

**Γονιμότητα και ηλικία - Ωοθηκικό απόθεμα - δανεισμός  
ωαρίων -εγκυμοσύνη μετά τα 40 -  
κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού**

**Αγγελική Σαρέλλα**

# Γονιμότητα και ηλικία

Ο αριθμός των γυναικών σε χώρες υψηλού εισοδήματος που έχουν καθυστερήσει την τεκνοποίηση έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, με τη μέση ηλικία απόκτησης πρώτου παιδιού να είναι τα 30 έτη στην Ευρώπη.

Eurostat Being young in Europe today Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.  
Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/6776245/KS-05-14-031-EN-N.pdf/18bee6f0-c181-457d-ba82-d77b314456b9> [Google Scholar] .

# Λόγοι καθυστέρησης τεκνοποίησης

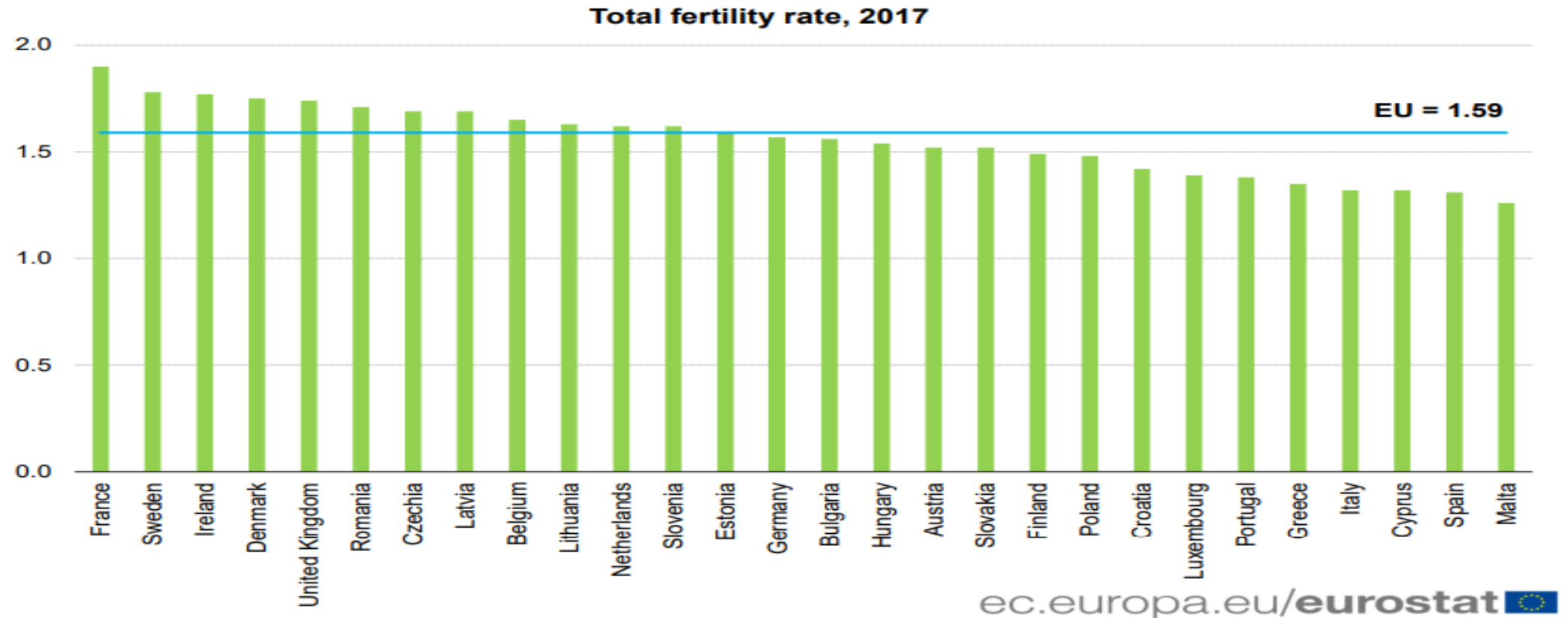
- Κοινωνικές και επαγγελματικές περιστάσεις.
- Η καθυστερημένη τεκνοποίηση είναι πιο συχνή στις γυναίκες με ανώτερη εκπαίδευση.
- Ως συνέπεια της καθυστέρησης της γονεϊκότητας, έχει αυξηθεί ο αριθμός των γυναικών που αντιμετωπίζουν προβλήματα στην εγκυμοσύνη, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές εγκυμοσύνης και τοκετού.

