υγεία, 2014)

Σήμερα, οι δύο θεμελιώδεις νόμοι που καθορίζουν την λειτουργία των τεχνικών της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής είναι ο Ν 3089/2002 «Ιατρική υποβοήθηση στην ανθρώπινη αναπαραγωγή» και ο Ν 3305/2005 «Εφαρμογή της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής».

Η παραπάνω νομοθεσία τροποποιήθηκε με το Ν 4272/2014 και συμπληρώθηκε από οδηγίες της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, όπως η υπ' αριθμ. οικ. 36 (ΦΕΚ Β' 670/16.4.2008) και η υπ' αριθμό. 54 (ΦΕΚ Β' 2683/09.10.2014).

Επίσης, έχει εκδοθεί το προεδρικό διάταγμα 26/2008 'Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31.3.2004 για τη θέσπιση προτύπων, ποιότητας και ασφάλειας για τη δωρεά, την προμήθεια, τον έλεγχο, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων (EEL102/7.4.2004) και τις συναφείς προς αυτήν οδηγίες 2006/17/ΕΚ (EEL 38/9.2.2006) και 2006/86/ΕΚ (EEL 294/25.10.2006)'.

Παρακάτω θα αναλυθούν περιεκτικά τα κυριότερα σημεία της ισχύουσας νομοθεσίας για τη λειτουργία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής:

- Σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας, **οι τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο σε περιπτώσεις που έχει διαγνωστεί πρόβλημα υπογονιμότητας**, όταν, δηλαδή ένα ζευγάρι παρά τις προσπάθειες, αδυνατεί να συλλάβει.

Εξαιρέσεις αποτελούν:

- Τα ζευγάρια που μπορούν να συλλάβουν φυσιολογικά, αλλά λόγω πιθανότητας μετάδοσης σοβαρής κληρονομικής ασθένειας πρέπει να αποφευχθεί (χρήση της τεχνικής της προεμφυτευτικής διάγνωσης).

- Τα ζευγάρια που μπορούν να συλλάβουν φυσιολογικά, αλλά λόγω εξαιρετικά δύσκολων αντιξοοτήτων υπάρχει αδυναμία αναπαραγωγής με φυσικό τρόπο (πχ. Ο άντρας είναι φυλακισμένος ή είναι ναυτικός). Τότε, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξωσωματική γονιμοποίηση.

- **Υπάρχουν συγκεκριμένα όρια ηλικίας για τη χρήση των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.**

Σύμφωνα με το άρθρο 3§1 του Ν 4812/ 2021, το ανώτατο όριο ηλικίας αποτελούν τα 52 έτη και κατώτερο το 18^ο έτος για τις γυναίκες, ενώ για τους άνδρες δεν έχει τεθεί ανάλογο ηλικιακό όριο.

-Εξαιρέση αποτελούν τα ανήλικα άτομα τα οποία πάσχουν από σοβαρή ασθένεια, από μη οποία ενδέχεται να προκληθεί στειρότητα μελλοντικά. Τα άτομα αυτά έχουν το δικαίωμα κρυσυντήρησης γενετικού υλικού.

- **Τα άτομα που επίκεινται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής πρέπει να είναι απολύτως υγιή.**

- **Για να εφαρμοστούν οι τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι απαραίτητη η γραπτή συγκατάθεση μετά από αναλυτική ενημέρωση των ενδιαφερόμενων μερών.**

- Σύμφωνα με την απόφαση 47/11-9-2014 της Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, **υπάρχουν όρια στον ανώτατο αριθμό εμβρύων που επιτρέπεται να μεταφερθούν στη μήτρα της γυναίκας στα πλαίσια εξωσωματικής** (ανάλογα με την ηλικία της):
 - Γυναίκες <35 ετών, μεταφέρονται 1 ή 2 έμβρυα.
 - Γυναίκες 35-39 ετών, μεταφέρονται μέχρι 2 έμβρυα στον 1^ο και στον 2^ο κύκλο και μέχρι 3 σε κάθε επόμενο κύκλο.
 - Σε γυναίκες ηλικίας 40 ετών μεταφέρονται μέχρι 3 έμβρυα.
 - Γυναίκες >40 ετών, μεταφέρονται μέχρι 4 έμβρυα.
 - Στην περίπτωση που τα έμβρυα προέρχονται από **ΔΩΡΕΑ ΩΑΡΙΩΝ** μεταφέρονται μέχρι 2 έμβρυα.

- Με βάση τη νέα ρύθμιση του άρθρου 14 του Ν 4272/2014, **η διάρκεια της κρυοσυντήρησης σπέρματος, ωαρίων και εμβρύων είναι για 5 χρόνια** και μπορεί να παραταθεί με έγγραφη αίτηση των ενδιαφερόμενων προσώπων για άλλα 5 χρόνια.
- Σύμφωνα με το άρθρο 7 του Ν 3305/2005, **η δημιουργία εμβρύων στο πλαίσιο νέου κύκλου θεραπείας δεν επιτρέπεται προτού εξαντληθούν τα κρυοσυντηρημένα έμβρυα** από τον προηγούμενο κύκλο θεραπείας.
- Τα άρθρα 14 και 15 του Ν 3305/2005 **επιτρέπουν την προεμφυτευτική διάγνωση, αλλά απαγορεύουν την επιλογή φύλου στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής** (Εξαιρέση αποτελεί η επιλογή φύλου με στόχο την αποφυγή σοβαρής κληρονομιάς νόσου που σχετίζεται με το φύλο).
- **Επιτρέπεται** –σύμφωνα με το άρθρο 1457 ΑΚ- **η μεταθανάτια (post mortem) τεχνητή γονιμοποίηση** (μόνο με δικαστική άδεια και εφόσον συντρέχουν συγκεκριμένες προϋποθέσεις) και μπορεί να λάβει χώρα μετά από ένα εξάμηνο από τον θάνατο του άνδρα και πριν περάσουν 2 χρόνια από τον θάνατό του.
- **Η πώληση γεννητικού υλικού απαγορεύεται** σύμφωνα με το Ν 3305/2005, αλλά **επιτρέπεται η ετερόλογη εξωσωματική γονιμοποίηση** (με τη χρήση σπέρματος ή ωαρίου από δότη/δότρια ή και εμβρύου από πλεονάζον γεννητικό υλικό) χωρίς αντάλλαγμα.
- Σύμφωνα με το άρθρο 1460 ΑΚ, **οι δότες γεννητικού υλικού είναι ανώνυμοι.**
- Σύμφωνα με το άρθρο 1458 ΑΚ, σε συνδυασμό με το άρθρο 8 του Ν 3089/2002 και το άρθρο 13 του Ν 3305/2005, **η παρένθετη μητρότητα επιτρέπεται μόνο όταν το χρησιμοποιούμενο ωάριο ΔΕΝ προέρχεται από τη γυναίκα που κυοφορεί.**

!Σε αυτήν την περίπτωση, μητέρα του παιδιού θεωρείται η γυναίκα που επιθυμεί να το αποκτήσει και όχι η γυναίκα που το κυοφορεί. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι ένα παιδί που υποψιάζεται ότι έχει γεννηθεί από παρένθετη μητέρα, έχει το δικαίωμα να το επιβεβαιώσει

ζητώντας τη ληξιαρχική πράξη γέννησής του **ΜΑΖΙ ΜΕ ΤΙΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΥΝ ΤΗ ΛΗΞΙΑΡΧΙΚΗ ΠΡΑΞΗ.**

- Σύμφωνα με το άρθρο 1456 ΑΚ, **μια άγαμη γυναίκα μπορεί να υποβληθεί σε κάποια από τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ανεξάρτητα αν βρίσκεται σε σχέση ή είναι μόνη** – η μόνη μορφή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που απαγορεύεται για την μοναχική άγαμη γυναίκα είναι η μεταθανάτια τεχνητή γονιμοποίηση.
- Σύμφωνα με τα άρθρα 1456 και 1458 ΑΚ, **ο άγαμος μοναχικός άνδρας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει κάποια μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.** Ωστόσο, υπάρχουν κάποια σημεία του νομικού πλαισίου, τα οποία υποστηρίζουν, ότι για λόγους ισονομίας, ο άγαμος μοναχικός άνδρας πρέπει να έχει το δικαίωμα να προσφύγει στην παρένθετη μητρότητα με τη χρήση ωαρίου από δότρια.
- Σύμφωνα με το με αρ. πρωτ. 34265/24-10-2013 έγγραφο ΕΟΠΥΥ **κάθε γυναίκα μπορεί να πραγματοποιήσει μέχρι 4 προσπάθειες διέγερσης ωοθηκών ή και σπερματεγγύσεις. Εάν δεν υπάρξει θετικό αποτέλεσμα, το ζευγάρι μπορεί στη συνέχεια να προχωρήσει μέχρι σε 4 προσπάθειες εξωσωματικής .**

3.2. Ιστορική Αναδρομή της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Το μεγαλύτερο επίτευγμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, υπήρξε η γέννηση ενός υγιέστατου κοριτσιού της **Louise Brown**, στις **25/07/1978**, στο νοσοκομείο Όλνταμ της Μεγάλης Βρετανίας (Ηλία, 2019). Ήταν το αποτέλεσμα πολλών προσπαθειών της ομάδας **Edwards & Steptoe** να επιτύχουν κύηση με εξωσωματική γονιμοποίηση. Ο Τζων και η Λέσλι Μπράουν, ήταν ένα νεαρό ζευγάρι με καταγωγή από το Μπρίστολ της Αγγλίας, που 9 χρόνια προσπαθούσαν με αποτυχία να αποκτήσουν απογόνους. Έτσι, στις **10/11/1977**, η Λέσλι υποβλήθηκε για πρώτη φορά σε έναν κύκλο πετυχημένης εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ο καθηγητής **Robert Edwards**, που είναι γνωστός ως και ο «πατέρας της εξωσωματικής γονιμοποίησης» πραγματοποίησε λαπαροσκοπικώς, την αφαίρεση του ωαρίου από τις ωοθήκες της Λέσλι και μετά την γονιμοποίηση το μετέφερε στην μήτρα της γυναίκας. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο **Robert Edwards** τιμήθηκε με το **Βραβείο Νόμπελ** το **2010**.

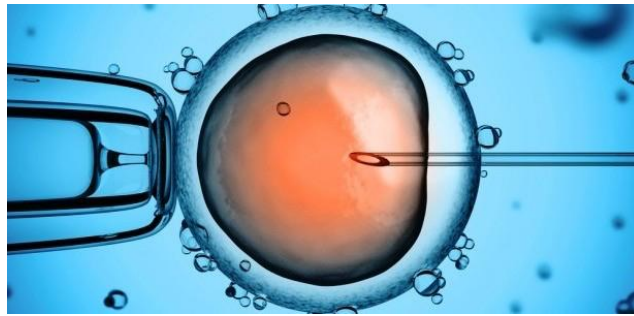
Από τότε, ακολούθησε ραγδαία επιστημονική εξέλιξη στο τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με απώτερο σκοπό η θεραπεία της υπογονιμότητας να γίνει αποτελεσματικότερη και πιο προσιτή για τα περισσότερα ζευγάρια. Η ενδελεχής μελέτη των μηχανισμών της αναπαραγωγής έχει οδηγήσει στη πληρέστερη κατανόηση της φυσιολογίας, αλλά και της παθολογίας των φαινομένων της γονιμοποίησης, της εμφύτευσης αλλά και της κύησης. Άλλωστε, είναι γεγονός πως, ακόμα και σε γόνιμα ζευγάρια, το προσδόκιμο επίτευξης εγκυμοσύνης κυμαίνεται στο 25-36%, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών κήσεων (Λουτράδης, 2018).

Ωστόσο, ορόσημο αποτέλεσαν κι άλλες ημερομηνίες οι οποίες θα αναλυθούν στο παρακάτω πίνακα.

<u>Σημαντικοί σταθμοί στην ιστορία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής</u>	
1550 π.Χ.	<u>Πάπυρος Ebers</u> : Ιατρικό κείμενο με αναφορές στην γονιμότητα.
350 π.Χ.	<u>Τα ‘Φυσικά’</u> : Είναι τα πρώτα συγγράμματα φυσικής ιστορίας και συγκριτικής, αναπτυξιακής ανατομικής, τα οποία διατυπώνουν την επιγενετική θεωρία.
1733-1794	<u>Wolff</u> : Αποδεικνύει την επιγενετική θεωρία του Αριστοτέλους.
1939	<u>Rincus</u> : Προσπάθεια IVF σε ανθρώπινα ωάρια (αποτυχία).
1944	<u>Rock-Menklin</u> : Πρώτη επιτυχής IVF ανθρώπινου ωαρίου (2 κύτταρα).

1961	<u>Palmer</u> : Περιγραφή της πρώτης ανάκτησης ωαρίων με λαπαροσκοπία.
1965	<u>Edwards</u> : Προσπάθεια γονιμοποίησης ανθρώπινων ωοκυττάρων in vitro (ΗΠΑ).
1976	<u>Menezo Y.</u> : Ανάπτυξη του 1 ^{ου} B2 καλλιεργητικού υλικού. Αυτό το συγκεκριμένο καλλιεργητικό μέσο ανακλούσε το ωοθυλακικό, σαλπγγικό και το μητρικό περιβάλλον των προβάτων, των κουνελιών και των ανθρώπων . <u>Edwards&Stephoe</u> : 1 ^η Αναφορά σε έκτοπη κύηση μετά από μεταφορά ενός ανθρώπινου εμβρύου στο στάδιο του μοριδίου και στο στάδιο της βλαστοκύστης.
1978	<u>Edwards & Steptoe</u> : 1 ^η Γέννηση από IVF
1983	<u>Trounson A.</u> : IVF με δωρεά εμβρύου- ωαρίου και 1 ^η εγκυμοσύνη από κρυοσυντηρημένο έμβρυο (αποβολή στις 10w, λόγω μαιευτικών επιπλοκών).
1984	<ul style="list-style-type: none"> • Γέννηση του 1^{ου} νεογνού από κατεψυγμένο έμβρυο. • 1^{ος} Νόμος για IVF • 1^η Γέννηση νεογνού στην Ελλάδα από Έλληνες επιστήμονες.
1985	<u>Wulf U.</u> : IVF με παρένθετη μητέρα.
1986	<u>Chen C.</u> : IVF με κρυοσυντηρημένο ωάριο (βραδεία κατάψυξη).
1989	<u>Handyside A.</u> : PGD
1992	<u>Palermo G.</u> : ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection)
1999	<u>Kuleshova L. & Trounson A.</u> : IVF με κρυοσυντηρημένο ωάριο (υαλοποίηση).
2002	<ul style="list-style-type: none"> • 1^η Γέννηση ζωντανού νεογνού μετά από βιοψία βλαστοκύστης και GPD ανάλυση. • Ψηφίστηκε ο 1^{ος} Νόμος Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην Ελλάδα.
2003	<u>Kuwayama M.</u> : Κρυοσυντήρηση ωαρίων με υαλοποίηση με άριστη επιβίωση.
2009	<u>Fishel S.</u> : Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος πολικών σωματίων με a-CGH.
2010	<u>Edwards B.</u> : Πρωτοπόρος στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Βραβεύτηκε με βραβείο Νόμπελ Ιατρικής-Φυσιολογίας .
2011	<u>Ebryoscope</u> : Συσσκευή απεικόνισης με χρονολιθίαση (Time-lapse imaging).

Πίνακας 11. Χρονολογίες-Σταθμοί για την ιστορία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Πηγή: Ηλία, 2019. Επιγενετική και Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, Αλεξανδρούπολη; Χατζόπουλος, 2020. Επίδραση της χορήγησης GnRH αγωνιστών στο ωοθηκικό περιβάλλον και τη γονιμότητα των γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση, Ιωάννινα).



Εικόνα 21. Το 1932 το "Brave new world" δημοσιεύθηκε από τον Aldous Huxley. Σε αυτό το μυθιστόρημα επιστημονικής φαντασίας ο, Huxley περιέγραψε ρεαλιστικά την τεχνική του IVF όπως την γνωρίζουμε (Πηγή: <https://drbasios.gr/ipovoithoumeni-anaparagogi/>).

3.3. Ενδείξεις εξωσωματικής γονιμοποίησης

Η εξωσωματική γονιμοποίηση, αποτελεί, κυρία θεραπευτική μέθοδος της υπογονιμότητας. Σε ποιές περιπτώσεις, όμως, συνιστάται;

- **Σαλπινγικά προβλήματα:** Προβλήματα, δηλαδή στις σάλπιγγες, όπως συμφύσεις, απόφραξη κλπ., τα οποία δεν μπορούν να διορθωθούν με τη βοήθεια της χειρουργικής. Τέτοια προβλήματα ανευρίσκονται, συχνότερα, σε:
 - Γυναίκες με ιστορικό λοιμώξεων στη περιοχή της πυέλου.
 - Γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με κάποιο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα.
 - Γυναίκες με ιστορικό πυελικών χειρουργικών επεμβάσεων.
 - Γυναίκες με περιτονίτιδα, σαλπινγίτιδα κλπ.

Αυτά τα προβλήματα καθιστούν συνήθως δύσκολη τη γονιμοποίηση του ωαρίου ή τη μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα.

- **Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας:** Σε περιπτώσεις που η ωορρηξία δεν συμβαίνει συχνά ή απουσιάζει, τα ωάρια που είναι διαθέσιμα για γονιμοποίηση είναι λιγότερα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, αποτελεί το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOs). Σε αυτή τη περίπτωση συνίσταται η εξωσωματική γονιμοποίηση, όταν έχουν αποτύχει πιο απλές μέθοδοι, όπως η σπερματέγχυση.
- **Ενδομητρίωση:** Σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με σοβαρού τύπου ενδομητρίωση, οι οποίες έχουν απόφραξη στους ωαγωγούς (σάλπιγγες) και παρουσιάζουν κύστες στις ωοθήκες ή ενδομητρίώματα, τα οποία παρεμποδίζουν στη φυσιολογική σύλληψη.

- **Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια:** Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, είναι μια διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας (80-90% των περιπτώσεων), κατά την οποία τα ωοθυλάκια εξαντλούνται ή υπολειπονται πριν από την ηλικία των 40. Το αποτέλεσμα αυτού είναι να υπάρχει μειωμένος αριθμός ή χαμηλής ποιότητας ωοθυλάκια, άρα και ωάρια.
- **Διαταραχή παραγωγής ή λειτουργία σπέρματος:** Όταν δηλαδή υπάρχει:
- Μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος.
 - Μειωμένη κινητικότητα σπέρματος.
 - Ανωμαλίες στο μέγεθος και το σχήμα του σπέρματος.
- **Ινομώματα στη μήτρα:** Τα ινομώματα είναι καλοήθεις ευρήματα στη μήτρα, τα οποία ανευρίσκονται συχνά σε γυναίκες ηλικίας 30-40 ετών. Τα ινομώματα μπορούν, συνήθως, λόγω της θέσης τους, να παρεμποδίσουν την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.
- **Ηλικία:** Γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, οι οποίες χρησιμοποιούν είτε δικά τους ωάρια (αν έχουν καταψυχθεί εγκαίρως), είτε ωάρια δότριας (Κεχαγιά, 2009).
- **Ανεξήγητη υπογονιμότητα:** Η ανεξήγητη υπογονιμότητα αποτελεί μια διαταραχή της οποίας δεν έχει βρεθεί αιτία υπογονιμότητας, παρά την διερεύνηση και την αξιολόγηση για άλλες κοινές αιτίες.
- **Γενετική διαταραχή:** Αν το ζευγάρι έχει ιστορικό σοβαρών κληρονομικών παθήσεων. Σε τέτοια περίπτωση, προηγείται μια μέθοδος που ονομάζεται προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) στα έμβρυα. Αφού ληφθούν και γονιμοποιηθούν τα ωάρια, μπαίνουν σε μια διαδικασία ελέγχου για συγκεκριμένα γενετικά νοσήματα. Τα έμβρυα, στα οποία δεν εντοπίζεται κάποιο γενετικό νόσημα, είναι τα κατάλληλα για μεταφορά στο περιβάλλον της μήτρας (Συμεωνίδου, 2009).

- **Διατήρηση της γονιμότητας σε περιπτώσεις καρκίνου ή άλλων παθήσεων:** Η θεραπεία του καρκίνου με την χρήση ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας μπορεί να βλάψει σημαντικά την γονιμότητα του ασθενή. Η εξωσωματική γονιμοποίηση προσφέρει την δυνατότητα της διατήρησης της, με μεθόδους όπως η κρυοσυντήρηση του ωθηκικού ή ορχικού ιστού. Υπάρχει, δηλαδή, η δυνατότητα κατάψυξης μη γονιμοποιημένων ωαρίων από τις ωοθήκες της γυναίκας, καθώς και εμβρύων για μελλοντική χρήση (Κεχαγιά, 2009; Συμεωνίδου 2009).

*Γυναίκες με μη λειτουργική μήτρα ή που η εγκυμοσύνη ενέχει σοβαρό κίνδυνο για την υγεία μπορούν να επιλέξουν την εξωσωματική γονιμοποίηση χρησιμοποιώντας άλλο άτομο για την εκπλήρωση της κύησης (φορέας κύησης). Σε αυτή τη περίπτωση, τα ωάρια της γυναίκας που έχουν συλληχθεί γονιμοποιούνται με σπέρμα, αλλά τα έμβρυα που προκύπτουν μεταφέρονται στη μήτρα του ατόμου που έχει επιλεχθεί (Mayo Clinic, 2021).

3.4. Αντενδείξεις για τη πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης

Σε κάποιες περιπτώσεις, οι γιατροί αρνούνται να χρησιμοποιήσουν τις μεθόδους της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αυτό συμβαίνει διότι, τις περισσότερες φορές, η διαδικασία αυτή μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για τη ζωή της γυναίκας ή αντίστοιχα του εμβρύου. Οι περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν:

- Νοσήματα της γυναίκας, που μπορούν να αποτελέσουν αντενδείξεις για τη κύηση ή τον τοκετό.
- Κακοπλασίες ή παραμορφώσεις της μήτρας, οι οποίες μπορούν να εμποδίσουν τη γέννηση ενός εμβρύου.
- Ωοθηκικοί όγκοι
- Παθήσεις με λοιμογόνο χαρακτήρα
- Καλοήθεις παθήσεις της μήτρας, οι οποίες μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά
- Κακοήθη ευρήματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται και αυτά που έχουν μεταφερθεί στο παρελθόν.

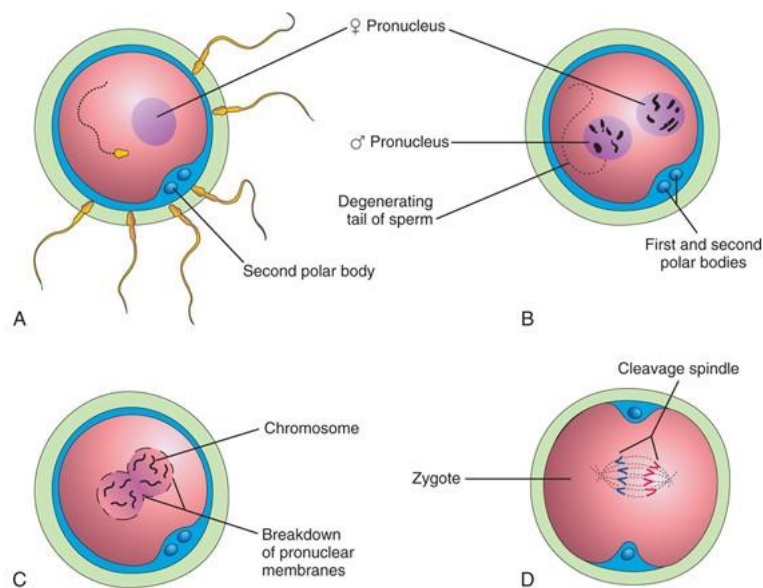
(Ασημακοπούλου, 2015)

*Για τα ινομώματα ή παθήσεις με λοιμογόνο δράση, η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να συμβεί μετά την θεραπευτική αντιμετώπιση τους.

3.5. Μέθοδοι της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

3.5.1. Κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση – In vitro Fertilization(IVF)

Η μέθοδος της κλασσικής εξωσωματικής γονιμοποίησης, περιλαμβάνει την ωοληψία των ωαρίων και τη συλλογή του σπέρματος, τα οποία αναμειγνύονται σε ειδικό τριβλίο καλλιέργειας, κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες σε εργαστηριακό περιβάλλον, έξω από το ανθρώπινο σώμα. Σε αυτή τη μέθοδο δεν πραγματοποιείται άλλη παρέμβαση. Το ωάριο έρχεται σε επαφή με τα σπερματοζώαρια, τα από τα οποία μόνο το ένα (μόνο του) εισέρχεται μέσα στο ωάριο και γονιμοποιείται. Αυτή η διαδικασία, έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ζυγωτών (γονιμοποιημένων εμβρύων) τα οποία αναπτύσσονται σε ένα κατάλληλα διαμορφωμένο και προστατευμένο περιβάλλον πριν μεταφερθούν στη μήτρα. Τέλος, η IVF αποτελεί επιλογή, όταν οι παράμετροι και όλα τα χαρακτηριστικά του σπέρματος βρίσκονται σε φυσιολογικό επίπεδο (Ηλία, 2019).



Εικόνα 22. **A.** Διείσδυση σπέρματος στο ωάριο και σχηματισμός θηλυκού προπυρήνα. **B.** Σχηματισμός αρσενικού προπυρήνα. **C.** Σύντηξη προπυρήνων. **D.** Δημιουργία ζυγωτού. Κλασσικά εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/eksosomatiki/diadikasia/klaskiki-gonimopoiisi-ivf>)

3.5.2. Μικρογονιμοποίηση – Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

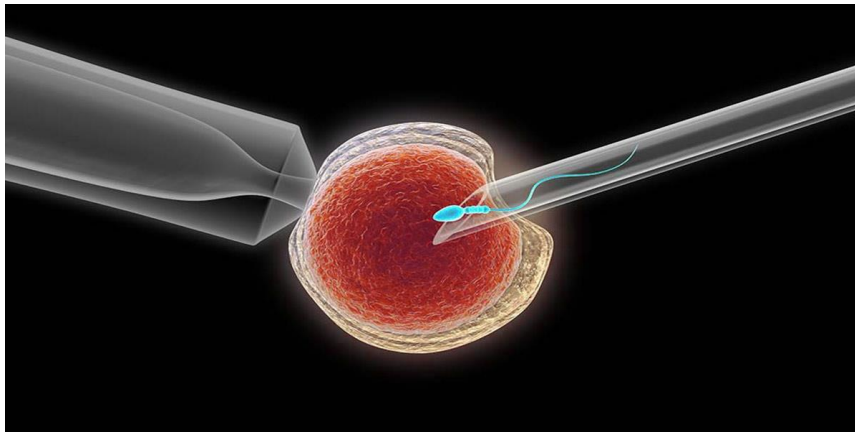
Η μικρογονιμοποίηση ή αλλιώς ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI) εφαρμόζεται από τις αρχές της δεκαετίας του '90 και αποτελεί χρήσιμη μέθοδος στις περιπτώσεις, όπου το σπερματοζωάριο αδυνατεί να γονιμοποιήσει το ωάριο από μόνο του. Στη μέθοδο αυτή, ο ειδικός εμβρυολόγος με τη βοήθεια ειδικού εξοπλισμού (μικροπιπέτας) τοποθετεί το σπερματοζωάριο μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου.

❖ Πότε ενδείκνυται:

Η μικρογονιμοποίηση αποτελεί μέθοδο θεραπείας της ανδρικής υπογονιμότητας. Γι' αυτό συστήνεται σε:

- Βαριά ολιγοασθενοσπερμία,
- Αζωοσπερμία,
- Γλοβοζωοσπερμία (σπάνια πάθηση που λείπει το ακρόσωμα),
- Εκτεταμένη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων,
- Αποτυχία προηγούμενης γονιμοποίησης με φαινομενικά φυσιολογικό σπέρμα.

(<https://www.eugonia.com.gr/el/>)



Εικόνα 23. Μικρογονιμοποίηση ICSI. Έγχυση σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου μέσω βοηθητικής μικροπιπέτας (Πηγή: <https://www.kourtisalexandros.gr/exosomatiki/mikrogonimopoiisi-icsi.html>).