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

Η κύρια επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα είναι η μείωση του «αποθέματος των ωθηκών».

Αριθμός και ποιότητα ωαρίων που παραμένουν στις ωθήκες.

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα



<https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/9648811/3-12032019-ap-en.pdf/412879ef-3993-44f5-8276-38b482c766d8>

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

Η ηλικία της γυναίκας επηρεάζει τα ποσοστά επιτυχίας των θεραπειών υπογονιμότητας, όπως π.χ της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της γυναίκας, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα απόκτησης παιδιού μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης ή άλλες θεραπείες γονιμότητας, με δικά της ωάρια.

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

Οι γυναίκες άνω των 35 ετών έχουν υψηλότερο κίνδυνο να έχουν προβλήματα γονιμότητας.

- Μικρότερος συνολικός αριθμός ωαρίων.
- Περισσότερα ωάρια έχουν μη φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων.
- Αυξημένος κίνδυνος παθολογικών καταστάσεων υγείας.

# First time mothers youngest

First time mothers youngest in Bulgaria and Romania, oldest in Italy, Spain and Luxembourg In 2017, the mean age of mothers at the first childbirth varied between the EU Member States. The lowest mean age for the first childbirth was recorded in Bulgaria (26.1 years), followed by Romania (26.5), Latvia (26.9), Slovakia (27.1), Poland (27.3), Lithuania (27.5) and Estonia (27.7). In contrast, the mother's age for the first childbirth was above 30 in Italy (31.1 years), Spain (30.9), Luxembourg (30.8), Greece (30.4) and Ireland (30.3)



# first children born to teenage mothers

Bulgaria and Romania around 14% of first children born to teenage mothers.

The highest shares of births of a first child to teenage mothers (less than 20 years old) were recorded in Romania (13.9% of total births of first child in 2017) and Bulgaria (13.8%), ahead of Hungary (9.9%), Slovakia (9.5%), Latvia (6.7%) and the United Kingdom (6.1%). On the other hand, the lowest shares were observed in Denmark (1.5%), Italy and Slovenia (both 1.6%), the Netherlands (1.7%), Luxembourg (1.9%) and Sweden (2.0%). In contrast, the highest proportions of births of a first child to women aged 40 and over were registered in Spain (7.4% of total births of first child in 2017) and Italy (7.3%), followed by **Greece (5.6%)**, Luxembourg (4.9%), Ireland (4.8%) and Portugal (4.3%).

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

One out of ten births in Finland was to a mother who already had at least three children. In the EU, 81.5% of births were first or second children, while births of third children accounted for 12.5% of the total, and fourth or subsequent children accounted for 6.0% in 2017. Across the EU Member States, the highest share of mothers giving birth to their fourth or subsequent children was recorded in Finland (10.3%), followed by Ireland (9.0%), the United Kingdom (8.8%), Slovakia (8.1%), and Belgium (8.0%).

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας σχετίζεται με παρατεταμένο χρόνο σύλληψης και η αναβολή της γονεϊκότητας μπορεί να επηρεάσει το επιθυμητό μέγεθος οικογένειας.

Με ένα πρόγραμμα προσομοίωσης υπολογιστή, οι Habbema et al. υπολόγισαν τη συνιστώμενη ηλικία για τη δημιουργία οικογένειας για τις γυναίκες, ανάλογα με τον αριθμό των παιδιών που ήθελαν και σε ποιο βαθμό οι γυναίκες ήταν έτοιμες να υποβληθούν σε θεραπεία γονιμότητας.

Το μοντέλο προβλέπει ότι εάν ένα ζευγάρι ήθελε 90% πιθανότητες να πραγματοποιήσει την ιδανική του οικογένεια χωρίς εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), και επιθυμούν μια οικογένεια με ένα παιδί θα πρέπει να ξεκινήσουν το αργότερο στην ηλικία των 32 ετών της γυναίκας. Όταν είναι επιθυμητή μια οικογένεια με δύο παιδιά, θα πρέπει να ξεκινούν όταν η γυναίκα είναι 27 ετών και όταν τα ζευγάρια θέλουν τρία παιδιά θα πρέπει να ξεκινούν από την ηλικία των 23 ετών .

Habbema JDF, Eijkemans MJC, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod.* 2015;30:2215–21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

Εντός των τελευταίων 20 ετών αύξηση ηλικίας τεκνοποίησης από 27 σε 29.3 παγκοσμίως

Μεταξύ 1987-2005 στον Καναδά αλλά και με παρόμοιο τρόπο παγκοσμίως

Αύξηση των πρωτοτόκων > 30ετών από 11% σε 26%

Αύξηση των πρωτοτόκων > 35ετών από 4% σε 11%

Ανάλογη Μείωση των πρωτοτόκων <25 ετών

Η πιο γόνιμη περίοδος είναι η δεκαετία των 20, από τα 32 ξεκινάει η μείωση της γονιμότητας ενώ μετά τα 37 η μείωση του αριθμού των ωαρίων και της ποιότητας του γενετικού υλικού είναι ακόμα μεγαλύτερη.

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

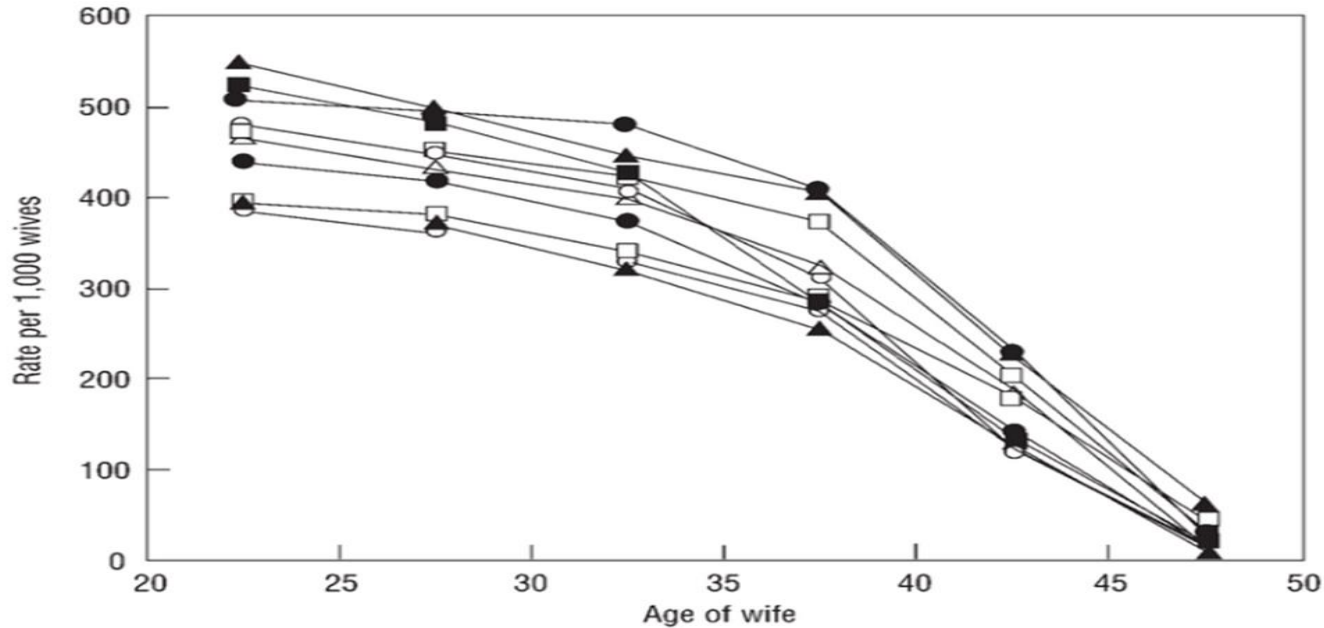
Περίπου 7-8/10 ζευγάρια <40  
θα πετύχουν εγκυμοσύνη μέσα σε ένα έτος