3.5.3. Ενδομητρική σπερματέγχυση-Intrauterine Insemination(IUI)

Η τεχνική της IUI συνίσταται στην τοποθέτηση ομόλογου ή ετερόλογου σπέρματος (σπέρμα δότη) εντός της ενδομητρικής κοιλότητας μέσω ενός εύκαμπτου καθετήρα. Αρχικά, τα κινητά και μορφολογικά άρτια σπερματοζωάρια διαχωρίζονται από τα νεκρά, τα λευκοκύτταρα και το πλάσμα στο εργαστήριο. Στη συνέχεια, το επεξεργασμένο σπέρμα διοχετεύεται διατραχηλικά εντός της ενδομητρικής κοιλότητας, σε χρονικό σημείο τέτοιο, ώστε να υπάρχει ο καλύτερος δυνατός συγχρονισμός με την αναμενόμενη ωορρηξία. Η IUI μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ωθητική διέγερση είτε με φυσικό κύκλο και αποτελεί την κατάλληλη θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση του τραχηλικού παράγοντα, ήπιου ανδρικού παράγοντα αλλά και για την ανεξήγητη υπογονιμότητα.

Επί τραχηλικού παράγοντα υπογονιμότητας, η συγχρονισμένη IUI με τη στιγμή της αιχμής της LH, αποτελεί μία πρώτη μέθοδο αντιμετώπισης της υπογονιμότητας, με ποσοστά επιτυχίας που φτάνουν το 11% ανά κύκλο. Αν και το ποσοστό αυτό είναι εμφανώς χαμηλότερο συγκριτικά με τον συνδυασμό IUI και ωθητικής διέγερσης, αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων της πρόκλησης πολλαπλής ωοθηλακιορρηξίας, ενώ και το κόστος είναι αρκετά χαμηλότερο.

Αντιθέτως, σε ήπιο ανδρικό παράγοντα και σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, η IUI συνήθως συνδυάζεται με πρόκληση ωοθηκικής διέγερσης. Η χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης (Clomiphene Citrate-CC) προ της IUI, φαίνεται πως οδηγεί σε υψηλότερο ποσοστό κήσεων συγκριτικά με τη χωρίς διέγερση IUI. Η χρήση γοναδοτροπινών (FSH ή hMG) ως μονοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει το ποσοστό επίτευξης κήσης, αλλά η αποτελεσματικότητα αυξάνεται με την πραγματοποίηση σπερματέγχυσης (Λουτράδης, 2018).

3.5.4. Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη(Assisted Hatching)

Η Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη αποτελεί μια διαδικασία, η οποία συνήθως συμβαίνει μετά από κλασική IVF ή μικρογονιμοποίηση και πριν την μεταφορά του εμβρύου στο ενδομήτριο περιβάλλον. Κατά την διαδικασία αυτή, ο ειδικός εμβρυολόγος είτε με τη χρήση ειδικού laser προσαρμοσμένο στο μικροσκόπιο είτε με χημική διάβρωση, λεπταίνει τη διάφανη ζώνη του εμβρύου, ώστε να διευκολυνθεί η εκκόλαψη και η εμφύτευσή του στα τοιχώματα της μήτρας (Ασημακοπούλου, 2015).

Η τεχνική αυτή ενδείκνυται:

- Σε περιπτώσεις που διαπιστώνεται ότι η διάφανη ζώνη του εμβρύου είναι **σκληρή ή παχιά**.
- Σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας (>40 έτη).
- Μετά από πολλαπλές ανεπιτυχείς προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Η μεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων.
- Όταν η βασική τιμή της FSH είναι υψηλή (μεγαλύτερη βιολογική ηλικία ωοθηκών).

3.5.5. Καλλιέργεια εμβρύων ως το στάδιο της βλαστοκύστης (5^η ημέρα)

Με τον όρο βλαστοκύστη, αναφερόμαστε, κυρίως, στο στάδιο ανάπτυξης, εκείνο, όπου τα έμβρυα εμφανίζουν την μεγαλύτερη πιθανότητα εμφύτευσης (περίπου την 5^η – 6^η ημέρα). Το 50-60% των εμβρύων που προκύπτουν, σε εργαστηριακό περιβάλλον, καταφέρνουν να φτάσουν στο στάδιο αυτό της βλαστοκύστης. Μάλιστα, τα έμβρυα που φθάνουν στο στάδιο της εκκολαπτόμενης βλαστοκύστης θεωρείται ότι έχουν την διπλάσια πιθανότητα εμφύτευσης. Όσα, όμως, δεν καταφέρνουν να φτάσουν σε εκείνο το αναπτυξιακό στάδιο, συνήθως υπολείπονται αναπτυξιακά είτε λόγω πιο αργών ρυθμών ανάπτυξης είτε επειδή η αναπτυξιακή τους οδός σταμάτησε σε ένα από τα προηγμένα στάδια (<https://www.eugonia.com.gr/el/>).

Για τους λόγους αυτούς, η εμβρυομεταφορά επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί κατά την 5^η ημέρα ως διαδικασία εκλογής των βιωσιμότερων εμβρύων, αφού αξιολογηθούν πρώτα με ένα ειδικό σύστημα αξιολόγησης. Το σύστημα αυτό, βασίζεται στην συνδυαστική αξιολόγηση διαφόρων χαρακτηριστικών, όπως α) ο βαθμός διόγκωσης, β) την πρόοδο της εκκόλαψης και γ) την ποιότητα της έσω κυτταρικής μάζας και της τροφοβλάστης.

<u>Στάδιο</u> <u>βλαστοκύστης</u>	<u>Περιγραφή</u>
Στάδιο 1: Πρώιμη βλαστοκύστη	<ul style="list-style-type: none">• Η κοιλότητα καταλαμβάνει < ½ του όγκου του εμβρύου.

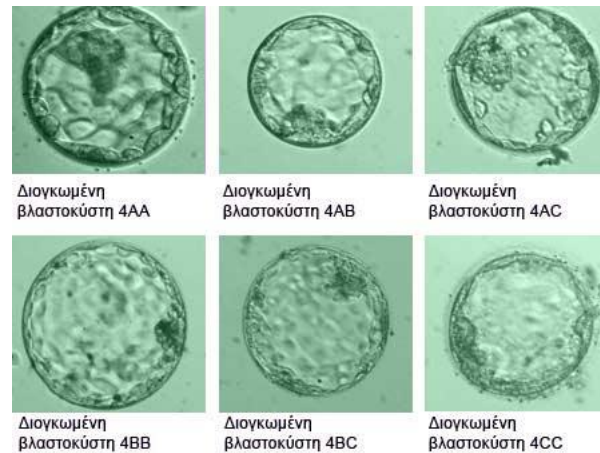
Στάδιο 2: Βλαστοκύστη	<ul style="list-style-type: none"> • Η κοιλότητα καταλαμβάνει > ½ του όγκου του εμβρύου.
Στάδιο 3: Πλήρης βλαστοκύστη	<ul style="list-style-type: none"> • Η κοιλότητα καταλαμβάνει πλήρως το έμβρυο.
Στάδιο 4: Διογκωμένη βλαστοκύστη	<ul style="list-style-type: none"> • Ο όγκος της κοιλότητας > του αρχικού όγκου ενός εμβρύου 2^{ης} – 3^{ης} ημέρας. Η διάφανη ζώνη λεπταίνει ως αποτέλεσμα της διόγκωσης.
Στάδιο 5: Εκκολαφθείσα βλαστοκύστη	<ul style="list-style-type: none"> • Η βλαστοκύστη έχει εξέλθει πλήρως από τη διάφανη ζώνη.

<u>Αξιολόγηση έσω κυτταρικής μάζας</u>	<u>Περιγραφή</u>
Βαθμίδα Α	<ul style="list-style-type: none"> • Πολλά κύτταρα σε πυκνή διάταξη
Βαθμίδα Β	<ul style="list-style-type: none"> • Αρκετά κύτταρα σε αραιή διάταξη
Βαθμίδα C	<ul style="list-style-type: none"> • Λίγα ή ελάχιστα κύτταρα

<u>Αξιολόγηση τροφοβλάστης</u>	<u>Περιγραφή</u>
Βαθμίδα Α	<ul style="list-style-type: none"> • Πολλά κύτταρα -> συμπαγές επιθήλιο
Βαθμίδα Β	<ul style="list-style-type: none"> • Λίγα κύτταρα-> αραιό επιθήλιο
Βαθμίδα C	<ul style="list-style-type: none"> • Λίγα ή ελάχιστα κύτταρα

Πίνακας 6. Σύστημα αξιολόγησης τροφοβλάστης (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/services/kalliergeia-vlastokystis>).

Όπως φαίνεται, λοιπόν, και από τον παραπάνω πίνακα, η ιδανικότερη βλαστοκύστη, κατά την 5^η ημέρα, χαρακτηρίζεται ως 4AA (διογκωμένη βλαστοκύστη με άριστη έσω Κυτταρική μάζα και τροφοβλάστη), ενώ κατά την 6^η ημέρα ως 5AA ή 6AA (εκκολαπτόμενη ή εκκολαφθείσα βλαστοκύστη με άριστη έσω Κυτταρική μάζα και τροφοβλάστη).



Εικόνα 24. Χαρακτηριστικές εικόνες βλαστοκύστεων σύμφωνα με το σύστημα αξιολόγησης (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/eksosomatiki/diadiakasia/anaptyksi-tou-emvryou/aksiologisi-ton-emvryon>).

Τέλος, η μέθοδος αυτή, είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι, συνιστάται σε:

- Περιπτώσεις ζευγαριών με πολλαπλές αποτυχιές εμβρυομεταφοράς στην 2^η – 3^η ημέρα.
- Σε γυναίκες με ΣΠΩ, όπου έχει γίνει λήψη μεγάλου αριθμού ωαρίων.
- Σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (ΣΥΩ).
- Ηλικία \geq 40 ετών.
- Περιπτώσεις ζευγαριών που επιθυμούν μονήρη κύηση, αποφεύγοντας έτσι το ρίσκο μιας ενδεχόμενης πολύδυμης κύησης κ.α.

3.5.6. Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση(PGD)

Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση είναι μια διαδικασία ελέγχου για συγκεκριμένες γενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα έμβρυα, ώστε να ανιχνευθούν τυχόν ανωμαλίες. Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται είτε στο στάδιο, όπου το ώριμο ωάριο είναι αγονιμοποίητο (βιοψία 1^{ου} πολικού σωματίου) είτε στο στάδιο, όπου το έμβρυο βρίσκεται στην 3^η ημέρα (βιοψία βλαστομεριδίου) ή της βλαστοκύστης (βιοψία τροφοβλάστης).

Ύστερα, ακολουθεί το στάδιο της εμβρυομεταφοράς και παρέχονται στο ενδιαφερόμενο ζευγάρι τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης καθώς και φωτογραφία των μεταφερόμενων εμβρύων. Ενώ τα έμβρυα που υπολείπονται κρυοσυντηρούνται (Χατζοπούλου, 2017).

Η διαδικασία ελέγχου αυτή εφαρμόζεται κυρίως:

- Σε ζευγάρια που είναι φορείς κάποιου μονογονιδιακού ή φυλοσύνδετου νοσήματος.
 - Σε ζευγάρια που επιθυμούν το μωρό τους να αποτελέσει ενδεχόμενος δότης μυελού των οστών σε άλλο παιδί της οικογένειας που πάσχει.
 - Σε ζευγάρια που έχουν ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποτυχημένων προσπαθειών IVF ή > 2 αποβολές.
 - Σε απογόνους ή κνήσεις εμβρύων που έχουν ανιχνευθεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Στο παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται γενετικά νοσήματα και χρωμοσωμικές ανωμαλίες για τις οποίες παρέχεται η δυνατότητα προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης.

<u>ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</u>	<u>ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ</u>
α & β Μεσογειακή αναιμία	Σύνδρομο Down(Τρισωμία <u>21</u>)
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Σύνδρομο Edwards(Τρισωμία <u>18</u>)
Κυστική ίνωση	Σύνδρομο Patau (Τρισωμία <u>13</u>)
Σύνδρομο Tay - Sachs	Σύνδρομο Turner (<u>XO</u>)
Χορεία του Huntington	Σύνδρομο Klinefelter (<u>XXY</u>)
Μυική δυστροφία Duchenne/ Becker	
Αιμορροφιλία	
Νόσος του Wilson (ηπατοφακοειδής εκφύλιση)	

Νωτιαία Μυική ατροφία	
Σύνδρομο Prader Willy	
Σύνδρομο Angelman	
Σύνδρομο Εύθραυστου X	
Μικροελλείμματα Χρωμοσώματος Y	

Πίνακας 7. Γενετικά Νοσήματα και Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες που ανιχνεύονται με την PGD (Πηγή: <https://embryolab.eu/pgd/>).

3.5.7. TIME-LAPSE

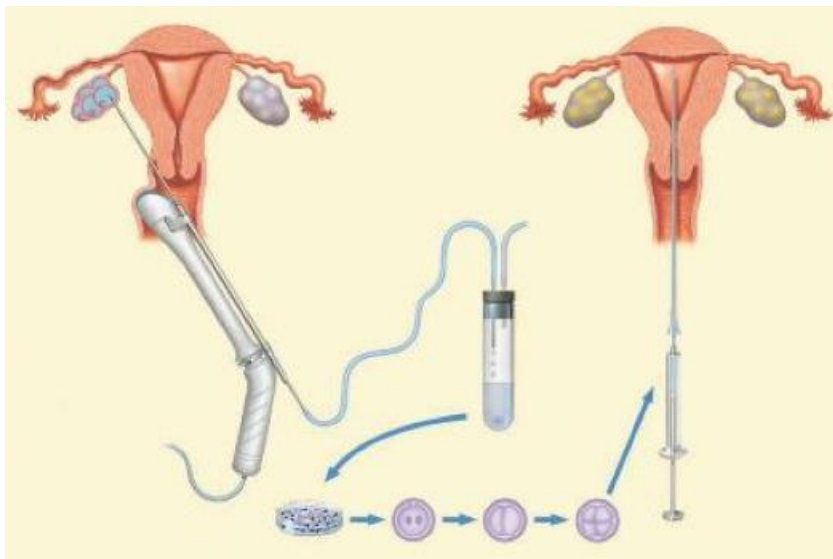
Το **Time-Lapse** είναι από τους πιο σύγχρονους εξοπλισμούς, στον οποίο περιλαμβάνεται ειδικό μικροσκόπιο μέσα στον επωαστικό κλίβανο, με δυνατότητα συχνής, συνεχούς φωτογραφικής του γενετικού υλικού, όπου τα εκάστοτε ωάρια, έμβρυα, ζυγώτες ή βλαστοκύστες επωάζονται από την ωοληψία έως και την εμβρυομεταφορά τους ή την κρυοσυντήρησή τους (Ηλία, 2019). Τα δεδομένα και τα αρχεία από την «φωτογράφιση» τα καταγράφει, τα επεξεργάζεται και τα αναλύει ένα εξειδικευμένο λογισμικό πρόγραμμα, το οποίο το χειρίζονται ειδικοί εμβρυολόγοι, όπου, σύμφωνα με τις παρατηρήσεις τους και την εμπειρία τους, καταλήγουν στην πιο ασφαλή επιλογή των δυναμικότερων εμβρύων να επιφέρουν εγκυμοσύνη. Η επιτυχής χρήση αυτού του νέου τεχνολογικού εξοπλισμού απαιτεί εξειδικευμένη εκπαίδευση, μελέτη, εμπειρία στη καλλιέργεια εμβρύων και συνεχής εμπειριστατωμένη ενημέρωση.

3.5.8. Εμβρυομεταφορά

Ο όρος **εμβρυομεταφορά** χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαδικασία κατά την οποία τοποθετούνται τα γονιμοποιημένα έμβρυα, πίσω στην ενδομητρική κοιλότητα της γυναίκας. Η διαδικασία αυτή συμβαίνει 48 ή 72 ώρες μετά την ωοληψία

(<https://www.eugonia.com.gr/el/>). Εκτός αν το έμβρυο έχει καλλιεργηθεί μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης τότε η εμβρυομεταφορά συμβαίνει την 5^η – 6^η μέρα. Τα έμβρυα που μεταφέρονται είναι συνήθως 2 έως 4. Ο τελικός όμως αριθμός καθορίζεται από την ποιότητα του, σύμφωνα με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους, την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει η γυναίκα, τις προσπάθειες καθώς και την επιθυμία του ζευγαριού σχετικά με το ενδεχόμενο πολύδυμης κύησης.

Η τεχνική αυτή επιτυγχάνεται με την βοήθεια ειδικών εμβρυολόγων, οι οποίοι με μια μικρή ειδική σύριγγα αναρροφούν τα έμβρυα στο καθετήρα, μέσα σε 1 μόλις σταγόνα καλλιεργητικού υλικού. Ύστερα, ο καθετήρας αυτός εισάγεται, μέσω του τραχήλου, και απελευθερώνει τα έμβρυα μέσα στον πυθμένα της μήτρας. Η διαδικασία αυτή γίνεται υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση (Ηλία Ε., 2019). Στη συνέχεια, αφού αφαιρεθεί ο καθετήρας ελέγχεται, στο εργαστήριο, αν έχουν απελευθερωθεί όλα τα έμβρυα. Στη περίπτωση που κάποιο από τα έμβρυα δεν έχει μεταφερθεί επαναλαμβάνεται η διαδικασία με τον ίδιο τρόπο. Τέλος, η γυναίκα μετά την εμβρυομεταφορά συστήνεται να παραμείνει για τα επόμενα 30 λεπτά στο κρεβάτι καθώς και να αποφύγει την έντονη φυσική κόπωση για 48-72 ώρες μετά την επιστροφή της στο σπίτι.



Εικόνα 25. Διαδικασία της εμβρυομεταφοράς (Πηγή: <https://embryology.gr/εμβρυομεταφορά/>).

3.5.9. Μεταφορά Βλαστοκυστών

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει ανάγκη μείωσης του αριθμού των εμβρύων που μεταφέρονται, με σκοπό τη μείωση των πολύδυμων κυήσεων, καθώς και την ελαχιστοποίηση των πιθανών μαιευτικών ή περιγεννητικών επιπλοκών, που πολύ συχνά επιφέρουν συναισθηματικό, οικογενειακό αλλά και σημαντικό οικονομικό κόστος. Λύση του προβλήματος αυτού, χωρίς να μειωθεί η πιθανότητα επιτυχίας, αποτελεί η μεταφορά βλαστοκυστών. Ο όρος βλαστοκύστη χρησιμοποιείται για να περιγράψει το έμβρυο κατά την 6^η ημέρα. Στο στάδιο αυτό, έχει περίπου 120-200 κύτταρα και η διαφοροποίηση των κυττάρων στη τροφοβλάστη και στον εμβρυϊκό πόλο, βρίσκεται ήδη στα αρχικά της στάδια.

Πλεονεκτήματα της διαδικασίας αυτής αποτελούν:

- Η δυνατότητα επιλογής «καλύτερων» εμβρύων (Αυξάνεται η πιθανότητα εμφύτευσης).
- Η μεταφορά βλαστοκυστών πλησιάζει τα πρότυπα της κλασικής γονιμοποίησης, αφού φυσιολογικά το γονιμοποιημένο ωάριο φτάνει, δια των σαλπίνγων, στο ενδομήτριο μεταξύ της 5^{ης} – 6^{ης} ημέρας.
- Δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης του ΣΥΩ (Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών) και εμβρυομεταφοράς, αν το σύνδρομο δεν αναπτυχθεί.

➤ Το μοναδικό, ίσως, μειονέκτημα που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι δεν αναπτύσσονται όλα τα έμβρυα μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης, με άμεση συνέπεια τη μείωση των διαθεσίμων εμβρύων προς εμβρυομεταφορά ή κρυοσυντήρηση. Επομένως, η τεχνική αυτή περιορίζεται σε ζευγάρια που καταλήγουν σε μεγάλη επάρκεια εμβρύων για εμβρυομεταφορά. Όπως θα μπορούσε, επίσης, να αποτελεί ένας άλλος τρόπος για τις γυναίκες που έχουν ιστορικό πολλών αποτυχημένων προσπαθειών με με το κλασικό τρόπο εμβρυομεταφοράς κατά την 2^η ή 3^η ημέρα.

3.5.10. Κρυοσυντήρηση Εμβρύων

Αφού πραγματοποιηθεί η εμβρυομεταφορά, τα έμβρυα τα οποία δεν χρησιμοποιήθηκαν έχουν την δυνατότητα να κρυοσυντηρηθούν για ενδεχόμενη χρήση στο μέλλον. Αυτό, μπορεί, να συμβεί με την κατάλληλη μέθοδο της κρυοσυντήρησης ή υαλοποίησης, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης που βρίσκονται τα έμβρυα. Στη συνέχεια, ακολουθεί επιβεβαίωση των προσωπικών στοιχείων του ζευγαριού και ετοιμάζονται ειδικές αμπούλες ή σωληνάκια - παγίτες κρυοσυντήρησης – υαλοποίησης (Ηλία, 2019). Ύστερα, με βάση τη ποιότητα και την ηλικία της γυναίκας, τα έμβρυα τοποθετούνται ανά ομάδες των 1-3 στην κρυοσυντήρηση.

<u>ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ</u>	<u>ΥΑΛΟΠΟΙΗΣΗ</u>
<ul style="list-style-type: none">• <u>Περιλαμβάνει:</u> σταδιακή , βραδεία μετάβαση των εμβρύων σε στάδιο βαθιάς κατάψυξης <u>υγρού αζώτου.</u>	<ul style="list-style-type: none">• <u>Περιλαμβάνει:</u> Σταδιακή, ταχεία μετάβαση, όπου όπου και φυλάσσονται σε ειδικά δοχεία φύλαξης, πάνω σε ειδικές ταυτοποιημένες θήκες - στήλες ή συρτάρια αλουμινίου.

Πίνακας 8. Διαφορά της κρυοσυντήρησης-υαλοποίησης.

Τα παραπάνω καταγράφονται αναλυτικά σε βιβλία και έντυπα. Ενώ, η υαλοποίηση αποτελεί την πλέον σύγχρονη μέθοδο, αφού οι χειρισμός της, μπορεί να πραγματοποιηθεί εξαιρετικά γρήγορα και με μεγάλη ακρίβεια.

3.5.11. Απόψυξη Εμβρύων

Για την απόψυξη των κατεψυγμένων εμβρύων απαιτείται, αρχικά, ο προσδιορισμός της ημέρας απόψυξης, καθώς και της εμβρυομεταφοράς. Βάσει του αναπτυξιακού σταδίου των εμβρύων, την ποιότητα του ενδομητρίου και την ηλικία της γυναίκα, αποψύχεται είτε την ημέρα της εμβρυομεταφοράς ή 1- 4 μέρες νωρίτερα, ο επαρκής αριθμός εμβρύων. Αν τα έμβρυα που θα αποφευχθούν αποδειχτούν ακατάλληλα και πτωχά ποιοτικά, τότε σταματάει η διαδικασία της εμβρυομεταφοράς και τα υπόλοιπα έμβρυα που βρίσκονται στην κρυσυντήρηση απομακρύνονται από τις τράπεζες φύλαξης της Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

3.6. Βήματα Της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης

ΒΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ

ΒΗΜΑ 1^ο:

- **1^η Επίσκεψη:** Υπερηχογραφικός έλεγχος την 2^η ή 3^η ημέρα της Ε.Ρ και προσδιορισμός της FSH, E2 και AMH.
- Εφόσον αποφασισθεί έναρξη εξωσωματικής, ο ιατρός καθορίζει το **πρωτόκολλο διέγερσης.**
- Επίλυση όλων των αποριών της γυναίκας.

ΒΗΜΑ 2^ο:

- **2^η Επίσκεψη:** Εξέταση αίματος (Μέτρηση της E2) & Υπερηχογράφημα.
- Ενημέρωση για την έναρξη και τη δοσολογία χρήσης των δοσολογιών.

- Έναρξη αντιβίωσης στο σύζυγο κατά την ίδια μέρα(Προληπτικά για αντιμετώπιση τυχόν μικροβίων στο σπέρμα)

BHMA 3^ο :

- **3^η Επίσκεψη στη Μ.Υ.Α:**
Πραγματοποιείται κατά την 5^η ημέρα.
- Μέτρηση με λήψη αίματος της E2 (οιστραδιόλη)
- Επανακαθορισμός δοσολογίας των γοναδοτροπινών.
- Υπερηχογράφημα
- **Μετά την 4^η επίσκεψη:** Καθημερινή αξιολόγηση ή ανά 2^η ημέρα, μέχρι την 12^η – 13^η ημέρα που διαρκεί η διέγερση & ενημέρωση για την ωοληψία(πότε είναι έτοιμη η γυναίκα).

Συνήθως συμπίπτει με την ωρίμανση 3 ή περισσότερων ωοθυλάκιων με μέγεθος περίπου 17-18mm & τα επίπεδα της E2 αντιστοιχούν στον αριθμό των ωοθυλακίων. Αν δεν αναπτυχθεί ο επαρκής αριθμός ωοθυλακίων & τα επίπεδα της οιστραδιόλης δεν είναι τα κατάλληλα, τότε η πιθανότητα κνήσεως σε αυτόν τον κύκλο είναι μειωμένη και μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί η διέγερση και να ξεκινήσει εκ νέου προσπάθεια σε επόμενο κύκλο.

BHMA 4^ο :

- **Μεταμεσονύχτια ένεση hCG(συγκεκριμένη δοσολογία, ώρα και ημέρα) που καθορίζεται αυστηρά από τον ιατρό. Η ένεση αυτή συμβάλλει στην ωρίμανση των ωοθυλακίων & των ωαρίων.**

- Διακοπή όλων των φαρμάκων που λαμβάνει η γυναίκα.

ΒΗΜΑ 5:

- **Το επόμενο πρωί:** Πραγματοποιείται ωοληψία με μέθη & παράλληλα ο σύζυγος δίνει δείγμα σπέρματος.
- Δίνονται ιατρικές οδηγίες για την φαρμακευτική αγωγή & γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για την επιστροφή της γυναίκας στο σπίτι.
- **Επόμενη μέρα:** Ενημέρωση για την εξέλιξη της γονιμοποίησης.

ΒΗΜΑ 6^ο:

- **Εξωσωματική Γονιμοποίηση: Ημέρα γονιμοποίησης-Ημέρα 0:** Πραγματοποιείται η συλλογή των ωαρίων σε κατάλληλα θρεπτικά υλικά και η φύλαξής τους σε ειδικούς επωαστές, σε ειδικές συνθήκες παρόμοιες με αυτές του ανθρώπινου σώματος. Ταυτόχρονα, πραγματοποιείται η παραλαβή και η επεξεργασία του δείγματος(σπέρμα) και γίνεται η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου γονιμοποίησης, η οποία βασίζεται στο ιστορικό και στην δυναμικότητα των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων.
- **Στη διάρκεια της γονιμοποίησης:** Αναλυτική καταγραφή και ανάλυση των χαρακτηριστικών των ωαρίων & σπερματοζωαρίων, με απώτερο στόχο την επιλογή των πιο δυνατών και ικανών να επιφέρουν την επιτυχή έκβαση της προσπάθειας (Ειρήνη Ηλία, 2019).

- Το πρωί της επόμενης ημέρας: 16-18 ώρες μετά την σύντηξή τους, γίνεται ταχύτατος αλλά λεπτομερής έλεγχος του αριθμού και της ποιότητας των γονιμοποιημένων ωαρίων-ζυγωτών.
- Ενημέρωση του ιατρού και του ζευγαριού.
- Το πρωί της 2^{ης} ημέρας: έλεγχος του αριθμού των εξελισσόμενων εμβρύων, του αναπτυξιακού σταδίου τους, του αριθμού των κυττάρων που έχουν αποκτήσει, καθώς και της ποιότητας τους και με βάση αυτά θα γίνει επιλογή αυτών που θα μεταφερθούν και αυτών που θα κρυοσυντηρηθούν.

ΒΗΜΑ 7^ο :

- Εμβρυομεταφορά: 2^η - 3^η ή 5^η – 6^η ημέρα μετά την ωοληψία.
- Επικοινωνία ιατρού – εμβρυολόγου απαραίτητη για την ενημέρωση του αριθμού των ωαρίων που έχουν γονιμοποιηθεί και των εμβρύων που θα μεταφερθούν.
- Μεταφορά > 1 εμβρύων αυξάνει τις πιθανότητες κνήσεως/ πολύδυμων κνήσεων (Σε αυτή τη περίπτωση αυξάνεται το ποσοστό αποβολών, του πρόωρου τοκετού καθώς και των επιπλοκών στο έμβρυο και στη μητέρα). Γι'αυτό μεταφέρονται 1 ή 2 έως 3 έμβρυα, σύμφωνα πάντα με το νομοθετικό πλαίσιο της Ελλάδας.
- Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις η εμβρυομεταφορά μπορεί να

	<p>πραγματοποιηθεί την 5^η ημέρες μετά την ωοληψία.</p> <p>➤ Στην εμβρυομεταφορά δεν είναι απαραίτητη η αναισθησία, ενώ συστήνεται η παραμονή της γυναίκας για 2h μετά την διαδικασία στην Μ.Υ.Α.</p>
<p><u>ΒΗΜΑ 8^ο :</u></p>	<p>➤ <u>Την 14^η ημέρα της εμβρυομεταφοράς:</u> Μέτρηση της hCG & τεστ κύησης (ακόμη και αν συνυπάρχει κολπική αιμορραγία), σε μερικές γυναίκες μπορεί να είναι θετικό το αποτέλεσμα.</p>

Πίνακας 9. Αναλυτική παρουσίαση των βημάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Πηγή: Ηλία, 2019. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη).