- 7/10 30 ετών
- 6/10 35 ετών
- 4/10 40 ετών

Ανά κύκλο η πιθανότητα σύλληψης είναι

- 25 ετών 25%
- 30 ετών 20%
- 35 ετών <15%
- 40 ετών <5%

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα



**Fig. 1.** Marital fertility rates by 5-year age groups. The ten populations (in descending order at age 20–24 years) are Hutterites, marriages in 1921–1930 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born in 1600–1649 (■); Canada, marriages in 1700–1730 (●); Normandy marriages in 1760–90 (○); Hutterites, marriages before 1921 (□); Tunis, marriages of Europeans 1840–1859 (△); Normandy, marriages in 1674–1742 (●); Norway, marriages in 1874–1876 (□); Iran, village marriages in 1940–1950 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (○). From Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and fertility. *Science* 1986;233:1389–94. Reprinted with permission from AAAS. ↩

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

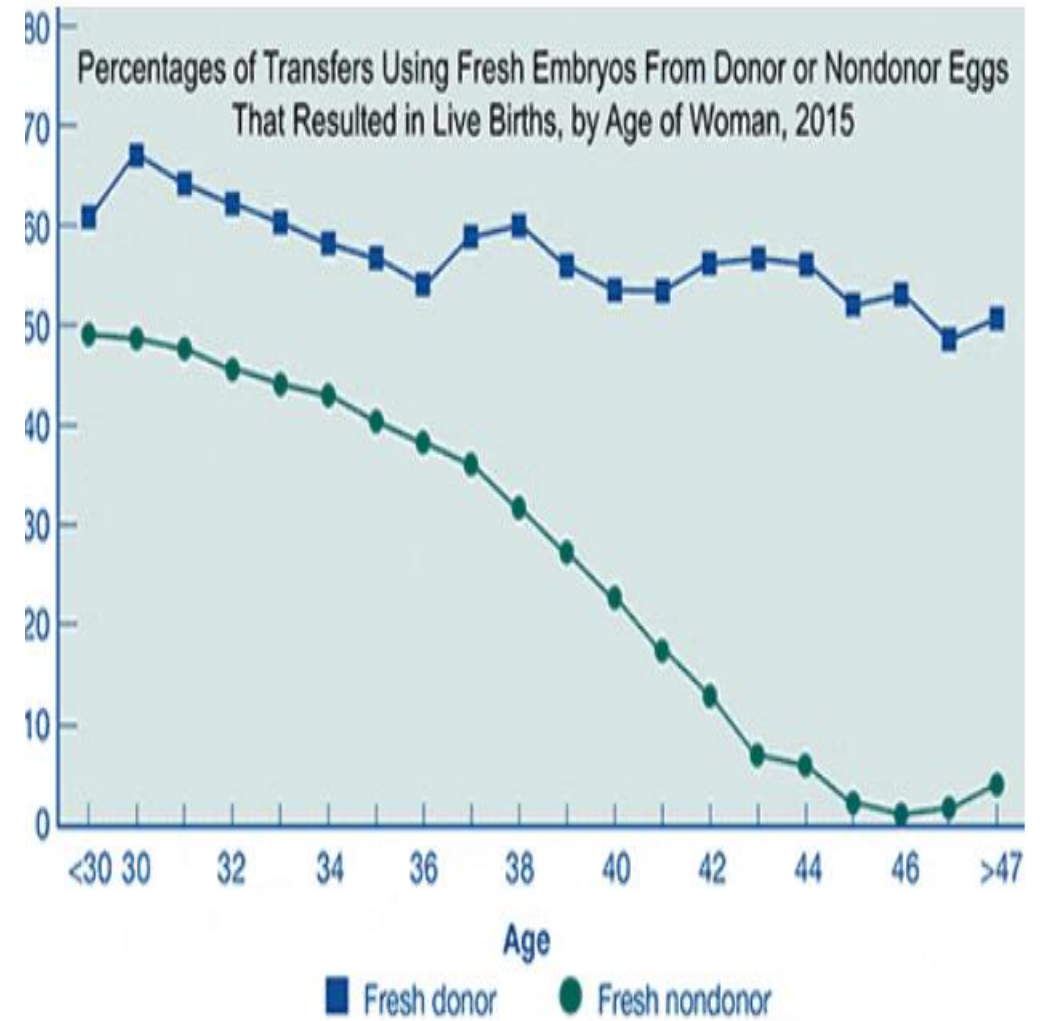
Το διάγραμμα δείχνει τα μειωμένα ποσοστά επιτυχίας με την αύξηση της ηλικίας ξεκινώντας από την ηλικία περίπου των 30 ετών

Η υπογονιμότητα αυξάνεται με την ηλικία, οπότε η καμπύλη γίνεται πιο απότομη (η ποσότητα και η ποιότητα των ωαρίων πέφτουν πιο γρήγορα) από την ηλικία περίπου των 37 ετών. Ωάρια γυναίκας άνω των 44 ετών με εξωσωματική γονιμοποίηση- η πιθανότητα απόκτησης παιδιού είναι περίπου 1% ανά προσπάθεια.

Υπάρχει μικρή ή καθόλου πτώση στα ποσοστά εγκυμοσύνης ανάλογα με την ηλικία της λήπτριας που χρησιμοποιεί ωάρια δότη.

Κατώτατη γραμμή - η ηλικία του ωαρίου έχει σημασία, αλλά η ηλικία της μήτρας όχι.

Αυτά τα στατιστικά στοιχεία ηλικίας και γονιμότητας αφορούν την εξωσωματική γονιμοποίηση, αλλά η πτώση της γονιμότητας με τη γήρανση στον γενικό πληθυσμό είναι πολύ παρόμοια.



Η πράσινη γραμμή δείχνει τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης ανά ηλικία χρησιμοποιώντας τα ωάρια της υπογόνιμης γυναίκας  
Η μπλε γραμμή δείχνει δεδομένα εξωσωματικής γονιμοποίησης χρησιμοποιώντας ωάρια δότη

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα και RPL

Η συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης γυναικείας ηλικίας και RPL έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες.

Οι Cauchi et al βασιζόμενοι σε μια μελέτη cohort (n=119+165) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλικία των γυναικών κάτω των 30 ετών συσχετίστηκε σημαντικά με το ποσοστό επιτυχίας στην επόμενη εγκυμοσύνη σε γυναίκες με RPL και ότι η ηλικία των γυναικών άνω των 30 ετών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την απώλεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με RPL.

Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation.



# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα -ποσοστά αποβολών

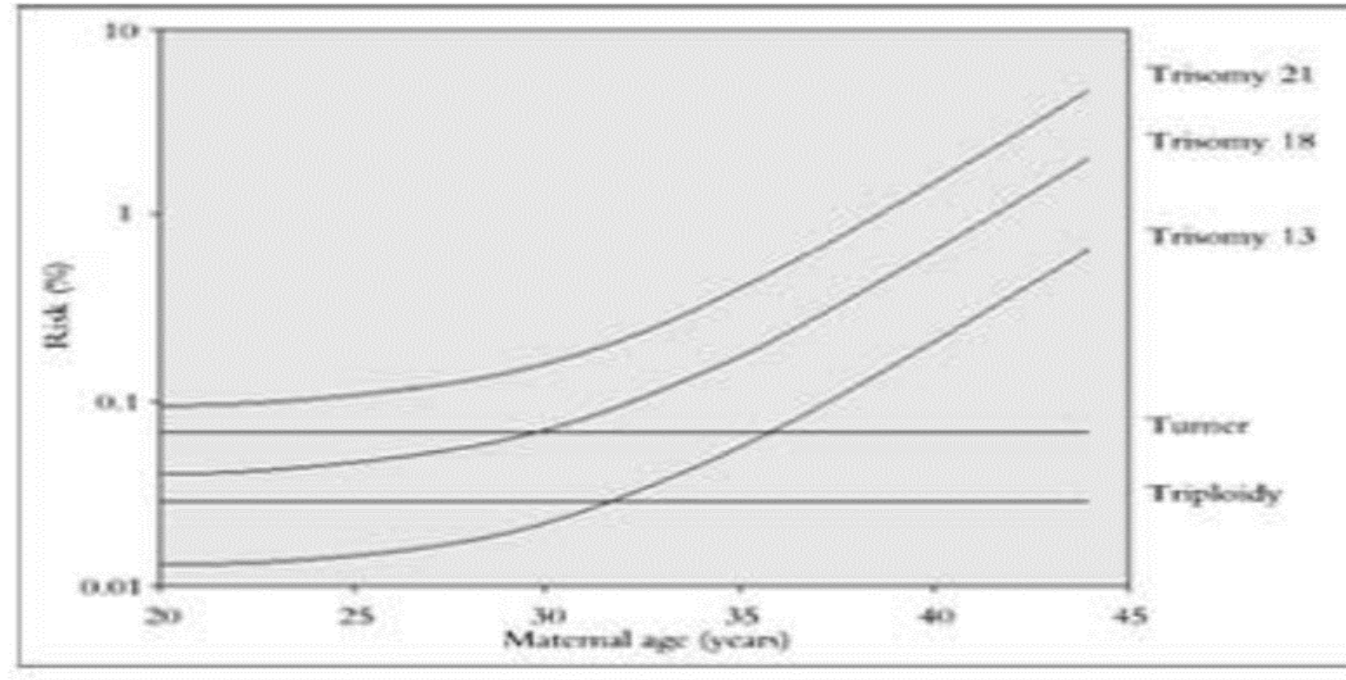
Στατιστικά το ποσοστό αποβολών μεγαλώνει με την ηλικία, με επακόλουθο την ελάττωση του συνολικού δυναμικού γονιμότητας των μεγαλύτερων γυναικών. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς πληθυσμούς απέδειξαν ότι το ποσοστό των αυτόματων αποβολών σε γυναίκες μεταξύ 35-45 ετών ανεβαίνει στο ποσοστό του 20-35%. Αυτό το ποσοστό είναι ίσως μικρότερο από το αληθινό, διότι, πολλές φορές οι πρόωρες αποβολές δεν αναγνωρίζονται.

(Yeko, et al., 1991)

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα



# Ηλικία μητέρας και σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες



Ηλικία μητέρας και σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες  
(<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=369>).

# Ηλικία μητέρας και σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες

**Table. Risk of Down's Syndrome and Chromosomal Abnormalities at Live Birth, According to Maternal Age. \***

| Maternal Age at Delivery (yr) | Risk of Down's Syndrome | Risk of Any Chromosomal Abnormality |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 20                            | 1/1667                  | 1/526                               |
| 25                            | 1/1200                  | 1/476                               |
| 30                            | 1/952                   | 1/385                               |
| 35                            | 1/378                   | 1/192                               |
| 40                            | 1/106                   | 1/66                                |
| 45                            | 1/30                    | 1/21                                |

Ηλικία μητέρας και σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες  
(<https://www.birthinjuryjustice.org/what-can-go-wrong-with-the-birthprocess/negligent-high-risk-birth-management/advanced-maternal-age/> )