4.1. Κίνδυνοι εξωσωματικής γονιμοποίησης

Οι κίνδυνοι που μπορεί να προκύψουν μετά από μια προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι πολλοί και μπορεί να επηρεάσουν τόσο τη μητέρα όσο και το βρέφος. Χαρακτηριστικές επιπτώσεις που μπορεί να προκληθούν από τη χρήση των τεχνικών της εξωσωματικής είναι:

- Το Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (ΣΥΩ)
- Εκτροφή ωοθηκών
- Λοίμωξη, αιμορραγία αλλά και θάνατος
- Αποτυχία σύλληψης
- Πρόωρα ή SGA (Μικρά για την ηλικία κύησης) νεογνά
- Γενετικές ανωμαλίες
- Μεταγεννητικοί κίνδυνοι στη μετέπειτα ζωή των νεογνών
- Κίνδυνοι από τη διαχείριση των γαμετών και των εμβρύων

4.2. Κίνδυνοι για τη μητέρα

Πιο συγκεκριμένα, οι κίνδυνοι που ενέχει η μητέρα από τη χρήση των τεχνικών της ART είναι:

❖ Πολύδυμη κύηση:

Η χρήση των τεχνικών της εξωσωματικής έχει ενισχύσει σημαντικά το φαινόμενο των πολύδυμων κύησεων, αφού τοποθετούνται στη μήτρα μέχρι και 4 έμβρυα/ ανά κύκλο εξωσωματικής. Όπως, γίνεται αντιληπτό, η συχνότητα επιπλοκών όπως η προεκλαμψία, η υπέρταση της κύησης και η αιμορραγία μετά το τοκετό είναι σαφώς αυξημένη σε σχέση με μια μονήρη κύηση (Κεχαγιά, 2009).

❖ Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (ΣΥΩ):

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών αποτελεί την σοβαρότερη επιπλοκή της χρήσης των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και συνήθως προέρχεται από τη χορήγηση της εξωγενούς χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) και προκαλεί την παραγωγή πολύ μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων (>20) (Συμεωνίδου, 2009).

Το σύνδρομο αυτό μπορεί να εμφανιστεί σε ελαφρά, μέτρια (3-6%) αλλά και σοβαρή μορφή (0,2-2%) ανάλογα με τα συμπτώματα που θα παρουσιαστούν.

Χαρακτηριστικά συμπτώματα αποτελούν:

- Διόγκωση κοιλιάς
- Άλγος στομάχου και κατ'επέκταση στην ευρύτερη περιοχή της κοιλιάς
- Τάση προς έμετο
- Αύξηση της μάζας σώματος και
- Ελαττωμένη αποβολή ούρων

Η ελαφριά μορφή του συνδρόμου δεν εμφανίζει σημεία κλινικού ενδιαφέροντος, ενώ η σοβαρότερη μορφή μπορεί να εμφανίσει:

- Συσσώρευση υγρού στη περιτοναϊκή κοιλότητα
- Διόγκωση των ωοθηκών
- Αύξηση του αιματοκρίτη, των λευκοκυττάρων καθώς επίσης και των ηπατικών δεικτών

Σε σοβαρότερες μορφές, επίσης, μπορεί να εμφανίσει η γυναίκα αναπνευστική δυσχέρεια, τάση για λιποθυμία και αιματολογικές & βιοχημικές διαταραχές. Αν συμβεί αυτό, τότε απαιτείται νοσηλεία και παρακολούθηση σε κλινικό περιβάλλον.

Τέλος, το ΣΥΩ παρουσιάζεται ή 3-7 μέρες μετά την ωοληψία (early on set- πρώιμη έναρξη) ή σαν αποτέλεσμα της επερχόμενης κήσης (pregnancy induced- όψιμη έναρξη).



Εικόνα 26. Υπερηχογραφική απεικόνιση του Συνδρόμου Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (ΣΥΩ). (Πηγή: <https://www.paidorama.com/paidoblog/mama/syndromo-yperdiegersis-oothikon-symvei-kindyneyo>)

❖ Τραυματισμός τραχήλου

Η ωοληψία αν και είναι μια διαδικασία ανώδυνη που πραγματοποιείται υπό μέθη κατά τη διάρκεια της μπορεί να προκύψουν επιπλοκές, όπως ο προσωρινός τραυματισμός του τραχήλου (κατά την εισαγωγή της βελόνης για τη περισυλλογή των ωαρίων). Εντούτοις μπορεί να προκύψουν και άλλες επιπλοκές από την ωοληψία, όπως:

- Η εμφάνιση αιμορραγίας στη περιοχή του κόλπου, της μήτρας, των ωοθηκών ή σε αλλά ενδοκοιλιακά όργανα.
- Η ανάπτυξη φλεγμονής, με συμπτώματα όπως ο πόνος και ο πυρετός. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω θεραπεία ή και νοσηλεία.
- Τρόψη ενδοκοιλιακών οργάνων, όπως της μήτρας, του εντέρου και της ουροδόχου κύστης.

(Mayo Clinic, 2021)

❖ Παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή

Κατά την έναρξη της διαδικασίας της εξωσωματικής έχει παρατηρηθεί ότι ένα ποσοστό γυναικών εμφανίζει κάποια ήπια αλλά δυσάρεστα συμπτώματα που οφείλονται στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν στο στάδιο της διέγερσης των ωοθηκών.

Τέτοια είναι οι εξάψεις, η νυκτερινή εφίδρωση, η μελαγχολία, οι πονοκέφαλοι, η οξυθυμία, καθώς και η αϋπνία.

❖ Εκτοπη κύηση

Περίπου το 2-5% των γυναικών που θα υποβληθούν σε κάποια διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης θα έχουν ως αποτέλεσμα την **έκτοπη κύηση** (=όταν το γονιμοποιημένο ωάριο εμφυτεύει έξω από τη μήτρα, συνήθως σε κάποια σάλπιγγα). Το ζυγωτό, λοιπόν, δε μπορεί να επιβιώσει και αναπτυχθεί έξω από το ενδομήτριο περιβάλλον και δεν υπάρχει τρόπος να συνεχιστεί. Επίσης, αυξάνεται το ποσοστό ρήξης της σάλπιγγας καθώς και το ενδεχόμενο εσωτερικής αιμορραγίας, το οποίο μπορεί να αποβεί απειλητικό για τη ζωή της γυναίκας. Μάλιστα, η ρήξη σάλπιγγας αποτελεί στη πραγματικότητα την

κυρία αιτία θνησιμότητας (~6%) των επίτοκων κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης (Mayo Clinic, 2021).

❖ Στρες

Τέλος, μια επιπλοκή, η οποία αξίζει να αναφερθεί είναι το **στρες**. Το στρες είναι μια ψυχική κατάσταση, η οποία εντείνεται κατά την διαδικασία αυτή της εξωσωματικής γονιμοποίησης, αφού οι γυναίκες εξαντλούνται τόσο σωματικά και ψυχικά όσο και οικονομικά. Όπως είναι αντιληπτό, η στήριξη από συμβούλους ψυχικής υγείας, αλλά και από το στενό οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον αποτελεί μείζοντα παράγοντα στην ομαλοποίηση αυτής της εξαντλητικής διαδικασίας (Mayo Clinic, 2021).

4.3. Κίνδυνοι για τα βρέφη

❖ Συγγενείς ανωμαλίες

Η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών. Μάλιστα, αναφέρεται ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών στα μάτια, στη καρδιά καθώς και στο αναπαραγωγικό και ουροποιητικό σύστημα.

Σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια (UCLA) σε βρέφη που γεννήθηκαν από το 2006 ως το 2007 βρέθηκε ότι τα βρέφη που προήλθαν από φυσιολογική σύλληψη είχαν μικρότερες πιθανότητες να εμφανίσουν γενετικές ανωμαλίες σε σχέση με αυτά που προήλθαν από τις τεχνικές της ART. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν 46.025 βρέφη, που συλλήφθηκαν με φυσικό τρόπο και 4.795 που προήλθαν από εξωσωματική με παρόμοια δημογραφικά στοιχεία. Από τα βρέφη αυτά τα 3.463 εντοπίστηκαν με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες.

Από τις συγκρίσεις που πραγματοποιήθηκαν προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Βρέφη από εξωσωματική ->9% σε σχέση με βρέφη από φυσική σύλληψη -> 6,6% (ακόμη και μετά από έλεγχο των μητρικών παραγόντων)
- Βρέφη από εξωσωματική -> 0,3% σε σχέση με βρέφη από φυσική σύλληψη -> 0,2% να εμφανίσουν δυσπλασίες οφθαλμού.
- Βρέφη από εξωσωματική-> 5% σε σχέση με βρέφη από φυσική σύλληψη-> 3% να εμφανίσουν συγγενείς ανωμαλίες στην καρδιά.
- Βρέφη από εξωσωματική-> 1,5% σε σχέση με βρέφη από φυσική σύλληψη -> 1% να εμφανίσουν ανωμαλίες στο ουρογεννητικό σύστημα.

Πίνακας 10. Αποτελέσματα σύγκρισης ανωμαλιών σε βρέφη από ART έναντι NC.

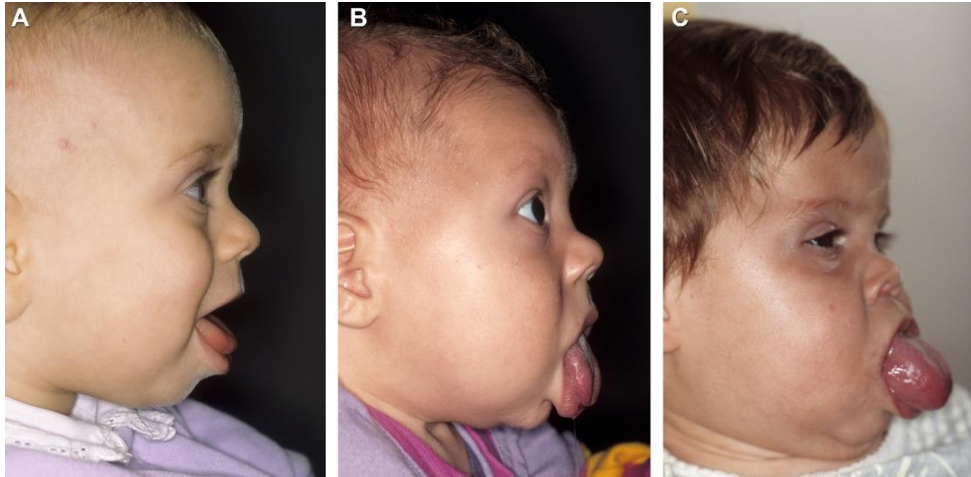
➤ Συνοπτικά, η πιθανότητα να εμφανίσει ένα βρέφος που προήλθε από εξωσωματική γονιμοποίηση συγγενείς ανωμαλίες είναι 1,25% περισσότερη σε σχέση με ένα βρέφος από φυσική σύλληψη.

❖ Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann

Το σύνδρομο **Beckwith-Wiedemann**, είναι μια γενετική διαταραχή που έχει χαρακτηριστεί και ως σύνδρομο υπερανάπτυξης λόγω της εμφάνισης μακροσωμίας στην νεογνική ηλικία, ενώ χαρακτηριστικά συμπτώματα αποτελούν, επίσης, η οργανομεγαλία, η μακρυγλωσσία, η παρουσία ανωμαλιών στο κοιλιακό τοίχωμα αλλά και η εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά τη παιδική ηλικία. Πώς όμως το σύνδρομο αυτό συσχετίζεται με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή;

Σε μια έρευνα που δημοσιεύτηκε στην Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων, το 2017, αναφέρεται ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης των συμπτωμάτων του συνδρόμου BWS σε νεογνά που γεννήθηκαν από τη χρήση τεχνικών της εξωσωματικής έναντι της φυσιολογικής σύλληψης. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε με την χρήση του Εθνικού Μητρώου Ασθενών και τη συσχέτιση τους με το Αρχείο ART στο Piemonte της Ιταλίας.

Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η χρήση των τεχνικών της AART συνεπάγεται με 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης BWS που μπορεί να οφείλεται στην παθογένεια των γονιδιωματικών συμβάντων.



Εικόνα 27. Χαρακτηριστική εικόνα μακρογλωσσίας στο σύνδρομο Beckwith-Wiedemann. (Πηγή: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(18\)30256-X/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(18)30256-X/fulltext)).

❖ Κίνδυνος Καρκίνου

Τα τελευταία χρόνια, πλήθος ερευνητών έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των τεχνικών της εξωσωματικής στην εμφάνιση καρκίνου στη παιδική ηλικία. Τα αποτελέσματα όμως των ερευνών είναι αντικρουόμενα. Έρευνα που δημοσιεύτηκε, τον Ιανουάριο του 2021, από το Εθνικό Ινστιτούτο Μελετών Υγείας της Αμερικής, κατέδειξε την συσχέτιση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με τον καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές βρήκαν ότι από την ομάδα των νεογνών που γεννήθηκαν με φυσική σύλληψη, τα νεογνά που γεννήθηκαν με γενετικές ανωμαλίες είχαν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο σε σχέση με αυτά που γεννήθηκαν υγιή. Στην αντίθετη πλευρά, τα νεογνά που συλλήφθηκαν με τις τεχνικές της εξωσωματικής, τα νεογνά που γεννήθηκαν με γενετικές ανωμαλίες είχαν τετραπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο σε σχέση με αυτά που γεννήθηκαν υγιή. Τα αποτελέσματα, λοιπόν, έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου βασίζεται στη πιθανότητα εμφάνισης γενετικής ανωμαλίας, με τα νεογνά που γεννήθηκαν μέσω IVF να εμφανίζουν διπλάσια πιθανότητα από ότι αυτά που συλλήφθηκαν φυσικά.

4.5. Ποσοστά επιτυχίας των τεχνικών της ART

Η εξωσωματική γονιμοποίηση και τα ποσοστά επιτυχίας της, σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, εξαρτώνται από την ηλικία, την οποία βρίσκεται η γυναίκα που έχει υποβληθεί σε θεραπεία, καθώς επίσης και από την αιτία υπογονιμότητας, αν είναι γνωστή.

Όπως γίνεται αντιληπτό, οι γυναίκες σε νεαρή ηλικία έχουν αυξημένες πιθανότητες να έχουν μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη, γι αυτό αν και η εξωσωματική επιτρέπεται πλέον μέχρι την ηλικία των 52 ετών, εντούτοις δε συντείνεται σε γυναίκες άνω των 42 ετών, αφού οι πιθανότητες είναι χαμηλές (Κεχαγιά 2009; Συμεωνίδου, 2009).

Το 2019, το ποσοστό θεραπειών που κατέληξαν σε ένα επιτυχή ζωντανό τοκετό ήταν:

- 32% για γυναίκες <35 ετών
- 25% για γυναίκες 35-37 ετών
- 19% για γυναίκες 38-39 ετών
- 11% για γυναίκες 40-42 ετών
- 5% για γυναίκες 43-44 ετών
- 4% για γυναίκες >44 ετών

! Αυτά τα στοιχεία αφορούν γυναίκες που χρησιμοποίησαν δικά τους ωάρια και σπέρμα του συντρόφου τους για να γονιμοποιήσουν μέσω εμβρυομεταφοράς.

4.6. Ποσοστά επιτυχίας ART ανά τον κόσμο(σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα από το ESHRE)

➤ **Όσον αφορά τους κύκλους/θεραπείες:**

Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα που έχουν καταγραφεί:

- Το 2017, το τελευταίο έτος για το οποίο υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, αναφέρθηκαν 940.503 κύκλοι θεραπείας από 40 ευρωπαϊκές χώρες. Αυτό συγκρίνεται παγκοσμίως (το 2016) με 284 385 κύκλους από τις ΗΠΑ και 82 215 κύκλους από την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία. Ο αριθμός των κύκλων που εκτελούνται σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες έχει αυξηθεί κατά 5-10% ετησίως τα τελευταία χρόνια, αλλά αυτή η ανάπτυξη δείχνει τώρα σημάδια επιβράδυνσης.
- Οι πιο «επίσημα» ενεργές χώρες στον κόσμο είναι η Ιαπωνία (448.210 κύκλοι το 2017) (Ishihara et al., 2020) και οι ΗΠΑ (www.cdc.gov/art). Ωστόσο, οι εκτιμήσεις είναι ότι η Κίνα εκτελεί τώρα περίπου 900.000 κύκλους ετησίως, αλλά μέχρι στιγμής δεν αναφέρει σε κανένα μητρώο (Bai et al., 2020)
- Σχεδόν 2 εκατομμύρια κύκλοι ART αναφέρονται πλέον κάθε χρόνο παγκοσμίως (ICMART 2021) με αναφερόμενα 333.000 μωρά να γεννιούνται. Τα στοιχεία μητρώου πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν περίπου το 70% όλων των θεραπειών ART. Έτσι, υπολογίζονται περίπου 2,6 εκατομμύρια κύκλοι ART κάθε χρόνο, με περίπου 500.000 μωρά να γεννιούνται.

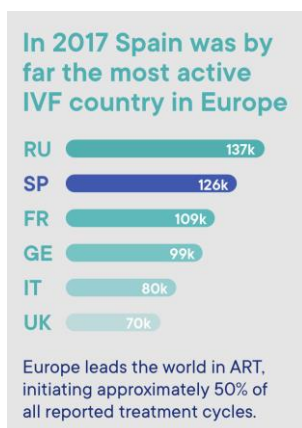
➤ **Όσον αφορά τις θεραπείες:**

- Η πιο κοινή τεχνική γονιμοποίησης (θεραπείας) είναι η ICSI. Συνολικά, το ICSI αντιπροσωπεύει περίπου το 70% όλων των θεραπειών παγκοσμίως. Ωστόσο, αυτή η αναλογία ποικίλλει πολύ μεταξύ των χωρών, παρόλο που τα ποσοστά έκβασης με κάθε τεχνική είναι συγκρίσιμα.
- Τα ποσοστά επιτυχίας από κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά αυξάνονται, όπως και ο αριθμός των παγωμένων κύκλων. Η υαλοποίηση, ως αποτελεσματική τεχνική κρυοσυντήρησης, έχει βελτιώσει την έκβαση τόσο της κατάψυξης των εμβρύων όσο και των ωαρίων.

- Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) είναι η πιο συχνή επιπλοκή που σχετίζεται με την ART, με αναφερόμενο ποσοστό επίπτωσης περίπου 0,2%

➤ **Όσον αφορά τις επιτυχίες εγκυμοσύνης και το ποσοστό γεννήσεων:**

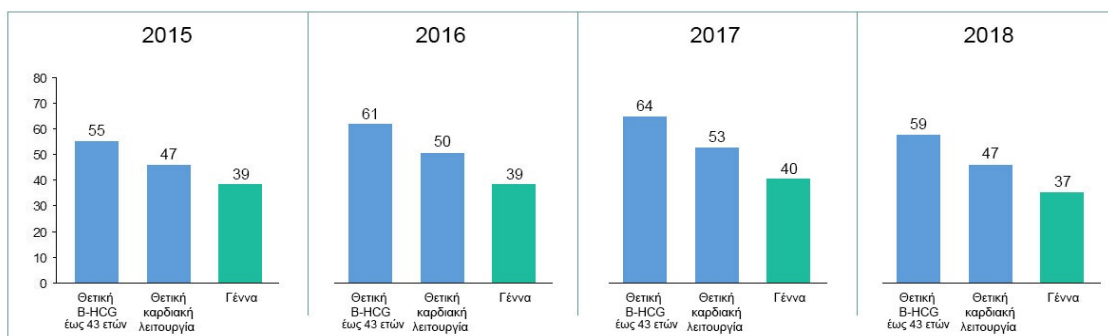
- ❖ Υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των χωρών ως προς τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρονται και τις πολλαπλές γεννήσεις που προκύπτουν. Ωστόσο, υπάρχει μια σταθερή τάση για μεταφορά λιγότερων εμβρύων. Ο συνολικός μέσος αριθμός είναι 1,81 έμβρυα ανά μεταφορά.
- Στην Ευρώπη, το 2017 το μέσο ποσοστό εγκυμοσύνης ανά εμβρυομεταφορά ήταν 39,0% μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση, 40,2% μετά από ICSI, 33,1% μετά από κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά και 49,2% μετά τη δωρεά ωαρίων. Τα ποσοστά είναι υψηλότερα σε νεότερους (<35 ετών) ασθενείς.
- Μια ανάλυση των παγκόσμιων δεδομένων για το 2017 θέτει το μέσο ποσοστό παράδοσης από θεραπεία ART στο 18,7% ανά αναρρόφηση και 30,7% σωρευτικό ποσοστό παράδοσης από μία μόνο έναρξη αναρρόφησης.
- Στην Ευρώπη το ποσοστό πολλαπλών τοκετών ανά εμβρυομεταφορά έχει μειωθεί σταθερά από το 2000 από 26,9% σε 15,0% το 2016.
- Η Σουηδία και η Ισλανδία, έχουν το χαμηλότερο ποσοστό πολλαπλών παραδόσεων στον κόσμο. Εκεί, σε περισσότερο από το 80% όλων των περιπτώσεων μεταφέρθηκε ένα μόνο έμβρυο.



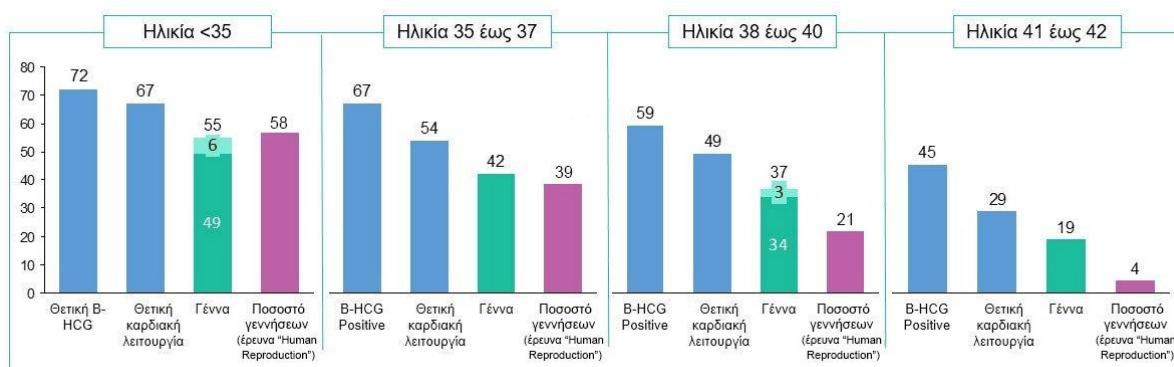
Εικόνα 28, 29. Στατιστικά δεδομένα από τον ESHRE (Πηγή: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Press-room/ESHRE_ARTFactSheet_2022.pdf?la=en&hash=223AAF16CEC0EC6510EB371B52BE10384892AF49).

4.7. Ενδεικτικά ποσοστά επιτυχίας μονάδων εξωσωματικής στην Ελλάδα

➤ Ποσοστά επιτυχίας του κέντρου εξωσωματικής Αθηνών (IVF center Athens)

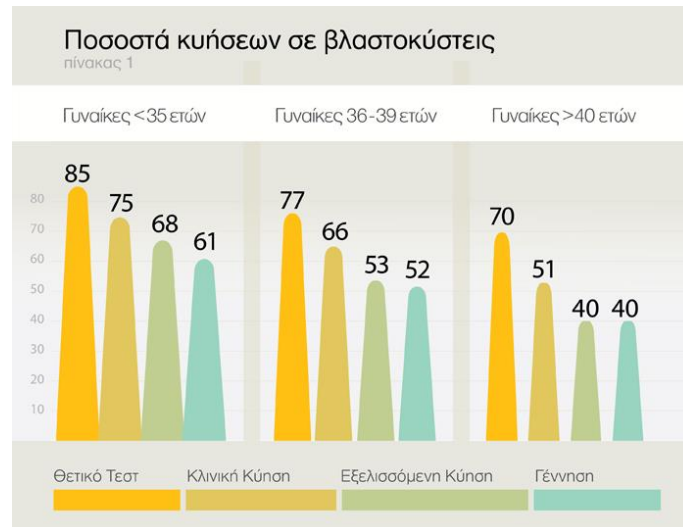


Εικόνα 30. Ποσοστά επιτυχίας % σε κύκλους αποψυγμένων εμβρύων ανά εμβρυομεταφορά (Πηγή: <https://www.ivfathenscenter.gr/ivf-αθηνών/ποσοστά-επιτυχίας/>).

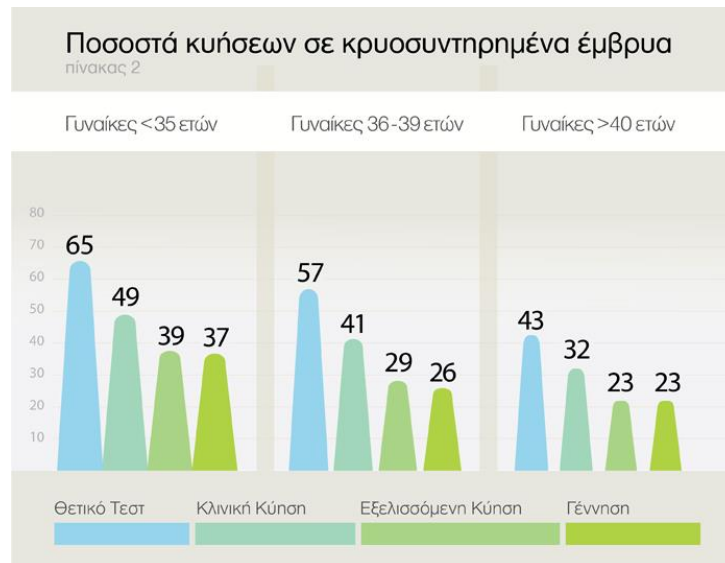


Εικόνα 31. Ποσοστά επιτυχίας % σε κύκλους αποψυγμένων εμβρύων ανά εμβρυομεταφορά και ηλικία τα έτη 2015-2017 (Πηγή: <https://www.ivfathenscenter.gr/ivf-αθηνών/ποσοστά-επιτυχίας/>).

➤ **Ποσοστά επιτυχίας Ευγονίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση**



Εικόνα 32. Αφορά πρόγραμμα εμβρυομεταφορών βλαστοκύστης μεταξύ των ετών 2012-2018 (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/about/pososta-epityxias/pososta-epityxias-tis-evgonias-stin-eksosomatiki-gonimopoiisi>).



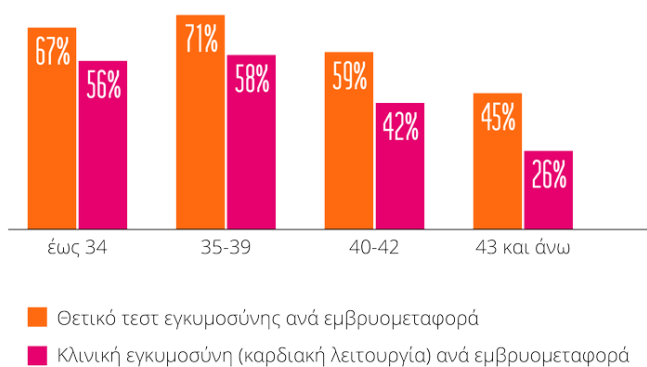
Εικόνα 33. Αφορά πρόγραμμα εμβρυομεταφοράς κρυοσυντηρημένων εμβρύων 2^{ης} -6^{ης} ημέρας, συμπεριλαμβανομένων και βλαστοκυστών τα έτη 2012-2018 (Πηγή: <https://www.eugonia.com.gr/el/about/pososta-epityxias/pososta-epityxias-tis-evgonias-stin-eksosomatiki-gonimopoiisi>).

➤ Ποσοστά επιτυχίας της κλινικής Genimma IVF

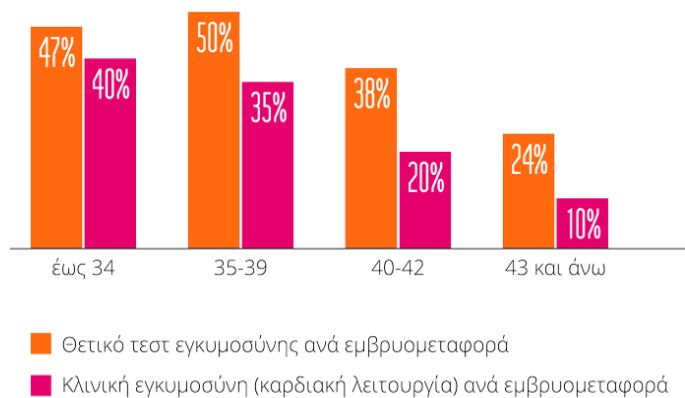
Θετικά τεστ εγκυμοσύνης (Στατιστικά στοιχεία 2018-2019)

Πηγή: <https://gennima.com/statistika-stoicheia/>

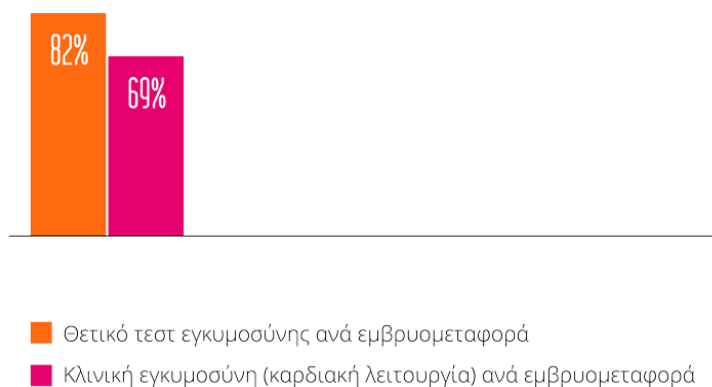
Ασθενείς με τουλάχιστον 6 ώρια



Ασθενείς με 5 ή λιγότερα ώρια (χαμηλό απόθεμα ωοθηκών)



Θεραπεία με δωρεά ωαρίων



5. Εξωσωματική γονιμοποίηση και καρκίνος

Τα τελευταία χρόνια, ο καρκίνος, προσβάλλει ολοένα και μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών σε νεαρή ηλικία. Η θεαματική, όμως, εξέλιξη στη θεραπεία του καρκίνου είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, με ένα ποσοστό γυναικών να θεωρούνται ότι έχουν ιανθεί πλήρως από τη νόσο. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες αυτές που έχουν καλή πρόγνωση, αποζητούν το δικαίωμα τους να τεκνοποιήσουν. Παρόλα αυτά, οι θεραπείες του καρκίνου που έχουν υποστεί, έχουν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες και δυστυχώς μέσα σε αυτές συμπεριλαμβάνεται και η υπογονιμότητα (Μπαμαρίτζε, 2019). Η πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως:

- Ο τύπος καρκίνου,
- Το είδος της χειρ.επέμβασης που πραγματοποιήθηκε,
- Δόση/ Οδός χορήγησης του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου,
- Ηλικία,
- Περιοχή του σώματος που ακτινοβολείται.

Η ταυτόχρονη εξέλιξη των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δίνει πλέον την δυνατότητα διατήρησης της γονιμότητας για την εξασφάλιση ενός γόνιμου μέλλοντος σε όλες τις ασθενείς με καρκίνο.

5.1. Καρκίνος του αιδοίου

Ο καρκίνος του αιδοίου, μέχρι πρόσφατα, αντιστοιχούσε στο 3-4% των καρκίνων του γεννητικού συστήματος προσβάλλοντας, κυρίως, γυναίκες μεγάλης ηλικίας (Oats & Abraham 2005; Symonds & Symonds 2004). Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα ΚΑ και σε νεότερες γυναίκες που σχετίζεται με τον HPV. Η αυξητική τάση της συχνότητας της νόσου σε νεότερες γυναίκες, μπορεί να οφείλεται στη γενικευμένη αύξηση της συχνότητας της HPV λοίμωξης του κατώτερου γεννητικού συστήματος (Nitechi, 2018; Feltmate, 2018). Σήμερα, ο ΚΑ αποτελεί το 5% των καρκίνων του γεννητικού συστήματος της γυναίκας. Κάθε χρόνο, στις ΗΠΑ, σε περισσότερες από 4000 γυναίκες γίνεται διάγνωση ΚΑ, ενώ <1000 γυναίκες πεθαίνουν από αυτόν. Στον ανεπτυγμένο κόσμο, ο ΚΑ είναι ο 4^{ος} σε συχνότητα μετά από τον καρκίνο του σώματος της μήτρας, των ωθηκών και του τραχήλου της μήτρας.

Ο επιδερμοειδής καρκίνος του αιδοίου (ΕΚΑ) εμφανίζεται σε σαφώς μεγαλύτερη συχνότητα μετά την ηλικία των 60 ετών. Ωστόσο, ο ΕΚΑ που σχετίζεται με τον HPV εμφανίζεται πριν την εμμηνόπαυση.



Εικόνα 34, 35. Καρκίνος αιδοίου & Μελάνωμα (Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962203033322>).

a. **Παράγοντες κινδύνου:**

- *Ηλικία*
- *Λοίμωξη από HPV*
- *Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αιδοίου (VIN)*
- *Κάπνισμα*
- *Σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας*
- *Δυστροφίες αιδοίου, όπως ο ατροφικός σκληρυντικός λειχήνας*
- *Παχυσαρκία*
- *ΣΔ*

b. **Συμπτώματα-Διάγνωση:**

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα του καρκίνου του αιδοίου είναι:

- *Ο μακροχρόνιος κνησμός,*
- *Η εμφάνιση ενός εξογκώματος ή εξανθήματος ή*
- *Η ύπαρξη χρωματικού τύπου αλλοιώσεων στο δέρμα.*

Άλλα, σπανιότερα, συμπτώματα είναι:

- *Η αιμορραγία,*
- *Η δυσουρία,*
- *Ο πόνος και*
- *Το δύσσομο έκκριμα.*

Η διάγνωση τίθεται με την μέθοδο της επισκόπησης, που πραγματοποιείται με τη βοήθεια μεγεθυντικού φακού ή κολποσκοπίου αλλά και τη λήψη βιοψιών. Η λήψη ιστολογικής βιοψίας μπορεί να γίνει σε ένα εξωτερικό ιατρείο με τοπική αναισθησία, ενώ, τέλος, με την αξονική ή τη μαγνητική τομογραφία μπορεί να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να βοηθηθούμε στην ανίχνευση της επέκτασης των αλλοιώσεων (Ιατράκης, 2018).

c. **Σταδιοποίηση:**

FIGO staging of the vulva cancer	STAGE	DESCRIPTION
	I	Tumor confined to the vulva
	IA	Lesions ≤ 2 cm in size, confined to the vulva or perineum and with stromal invasion ≤ 1 mm, no nodal metastasis
	IB	Lesions > 2 cm in size or with stromal invasion > 1 mm, confined to the vulva or perineum, with negative nodes
	II	Tumor of any size with extension to adjacent perineal structures (lower third of urethra, lower third of vagina, anus) with negative nodes
	III	Tumor of any size with or without extension to adjacent perineal structures (lower third of urethra, lower third of vagina, anus) with positive inguino-femoral nodes
	IIIA	
	IIIA1	With 1 lymph node metastasis (≥ 5 mm), or
	IIIA2	With 1-2 lymph node metastasis(es) (< 5 mm)
	IIIB	
IIIB1	With 2 or more lymph node metastases (≥ 5 mm), or	
IIIB2	With 3 or more lymph node metastases (< 5 mm)	
IIIC	With positive nodes with extracapsular spread	
IV	Tumor invades other regional (upper 2/3 urethra, upper 2/3 vagina), or distant structures	
IVA	Tumor invades any of the following:	
IVA1	Upper urethral and/or vaginal mucosa, bladder mucosa, rectal mucosa, or fixed to pelvic bone, or	
IVA2	Fixed or ulcerated inguino-femoral lymph nodes	
IVB	Any distant metastasis including pelvic lymph nodes	

Εικόνα 36. Ταξινόμηση Ca αιδοίου κατά FIGO

(Πηγή: <https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2020/154634/mediagallery/853163>).

d. **Θεραπεία:**

Η θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου είναι κυρίως χειρουργική. Η κλασική χειρουργική επέμβαση στον καρκίνο του αιδοίου είναι η ριζική αιδοιοεκτομή με αμφοτερόπλευρη επιπολής και εν τω βάθει βουβωνική λεμφαδενεκτομή. Για μεγάλες αλλοιώσεις, η ακτινο-χημειοθεραπεία με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση είναι η νέα θεραπευτική προσέγγιση, προκειμένου να περιοριστεί η νοσηρότητα. Η κλινική διαχείριση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο του όγκου.

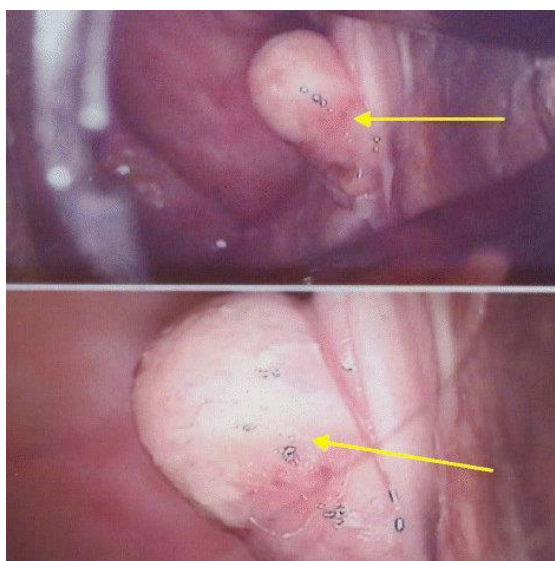
e. **Ca αιδοίου και γονιμότητα**

Ο πρώιμος καρκίνος του αιδοίου, συνήθως, αντιμετωπίζεται χειρουργικά, επομένως δεν ενέχει κανένα κίνδυνο στην δυνατότητα σύλληψης μιας γυναίκας. Εάν απαιτηθεί στα πλαίσια της θεραπείας, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, τότε είναι πολύ πιθανό να επηρεαστεί η γονιμότητα. Η χημειοθεραπεία ή η πλήρης ακτινοθεραπεία στη περιοχή της πυέλου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το απόθεμα των ωαρίων της ωοθήκης, κάτι που μπορεί να επιταχύνει τη φυσιολογική μείωση των ωαρίων που σχετίζονται με την

ηλικία. Σε κάποιες περιπτώσεις, μάλιστα, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόωμη εμμηνόπαυση και ως εκ τούτου μπορεί να υπάρξει ανάγκη χρήσης ωαρίων της γυναίκας(δότρια) –θεραπεία δωρεάς ωαρίων. Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση, σύμφωνα με τον αυστραλιανό τύπο, είναι μια χειρουργική διαδικασία, γνωστή ως και μετάθεση ωοθηκών, κατά την οποία ανυψώνονται οι ωοθήκες από το μέρος που θα ακτινοβοληθεί, ώστε να μειωθούν οι συνέπειες της ακτινοβολίας της ωοθήκης (Ιατράκης, 2021).

5.2. Καρκίνος του κόλπου

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του κόλπου είναι σπάνιος και αποτελεί το 1-2% των κακοηθειών του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Το 85-90% των καρκίνων του κόλπου είναι δευτεροπαθείς καρκίνοι από τον τράχηλο, το ενδομήτριο, το παχύ έντερο, την ωοθήκη και το αιδοίο (Oats & Abraham, 2005). Σημειώνεται ότι, από πρόσφατη μεγάλη έρευνα, η διάγνωση γεννητικών κονδυλωμάτων σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα μελλοντικής ανάπτυξης καρκίνου του κόλπου (Blomberg et al., 2012).



Εικόνα 37. Όγκος στο τοίχωμα του κόλπου (Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/We-confirmed-a-white-vaginal-wall-tumor-1810cm-in-size-on-the-left-side-of-the_fig3_273466578).

a) **Αίτια-Παράγοντες κινδύνου:**

Τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του κόλπου δεν είναι γνωστά, εντούτοις υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που συνδέονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του κόλπου. Αυτά είναι:

- *Ηλικία άνω των 60 ετών*
- *Λοίμωξη από τον HPV*
- *Ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας*
- *Προηγούμενη ακτινοβολία στη περιοχή*
- *Κολπική ενδοθηλιακή νεοπλασία (VAIN): Πρόκειται για φυσιολογικά κύτταρα τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις εξελίσσονται σε καρκίνο.*
- *Ιστορικό έκθεσης στην DES (διαιθυλοστιλβεστρόλη) κατά την ενδομήτρια ζωή.*
- *Πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι*
- *Κάπνισμα*
- *Λοίμωξη από HIV*
- *Πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών*

b) **Συμπτώματα-Διάγνωση:**

Τα συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν είναι:

- *Η κολπική αιμόρροια μετά από σεξουαλική επαφή,*
- *Άλγος κατά την ούρηση,*
- *Δυσκοιλιότητα,*
- *Αίσθημα μάζας στο κόλπο,*
- *Άλγος κατά την σεξουαλική επαφή (Δυσπαρέυνεια),*
- *Άλγος στη πύελο,*
- *Πόνος στο πίσω μέρος των ποδιών και*
- *Ανώμαλη κολπική έκκριση*

Η διάγνωση τίθεται με την λήψη βιοψίας του κολπικού επιθήλιου κατά την διάρκεια της κολποσκόπησης, σε περιοχές που θεωρήθηκαν ύποπτες κατά την γυναικολογική εξέταση.

c) **Σταδιοποίηση:**

FIGO staging of the vagina cancer	STAGE	DESCRIPTION
	I	The cancer is only in the vagina
	II	The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall
	III	The cancer can be any size and might be growing into the pelvic wall, and/or growing into the lower one-third of the vagina and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis), which is causing kidney problems
	IV	
IVA	The cancer is growing into the bladder or rectum or is growing out of the pelvis	
IVB	The cancer has spread to distant organs such as the lungs or bones	

Εικόνα 38. Σταδιοποίηση Ca κόλπου κατά FIGO (Πηγή: <https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2020/154634/mediagallery/853158>).

d) **Θεραπεία:**

Ο καρκίνος του κόλπου είναι συχνά θεραπεύσιμος και η θεραπεία εξαρτάται από το:

- ✓ Μέγεθος και τον τύπο του καρκίνου του κόλπου
- ✓ Που βρίσκεται μέσα στον κόλπο;
- ✓ Αν έχει επηρεάσει τη γενικότερη υγεία του ασθενούς

Η θεραπεία, όμως, εκλογής είναι η ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία, χρησιμοποιεί ακτίνες μεγίστης ενέργειας για να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα και μπορεί να χορηγηθεί μέσα από το σώμα και έξω (βραχυθεραπεία). Για την θεραπεία του καρκίνου του κόλπου μπορεί, επίσης, να γίνει χημειοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.

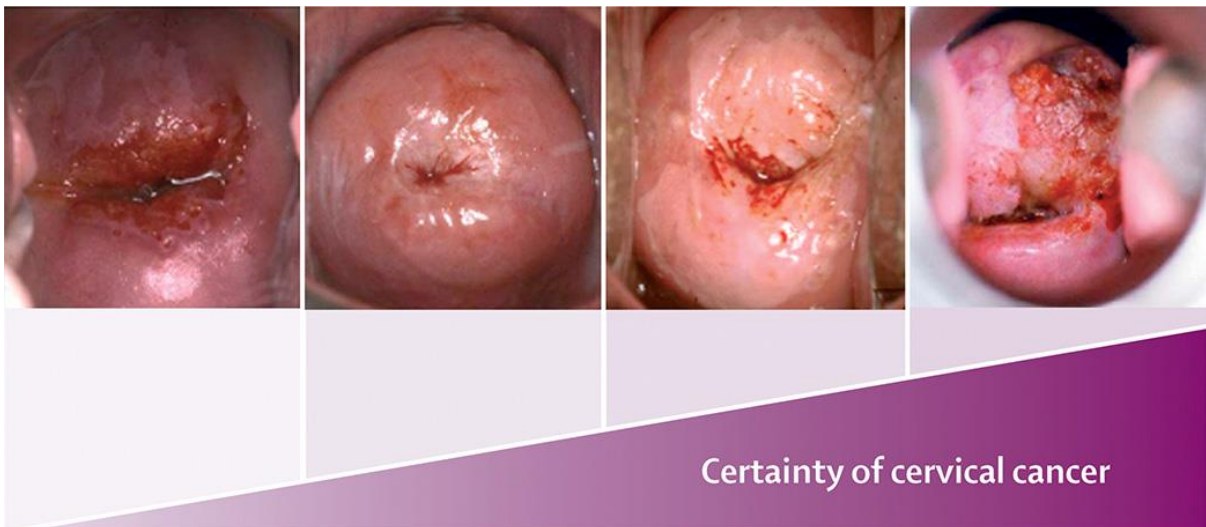
Η χειρουργική επέμβαση, ενδείκνυται, σε πρώιμα στάδια του καρκίνου του κόλπου και υπάρχουν διαφορά είδη επεμβάσεων, που περιλαμβάνουν την αφαίρεση:

- Μέρος του κόλπου– αν είναι μικρός ο όγκος και βρίσκεται στο άνω μέρος του κόλπου.
- Όλος ο κόλπος– όπου αφαιρούνται και οι λεμφαδένες κάποιες φορές.
- Ο κόλπος, ο τράχηλος και η μήτρα (υστερεκτομή) – που μπορεί να περιλαμβάνει και την αφαίρεση των ωοθηκών και των σαλπίγγων.
- Ο κόλπος, ο τράχηλος ,οι ωοθήκες, οι σάλπιγγες και όλα τα μέρη ή μερικά από αυτά της ουροδόχου κύστης, του εντέρου και του ορθού– σε περιπτώσεις όπου ο καρκίνος έχει επεκταθεί και δεν υπάρχει άλλη επιλογή θεραπείας.

5.3. Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας υπήρξε ο πρώτος σε συχνότητα γυναικολογικός καρκίνος, αλλά η ευρεία χρήση εφαρμογή της δευτερογενούς πρόληψης(τεστ Παπανικολάου) ελάττωσε τόσο τη συχνότητα όσο και την θνησιμότητά του. Ειδικότερα, κατά τα τα τελευταία 50 χρόνια, υπήρξε 75% ελάττωση της συχνότητας και της θνησιμότητάς του τραχηλικού καρκίνου στις ανεπτυγμένες χώρες. Στις ΗΠΑ, καθώς και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες, αποτελεί τον 3^ο σε συχνότητα καρκίνο γεννητικού συστήματος μετά τον καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών (Siegel, 2011; Frumovitz, 2017).

Στην Ελλάδα, σήμερα, αποτελεί τον 4^ο σε συχνότητα καρκίνο και σύμφωνα με τα δεδομένα της Εθνικής Στατιστικής Αρχής καταγράφονται 697 νέα περιστατικά κάθε χρόνο, ενώ υπολογίζονται περίπου 282 θάνατοι ετησίως από τη νόσο.



Certainty of cervical cancer

Εικόνα 39. Καρκίνος τραχήλου της μήτρας (Πηγή: <https://skartadosnikolaos.gr/pathiseis-traxilou.html>).

1. Ποια είναι όμως τα αίτια της εμφάνισης του; Και ποιοι οι παράγοντες κινδύνου;

- **HPV:** Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων θεωρείται ο βασικός παράγοντας κινδύνου (σχεδόν στο 99%) για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- **Χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα**
- **Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ):** γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με χλαμύδια, σύφιλη, γονόρροια ή HIV έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου.
- **Κάπνισμα:** οι γυναίκες που καπνίζουν έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του τραχήλου σε σχέση με εκείνες που δεν καπνίζουν.
- **Αντισυλληπτικά χάπια:** έχει αποδειχτεί ότι η μακροπρόθεσμη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων (για > 10 έτη) αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός ελαχιστοποιείται μετά τη διακοπή τους και μετά από 10 χρόνια, ο κίνδυνος μειώνεται τόσο ώστε να θεωρείται ίδιος με αυτόν σε περίπτωση που δεν είχαν πάρει ποτέ
- **Τεκνοποίηση:** Γυναίκες που έχουν αποκτήσει πολλά παιδιά ή γυναίκες που απέκτησαν παιδί σε ηλικία <17 ετών έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης τραχηλικού καρκίνου σε σχέση με εκείνες που απέκτησαν παιδί μετά την ηλικία των 25 ετών.

(Ιατράκης, 2018)

2. Συμπτώματα-Διάγνωση

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, συνήθως, δεν εμφανίζει συμπτώματα στα αρχικά στάδια παρόλα αυτά όταν εμφανίζει τα βασικότερα συμπτώματα είναι τα παρακάτω:

- Ασυνήθιστη κολπική αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της Αιμορραγία μετά την σεξουαλική επαφή, καθώς και την αιμορραγία μεταξύ των περιόδων ή κατά την εμμηνόπαυση.
- Διαταραχές εμμηνορυσιακού κύκλου
- Άλγος στη πυελική χώρα
- Άλγος στην μέση

- Αιματουρία
- Συχνουρία ή ακράτεια ούρων
- Πρήξιμο στο ένα πόδι ή και στα δύο

Σε προχωρημένο νόσο, προστίθεται δύσοσμη κολπική υπερέκκριση, ενώ σε παραμελημένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει επίσης διόγκωση των βουβωνικών λεμφαδένων και συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα (λόγω απόφραξης των ουρητήρων) ή/ και απώλεια βάρους.

Όσον αφορά την διάγνωση:

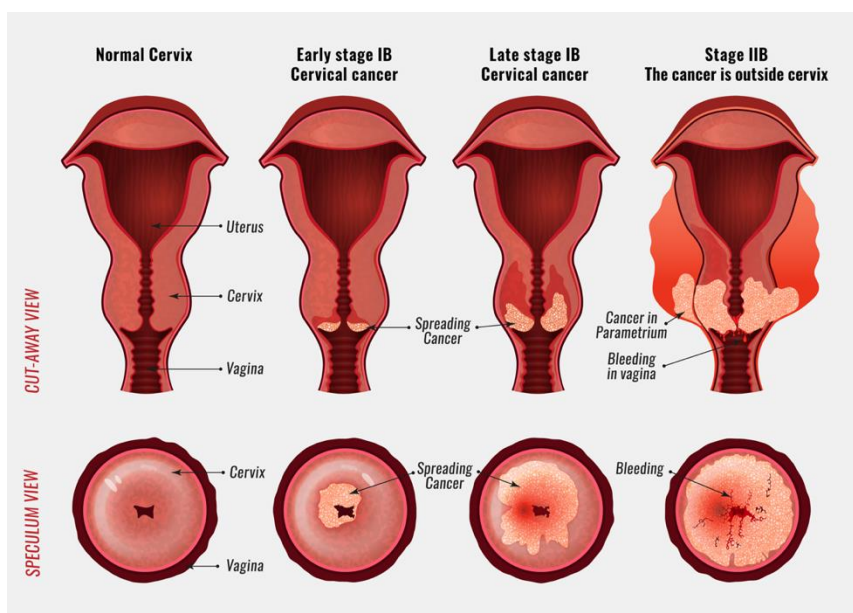
Το τεστ Παπανικολάου είναι ευρέως γνωστό για τη διάγνωση τόσο των πρώιμων αλλοιώσεων, όσο και των καρκινικών κυττάρων στον τράχηλο της μήτρας.

Από τη στιγμή που θα διαγνωστεί κάποια καρκινική αλλοίωση, η κολπική εξέταση με βάλβες θα βοηθήσει στην εκτίμηση της έκτασης της νόσου, η δακτυλική ψηλάφηση του τραχήλου μπορεί να αποκαλύψει ένα διογκωμένο και σκληρό τράχηλο και η εξέταση από το ορθό εκτιμά την επέκταση της νόσου στα παραμήτρια. “Εμφανισιακά”, ο καρκίνος είναι οζώδης, εξελκωμένος και εξωφυτικός ή ενδοφυτικός. Η τελευταία εκτίμηση έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία, αφού σε ασθενείς με επέκταση της νόσου στα παραμήτρια, η πενταετής επιβίωση είναι <70% (αν και οι πυελικοί λεμφαδένες είναι θετικοί η πενταετής επιβίωση πέφτει στο 40%), ενώ οι ασθενείς των οποίων τα παραμήτρια είναι ελεύθερα νόσου, η πενταετής επιβίωση ξεπερνά το 90%. Η κολποσκόπηση βοηθά στη διάγνωση και στη λήψη βιοψιών. Αν ο τράχηλος εμφανίζεται φυσιολογικός, αλλά η κυτταρολογική εξέταση έχει διαπιστώσει την ύπαρξη κυττάρων που αντιστοιχούν σε διηθητικό καρκίνο, θα πρέπει να ληφθούν κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες. Σε κάθε περίπτωση, η οριστική διάγνωση γίνεται με ιστολογική εξέταση (Ζερβούδης, 2021).

3. Σταδιοποίηση

FIGO staging of the cervical cancer	STAGE	DESCRIPTION
	I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
	IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm.
	IA1	Measured stromal invasion <3 mm. in depth
	IA2	Measured stromal invasion ≥3 mm. and <5 mm. in depth
	IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm. (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri
	IB1	Invasive carcinoma ≥5 mm. depth of stromal invasion, and <2 cm. in greatest dimension
	IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm. and <4 cm. in greatest dimension
	IB3	Invasive carcinoma ≥4 cm. in greatest dimension
	II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement	
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm. in greatest dimension	
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm. in greatest dimension	
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall	
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes	
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall	
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)	
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations)	
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only	
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis	
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)	
IVA	Spread to adjacent pelvic organs	
IVB	Spread to distant organs	

Εικόνα 40. Σταδιοποίηση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά FIGO (Πηγή: <https://epos.mysr.org/posterimage/esr/ecr2020/154634/mediagallery/853140>).



Εικόνα 41. Απεικόνιση καρκίνου του τραχήλου ανά στάδια (Πηγή: <https://singinriverhealthsystem.com/areas-of-care/cancer-care/womens-cancers/cervical-cancer/>).

4. Αντιμετώπιση

Θεραπεία αντιμετώπισης για τη διατήρηση της γονιμότητας

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO προτείνεται:

- Πρώτο βήμα αποτελεί η διενέργεια ενός εξειδικευμένου συμβουλίου σε κέντρο γονιμότητας. Είναι αντιληπτό, ότι η θεραπεία για τη διατήρηση της γονιμότητας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε πλήρως εξοπλισμένο όγκο-γυναικολογικό κέντρο που εξειδικεύεται σε τέτοιου είδους ογκολογικές θεραπείες.
- Κάθε ασθενής που πάσχει από πλακώδες αδenoκαρκίνωμα ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (σχετιζόμενο με HPV) <2 εκ. στη μέγιστη διάμετρο πρέπει να ενημερωθεί για τη πιθανότητα διατήρησης της γονιμότητας της. Επιπλέον, είναι σημαντικό να ενημερωθεί για τον κίνδυνο να εγκαταλείψει τη θεραπεία σε περίπτωση που τα χειρουργικά όρια είναι θετικά ή συμμετέχουν οι λεμφαδένες.
- Αξίζει να σημειωθεί, ότι θεραπεία για τη διατήρηση της γονιμότητας δεν πρέπει να συστήνεται σε ασθενείς προσβεβλημένους από σπάνιους ιστολογικούς τύπους, όπως το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και οι μη-συνηθισμένοι τύποι αδenoκαρκινώματος -> μη σχετιζόμενοι με τον HPV, με βασική εξαίρεση το αδenoϊειδές καρκίνωμα, που έχουν επιθετική συμπεριφορά.
- Οι αρνητικοί λεμφαδένες, αποτελούν βασικό παράγοντα για την θεραπεία. Ωστόσο, η σταδιοποίηση των πυελικών λεμφαδένων (φρούρος λεμφαδένας) πρέπει να αποτελεί πάντα το πρώτο βήμα για κάθε θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας. Η αναγνώριση του φρούρου λεμφαδένα ενδείκνυται, λόγω της μεγιστοποίησης της ακρίβειας της σταδιοποίησης και την υπόδειξη τυχόν μικρομεταστάσεων. Λεμφαδένες που θεωρούνται ύποπτοι ή διογκωμένοι θα πρέπει να ελέγχονται ιστολογικά και να αποστέλλονται για ταχεία βιοψία.
- Σε περίπτωση λεμφαδενικής συμμετοχής, εγκαταλείπεται το χειρουργείο για να διατηρηθεί η γονιμότητα και ο ασθενής οδηγείται σε χημείο-ακτινοθεραπεία. Βασικός σκοπός του χειρουργείου είναι η αποφυγή του διηθητικού καρκινώματος με ελεύθερα χειρουργικά όρια & η διατήρηση του ανώτερου τμήματος του τραχήλου.

ΣΤΑΔΙΟ T1a1 και T1a2 με	ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ: <i>Κωνοειδής εκτομή ή απλή</i>
<u>ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ λεμφαδένες:</u>	<i>τραχηλεκτομή.</i>
ΣΤΑΔΙΟ T1a1 και T1a2 με	ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ: <i>Ριζική τραχηλεκτομή</i>
<u>ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ λεμφαδένες και LVSI+:</u>	<i>τύπου A ή κωνοειδής εκτομή ή και απλή</i>
	<i>τραχηλεκτομή.</i>
ΣΤΑΔΙΑ T1b1 με όγκους <2 εκ., (-)	ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ: <i>Ριζική τραχηλεκτομή</i>
<u>λεμφαδένες και LVSI+:</u>	<i>τύπου B.</i>

Πίνακας 11. Αντιμετώπιση Ca τραχήλου της μήτρας

(Πηγή: <https://www.esgo.org/media/2019/05/Cervical-cancer-Greek.pdf>).

- Σε απλή ή ριζική τραχηλεκτομή ενδείκνυται η μόνιμη περίδεση τραχήλου.
- Σε ασθενείς με όγκο >2εκ. ΔΕΝ συστήνεται θεραπεία για τη διατήρησης της γονιμότητας.
- Κάθε εγκυμοσύνη μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας θεωρείται υψηλού κινδύνου και η καισαρική τομή αποτελεί τη μόνη μέθοδο αποπεράτωσης τοκετού μετά από ριζική ή απλή τραχηλεκτομή.
- Αξίζει να αναφερθεί ότι η προτιμότερη μέθοδος είναι οι κοιλιακής προσπελάσεις, για να υπάρχει δυνατότητα ωοθηκοπηξίας, με σκοπό να μην επηρεαστούν οι ωθήκες κατά την συμπληρωματική αγωγή.

5. Ca τραχήλου και εγκυμοσύνη

Κάθε γυναίκα που έχει διαγνωστεί με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών σε ειδικό γυναικολογικό και ογκολογικό κέντρο που έχει πρόσβαση σε νεογνολογικές μονάδες εξειδικευμένες σε περιστάσεις τέτοιες ογκολογικής θεραπείας στη κύηση και φροντίδας πρόωρων νεογνών.

Βασική αντιμετώπιση είναι εκτός από την κλινική εξέταση και τις ιστολογικές εξετάσεις επιβεβαίωσης του διηθητικού καρκίνου τραχήλου της μήτρας είναι απαραίτητες οι

απεικονιστική μέθοδοι όπως η μαγνητική τομογραφία και η διενέργεια PET SCAN, εξαιτίας όμως της μεγάλης ακτινοβολίας θα πρέπει να διενεργείται σε πολύ εξατομικευμένες περιπτώσεις.

➤ Απαραίτητος είναι ο έλεγχος της διήθησης των λεμφαδένων από τη νόσο, όπου πρέπει να επιβεβαιωθεί ιστολογικά, διότι είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόγνωση και την επίπτωση στη διαχείριση της κύησης μέχρι την 24^η εβδομάδα με την ελάχιστη επεμβατική μέθοδο.

➤ Ανάλογα με το στάδιο και την ηλικία κύησης πρέπει να συζητούνται οι παρακάτω θεραπευτικές προσεγγίσεις με την ασθενή, καθώς και τα πλεονεκτήματα και οι κίνδυνοι της καθεμιάς:

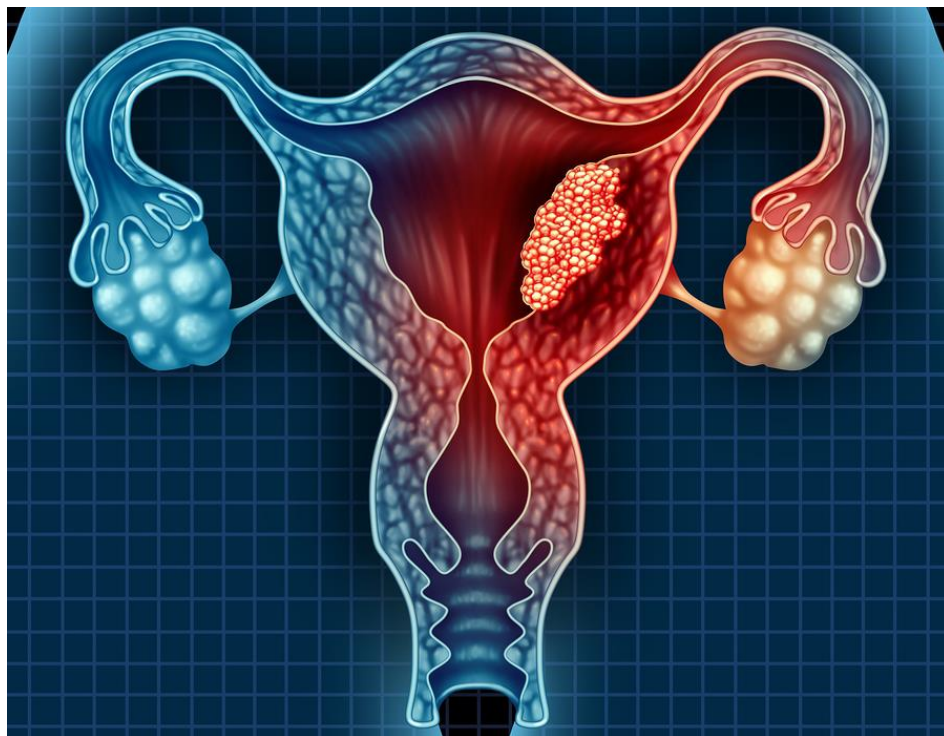
- **Εξειδικευμένο χειρουργείο**, όπου συμπεριλαμβάνεται η αφαίρεση του όγκου: η κωνοειδής εκτομή, η τραχηλεκτομή, και η σταδιοποίηση των λεμφαδένων ανάλογα με στάδιο της εγκυμοσύνης και την επιθυμία της μητέρας για τη διατήρησή της.
- **Εναλλακτική προσέγγιση** αποτελεί η **καθυστέρηση της θεραπείας** μέχρι το έμβρυο να γίνει βιώσιμο (ως την >32^η εβδομάδα κύησης) και έναρξης της μετά την αποπεράτωση του τοκετού.
- Η **χημειοθεραπεία** μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την ωρίμανση του εμβρύου και η αντιμετώπιση της νόσου αμέσως μετά την διενέργεια καισαρικής τομής. Μετά τον τοκετό πρέπει να λαμβάνεται τυχόν προηγηθείσα χημειοθεραπεία. Σε πάσχοντες με τοπικά προχωρημένο νόσο ή παραμονής της νόσου ύστερα από την κωνοειδή εκτομή δε μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας τραχήλου ή πρόωρης ρήξης των υμένων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το νωρίτερο μετά την 14^η εβδομάδα κύησης, με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

✓ Στις ασθενείς αυτές ο αυτόματος τοκετός μπορεί να επηρεάσει αρνητικά, γι' αυτό η διενέργεια της καισαρικής τομής μετά την 32^η εβδομάδα είναι η μέθοδος εκλογής του τοκετού. Τη περίοδο της καισαρικής τομής ή μετά από αυτήν ορίζεται η θεραπευτική προσέγγιση που είναι αντίστοιχη με αυτή στις μη εγκύους.

(Bidus & Elkas, 2007)

5.4. Καρκίνος του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο συχνότερος καρκίνος του γεννητικού συστήματος στον ανεπτυγμένο κόσμο. Το 2014, σε ολόκληρο τον κόσμο διαγνώστηκαν 320.000 γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου, και η θνησιμότητα ήταν <2,8 ανά 100.000 γυναίκες, με >8000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι 1-2 ανά 100 γυναίκες θα εμφανίσουν καρκίνο του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ο καρκίνος του ενδομητρίου παρουσιάζεται πιο συχνά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (>50 ετών) που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση. Έτσι, περίπου το 25% των περιπτώσεων θα εμφανίσει καρκίνο πριν την εμμηνόπαυση. Αξίζει να αναφερθεί, ότι περίπου το 75% των ασθενών, διαγιγνώσκονται πολύ νωρίς (στάδιο I), όπου η πρόγνωση είναι αισιόδοξη και το προσδόκιμο ζωής στα επόμενα 5 χρόνια ξεπερνάει το 90% (Chu, 2005; Oats & Abraham, 2005).



Εικόνα 42. Απεικόνιση καρκίνου του ενδομητρίου

(Πηγή: <https://www.ygeiamasnews.gr/astheneies/neoplasies/55675/karkinos-tou-traxilou-tis-mitras-aitima-pros-tin-elliniki-politeia-gia-tin-eksalepsi-tou-kai-sti-xora-mas/>).

I. Παράγοντες κινδύνου

Δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η βασική αιτία εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου, υπάρχουν όμως κάποιοι παράγοντες που ενισχύουν την εμφάνιση του.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι οι παρακάτω:

- **Ηλικία**, κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
- **Γενετικά αίτια**, σύνδρομο HNPCC ή Lynch, το οποίο ενοχοποιείται για το 5% των περιπτώσεων.
- **Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του ενδομητρίου,**
- **Γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού ή ωοθηκών,**
- **ΣΠΩ,**
- **Υπερπλασία του ενδομητρίου,**
- **Παχυσαρκία,**
- **Έκθεση σε οιστρογόνα χωρίς ή ανεπαρκή ποσότητα προγεστερόνης,**
- **Διαβήτης,**
- **Υπέρταση,**
- **Ατεκνία,**
- **Γεωγραφικοί παράγοντες**, γυναίκες που ζουν στη Βόρεια Αμερική ή Ευρώπη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

(Chen & Berek, 2016).

II. Συμπτώματα- Διάγνωση

Τα κυρία συμπτώματα που εμφανίζουν οι γυναίκες είναι:

- *Ανώμαλη κολπική αιμορραγία*, περίπου το 90% των περιπτώσεων θα εμφανίσουν το σύμπτωμα αυτό.
- *Πόνο στη πύελο,*
- *Αίσθηση βάρους ή μάζας στην περιοχή της πύελου,*
- *Απώλεια βάρους,*
- *Κολπικές εκκρίσεις, ροζ ή καφέ, ίσως δύσοσμα.*

Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου συνεπάγεται με καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την πρόγνωση των ασθενών.

Σε γυναίκα με **ανώμαλη κολπική αιμόρροια**, η διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου θα μπορούσε να γίνει με **βιοψία** (σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου), **κλασματική απόξεση** της μήτρας (μέθοδος με ιδιαίτερη «βαρύτητα» στο παρελθόν), με **απλή απόξεση** (που εφαρμόζεται σήμερα), με **απόξεση υπό υστεροσκοπικό έλεγχο** (προτείνεται σε ασθενείς με επίμονη αιμορραγία και καλοήγη ή ανεπαρκή ευρήματα μετά από απλή βιοψία (Renaud et al., 2013) και φυσικά από την **εξέταση του ιστολογικού παρασκευάσματος** μετά από ολική υστερεκτομία.

Σε **μετεμμηνοπαυσιακές** γυναίκες με **κολπική αιμόρροια**, συστήνεται η **μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου** με **διακολπικό υπερηχογράφημα**. Αν το ενδομήτριο είναι <4mm, η πιθανότητα καρκίνου του ενδομητρίου είναι τόσο μικρή που περαιτέρω έρευνα μπορεί να μην είναι απαραίτητη ή να αναβληθεί (Ιατράκης, 2013; Ιατράκης, 2015; Chen & Berek, 2016; Magowan, 2005; Oats & Abraham, 2005). Αντίθετα σε μεγαλύτερο πάχος από 4mm είναι απαραίτητη η βιοψία στο ιατρείο με αναρρόφηση (π.χ. Pipelle) ή η απόξεση του ενδομητρίου (μετά από διαστολή του τραχηλικού στομίου) ή απόξεση του ενδομητρίου υπό υστεροσκοπικό έλεγχο (Magowan, 2005) με την αναφερόμενη σειρά ως σειρά «προτίμησης».

Σε **προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου**, το **υπερηχογράφημα** παρουσιάζει χαρακτηριστική εικόνα με μεγάλη αύξηση του πάχους του ενδομητρίου, διήθηση του μυομητρίου, αγγείωση κλπ. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, στη καθημερινή κλινική πράξη, μπορεί, επίσης, να βοηθήσει στην εκτίμηση του βαθμού διήθησης του μυομητρίου, όπως και το **έγχρωμο Doppler** για τον έλεγχο πιθανής νέο-αγγείωσης του μυομητρίου. Πληροφορίες για τον βαθμό διήθησης του μυομητρίου προσφέρει φυσικά και η **μαγνητική τομογραφία**. Ωστόσο, η σταδιοποίηση και η διήθηση του μυομητρίου διαπιστώνεται μετά την υστερεκτομή.

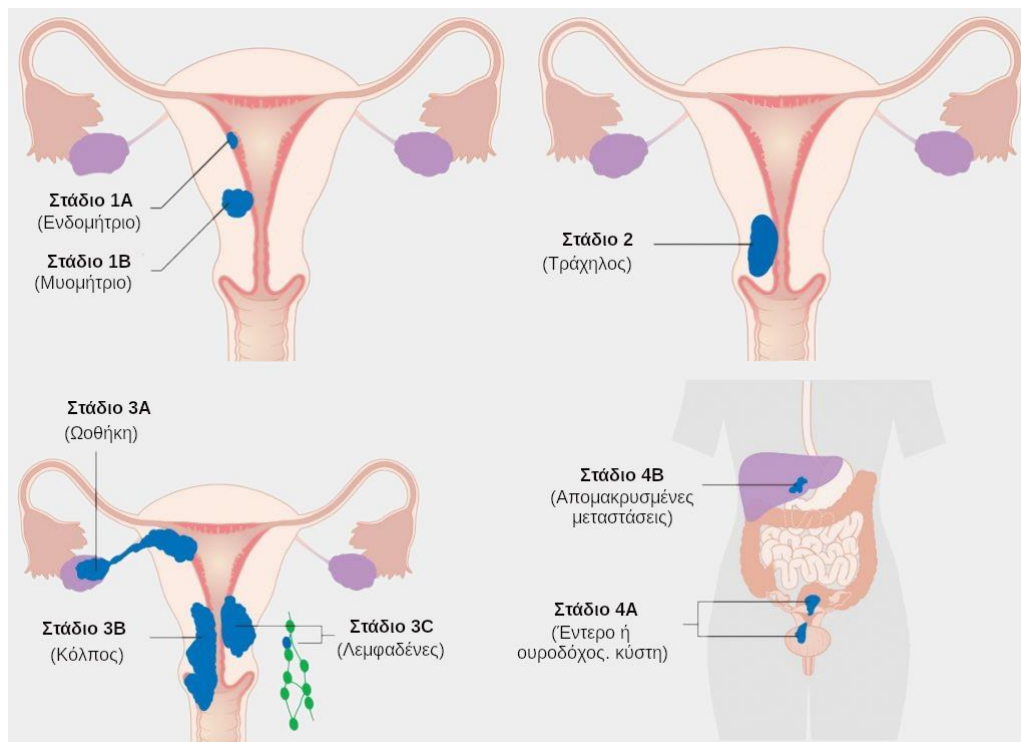
Για την πλήρη εκτίμηση, και πριν τη θεραπευτική αντιμετώπιση, πρέπει να γίνει πλήρης πυελική και γενική φυσική εξέταση με ιδιαίτερη προσοχή στο μέγεθος, την κινητικότητα και τον άξονα της μήτρας, όπως και την παρουσία εξωμητρικών όγκων ή ασκίτη. Επίσης, πρέπει να εξεταστούν πιθανές θέσεις λεμφαδενικών μεταστάσεων, όπως οι υπερκλείδιοι λεμφαδένες.

III. Σταδιοποίηση

FIGO staging of the uteri cancer	STAGE	DESCRIPTION
	I	Tumor confined to the corpus uteri
	IA	No or less than half myometrial invasion
	IB	Invasion equal to or more than half of the myometrium
	II	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus
	III	Local and/or regional spread of the tumor
	IIIA	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/or adnexae
	IIIB	Vaginal involvement and/or parametrial involvement
	IIIC	Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
	IIIC1	Positive pelvic nodes
IIIC2	Positive para-aortic nodes with or without positive pelvic lymph nodes	
IV	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases	
IVA	Tumor invasion of bladder and/or bowel mucosa	
IVB	Distant metastasis, including intra-abdominal metastases and/or inguinal nodes)	

Εικόνα 43. Σταδιοποίηση καρκίνου του ενδομητρίου κατά FIGO

(Πηγή: <https://epos.myesr.org/posterimage/est/ecr2020/154634/mediagallery/853097>).



Εικόνα 44. Απεικόνιση σταδίων Ca ενδομητρίου (Πηγή:

<https://obstetric.gr/index.php/gynekologia/gynaikologikoi-karkinoi/karkinos-endomitriou>).

IV. Αντιμετώπιση για τη διατήρηση της γονιμότητας και χρήση των τεχνικών της ART

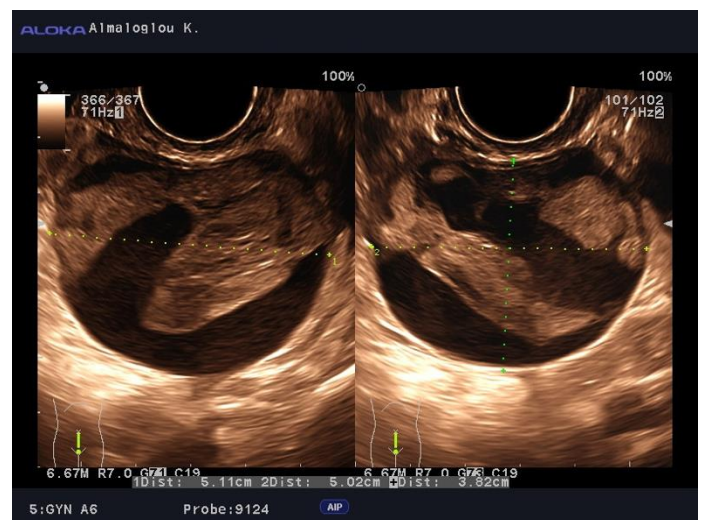
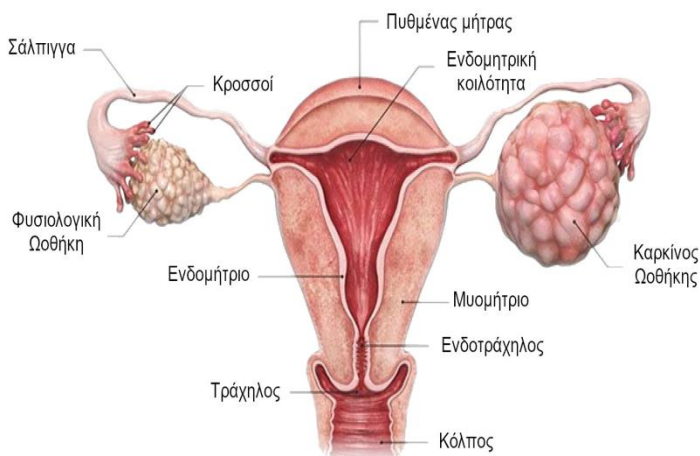
Όπως και στους άλλους καρκίνους του γεννητικού συστήματος, το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση είναι εκείνο που κυρίως καθορίζει τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Η νόσος στο 80% περίπου των περιπτώσεων ανιχνεύεται στο στάδιο I, οπότε η αντιμετώπιση είναι χειρουργική. Σε γυναίκες με **χαμηλού κινδύνου** Ca ενδομητρίου που επιθυμούν να διατηρήσουν την **γονιμότητα** τους, ίσως, θα μπορούσε με προγεσταγόνα, (π.χ. Οξική μεγεστρόλη σε ημερήσια δόση 160mg ή μεδροξυπρογεστερόνη). Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η ιδανική δοσολογία και η διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας, αν και η ελάχιστη διάρκεια φαίνεται να είναι ≥ 3 μήνες.

Για τις ασθενείς που θα χρειαστεί να υποβληθούν σε χημειο-ακτινοθεραπεία ή χρειάζεται να υποβληθούν σε αμφιτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, η δυσλειτουργία και απώλεια των ωοθηκών θα έχει ως αποτέλεσμα την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και την υπογονιμότητα. Η μέθοδος, που απαντάται, σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η κρυσυντήρηση των ωαρίων ή των εμβρύων, αν και η συγκεκριμένη μέθοδος απαιτεί ως επί το πλείστον, κάποιον άνδρα σύντροφο (Zapardiel et al., 2016).

Φαίνεται, πως η χρήση των τεχνικών της ART σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου εγείρει έντονες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια τους, αν και σε κάποιες μελέτες αναφέρονται καθησυχαστικά αποτελέσματα. Η πρόκληση της ωοθυλακιόρρηξις φαίνεται πως δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και οι μελλοντικές κυήσεις δεν φαίνεται να επιδεινώνουν τα ογκολογικά αποτελέσματα (Matthews et al., 2012; Fujimoto, et al., 2014; Zapardiel et al., 2016). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό και ο αντίκτυπος τους στο καρκίνωμα του ενδομητρίου είναι αβέβαιος, αν και μερικά δεδομένα υποστηρίζουν δυσμενή αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μέθοδοι, οι οποίες χρησιμοποιούνται, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα οιστρογόνων σε χαμηλά επίπεδα κατά την διάρκεια της υπερδιέγερσης των ωοθηκών, έτσι οι ασθενείς με κάποιον οιστρογόνο-εξαρτώμενο καρκίνο να παραμένουν ασφαλείς και να μην διατρέχουν το κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου (Oktay et al., 2010).

5.5. Καρκίνος των ωοθηκών

Η διάγνωση των κακοήθων όγκων των ωοθηκών, σπάνια γίνεται έγκαιρα, επομένως οι κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών έχουν υψηλή θνησιμότητα (Oats & Abraham, 2005). Στην Αμερική, ο καρκίνος των ωοθηκών υπήρξε η 4^η αιτία θανάτου στις γυναίκες και η συχνότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο (American Cancer Society, 2003). Τα πιθανά αίτια ενός πυελικού όγκου που βρίσκεται κατά την φυσική εξέταση ή διαμέσου υπερηχογραφικών ή άλλων εξετάσεων διαφέρουν πολύ ανάμεσα στην προεφηβική, εφηβική και τη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία (Hillard, 2002). Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, το κοιλιακό υπερηχογράφημα, το έγχρωμο Doppler και κάποιοι νεοπλασματικοί δείκτες μπορεί να μας δώσουν αρκετές πληροφορίες για τη φύση του ωοθηκικού όγκου. Συχνά, η ερευνητική λαπαροτομία ή χειρουργική λαπαροσκόπηση θα θέσουν την οριστική διάγνωση. Σήμερα, υποστηρίζεται ότι ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σαλπγγικής προέλευσης. Έτσι, στη διάρκεια της προφυλακτικής ωοθηκεκτομής θα πρέπει να γίνεται και πλήρης αφαίρεση των σαλπίγγων (Lorusso et al., 2013). Γενικότερα, στη σύγχρονη βιβλιογραφία, ο καρκίνος της ωοθήκης, της σάλπιγγας και του περιτοναίου, θεωρούνται κοινής προέλευσης.



Εικόνες 45, 46. Απεικόνιση καρκίνου των ωοθηκών

(Πηγή: <https://obstetric.gr/index.php/gynekologia/gynaikologikoi-karkinoi/karkinos-oothikon?tmpl=component&print=1>).

A. Τύποι καρκίνου ωοθηκών

- Επιθηλιακοί, που τα κύτταρα τους βρίσκονται επιφανειακά στις ωοθήκες και ευθύνονται για το 90% των περιπτώσεων καρκίνου.
- Όγκοι από βλαστικά κύτταρα (germ cell tumors), το σύνολο των όγκων από βλαστικά κύτταρα αποτελούν το 20% περίπου όλων των όγκων των ωοθηκών και εμφανίζονται συνήθως στις νέες γυναίκες. Τέτοιοι είναι το *δυσγερμίνωμα*, το *ανώριμο τεράτωμα*, ο *όγκος λεκιθικού ασκού*, το *εμβρυϊκό καρκίνωμα*, το *χοριοκαρκίνωμα* και το *γονιδοβλάστωμα*.
- Όγκοι από το στρώμα της γεννητικής ταινίας, οι οποίοι αποτελούν μικρή ομάδα (~5%) του συνόλου των όγκων των ωοθηκών, όπως ο *κοκκιοκυτταρικός όγκος και θήκωμα* και ο *όγκος κυττάρων Sertoli-Leydig (αρρενοβλάστωμα)*.

(Cancer Research Uk, 2021)

B. Συμπτώματα-Διάγνωση

Τα συχνότερα συμπτώματα των γυναικών είναι:

- Αίσθηση φουσκώματος
- Πρήξιμο, δυσφορία ή πόνος στη κοιλιακή χώρα
- Διαταραχές περιόδου
- Συχνουρία
- Απώλεια όρεξης
- Δυσπαρέυνεια
- Άλγος στη μέση
- Ξαφνική απώλεια βάρους
- Αίσθηση κόπωσης

Διάγνωση:

Στην ανεύρεση ενός όγκου στην ελάσσονα πύελο, ο βασικός αρχικός άξονας για τη διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει το κληρονομικό και το ατομικό αναμνηστικό, τη κλινική εξέταση, το κοιλιακό ή/και το κοιλικό υπερηχογράφημα (ανάλογα με το εκτιμώμενο μέγεθος του όγκου), ενδεχομένως το έγχρωμο Doppler, και τη μέτρηση του Ca 125 στο πλάσμα. Μετεγχειρητικά, θα ληφθεί πρόσθετη πληροφόρηση. Το υπερηχογράφημα θα ανιχνεύσει την κυστική ή τη συμπαγή φύση του όγκου και την ετερόπλευρη ή την αμφοτερόπλευρη εντόπισή του και το έγχρωμο Doppler θα διερευνήσει την ύπαρξη νεοαγγείωσης. Η συμπαγής φύση του όγκου, η ύπαρξη θηλωματωδών προσεκβολών, η ύπαρξη διαφραγμάτων (αυξημένου πάχους) η αμφοτερόπλευρη εντόπιση και η αυξημένη αιμάτωση συνηγορούν για πιθανή κακοήθεια.

C. Σταδιοποίηση κατά FIGO

Στάδια	Ορισμός	
Στάδιο I	Ο όγκος περιορίζεται στις ωοθήκες	
	Στάδιο Ia	Όγκος σε μια ωοθήκη χωρίς ασκίτη, εξωτερικές εκβλαστήσεις και με άθικτη κάψα
	Στάδιο Ib	Όγκος και στις 2 ωοθήκες χωρίς ασκίτη, εξωτερικές εκβλαστήσεις και με άθικτη κάψα
	Στάδιο Ic	Όγκος στη 1 ή και στις 2 ωοθήκες με κακοήθη ασκίτη, εξωτερικές εκβλαστήσεις και με διάσπαση κάψας
Στάδιο II	Επέκταση στην πύελο	
	Στάδιο IIa	Επέκταση σε μήτρα ή/και σάλπιγγες
	Στάδιο IIb	Επέκταση σε άλλα όργανα της πυέλου
	Στάδιο IIc	Όγκος IIa ή IIb με κακοήθη ασκίτη, εξωτερικές εκβλαστήσεις ή διάσπαση κάψας
Στάδιο III	Μετάσταση εκτός πυέλου στο περιτόναιο ή στους οπισθοπεριτοναϊκούς /βουβωνικούς λεμφαδένες	
	Στάδιο IIIa	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη μετάσταση στο περιτόναιο
	Στάδιο IIIb	Περιτοναϊκές μεταστάσεις μέγιστης διαμέτρου <2 εκ
	Στάδιο IIIc	Περιτοναϊκές μεταστάσεις μέγιστης διαμέτρου >2 εκ ή/και θετικοί οπισθοπεριτοναϊκοί ή βουβωνικοί λεμφαδένες
Στάδιο IV	Απομακρυσμένες μεταστάσεις (ήπαρ, πνεύμονες)	

Εικόνα 47. Σταδιοποίηση κατά FIGO Ca ωοθηκών (Πηγή: <https://terzakis-obgyn.gr/γυναικολογική-ογκολογία/>).

D. Η χρήση των ART& Ca ωοθηκών

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, περίπου 239.000 γυναίκες ανά τον κόσμο διαγιγνώσκονται με Ca ωοθηκών, με ποσοστό επιβίωσης, δυστυχώς, <45%, ενώ αποτελεί την 8^η θανατηφόρα αιτία μεταξύ των γυναικών. Επίσης, θεωρείται, ότι οι ορώδεις όγκοι των ωοθηκών προέρχονται όχι από την ίδια την ωοθήκη, αλλά από την σάλπιγγα.

Γενικότερα, ο καρκίνος των ωοθηκών έχει την χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους υπόλοιπους γυναικολογικούς καρκίνους. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί παράγοντες για την ανάπτυξη του, όπως το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία, ο θηλασμός, η κατανάλωση αλκοόλ κ.α. Ενίοτε, οι υπογόνιμες γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν Ca ωοθηκών, ενώ οι γυναίκες που έχουν γεννήσει σε σχέση με τις άτοκες είχαν 26% χαμηλότερο κίνδυνο να τον εμφανίσουν. Ωστόσο, σε διάφορες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η ορμονική θεραπεία που λαμβάνουν οι γυναίκες για τη θεραπεία της υπογονιμότητας συσχετίζεται με την ανάπτυξη του Ca ωοθηκών.

Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2019, στο Ηνωμένο Βασίλειο, παρακολούθηθηκαν 255.786 γυναίκες, με μέσο όρο τα 8,8 έτη, αναφέρθηκαν 386 περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών. Οι γυναίκες που δεν έφτασαν στον τοκετό μέχρι το τέλος της θεραπείας αποδείχτηκε ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω των υψηλών δόσεων των ορμονικών φαρμάκων σε κάθε στάδιο της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, η υπογονιμότητα έχει αυξήσει τη χρήση των φαρμάκων που διεγείρουν την ωορρηξία, των γοναδοτροπινών, καθώς και των υπολοίπων φαρμάκων γονιμότητας, κάτι που διεγείρει έντονες ανησυχίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες καρκινογόνες επιδράσεις, ειδικά στις ωοθήκες. Επομένως, θα πρέπει να υπάρξει ανάλογη συσχέτιση με τον τύπο του φαρμάκου, τη δοσολογία, τη διάρκεια αλλά και την αναμονή για >1 χρόνο να συλλάβει ένα μωρό. Για παράδειγμα, οι γυναίκες που κατά τη θεραπεία έλαβαν φάρμακα όπως η ταμοξιφαίνη ή η κιτρική κλομιφαίνη (CC) εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Στον αντίποδα, έρευνα που δημοσιεύτηκε, το 2020, στην Ολλανδία με επικεφαλή την Mandy Spann από το Ολλανδικό Ινστιτούτο Καρκίνου, υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες που έχουν λάβει κάποια θεραπεία υπογονιμότητας, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών σε σύγκριση με άλλες γυναίκες, ούτε σε διάστημα 20 χρόνων. Όμως, οι γυναίκες που στο παρελθόν είχαν μπει στη

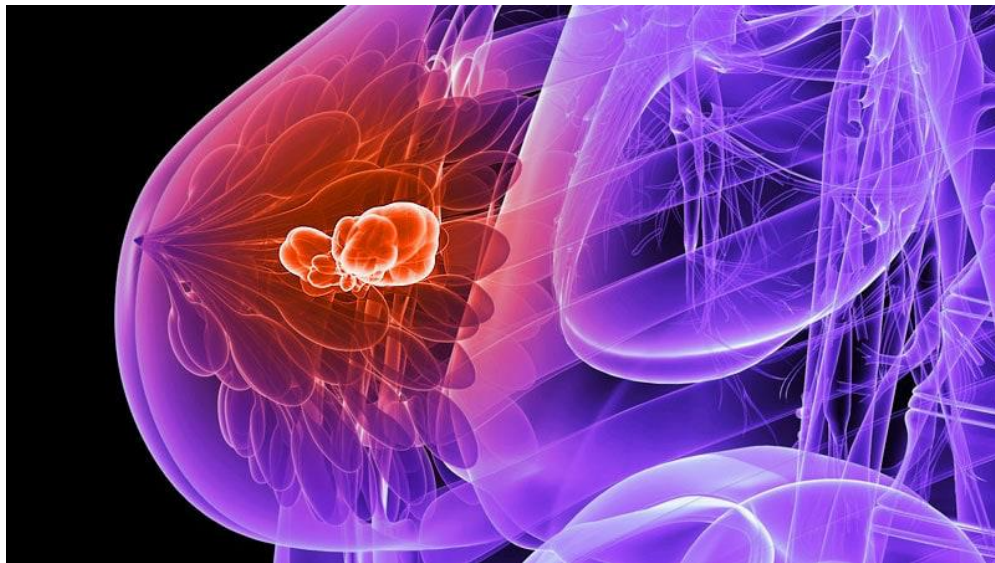
διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης είχαν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οριακούς όγκους στις ωοθήκες, όγκους που παρουσιάζουν πανομοιότυπη συμπεριφορά ανάμεσα σε καλοήθεις και κακοήθεις όγκους. Στην έρευνα αυτή, συμμετείχαν πάνω από 40.000 γυναίκες και τα αποτελέσματα αυτής δημοσιεύτηκαν στις 18 Νοεμβρίου στο Journal of the National Cancer Institute (JNCI).

Η έρευνα αυτή, λοιπόν, έγινε για να ελεγχθεί η έκθεση των γυναικών σε αυξημένες ποσότητες ορμονών κατά τη θεραπεία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και αν συσχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Υποστηρίζεται, ότι, η διέγερση των ωοθηκών με σκοπό την πρόκληση της ωορρηξίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης. Η έρευνα, όμως, δεν περιορίστηκε μόνο στην εμφάνιση του καρκίνου αλλά και στη μελέτη και τη διερεύνηση των οριακών όγκων στις ωοθήκες. Όπως είναι γνωστό, οι οριακοί όγκοι δεν αποτελούν πάντα πρόδρομοι του καρκίνου, καθότι έχουν καλή πρόγνωση αν και οι γυναίκες που αντιμετωπίζουν μια τέτοια περίπτωση υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση εκτεταμένου βαθμού και είναι δυνατόν να εμφανίσουν σημαντικά συμπτώματα.

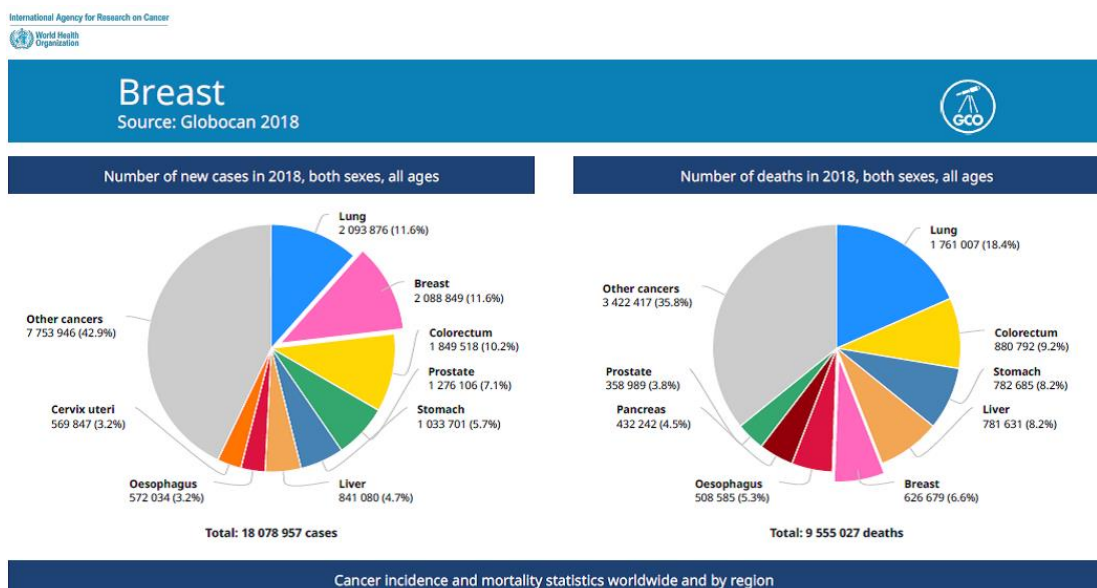
Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν ότι ο κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία εξωσωματικής σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε διαφορετικές θεραπείες ήταν ο ίδιος. Μάλιστα, σύμφωνα με την Mandy Spann, ακόμη και μετά από 3 ή περισσότερες προσπάθειες εξωσωματικής και ύστερα από χρονικό διάστημα 20 ετών, ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου παρέμενε ο ίδιος. Παρόλα αυτά, συγκρίθηκαν αυτά τα αποτελέσματα με το γενικό πληθυσμό της Ολλανδίας και αποδείχτηκε ότι οι γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση είχαν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν Ca ωοθηκών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να ευθύνονται στο γεγονός ότι οι περισσότερες γυναίκες που δεν είχαν λάβει θεραπεία εξωσωματικής είχαν μικρότερη πιθανότητα να αποκτήσουν απογόνου και όπως είναι ήδη γνωστό η ατόφια αποτελεί, από ότι φαίνεται, από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για Ca ωοθηκών, αν όχι τον σημαντικό!

5.6. Καρκίνος του Μαστού

Σε όλον το κόσμο, ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια στον γυναικείο πληθυσμό. Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλει κατά ομάδα ηλικιών και κατά χώρα. Μέσα σε λιγότερο από 25 χρόνια, ο επιπολασμός υπερδιπλασιάστηκε, αν και η θνησιμότητα εμφάνισε μείωση. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, το 2017, στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι διαγνώστηκαν περίπου 250.000 γυναίκες και 2500 άνδρες, ενώ απεβίωσαν 40.000 γυναίκες και 400 άντρες από καρκίνο του μαστού.



Εικόνα 48. Απεικόνιση καρκίνου του μαστού (Πηγή: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/mhra-approves-abemaciclib-treatment-early-breast-cancer-2022a1001a5c>).



Εικόνα 49. Στατιστικά στοιχεία καρκίνου του μαστού (Πηγή: <https://www.liakouparaskevi.gr/statistika-stoicheia-gia-ton-karkino-toy-mastoy/>).

1. Συμπτώματα-Παράγοντες κινδύνου-Διάγνωση

<u>ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</u> <u>ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ</u> <u>ΜΑΣΤΟΥ</u>	<u>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</u> <u>ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u>	<u>ΔΙΑΓΝΩΣΗ</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ογκίδιο ή μάζα ▪ Εισολκή του δέρματος ▪ Έκκριμα από την θηλή, που μπορεί να είναι αιματηρό. ▪ Εξέλκωση θηλής ▪ Όψη σαν φλούδα πορτοκαλιού ▪ Πρήξιμο ή ερυθρότητα. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Φύλο ▪ Ηλικία >35 ετών ▪ Οικογενειακό ιστορικό ▪ Ατομικό ιστορικό ▪ Κληρονομικά γονίδια, όπως το BRCA1 και το BRCA2 ▪ Έκθεση στην ακτινοβολία ▪ Παχυσαρκία ▪ Κατανάλωση αλκοόλ ▪ Καθυστέρηση εμμηνόπαυσης ▪ Πρώτη Κύηση σε ηλικία >30 ετών ▪ Ατοκία ▪ Ορμονοθεραπεία 	<p>✓ Η διάγνωση τίθεται:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Με την <u>κλινική εξέταση</u>, ○ Με την <u>μαστογραφία</u> που αποτελεί τον χρυσό κανόνα της διάγνωσης, ○ Το <u>υπερηχογράφημα</u> μαστών, ○ <u>MRI</u>, δηλαδή μαγνητική τομογραφία, ○ <u>Βιοψία</u> μαστού.

Πίνακας 12. Συμπτώματα- Παράγοντες Κινδύνου - Διάγνωση του καρκίνου του μαστού.

2. Σταδιοποίηση κατά TNM:

Πίνακας 15: ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (TNM ΣΥΣΤΗΜΑ)

ΣΤΑΔΙΟ	ΟΓΚΟΣ	ΑΔΕΝΕΣ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ
ΣΤΑΔΙΟ 0	Tis	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ I	T1	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIC	Οποιοδήποτε T	N3	M0
STADIO IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

Εικόνα 50. Σταδιοποίηση κατά TNM του καρκίνου του μαστού

(Πηγή: <http://sakellarioumd.blogspot.com/2013/05/ktmk.html>).

3. Ca μαστού & IVF

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία και δημοσιεύτηκε τον Ιούλιο του 2016 στο The Journal of the American Medical Association υποστηρίζεται ότι οι θεραπείες υπογονιμότητας δεν αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ακόμη και μετά από τη πάροδο πολλών ετών.

Ένας τύπος θεραπείας για την υπογονιμότητα περιλαμβάνει τη συλλογή ωαρίων που είναι ώριμα από τις ωοθήκες μιας γυναίκας. Χωρίς την λήψη ορμονικών φαρμάκων, θα συλλεχθεί 1 ή 2 αυγά ανά κύκλο. Με τη λήψη ορμονικών φαρμάκων, όμως, είναι δυνατόν να συλλεχθεί μεγαλύτερος αριθμός ώριμων ωαρίων (8-10/ανά κύκλο). Για να μειωθεί όμως ο κίνδυνος αυτός, οι ειδικοί γιατροί γονιμότητας δημιουργούν ένα εξατομικευμένο πλάνο διέγερσης των ωοθηκών και κατ'επέκτασιν ωαρίων σε κάθε γυναίκα. Αφού συλλεχθούν τα ωάρια, γονιμοποιούνται με το σπέρμα του συντρόφου ή του δότη σε ένα δοκιμαστικό σωλήνα

και ύστερα τοποθετούνται όντας πλέον έμβρυα-ζυγωτά τοποθετούνται στην μήτρα της γυναίκας.

Στη μελέτη αυτή, συμμετείχαν παραπάνω από 25.000 Ολλανδές που παρακολουθήθηκαν για το χρονικό διάστημα μεταξύ 1980-1995. Οι γυναίκες αυτές, παρακολουθήθηκαν για περίπου 21 χρόνια.

- 19.158 γυναίκες έλαβαν θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)
- 5.950 γυναίκες που έλαβαν διαφορετική θεραπεία γονιμότητας που είχαν λιγότερες ορμονικές επιδράσεις.
- ✓ Οι γυναίκες αυτές ήταν περίπου 33 ετών όταν ξεκίνησαν την θεραπεία υπογονιμότητας, και επανέλαβαν κατά μέσο όρο 3,6 κύκλους IVF.

➤ Κατά τη περίοδο της παρακολούθησης:

- ❖ 839 περιπτώσεις ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού
- ❖ 109 περιπτώσεις διαγνώστηκαν με διηθητικό καρκίνο του μαστού

➤ Συχνότητα εμφάνισης Ca μαστού στην ηλικία των 55 ετών:

- ❖ 3% για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF,
- ❖ 2,9% για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε άλλες θεραπείες υπογονιμότητας.

Αφού ληφθούν υπόψη οι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένων:

- Την ηλικία της γυναίκας όταν έκανε το πρώτο της παιδί,
- Τον αριθμό των τέκνων της,
- Τον αριθμό των κύκλων IVF

Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι γυναίκες που είχαν λάβει θεραπεία IVF σε σχέση με εκείνες που είχαν λάβει θεραπείες με λιγότερες ορμονικές επιδράσεις έχουν τον ίδιο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού από το μέσο γυναικείο πληθυσμό. Επίσης, διαπιστώθηκε κατά την έρευνα, ότι οι γυναίκες που είχαν κάνει 7 ή περισσότερους κύκλους IVF έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου από εκείνες που έκαναν 1 ή 2 κύκλους. Παρόλα αυτά, όμως, οι επιστήμονες ανά τον κόσμο, ακόμη, βρίσκονται σε διχογνωμία σχετικά με την συσχέτιση των θεραπειών γονιμότητας και του Ca του μαστού.

6. Καρκίνος και υπογονιμότητα

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, ο καρκίνος αποτελεί πλέον ένα πολύ συχνό νόσημα. Με τη πρόοδο, όμως, της τεχνολογίας και την εύρεση καινούριων φαρμάκων, αλλά κυρίως με την εξέλιξη του προληπτικού ελέγχου, μεγάλο ποσοστό των ασθενών καταφέρνουν να θεραπευτούν και να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή. Με τη πάροδο των χρόνων, λοιπόν, είναι λογική, η δημιουργία νέων αναγκών για καλύτερη και πιο αποτελεσματική παροχή υπηρεσιών υγείας σε αυτά τα άτομα. Για παράδειγμα, άτομα που έχουν μπει στη διαδικασία χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας ή σε κάποιο συνδυασμό αυτών, είναι ανάγκη, μετά από τη θεραπεία, να υπάρχει τακτική παρακολούθηση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Επίσης, είναι σημαντικό, οι ασθενείς να ελέγχονται και να ενημερώνονται για τυχόν κινδύνους που προκαλούν οι θεραπείες, αυτές, ενάντια στον καρκίνο, στην αναπαραγωγική τους υγεία.

Οι αντικαρκινικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας, είναι δυνατόν να επηρεάσουν την γονιμότητα μιας καρκινοπαθούς γυναίκας, καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον νευροενδοκρινικό άξονα, τα αναπτυσσόμενα και ανώριμα ωοθυλάκια στις ωοθήκες, αλλά και τα αναπαραγωγικά της όργανα γενικότερα.

Οι αναπαραγωγικοί κίνδυνοι που τίθενται από τη θεραπεία του καρκίνου και οι διαθέσιμες επιλογές διατήρησης της γονιμότητας, είναι στοιχεία που πρέπει να αναφερθούν και να συζητηθούν πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της ογκολογικής κοινότητας, αναφέρουν ότι οι ιατροί είναι «υποχρεωμένοι» να ενημερώσουν τον εκάστοτε ασθενή, για την επίδραση της χημειοθεραπείας στην γονιμότητα, αλλά και τους κινδύνους που μπορούν να προκληθούν στο αναπαραγωγικό τους σύστημα από το πρώτο, κιόλας, ραντεβού. Επιπλέον, ασθενείς που έχουν την θέληση να διατηρηθεί η γονιμότητά τους, η επίσκεψη τους σε ειδικά κέντρα γονιμότητας, κρίνεται απαραίτητη. Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ογκολογικής Κοινότητας (ASCO) για την διατήρηση της γονιμότητας, γράφτηκαν το 2006, αλλά ανανεώθηκαν το 2018, χωρίς κάποια σημαντική προσθήκη, όπως και της Ευρωπαϊκής Ογκολογικής κοινότητας (ESMO) που

γράφτηκαν στο 2013. Παρόλα αυτά, με τη πάροδο των ετών, δημοσιεύονται ολοένα και περισσότερες νέες τεχνικές και η καθημερινή πρακτική έχει σημειώσει σημαντική βελτίωση.

6.1. Η επίδραση της Θεραπείας του Καρκίνου στο Αναπαραγωγικό Σύστημα και στις Ορμόνες

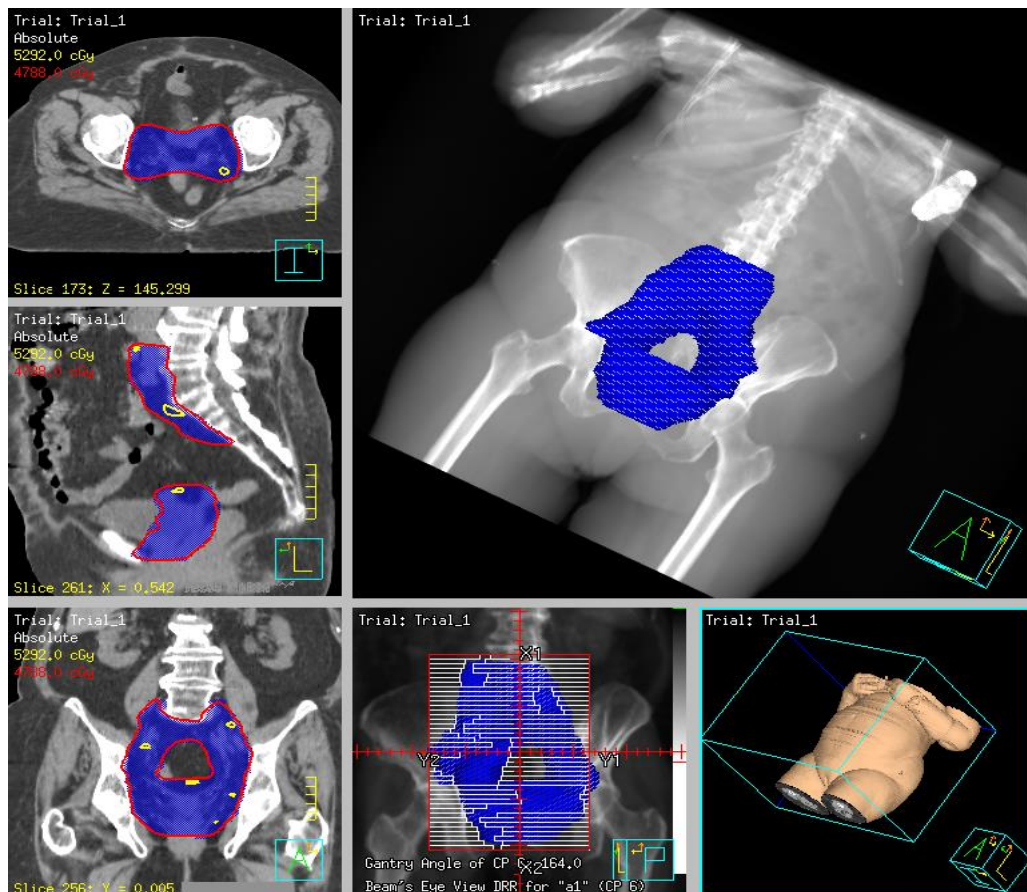
6.1.a. Ακτινοθεραπευτική Αντιμετώπιση

Η ακτινοθεραπεία είναι δυνατόν να επηρεάσει την αναπαραγωγική υγεία των καρκινοπαθών γυναικών. Κύριοι παράγοντες, που επηρεάζουν την γονιμότητα των γυναικών αρνητικά είναι η ηλικία της γυναίκας αλλά και η δόση και η θέση της ακτινοβολίας (Ogily et al., 2013).

Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πυελική ή κοιλιακή ακτινοβολία, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο υπογονιμότητας. Η ακτινοβολία στη περιοχή της πυέλου, μειώνει σημαντικά το απόθεμα των ωαρίων στις ωοθήκες. Η μείωση αυτή, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της γονιμότητας ή την πρόωμη εκδήλωση της υπογονιμότητας και της εμμηνόπαυσης μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας (Wallace et al., 2003). Παρόλα αυτά, οι γυναίκες που βρίσκονται σε νεαρή ηλικία, φαίνεται να είναι λιγότερο ευαίσθητες στην επίδραση της ακτινοβολίας. Μάλιστα, σε πολλές μελέτες, έχει αναφερθεί ότι οι έφηβες που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, έχουν περισσότερες πιθανότητες να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους σε σχέση με τις μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες.

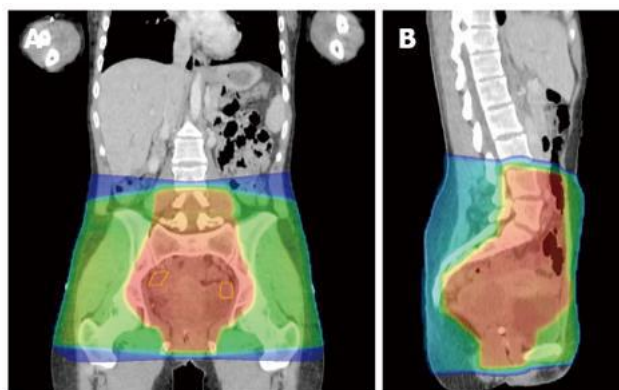
Επιπλέον, η ακτινοβολία στη περιοχή της πυέλου, μπορεί να επιδράσει μόνιμα στο μυικό και αγγειακό σύστημα, καθώς και στην ελαστικότητα του ενδομητρίου, κάτι που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα, τον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, αλλά και τον αυξημένο κίνδυνο αποβολή, ανεξαρτήτως την ηλικία την οποία βρίσκονται. Μάλιστα, σε μελέτη των Reulen, το 2009, έχει αναφερθεί ότι τα κορίτσια, που κατά την παιδική του ηλικία, είχαν καρκίνο και υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής και πρόωρου τοκετού.

Για τη ρύθμιση του εμμηνορυσιακού κύκλου, απαραίτητος είναι ο νευροενδοκρινικός άξονας και η προετοιμασία του σώματος της γυναίκας για την κύηση. Οι αδένες της υπόφυσης και ο υποθάλαμος, επηρεάζονται πολύ από την ακτινοβολία. Ειδικότερα, η ακτινοβολία στην περιοχή είτε του κρανίου είτε του εγκεφάλου, μπορεί να διαταράξει την φυσιολογική έκκριση της γοναδοτροπίνης ή *GnRH*, καθώς, επίσης, και τη θυλακιοτρόπο ορμόνη ή *FSH*, και την *LH* (Ωχρινοποιητική) ορμόνη, η οποία μπορεί να επηρεάσει την έκκριση σημαντικών ορμονών, όπως της προγεστερόνης, της οιστραδιόλης και της προλακτίνης. Επομένως, η ακτινοθεραπεία είναι δυνατόν να έχει αρνητική επίδραση στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας λόγω της διατάραξης του νευροενδοκρινικού άξονα. Αξίζει να σημειωθεί, ότι έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στη περιοχή του νωτιαίου μυελού, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής μετά τη θεραπεία (Green et al., 2002).



Εικόνα 51. Ακτινοθεραπεία γυναικολογικού καρκίνου

(Πηγή: <https://drstergioula.com/γυναικολογικός-καρκίνος/>).



Εικόνα 52. Απεικόνιση ακτινοθεραπείας στη περιοχή της πύελου για αντιμετώπιση καρκίνου του τραχήλου (Πηγή: <https://www.wjnet.com/2218-6220/full/v3/i2/WJOG-3-45-g002.htm>).

6.1.b. Χημειοθεραπευτική Αντιμετώπιση

Η χημειοθεραπεία, αποτελεί μια διαδικασία που πολύ συχνά επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα στην αναπαραγωγική υγεία των καρκινοπαθών γυναικών. Αυτό συμβαίνει, διότι, οι παράγοντες της χημειοθεραπείας είναι γοναδοτοξικοί στα αρχέγονα ωοθυλάκια, κάτι μπορεί να είναι επιζήμιο για τους κλώνους του DNA, προκαλώντας τον κυτταρικό θάνατο των οωκυττάρων. Οι πιο καταστροφικές χημειοθεραπείες, είναι αυτές που χρησιμοποιούνται αλκυλιωτικοί παράγοντες, όπως η *βουσουλφάνη*, η *κυκλοφωσφαμίδη* και η *προφαρκαζίνη μελφαλάνης*.

Κυρία αιτία των αναπαραγωγικών βλαβών από τη χημειοθεραπεία, αποτελεί η μείωση του αποθέματος ωαρίων στις ωοθήκες, όμως, υπάρχουν ενδείξεις που αναφέρουν ότι η χημειοθεραπεία μπορεί να επιδράσει, επίσης, αρνητικά και στον νευροενδοκρινικό άξονα με αποτέλεσμα, πολλές γυναίκες, μετά τα τη θεραπεία τους, να εμφανίζουν προβλήματα υποθυρεοειδισμού, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή άλλες ορμονικές διαταραχές (Rose et al, 2004). Όπως γίνεται αντιληπτό οι επιδράσεις αυτές της χημειοθεραπείας έχουν άμεση σχέση με την γονιμότητα, αφού επηρεάζουν το αναπαραγωγικό και το νευροενδοκρινικό σύστημα της ασθενούς.

Εντούτοις, ο κίνδυνος υπογονιμότητας εξαρτάται κυρίως από την ηλικία της ασθενούς αλλά και το θεραπευτικό σχήμα που θα επιλεχθεί. Η χημειοθεραπεία, προκαλεί, σε κάποιες περιπτώσεις, παροδική αμμηνόρροια, αλλά μετά τη διακοπή της, συνήθως η έμμηνος ρύση επανέρχεται. Σε μια μελέτη ασθενών με καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες

που η θεραπεία τους συμπεριλάμβανε αλκυλιωτικούς παράγοντες, όπως η *μεθοτρεξάτη*, η *5-φθοροουρακίλη* και η *κυκλοφωσφαμίδη*, δεν ανέφεραν, μετά από αυτή, επανέναρξη της έμμηνου ρύσεως, ενώ γυναίκες που έλαβαν άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα, όπως το *doxorubicin* και *paclitaxel*, ανέφεραν σε μεγάλο ποσοστό ότι η έμμηνος ρύση τους αποκαταστάθηκε μετά το τέλος της θεραπείας (Sukumvanich et al., 2010). Συνεπώς, χημειοθεραπευτικό σχήμα που θα ακολουθηθεί από τις καρκινοπαθείς γυναίκες, έχει πολύ σημαντική επίδραση στην αναπαραγωγική διαδικασία και στη γονιμότητα τους.

Επίσης, η ηλικία, στην οποία θα λάβει μια γυναίκα χημειοθεραπεία, μπορεί να αποτελέσει καθοριστικός παράγοντας στη πρόγνωση της αμηνόρροιας. Για παράδειγμα, γυναίκες >40 ετών έχουν 25 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να συμπληρώσουν 6 ή περισσότερους μήνες αμηνόρροιας από γυναίκες που είναι 35 ετών. Ωστόσο, μόνο στο 11% των γυναικών που βρίσκονται σε νεότερη ηλικία (20-34 ετών) αναφέρθηκε αμηνόρροια 6 μηνών ή περισσότερο μετά το τέλος της θεραπείας (Sukumvanich et al., 2010).

Τέλος, ανεξαρτήτως αν η χημειοθεραπεία προκαλεί παροδική ή και όχι αμηνόρροια, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η πρόωγη εμμηνόπαυση που μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία αυτή, είναι ένα αντικείμενο πολλών συζητήσεων για τη μακροπρόθεσμη αναπαραγωγική και ενδοκρινικών υγεία των καρκινοπαθών γυναικών.

6.1.c. Χειρουργική αντιμετώπιση

Οι χειρουργικές επεμβάσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την θεραπεία του καρκίνου, είναι πολύ πιθανό να έχουν επίδραση στη γονιμότητα αυτών των γυναικών. Αυτό συμβαίνει, διότι, στις περισσότερες περιπτώσεις γυναικολογικού καρκίνου, χρειάζεται να αφαιρεθεί κάποιο όργανο, όπως οι ωοθήκες, οι σάλπιγγες, η μήτρα, ο κόλπος αλλά και ο τράχηλος. Όμως, αξίζει να τονιστεί, ότι, ακόμη και σε καρκίνους που δεν καταλαμβάνουν κάποιο γυναικολογικό όργανο, αλλά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη, το ορθό ή το παχύ έντερο, μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν τις πιθανότητες κυοφορίας μιας γυναίκας.

6.2. Αξιολόγηση της γονιμότητας

Όπως γίνεται αντιληπτό, πριν, αλλά και μετά από κάποια αντικαρκινική θεραπεία, οι ασθενείς πρέπει να αποφασίσουν και να μπουν στην διαδικασία αξιολόγησης της γονιμότητας τους. Τα άτομα αυτά, μπορούν να ενημερωθούν από την ιατρική κοινότητα (γυναικολόγους, ογκολόγους & οικογενειακούς γιατρούς) σχετικά με τις επιδράσεις που θα έχει η θεραπεία τόσο στα αναπαραγωγικά τους όργανα όσο και στο απόθεμα ωαρίων στις ωοθήκες, και να συζητήσουν τις διαθέσιμες επιλογές τους για τεκνοποίηση. Στην εκτίμηση της αναπαραγωγικής τους ικανότητας πρέπει να εκτιμηθεί η ηλικία της γυναίκας κατά διάγνωση, τρέχουσα ηλικία, οι δόσεις χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας που έλαβε, η γονιμότητα της πριν τη θεραπεία καθώς και ο έμμηνος κύκλος της. Γενικότερα, η αξιολόγηση της αναπαραγωγικής ικανότητας και του αποθέματος ωαρίων στις ωοθήκες μετά από τη θεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνει πολλές μετρήσεις (ESMO, 2013).

- Μελέτες έδειξαν, ότι οι ορμόνες που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση των ωοθυλακίων και η οιστραδιόλη την 3^η μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου, ότι οι γυναίκες είχαν πιθανότητα να εμφανίσουν προβλήματα στην φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών ή του νευροενδοκρινικού άξονα. Ο πιο βασικός βιοχημικός δείκτης ανεπάρκειας ή βλάβης που χρησιμοποιείται είναι τα αυξημένα επίπεδα της FSH στον ορό. Όμως, υπάρχουν και δείκτες, όπως η αντιμυλλέρια ορμόνη (AMH) και ο αριθμός ωοθυλακίων άντρου (AFC) που δείχνουν τη γήρανση των ωοθηκών.
- Η δοκιμασία της αντιμυλλέριας ορμόνης μαζί με το διακολπικό υπέρηχο, μπορούν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των ωοθυλακίων που είτε αναπτύσσονται είτε είναι αδρανοποιημένα μέσα στην ωοθήκη της γυναίκας. Ωστόσο, ο πιο αξιόπιστος και ακριβής δείκτης για το απόθεμα των ωοθηκών είναι η δοκιμασία της AMH. Μάλιστα, γι αυτό, χρησιμοποιείται ως μέτρο ανταπόκρισης στην ορμονική διέγερση, σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας και έχουν υποβληθεί σε IVF.

Τέλος, στη σημερινή εποχή, ο μέσος όρος τεκνοποίησης ανέρχεται στα 30 έτη, γεγονός που αυξάνει τη πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου πριν την τεκνοποίηση. Έτσι, όλο και περισσότερες γυναίκες που επέζησαν από τον καρκίνο ενδιαφέρονται για την μελλοντική γονιμότητα τους και αποτελεί πλέον αντικείμενο πολλών συζητήσεων μεταξύ της ιατρικής κοινότητας.

Ages	Median serum AMH level (ng/ml)
20-24	2,16
25-29	2,15
30-34	1,71
35-39	0,8
≥40	0,47

AMH: Anti-mullerian hormone

Εικόνα 53. Μέση τιμή της αντιμυλλέριας ορμόνης ανά ηλικιακή ομάδα

(Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Median-serum-AMH-levels-of-according-to-different-age-groups_tbl1_277985507).

6.3. Ποια είναι η κατάλληλη στιγμή τεκνοποίησης μετά από καρκίνο;

Η πιο συνηθισμένη ερώτηση που απασχολεί τις γυναίκες με ιστορικό καρκίνου είναι πότε είναι η καταλληλότερη στιγμή για τεκνοποίηση μετά τη θεραπεία του καρκίνου. Ωστόσο, η απάντηση δεν είναι σαφής. Σύμφωνα με την ESMO, δεν υπάρχει συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, παρόλα αυτά συνίσταται η επανέναρξη προσπαθειών μετά από 2 τουλάχιστον χρόνια ολοκλήρωσης της χημειοθεραπείας. Ο βασικότερος λόγος είναι ο κίνδυνος υποτροπής, που συμβαίνει κυρίως τη πρώτη διετία. Από την άλλη πλευρά, ένας τριπλά αρνητικός καρκίνος αν δεν υποτροπιάσει την πρώτη πενταετία δεν θα υποτροπιάσει ποτέ, ενώ μια ασθενείς που αντιμετωπίζει έναν ορμονοεξαρτώμενο όγκο, υπάρχει πιθανότητα να υποτροπιάσει ακόμη και μετά από 10-20 χρόνια.

Οι γυναίκες που έλαβαν ταμοξιφαίνη, για παράδειγμα, κατά τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, απαγορεύεται να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της ενεργής θεραπείας, αλλά και 3-6 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Σε κάποιες περιπτώσεις, όμως, οι ογκολόγοι προτείνουν αναμονή 5-10 ετών πριν την προσπάθεια σύλληψης, επομένως, η ηλικία αποτελεί καθοριστικός παράγοντας, διότι η επίρεια του φαρμάκου θα δράσει με διαφορετικό τρόπο σε μια γυναίκα 25 ετών από ότι σε μια γυναίκα 35 ετών. Μάλιστα, σε μια μελέτη, αναφέρεται ότι οι γυναίκες που τεκνοποίησαν μετά από 2 χρόνια από τη θεραπεία τους, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη (Ives et al., 2007).

Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί, ότι οι γυναίκες που θέλουν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους, κατά το χρονικό διάστημα της θεραπείας, θα πρέπει να το συζητήσουν με τους ιατρούς τους, ώστε στο πλάνο επιβίωσης, να συμπεριληφθεί και το ενδεχόμενο κύησης,

ώστε να μην μεταδοθούν οι τοξικές ουσίες στο έμβρυο, όπως για παράδειγμα, σε κάποιες περιπτώσεις, διακόπτεται η θεραπεία το χρονικό διάστημα της εγκυμοσύνης και ξεκινάει πάλι μετά τον τοκετό. Όποτε, η συζήτηση αυτών των παραγόντων είναι απαραίτητη τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.

6.4. Η χρήση των τεχνικών της ART για τη διατήρηση της γονιμότητας **(Νέες μέθοδοι)**

Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνικές της διατήρησης της γονιμότητας έχουν σημείωση θεαματική βελτίωση. Κάποιες από αυτές τις μεθόδους χρησιμοποιούνται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, ενώ άλλες είναι εξειδικευμένες για τις ασθενείς που έχουν νοσήσει από καρκίνο. Ιδιαίτερη σημασία δίνουν, οι επιστήμονες, για την ανεύρεση νέων μεθόδων με κύριο στόχο τη διατήρηση γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες, που δε έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν τις κλασικές θεραπείες, όπως οι έφηβες ή τα μικρά κορίτσια (Wallace et al., 2011).

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται, σήμερα, ευρέως, αποτελούνται από την κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων ή εμβρύων, την καταστολή ωοθηκών, την λαπ/κή αφαίρεση του ωοθηκικού ιστού, ο οποίος καταψύχεται και επαναμοσχεύεται και η μεταφορά ωοθηκών. Η κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων, είναι η μέθοδος, που προτιμάται, σύμφωνα με την ASRM (Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής). Ωστόσο, πρέπει πριν ληφθεί η απόφαση ως μέθοδος επιλογής, να εκτιμηθεί το γεγονός ότι απαιτείται ωοθηκική διέγερση.

Η στιγμή που θα επιλεγεί να ξεκινήσει η εφαρμογή των τεχνικών αυτών έχει ιδιαίτερη σημασία, αφού μπορεί να επηρεαστεί τόσο η έκβαση όσο και τα ποσοστά επιτυχίας. Σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2001, των Ginsburg, μετά την αντικαρκινική θεραπεία παρατηρήθηκε ότι οι ωοθήκες των γυναικών είχαν μειωμένη ανταπόκριση στη πρόκληση ωορρηξίας σε σχέση με τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε πρόκληση ωορρηξίας πριν από τη θεραπεία. Παρόμοιο αποτέλεσμα, παρουσίασαν σε μια μελέτη τους οι Dolmans, το 2005, όπου παρατηρήθηκαν 4 ασθενείς, οι οποίες μπήκαν στην διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} χημειοθεραπευτικής αγωγής έναντι 7 ασθενών που

πραγματοποίησαν τη διαδικασία πριν την έναρξη της αγωγής. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, έδειξαν, σημαντική ελάττωση της αποτελεσματικότητας των τεχνικών της IVF, ακόμη και ύστερα από 1 χημειοθεραπευτική αγωγή.

Συνοψίζοντας, λοιπόν, θεωρείται ότι οι τεχνικές για τη διατήρηση της γονιμότητας, πρέπει να τελούνται, εφόσον το επιτρέπει ο τύπος του καρκίνου, να πραγματοποιούνται πριν το θεραπευτικό σχήμα, για καλύτερη αποτελεσματικότητα.

6.5. Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Μια σημαντική μέθοδος, που μπορούν να χρησιμοποιήσουν οι γυναίκες που είτε δεν έχουν σύντροφο είτε δεν επιθυμούν σπέρμα δότη, είναι η διέγερση ωοθηκών με αναρρόφηση των ωαρίων, τα οποία μπορούν να καταψυχθούν και όταν θελήσει η γυναίκα απογόνους, να αποψυχθούν. Κάποιες γυναίκες, επίσης, που έχουν σύντροφο, μπορούν να κρυοσυντηρήσουν ένα μέρος των ωαρίων τους σε περίπτωση που η σχέση τους δεν ευδοκιμήσει. Γενικότερα, η μέθοδος αυτή, αν και βρισκόταν σε πειραματικό στάδιο λόγω της ανάγκης μεθόδων πρόκλησης που έχουν άμεση σχέση με τη δομή και το μέγεθος των ωοκυττάρων, έχει δει θεαματική επιτυχία σε πολλά πρόγραμμα της ART, σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία (Pavone, 2016). Όμως, δυστυχώς, οι μελέτες πάνω στις ασθενείς που νοσούν από καρκίνο, είναι περιορισμένες, επειδή τις περισσότερες φορές, η θεραπεία δεν δύναται να αναβληθεί και δεν υπάρχει χρόνος για τη διέγερση των ορμονών (Massarotti, 2017). Έτσι, μπορεί να εξηγηθεί, γιατί δεν υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου σε αυτή την ομάδα ασθενών.

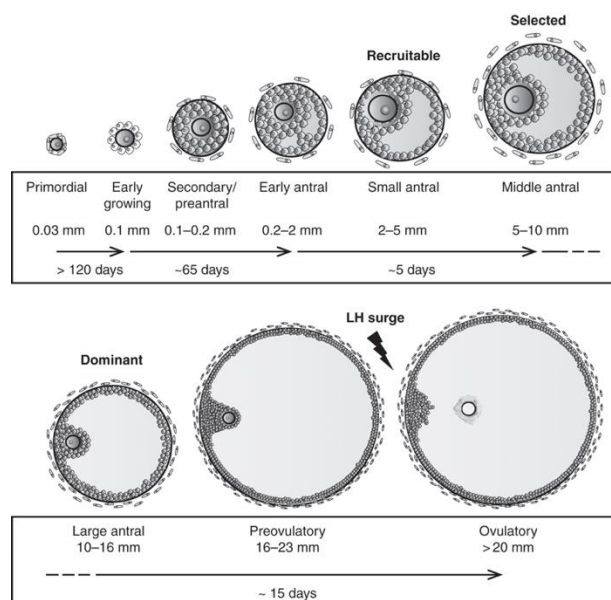
Η πρώτη γυναίκα που κυοφόρησε, με ιστορικό καρκίνου αναφέρθηκε για πρώτη φορά, σε μελέτη που πραγματοποίησαν οι Yang, που δημοσιεύτηκε το 2007. Η συγκεκριμένη γυναίκα, έπασχε από λέμφωμα Hodgkin και είχε κρυοσυντηρήσει τα ωάρια της από το 1997. Μετά από επιτυχημένη απόψυξη αυτών, κατόρθωσε να γονιμοποιήσει και να αποκτήσει, μέσω εμβρυομεταφοράς, ένα υγιέστατο παιδί το 2005. Παρόμοιο αποτέλεσμα, αναφέρεται σε μελέτη των Porcu, το 2008, όπου αναφέρθηκε η περίπτωση μιας γυναίκας, που είχε υποβληθεί σε αμφιτερόπλευρη αφαίρεση ωοθηκών, ύστερα από διάγνωση της με Ca ωοθηκών και παρόλα αυτά κατάφερε να τεκνοποιήσει. Επίσης, η επιτυχής έκβαση κύησης μετά από κρυοσυντήρηση ωαρίων αναφέρεται επίσης και σε γυναίκες με κακοήθειες στο αιμοποιητικό σύστημα (Garcia et al., 2013; Kim et al., 2011).

6.6. Ωρίμανση Ωαρίων In Vitro – In Vitro Maturation (IVM)

Μια άλλη, πολλά υποσχόμενη μέθοδος για γυναίκες που νοσούν από καρκίνο, αποτελεί η συλλογή μη ώριμων ωοκυττάρων, χωρίς να προηγηθεί ορμονική διέγερση. Αυτή η τεχνική πραγματοποιείται με την *in vitro* ωρίμανση και την μετέπειτα κρυοσυντήρησή τους, όντας πλέον ώριμα.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η συλλογή ωοκυττάρων, χωρίς ορμονική διέγερση πριν από αυτή, με αποτέλεσμα να μη καθυστερεί περισσότερο η θεραπεία του καρκίνου. Επιπλέον, η τεχνική αυτή εξασφαλίζει ότι τα επίπεδα των οιστρογόνων θα διατηρηθούν στο φυσιολογικό εύρος και έχουν περιορισμένη πρόκληση διαταραχθούν σε σχέση με τη μέθοδο της κρυοσυντήρησης ωαρίων, που απαιτείται διέγερση των ωοθηκών (Levine, 2015).

Το βασικό, όμως, μειονέκτημα, που παρουσιάζει, είναι το μειωμένο ποσοστό επιτυχίας σε σχέση με τη τεχνική της κρυοσυντήρησης είτε ωαρίων είτε εμβρύων που έχουν μπει στη διαδικασία ωρίμανσης *in vivo* (Levine et al., 2015). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις, που επιβεβαιώνουν ότι η *in vitro* ωρίμανση, έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου (Pasath et al., 2015; Segers et al., 2015).



Εικόνα 54. *In Vitro Maturation of oocytes.* (Πηγή: <https://www.cambridge.org/core/books/abs/textbook-of-clinical-embryology/in-vitro-maturation-of-oocytes/38B790B54E048225E25697AF89F6CB9B>)

6.7. Μεταφορά ωοθηκών

Μια μέθοδος για τη διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με κάποιο τύπο καρκίνου ή θεραπείας, είναι η **μεταφορά ωοθηκών**. Η συγκεκριμένη μέθοδος περιλαμβάνει τη χειρουργική μετατόπιση των ωοθηκών και των σαλπίγγων στο κοιλιακό τοίχωμα, ώστε να περιοριστεί, όσο είναι δυνατόν, η έκθεση των οργάνων της αναπαραγωγής από την ακτινοβολία. Παρόλα αυτά, δυστυχώς, η τεχνική αυτή δεν προστατεύει τη μήτρα από την αγγειακή και δομική βλάβη που μπορεί να προκληθεί από την ακτινοβολία, κάτι που μπορεί να είναι καθοριστικό για την εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο και συνεπώς την επιτυχή έκβαση ενδεχόμενης κύησης. Επίσης, πρέπει να συνεκτιμηθεί, ότι οι παράγοντες της χημειοθεραπείας μπορεί να έχουν γοναδοτοξικές επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής, ανεξαρτήτως της μετατόπισης των ωοθηκών.

Σύμφωνα, μάλιστα, με μια μελέτη, αναφέρθηκαν 37 περιπτώσεις, όπου εφαρμόστηκε η συγκεκριμένη τεχνική. Από τις 37 γυναίκες, μόνο οι 18 κατέληξαν σε εγκυμοσύνη (το 32%), ενώ 5 από αυτές οδήγησαν σε αποβολή (Al-Talib et al., 2014).

6.8. Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού, αποτελεί, μια ευρέως γνωστή μέθοδος, αλλά η λειτουργικότητα και η αποτελεσματικότητα της μετά από μεταμόσχευση, βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Στη τεχνική αυτή, απαιτείται, αρχικά, λαπαροσκοπική ωοθηκεκτομή ή βιοψία ωοθηκικού ιστού, έπειτα, διάτρηση στο φλοιό των ωοθηκών, ώστε να διασπαστεί σε μικρά κομμάτια και τέλος κρυοσυντήρηση. Αφού τελειώσει η θεραπεία του καρκίνου, μπορεί ο ιστός αυτός να μεταμοσχευτεί ή να πραγματοποιηθεί λήψη ωοθυλακίων που θα ωριμάσουν *in vitro*. Για τη διαδικασία αυτή, δεν απαιτείται διέγερση των ωοθηκών και δεν υπάρχει μεγάλη καθυστέρηση για την έναρξη της ογκολογικής θεραπείας. Είναι πλήρως αντιληπτό, λοιπόν, ότι μπορεί να αποτελέσει ελπίδα σε γυναίκες που πρέπει να υποβληθούν σε χημειοθεραπείες ή αμοτερόπλευρη αφαίρεση των ωοθηκών. Επίσης, είναι η μόνη μέθοδος που δίνει τη δυνατότητα διατήρησης της γονιμότητας σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν καρκίνο κατά την **παιδική ηλικία** (Donnez et al., 2004; De pedro et al., 2015).

Ο μαζικός αριθμός των ασθενών που έχουν μπει στη διαδικασία αυτόλογης μεταμόσχευσης δεν είναι γνωστός, έτσι δεν υπάρχουν ακριβείς εκτιμήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής (Dittrich et al., 2015; Revel et al., 2011). Εντούτοις,

σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011, από τους Donnez et al., αναφέρεται ένα ποσοστό επιτυχίας και ένας αριθμός γυναικών, στον οποίο εφαρμόστηκε η συγκεκριμένη τεχνική. Πιο συγκεκριμένα, σε 4 κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, εφαρμόστηκε αυτόλογη μεταμόσχευση σε 80 γυναίκες. Το ποσοστό εγκυμοσύνης που προέκυψε ανέρχεται στο 25%, με 16 γυναίκες να αναφέρουν ζωντανή γέννηση (Donnez et al, 2015). Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η μεταμόσχευση ωοθηκών, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως ορμονική αποκατάσταση σε γυναίκες με **πρώρη εμμηνόπαυση ή κορίτσια με καρκίνο στη παιδική τους ηλικία** (Poirot et al., 2012; Anderson et al., 2013).

Η τεχνική αυτή, λοιπόν, μπορεί να μην είναι η καταλληλότερη επιλογή για τη διατήρηση της γονιμότητας για όλες τις ασθενείς με καρκίνο, διότι με τη μεταμόσχευση υπάρχει ένας κίνδυνος, ο ιστός που θα μεταμοσχευθεί να έχει «μολυνθεί» από καρκινικά κύτταρα (Dolmans et al., 2013; Rosendahl et al, 2013). Παρόλα αυτά, ο ακριβής κίνδυνος δεν έχει γίνει ακόμη γνωστός, ενώ οι αυτοψίες των γυναικών με καρκίνο έχουν καταδείξει ότι η μετάσταση του καρκίνου ανέρχεται στο 8,4%-55% αναλόγως το τύπο του καρκίνου. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, έδειξαν, ότι η λευχαιμία κατέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο επανεμφάνισης καρκινικών κυττάρων με αυτόλογη μεταμόσχευση, ειδικά στις περιπτώσεις, όπου είχε προηγηθεί κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού, ενώ η ασθενής είχε ενεργό νόσο (Dolmans et al., 2013). Τέλος, οι γυναίκες που μπήκαν στη διαδικασία κρυοσυντήρησης του ωοθηκικού ιστού, όταν η νόσος βρισκόταν σε πλήρη ύφεση, είχαν μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης καρκινικών κυττάρων.



Εικόνα 55. Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού (Πηγή: <https://www.iolife.eu/eseis/eimai-gynaika/diatirisi-gynaikeias-gonimotitas/kryosyntirisi-oothikikoy-istoy/>).

6.9. Καταστολή Ωοθηκών

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η χημειοθεραπεία, αποτελεί ένας πολύ βασικός παράγοντας στη μείωση του αποθέματος των ωαρίων στις ωοθήκες, ιδίως σε γυναίκες που βρίσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία. Ωστόσο, οι νεαρές γυναίκες παρουσιάζουν μικρότερη βλάβη στη λειτουργία των ωοθηκών ύστερα από χημειοθεραπεία, που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η καταστολή ωοθηκών μπορεί να αποτελεί μέχρι κάποιο βαθμό, «ασπίδα προστασίας» (Levine et al., 2015). Παρόμοιο αποτέλεσμα αναφέρεται και σε μελέτες πάνω σε ζώα. Όμως, μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε γυναίκες έχουν διαφορετικά αποτελέσματα (Gerber et al., 2011; Bedaiwy et al., 2011).

Η πιο διαδεδομένη, λοιπόν, και μελετημένη τεχνική είναι η *καταστολή των ωοθηκών*, στην οποία χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές της γοναδοτροπίνης (GnRHα). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Sun και δημοσιεύτηκε, το 2014, αναφέρεται ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές της GnRH, προστατεύει από την ωοθηκική ανεπάρκεια ,μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, όμως, το ίδιο δεν ισχύει για τη γονιμότητα των γυναικών αυτών. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των διεθνών ιατρικών εταιριών, υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν, ότι η ωοθηκική λειτουργία, μετά από χημειοθεραπεία, μπορεί να προστατευτεί από τα GnRH ανάλογα (ASRM, 2013). Παρόλα αυτά, σε μια μετά ανάλυση που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα, που συμπεριλάμβανε 12 τυχαίες μελέτες που συμμετείχαν 1231 γυναίκες με Ca μαστού, υποστηρίζεται ότι η καταστολή των ωοθηκών με τη χρήση GnRH ανάλογων, βοηθάει στην προστασία του αποθέματος των ωοθηκών μετά από τη χρήση χημειοθεραπείας. Επίσης, παρουσιάστηκε αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης χωρίς να επηρεάζεται η πρόγνωση του καρκίνου, από τον οποίο νοσούν (Lambertini et al., 2015). Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι η πιθανή προστατευτική επίδραση των GnRH ανάλογων στο απόθεμα ωαρίων, πρέπει να αξιολογηθεί μόνο μετά το πέρας της ογκολογικής θεραπείας.

6.10. Ζητήματα που αφορούν ανήλικους ασθενείς με ιστορικό καρκίνου

Η διατήρηση της γονιμότητας είναι ένα ζήτημα, που δεν αφορά μόνο γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, αλλά έφηβες και παιδιά. Ηθικοί και νομικοί προβληματισμοί προκύπτουν, αν αναλογιστεί κανείς ότι οι συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες δεν είναι σε θέση να επιλέξουν τις δυνατότητες τους χωρίς την έγκριση των γονέων τους.

Επομένως, το βάρος πέφτει στη συγκατάθεση των γονέων τους, αν και εφόσον, τα ανήλικα κορίτσια μπορούν να κατανοήσουν τις επεμβατικές αυτές διαδικασίες, συμφωνήσουν, πραγματοποιείται κοινή ενημέρωση και απαιτείται η συγκατάθεση και των 2, με κυρίαρχη την γνώμη των γονέων. Οι τεχνικές, οι οποίες που θα εφαρμοστούν σε ένα ανήλικο κορίτσι, βασίζεται σε συγκεκριμένο πρωτόκολλο, ενώ η φροντίδα και η διακριτικότητα των συζητήσεων αυτών, θεωρείται απαραίτητο να γίνουν και χωρίς τη παρουσία των κηδεμόνων της (Μπαμαρίτζε, 2019).

Εφόσον, η ηλικία στην οποία βρίσκεται το ανήλικο κορίτσι, επιτρέπει την χρήση της διέγερσης ωοθηκών με ασφαλή τρόπο, μπορεί να πραγματοποιηθεί ωοληψία και κατόπιν κρυοσυντήρηση των ωαρίων αυτών. Ενώ, επίσης, όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού θα μπορούσε να αποτελεί μέθοδο επιλογής τόσο στην προ-εφηβική όσο και στην εφηβική ηλικία. Ωστόσο, η συναίνεση των γονέων και του παιδιού για τις διαδικασίες αυτές είναι απαραίτητη. Παρόλα αυτά, αν η συναίνεση του παιδιού δεν είναι σύμφωνη με την οποιαδήποτε από τις διαθέσιμες επιλογές για τη διατήρηση της γονιμότητας, πρέπει να μην πραγματοποιηθούν, παρά την θέληση των γονιών (Μπαμαρίτζε, 2019).

Τέλος, σε αυτές τις περιπτώσεις απαραίτητη είναι η παρουσία ενός συμβουλίου ή μιας επιτροπής δεοντολογίας, η οποία θα επανεξετάζει σε κάθε ενδεχόμενο τις αποφάσεις των γιατρών και των γονέων, πριν προχωρήσει η εκάστοτε διαδικασία.

6.11. Η έκβαση των τεχνικών της ART πάνω σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου

Οι περισσότερες γυναίκες, που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (~50%), επιθυμούν να τεκνοποιήσουν την χρονική στιγμή που διαγιγνώσκονται με καρκίνο (Letourneau et al., 2012). Μάλιστα, σε μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, παρά το μικρό ποσοστό εγκυμοσύνης σε γυναίκες που επιβίωσαν από το καρκίνο, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι γυναίκες αυτές παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό προσπάθειας τεκνοποίησης (Letourneau, 2012).

Το ποσοστό επιτυχίας και η έκβαση κάθε τεχνικής της ART σε γυναίκες που έχουν νοσήσει, στο παρελθόν, από καρκίνο, ποικίλει ανάλογα με:

- Την ηλικία της γυναίκας,
- Τη κατηγορία, στην οποία ανήκει η θεραπεία,
- Τον τύπο του καρκίνου και
- Τα προϋπάρχοντα προβλήματα που μπορούν να επηρεάζουν τη γονιμότητα.

Πολύ σημαντικός, επίσης, θεωρείται ο χρόνος έναρξης που θα επιλέξουν οι γυναίκες αυτές να χρησιμοποιήσουν τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αφού επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό, την έκβαση και το ποσοστό επίτευξης κύησης. Επιπλέον, σε μια άλλη μεγάλη μελέτη, που συμμετείχαν γυναίκες που μπήκαν στη διαδικασία χρήσης των τεχνικών της ART 5 χρόνια μετά το πέρας της θεραπείας τους, βρέθηκε ότι η χρήση δανεικών ωαρίων και τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου ήταν παρόμοια με εκείνες που δεν έχουν νοσήσει ποτέ. Επισημαίνεται, επίσης, ότι οι πιθανότητες να συλλάβουν και να φτάσουν σε τοκετό με τη χρήση των ART και τη χρήση αυτόλογων ωαρίων μειώθηκαν στις γυναίκες με ιστορικό καρκίνου. Στην αντίθετη πλευρά, σύμφωνα με μελέτες διαφόρων επιστημόνων, τα ποσοστά γέννησης ζωντανών παιδιών είναι παρόμοια και στις δυο περιπτώσεις γυναικών (Goldrat et al., 2015; Luke et al., 2016). Έτσι, προτείνεται οι γυναίκες να μπαίνουν στη διαδικασία διατήρησης της γονιμότητας πριν και όχι μετά από τις αντικαρκινικές θεραπείες.

Τέλος, ο τύπος του καρκίνου από τον οποίο έχει προσβληθεί η κάθε γυναίκα, μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά την έκβαση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Για παράδειγμα, γυναίκες που έχουν επιβιώσει από Ca τραχήλου, ωοθηκών και μαστού ή λευχαιμία έχουν μικρότερο ποσοστό κύησης (Letourneau et al., 2012). Μάλιστα, οι γυναίκες

που έχουν ιστορικό Ca μαστού φάνηκε ότι έχουν γενικά χαμηλό ποσοστό εγκυμοσύνης σε σχέση με άλλες γυναίκες που επέζησαν από άλλους τύπους καρκίνου. Η συνειδητοποίηση αυτή, διεγείρει ανησυχίες τόσο στους ασθενείς όσο και στους επιστήμονες σχετικά την υποτροπή του καρκίνου, καθώς και για τις αρνητικές επιδράσεις που μπορεί να έχουν επιφέρει οι τοξικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν κατά την θεραπεία, στο απόθεμα των ωοθηκών. Όμως, υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, που υποστηρίζουν ότι μια ενδεχόμενη εγκυμοσύνη, μετά από Ca μαστού, δεν επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση, ανεξάρτητα από τους ορμονικούς υποδοχείς. Σε μια μετά-ανάλυση, που συγκρίθηκαν 14 μελέτες, θεωρείται ότι οι γυναίκες που τεκνοποίησαν μετά από τη θεραπεία τους για τον Ca μαστού, εμφάνισαν 41% χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τις γυναίκες που δεν τεκνοποίησαν (Azim et al., 2011).

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις παραπάνω αναφορές, οι γυναίκες που έχουν νοσήσει στο παρελθόν από κάποιο τύπο καρκίνου, έχουν την δυνατότητα, μέσω της ART και των μεθόδων της, να διατηρηθεί η γονιμότητά τους και να τεκνοποιήσουν με ασφάλεια.

6.12. Αποφυγή κληρονομικού καρκίνου στους απογόνους

Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί, δεν φαίνεται να έχουν κάποια σημαντική μεταλλαξιογόνα επίδραση στους απογόνους που έχουν προκύψει από γυναίκες που ιάνθηκαν πλήρως (Grundy et al., 2001). Υπάρχουν, όμως, ανησυχίες σχετικά με τους απογόνους που θα προκύψουν από ασθενείς που έχουν τον κίνδυνο ή πάσχουν από κάποια κληρονομική μορφή καρκίνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς αναζητούν στα κέντρα γονιμότητας την βεβαιότητα ότι δεν θα έχουν τα παιδιά τους υψηλότερη πιθανότητα από ότι ο γενικός πληθυσμός να κληρονομήσουν κάποια μορφή καρκίνου. Μια μέθοδος, που ονομάζεται *Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGD)* παρέχει την δυνατότητα στους γονείς να αποτρέψουν όσο το δυνατό τη μετάδοση του καρκίνου στους απογόνους τους. Γενικότερα, η Προεμφυτευτική Διάγνωση, πλέον, είναι ευρέως γνωστή και προτιμότερη από τη προγεννητική διάγνωση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου γέννησης απογόνου με κάποια φυλοσύνδετη ή αυτοσωμική, όπως για παράδειγμα, την νόσο Tay- Sachs, την κυστική ίνωση, την δρεπανοκυτταρική αναιμία ή το σύνδρομο Εύθραυστου Χ χρωμοσώματος.

Σε κάποιες περιπτώσεις, όμως, η εμφάνιση τέτοιων καταστάσεων είναι πρώιμη, και ο κίνδυνος να κληρονομήσουν οι απόγονοι καρκίνο θα μπορούσε να εμφανιστεί πολύ αργότερα

στη ζωή τους. Ωστόσο κάποιοι υποστηρίζουν ότι ο χρόνος εμφάνισης της νόσου ή της τροποποίησης του κινδύνου για κάποιες κληρονομικές μορφές καρκίνου αποτελούν τους κυρίους παράγοντες για να αντιμετωπίζονται τέτοιες καταστάσεις με διαφορετικό τρόπο. Μάλιστα, η Επιτροπή Ηθικής της Αμερικάνικης Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής, υποστηρίζει ότι, αν οι γενετικοί κίνδυνοι είναι μεγάλοι και ο έλεγχος της προεμφυτευτικής διάγνωσης το επιτρέπει, τα ζευγάρια αυτά, είναι ηθικό, να έχουν την δυνατότητα να επιλέγουν τα έμβρυα, ώστε να αποφευχθεί η απόκτηση απογόνων με μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των μορφών καρκίνου (ASRM, 2013).

7. Ρόλος της μαίας στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Ο ρόλος της μαίας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, σήμερα, είναι απαιτητικός, αφού οι μαίες είναι εκείνες που είναι υπεύθυνες για τη φροντίδα των ζευγαριών, καθώς και για την ενημέρωσή τους σχετικά με τη θεραπεία, τα ιατρικά πρωτόκολλα, τα οποία πρέπει να ακολουθήσουν, αλλά και την έμπρακτη βοήθεια τους στην ωοληψία και την εμβρυομεταφορά. Η συμβολή τους, όπως γίνεται αντιληπτό, είναι απαραίτητη. Η μαία, στις περιπτώσεις αυτές, είναι εκείνη που δίνει συμβουλές σε υποψήφιους γονείς πάνω στη διατροφή, στο τρόπο ζωής, αλλά και τις επιλογές τους. Μάλιστα, σύμφωνα με την Mounce, μαία στο John Radcliffe (νοσοκομείο της Οξφόρδης) οι μαίες δεν αναζητούν λεπτομερή στοιχεία σχετικά με την σύλληψη, αφού επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη. Επιπλέον, η μαία, αποτελεί, συνήθως, το πρώτο άτομο που μιλάει στο ζευγάρι και φέρει το νέο της θετικής εγκυμοσύνης στο ζευγάρι. Ωστόσο, οι διαδικασίες αυτές, καθώς και η υπογονιμότητα του ζευγαριού φέρει, πολλές φορές, αρνητικές συνέπειες στη ψυχολογία του ζευγαριού, καθώς και διάφορες ανησυχίες και προβληματισμούς, όπου οι μαίες έχουν καθοριστικό ρόλο, προσφέροντας την στήριξη, την ενθάρρυνση αλλά και τη κατάλληλη φροντίδα για εκείνες τις γυναίκες, αλλά και στους συντρόφους τους (Παπαδοπούλου, 2018).

Γενικότερα, η μαία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι υπεύθυνη για την εύρυθμη λειτουργία του κέντρου, στο οποίο εργάζεται. Προγραμματίζει τα ραντεβού, διατηρεί το πρωτόκολλο των ασθενών ενημερωμένο, επιτηρεί τις αιμοληψίες, αλλά και τους τρόπους χρήσης των φαρμάκων. Επίσης, φέρει ευθύνη για την προμήθεια υλικών της IVF, την τήρηση των αρχείων, τη καθαριότητα του κέντρου, αλλά και τον συντονισμό του προσωπικού. Ταυτόχρονα, αποτελεί ενεργό μέλος στην ωοληψία και στη διαδικασία της εμβρυομεταφοράς, ενώ αποτελεί βασικός σύνδεσμος επικοινωνίας μεταξύ του ιατρού και του ζευγαριού. Είναι πλήρως, λοιπόν, αποδεκτό, ότι ο ρόλος της μαίας αποτελεί ένας πολύ βασικός παράγοντας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αφού βρίσκεται δίπλα στη γυναίκα από την αρχή ως το τέλος της διαδικασίας, είναι εκείνη που την στηρίζει από τη στιγμή του θετικού τεστ έως ότου πάρει στα χέρια της το νεογνό της (Παπαδοπούλου, 2018).

8. Συμπεράσματα

Όπως γίνεται αντιληπτό, οι θεραπευτικές αγωγές κατά του καρκίνου (χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία) μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη γονιμότητα της γυναίκας. Είναι, λοιπόν, σημαντικό, οι ασθενείς, στο διάστημα μεταξύ της διάγνωσης και της έναρξης της θεραπείας, να ενημερωθούν σχετικά με τους ενδεχόμενους αναπαραγωγικούς κινδύνους, που ενέχει η θεραπεία, καθώς επίσης και για τις διαθέσιμες επιλογές διατήρησης της γονιμότητας.

Η θεαματική εξέλιξη, που έχει παρουσιάσει, ο τομέας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα τελευταία χρόνια, παρέχει μεθόδους, οι οποίες μπορούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα των καρκινοπαθών γυναικών, δίνοντας τους τη πιθανότητα για μελλοντική εγκυμοσύνη. Μέθοδοι, όπως, η κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο και θα υποβληθούν σε κάποιου είδους θεραπεία, η οποία μοιραία θα μειώσει το απόθεμα των ωαρίων, θεωρούνται ως μέθοδοι εκλογής για τη γονιμότητα αυτών των γυναικών. Ωστόσο, κάποιες τεχνικές από αυτές απαιτούν τη διέγερση των ωοθηκών, με αποτέλεσμα να είναι χρήσιμες σε γυναίκες με συγκεκριμένο τύπου καρκίνου. Η συνεχής εξέλιξη κάποιων εναλλακτικών πρωτοκόλλων που περιλαμβάνουν την ωοθηκική διέγερση, σε οποιαδήποτε μέρες του κύκλου, χωρίς, δηλαδή, να καθυστερούν την έναρξη της θεραπείας κατά του καρκίνου και μάλιστα, χωρίς σημαντικές αρνητικές επιδράσεις στους ορμονοεξαρτώμενους όγκους, έδωσε την δυνατότητα και την ελπίδα σε μεγάλο ποσοστό γυναικών που πασχίζουν από την νόσο. Εντούτοις, μέθοδοι που δεν απαιτούν ωοθηκική διέγερση, όπως η κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού, η *in vitro* ωρίμανση ωαρίων και η μεταφορά των ωοθηκών, δίνουν, επίσης, τη δυνατότητα σε πολλές γυναίκες με συγκεκριμένο τύπο καρκίνου ή θεραπείας να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους. Τέλος, η θεραπεία με χρήση GnRH αναλόγων, φαίνεται, να προσφέρει, κάποιους είδους ωοθηκική προστασία, αλλά όχι ολιστική προστασία. Γενικότερα, όλες οι διαθέσιμες επιλογές που έχουν αναφερθεί παραπάνω, πρέπει να πραγματοποιούνται και μόνες τους και σε συνδυασμό, χωρίς να προκαλούν σημαντική καθυστέρηση στην εκάστοτε θεραπεία. Η ιδανική χρονική στιγμή για τεκνοποίηση μετά το πέρας των θεραπειών, δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη, παρόλα αυτά, συστήνεται αναμονή τουλάχιστον δύο ετών μετά το τέλος των θεραπειών.

Εν κατακλείδι, η χρήση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά και η έκβαση τους σε καρκινοπαθείς γυναίκες ή με ιστορικό καρκίνου, είναι δυνατή, αν και εφόσον,

η πρόγνωση και η υγεία των ασθενών το επιτρέπει. Οι γυναίκες που νοσούν από καρκίνο και πριν την θεραπεία τους, έκαναν χρήση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έχουν παρόμοια ποσοστά εγκυμοσύνης με γυναίκες που δεν νοσήσαν ποτέ. Επίσης, τα τελευταία δεδομένα, υποστηρίζουν ότι η εγκυμοσύνη δεν ενέχει κανένα κίνδυνο υποτροπής ή επανεμφάνισης καρκίνου, ούτε σε περιπτώσεις ορμονοεξαρτώμενων όγκων. Έτσι, μια κύηση που έχει προκύψει μετά το πέρας των θεραπειών δεν πρέπει να αποθαρρύνεται, αφού θεωρείται ασφαλής. Ενώ, τέλος, η εμπειριστατωμένη ενημέρωση των ασθενών αλλά και η ευαισθητοποίηση και ο σεβασμός των γιατρών στην διατήρηση της γονιμότητας, είναι απαραίτητη! Η ανησυχία σχετικά με την διαβίωση και τη ποιότητα ζωής των απογόνων, δεν πρέπει να αποτελεί επαρκής παράγοντας, για να αρνηθεί κάποιος σε έναν ασθενή που νοσεί, την χρήση των τεχνικών υποβοήθησης της αναπαραγωγής.



Εικόνα 56. Τεκνοποίηση μετά από καρκίνο.

(Πηγή: <https://www.todayparent.com/family/womens-health/i-was-four-months-pregnant-when-i-found-out-i-had-cancer/https://www.todayparent.com/family/womens-health/i-was-four-months-pregnant-when-i-found-out-i-had-cancer/>).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aboulghar, M. A., Mansour, R. T., Serour, G. I., & Al-Inany, H. G. (2003). Diagnosis and management of unexplained infertility: and update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 267(4), 177-188.

Balen, A.H.(2008). *Infertility in practice*. UK: Informa Healthcare.

Beckmann C.R.B., Ling F.W., Herbert W.N.P., Laube D.W., Smith R.P., Casanova R., Chuang A., Goepfert A.R., Hueppchen N.A., Weiss P.M. (2014). *Obstetrics and Gynaecology*. USA: Lippincot Williams&Wilkins.

Burney, R. O., & Nezhat, C. R. (2008). Infertility treatment: the viability of the laparoscopic view. *Fertility and sterility*, 89(2), 461-464.

Carneiro, M. M., Lamaita, R. M., Ferreira, M. C. F., & Silva-Filho, A. L. (2016). Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature. *JBRA assisted reproduction*, 20(4), 232.

Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*, 326(1), 65-76.

Clark, D. (2021). *Total fertility rate in Europe 1950-2021*.

Cunningham, F.G. & Kenneth, J.L., Bloom, S., L., Dashe, J.S., Hoffman B.L., Casey B.M., Spong C.Y. (2018). *William's Obstetrics*. New York: McGraw-Hill Education.

Da Silva, S. G., da Silveira, M. F., Bertoldi, A. D., Domingues, M. R., & Dos Santos, I. D. S. (2020). Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1-8.

Farhud, D. D., Zokaei, S., Keykhaei, M., Hedayati, M., & Yeganeh, M. Z. (2021). In-Vitro Fertilization Impact on the Risk of Breast Cancer: A Review Article. *Iranian Journal of Public Health*, 50(3), 438.

Farhud, D. D., Zokaei, S., Keykhaei, M., & Yeganeh, M. Z. (2019). Strong evidences of the ovarian carcinoma risk in women after IVF treatment: a review article. *Iranian journal of public health*, 48(12), 2124.

Fatima, M. (2021). *Female infertility diagnosis*.

Jacobson, J.D. & Zieve, D. (2021). *Primary infertility*.

Karande, V.(2020). *Newer Indications for In Vitro Fertilization (IVF)*.

Kushnir, V. A., Smith, G. D., & Adashi, E. Y. (2022). The Future of IVF: The New Normal in Human Reproduction. *Reproductive Sciences*, 29(3), 849-856.

Lindsay, T.J., Vitrikas, K.R.(2015). *Evaluation and treatment of infertility*

Lundberg, F. E., Johansson, A. L., Rodriguez-Wallberg, K., Gemzell-Danielsson, K., & Iliadou, A. N. (2019). Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and

borderline tumors in parous women: a population-based cohort study. *European journal of epidemiology*, 34(11), 1093-1101.

Malina, A., Błaszkiwicz, A., & Owczarz, U. (2016). Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekologia Polska*, 87(7), 527-531.

Marieb E.N., Wilhelm P.B. & Mallat J. (2017). *Human Anatomy*. San Francisco: Pearson Education, Inc.

Martinez, L.(2020). *Infertility*.

Mc Laren, J.F.(2012). *Infertility evaluation*.

Morgan, J. (2017). *Part One: Assisted reproductive technologies and maternal risk*.

Mussa, A., Molinatto, C., Cerrato, F., Palumbo, O., Carella, M., Baldassarre, G., ... & Ferrero, G. B. (2017). Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics*, 140(1).

Palmer, J. E., & Tidy, J. A. (2009). Pregnancy following vulvar squamous cell carcinoma: a report of two cases. *Journal of Gynecologic Oncology*, 20(4), 254-256.

Pavankumar, K. (2022). *MHRA Approves Abemaciclib for the Treatment of Early Breast Cancer*.

Rebar, R. W. (2013). What are the risks of the assisted reproductive technologies (ART) and how can they be minimized?. *Reproductive medicine and biology*, 12(4), 151-158.

Skalkidou, A., Sargentanis, T. N., Gialamas, S. P., Georgakis, M. K., Psaltopoulou, T., Trivella, M., ... & Petridou, E. (2017). Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Stevenson, E. L., Hershberger, P. E., & Bergh, P. A. (2016). Evidence-based care for couples with infertility. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 45(1), 100-110.

Walker, M.H., Tobler, K.J.(2021). *Female infertility*.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ασημακοπούλου, Μ. (2015). Εξωσωματική γονιμοποίηση και ψυχολογία γονέων.
- Αλεξοπούλου, Α.Ε. (2014). *Διατήρηση γονιμότητας και γυναικολογικός καρκίνος*. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα.
- Ζαβλάνος, Α. (2007). *Υστεροσκοπικά ευρήματα μετά από αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης* (Doctoral dissertation, Aristotle University Of Thessaloniki (AUTH); Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ)).
- Ηλία, Ε. (2020). Επιγενετική και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.
- Ιατράκης, Γ. Μ. (2016). *Επιλεγμένα Θέματα Γυναικολογίας*. Αθήνα: Εκδόσεις Ζεβελάκη.
- Κανσίσογλου, Α. (2019). *Συσχέτιση παραμέτρων σπέρματος με την ποιότητα του εμβρύου*. Διπλωματική Εργασία. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο, Θράκη.
- Καραντζής Π.Σ. (2014). *Το νομικό πλαίσιο στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή*.
- Καραπάνου, Μ. (2017). *Καταγραφή περιστατικών γυναικολογικών καρκίνων 2014-2017 (Ca ενδομητρίου, ωοθηκών, τραχήλου της μήτρας, κόλπου και αιδοίου)* (Master's thesis).
- Λαϊνά, Μ. (2020). Προεκλαμψία σε κυήσεις μετά από θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- Λουτράδης, Δ. & Δεληγεώρογλου, Ε. , Παπαντωνίου Ν., Παππά Κ. (2018). *Μαιευτική και Γυναικολογία*. Λευκωσία: Broken Hill Publishers.
- Μπαραμίτζε, Τ. (2020). Η χρήση και η έκβαση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου.
- Μπουρλάκη, Π., & Τραγουλιά, Α. (2015). Σύγχρονα δεδομένα στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Ο υποστηρικτικός ρόλος του νοσηλευτή.
- Παπαδοπούλου, Κ. (2018). *Ο ρόλος της μαίας στη μονάδα ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής* (Master's thesis).
- Σούσης Ι. (2022). *Κατάψυξη Ωαρίων: Η διαδικασία που «σταματά» το βιολογικό ρολόι της γυναίκας*.

Συμεωνίδου, Ε. Ε. & Κεχαγιά Α. (2009). *Υπογονιμότητα-Εξωσωματική Γονιμοποίηση Ηθικά Διλήμματα και Προβλήματα*. Πτυχιακή Εργασία. Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα, Θεσσαλονίκη.

Στυλιανού, Χ., & Κασιτεροπούλου, Α. (2015). Η εξωσωματική γονιμοποίηση: η κάλυψη του κόστους στα ασφαλιστικά ταμεία.

Χατζημπουγιάς, Ι. (2003). *Στοιχεία Ανατομικής του Ανθρώπου*. Αθήνα: Εκδόσεις GM DESIGN.

Χατζόπουλος, Γ. (2020). *Επίδραση της χορήγησης GnRH αγωνιστών στο ωθητικό περιβάλλον και τη γονιμότητα γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση* (Doctoral dissertation, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικός. Κλινική Μαιευτική-Γυναικολογική).

Χατζοπούλου, Μ. (2020). Κατάψυξη ωαρίων για κοινωνικούς λόγους μπορούμε να τα έχουμε όλα.

ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ:

ART fact sheet (2020). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Press-room/ESHRE_ARTFactSheet_2022.pdf?la=en&hash=223AAF16CEC0EC6510EB371B52BE10384892AF49

Bull World Health Organisation.(2010). *Mother or nothing:the agony of infertility*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/12/10.011210.pdf?ua=1>

Dutch Study Shows IVF Doesn't Increase Breast Cancer Risk (2016). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.breastcancer.org/research-news/study-shows-ivf-doesnt-increase-risk>

Embryolab Fertility Clinic (2013). *Ποια ζευγάρια ωφελεί η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση*; Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://embryolab.eu/pgd/>

Endometrial Cancer(2021). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometrial-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352466>

Endometrial Cancer Treatment (2020). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>

Fertility statistics.(2021) Διαθέσιμο στον ιστότοπο: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Fertility_statistics

Having a Baby After Cancer: Pregnancy(2019). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.cancer.net/survivorship/life-after-cancer/having-baby-after-cancer-pregnancy>

Infertility Workup for the Women's health Specilist: ACOG Committee Opinion, Number 781(2019). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31135764/>

In vitro fertilisation(IVF)(2021). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/in-vitro-fertilization/about/pac-20384716>

In Vitro Fertilization Linked to Increased Risk of Birth Defects(2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.uclahealth.org/u-magazine/in-vitro-fertilization-linked-to-increased-risk-of-birth-defects>

IVF, Birth Defects, and Pediatric Cancer: The connection (2021). Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <https://pediatricmalpracticeguide.com/ivf-birth-defects-and-pediatric-cancer-connection/>

No increased long-term risk of ovarian cancer after In Vitro Fertization (2020). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.nki.nl/news-events/news/no-increased-long-term-risk-of-ovarian-cancer-after-in-vitro-fertilization/>

O'Neill, A.(2021). *Fertility rate in Greece 2019*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.statista.com/statistics/276396/fertility-rate-in-greece/#professional>

O'Neill, A. (2021). *Greece:Fertility rate from 2009 to 2019*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.statista.com/statistics/276396/fertility-rate-in-greece/>

O'Neill, A. (2021). *Countries with the lowest fertility rates 2021*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.statista.com/statistics/268083/countries-with-the-lowest-fertility-rates/>

Right Time For IVF: Indications and Contraindications(2021). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.indiraivf.com/right-time-for-ivf-indications-and-contraindications/>

Signs and Symptoms of Endometrial Cancer (2019). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>

The World Bank Group.(2021). *Fertility rate, total (births per woman)*. Διαθέσιμος τον ιστότοπο:https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?end=2019&most_recent_value_desc=true&start=1960&type=shaded&view=chart&year_high_desc=true

The World Bank Group.(2019). *Fertility rate, total(births per woman)- European Union*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?locations=EU>

Treatment. Vaginal Cancer (2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.nhs.uk/conditions/vaginal-cancer/treatment/>

Vulvar Cancer (2020). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.canceraustralia.gov.au/cancer-types/vulval-cancer/treatment/effects-on-fertility>

World Population Review (2021). *Total Fertility Rate*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/total-fertility-rate>

World Health Organisation(n.d.). *Infertility*. Διαθέσιμο τον ιστότοπο: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1

Διαγνωστικές εξετάσεις για τη γυναίκα(2021). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita>

Διατήρηση γονιμότητας μετά από καρκίνο(2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.reamaternity.gr/18963/>

Διαχείριση του υπογόνιμου ζεύγους(2013). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/diaxeirisi%20του%20υπογονιμου%20zeygous.pdf>

Επιδημιολογία. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/gonimotita-ypogonimotita/ypogonimotita/epidimiologia>

Επιτυχία Εξωσωματικής (2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://gennima.com/statistika-stoicheia/>

Η ιστορία του IVF. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://kosmogonia.gr/index.php/el/information/211--ivf-.html>

Καρκίνος Αιδοίου(2017). Διαθέσιμο στον ιστότοπο:
<https://www.esgo.org/media/2019/05/Vulvar-cancer-Greek.pdf>

Καρκίνος του Ενδομητρίου(2012). Διαθέσιμο στον ιστότοπο:
<https://www.esmo.org/content/download/36781/728488/file/ESMO-ACF-Greek-endometrial-cancer-guide-patients.pdf>

Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας(2017). Διαθέσιμο στον ιστότοπο:
<https://www.esgo.org/media/2019/05/Cervical-cancer-Greek.pdf>

Νομικό πλαίσιο-Γονιμότητα. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://gonimotita.gr/nomiko-plaisio/>

Οδηγός επιβίωσης ασθενών με καρκίνο (2017). Διαθέσιμο στον ιστότοπο:
<https://www.esmo.org/content/download/126482/2389312/1/ESMO-Patient-Guide-Survivorship-EL.pdf>

Ποσοστά επιτυχίας εξωσωματικής(2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο:
<https://www.eugonia.com.gr/el/about/pososta-epityxias>

Ποσοστά επιτυχίας(2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.ivfathenscenter.gr/ivf-αθηνών/ποσοστά-επιτυχίας/>

Ποιοι είναι οι πιθανοί κίνδυνοι της εξωσωματικής; (2016). Διαθέσιμο στον ιστότοπο:
<https://www.tanea.gr/2016/02/29/health/poioi-einai-oi-pithanoi-kindynoi-tis-ekswswmatikis/>

Προγραμματισμένη επαφή(2021). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: Προγραμματισμένη επαφή(2021). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/therapeftiki-antimetopisi/programmatismeni-erafi>

Συμβουλευτική επιτροπή Μ.Ι.Υ.Α(2017). *Τί είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση; Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://ivfnna.gr/%CF%84%CE%B9-%CE%B5%CE%AF%CE%BD%CE%B1%CE%B9-%CE%B7-%CE%B5%CE%BE%CF%89%CF%83%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BC%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%AF%CE%B7%CF%83%CE%B7/>*

Τα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/ta-anaparagogika-organa-tis-gynaikas/eksoterika-gennitika-organa>

Τί είναι το ΣΥΩ; (2022). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.eugonia.com.gr/el/import/1260-ti-einai-to-syo>

Το νομικό πλαίσιο στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.hygeia.gr/to-nomiko-plaisio-stin-ypovoithoymeni-anaparagogi/>

Υπουργείο Υγείας.(2011).*Παγκόσμια Ημέρα Γονιμότητας. Διαθέσιμο τον ιστότοπο: <https://www.moh.gov.gr/articles/news/508-pagkosmia-hmera-gonimothtas>*

ΦΕΚ Νο 17 (27-1-2008) Νόμος 3305. *«Εφαρμογή της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής»*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <http://eaiya.gov.gr/law-fek/>

ΦΕΚ Νο 670 (16-4-2008).*Περί καταβολής δαπανών και αποζημίωσης στις περιπτώσεις διάθεσης γαμετών χωρίς αντάλλαγμα και παρένθετης μητρότητας*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <http://eaiya.gov.gr/law-fek>

ΦΕΚ Νο 327 (18-1-2002) Νόμος 3089.*Ιατρική υποβοήθηση στην ανθρώπινη αναπαραγωγή*. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <http://eaiya.gov.gr/law-fek/>