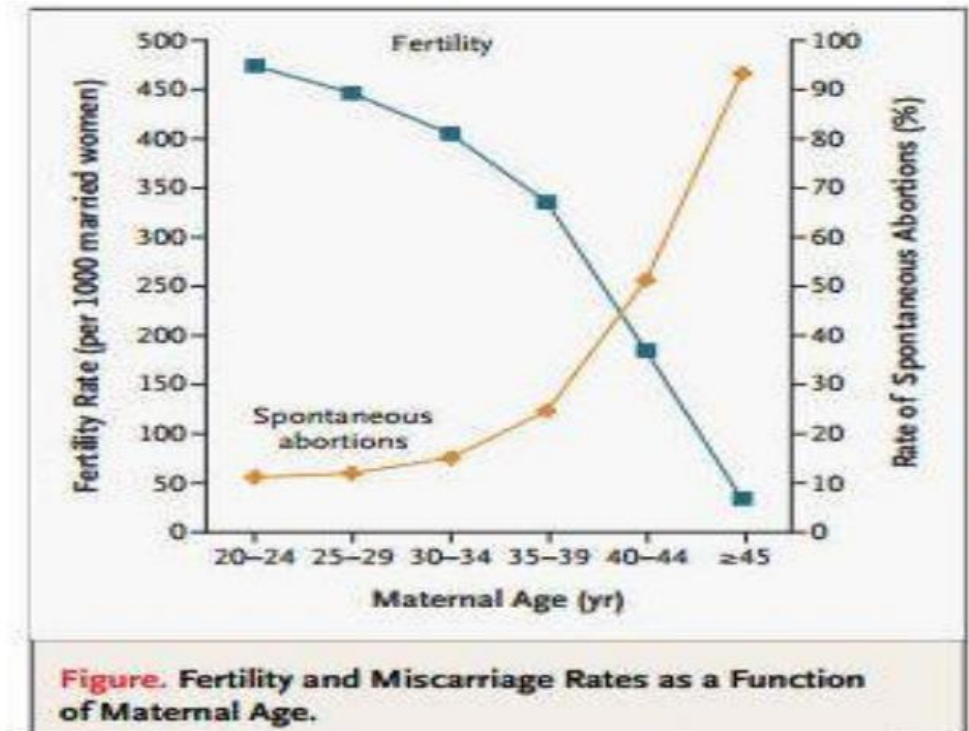
# Εκτιμώμενος κίνδυνος για τρισωμία σε σχέση με την μητρική ηλικία και την ηλικία της κύησης

| Ηλικία μητέρας | Τρισωμία 21 |         |         | Τρισωμία 18 |         |         | Τρισωμία 13 |         |         |
|----------------|-------------|---------|---------|-------------|---------|---------|-------------|---------|---------|
|                | 12 εβδ.     | 20 εβδ. | 40 εβδ. | 12 εβδ.     | 20 εβδ. | 40 εβδ. | 12 εβδ.     | 20 εβδ. | 40 εβδ. |
| 20             | 1/898       | 1/1175  | 1/1527  | 1/2484      | 1/4897  | 1/18013 | 1/7826      | 1/14656 | 1/42423 |
| 25             | 1/795       | 1/1040  | 1/1352  | 1/2200      | 1/4336  | 1/15951 | 1/6930      | 1/12978 | 1/37567 |
| 30             | 1/526       | 1/688   | 895     | 1/1456      | 1/2869  | 1/10554 | 1/4585      | 1/8587  | 1/24856 |
| 35             | 1/210       | 1/274   | 356     | 1/580       | 1/1142  | 1/4202  | 1/1826      | 1/3419  | 1/9896  |
| 40             | 1/57        | 1/74    | 97      | 1/157       | 1/310   | 1/1139  | 1/495       | 1/927   | 1/2683  |

Εκτιμώμενος κίνδυνος για τρισωμία 21, 18 και 13 σε σχέση με την μητρική ηλικία και την ηλικία της κύησης (<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=369>).

# Γονιμότητα και ποσοστά αποβολών σε συνάρτηση με την ηλικία της μητέρας

Η μεγάλη ηλικία συσχετίζεται με περισσότερες αποβολές πρώτου τριμήνου, μεγαλύτερη πιθανότητα χρωμοσωμιακών ανωμαλιών του εμβρύου, καθώς και με πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές για την έγκυο.



Γονιμότητα και ποσοστά αποβολών σε συνάρτηση με την ηλικία της μητέρας ( Linda J. Hefner, 2004 ).

# Επίδραση της ηλικίας στη γυναικεία γονιμότητα

- Εμμηναρχή: 300-500.000 ωάρια, στρατολόγηση 20-25 ανά κύκλο
- Κατά την διάρκεια των κύκλων θα ωριμάσουν μόνο 400-500 ωάρια ενώ τα υπόλοιπα θα υποστούν απόπτωση
- Η μείωση της γονιμότητας και οι ανωμαλίες κύκλου συνήθως ξεκινάνε 7-10 έτη πριν την εμμηνόπαυση, όπου ο αριθμός των ωαρίων είναι περίπου 10.000
- Αύξηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών όταν έχουν απομείνει περίπου 10.000 ωάρια

# Ωοθηκικό απόθεμα

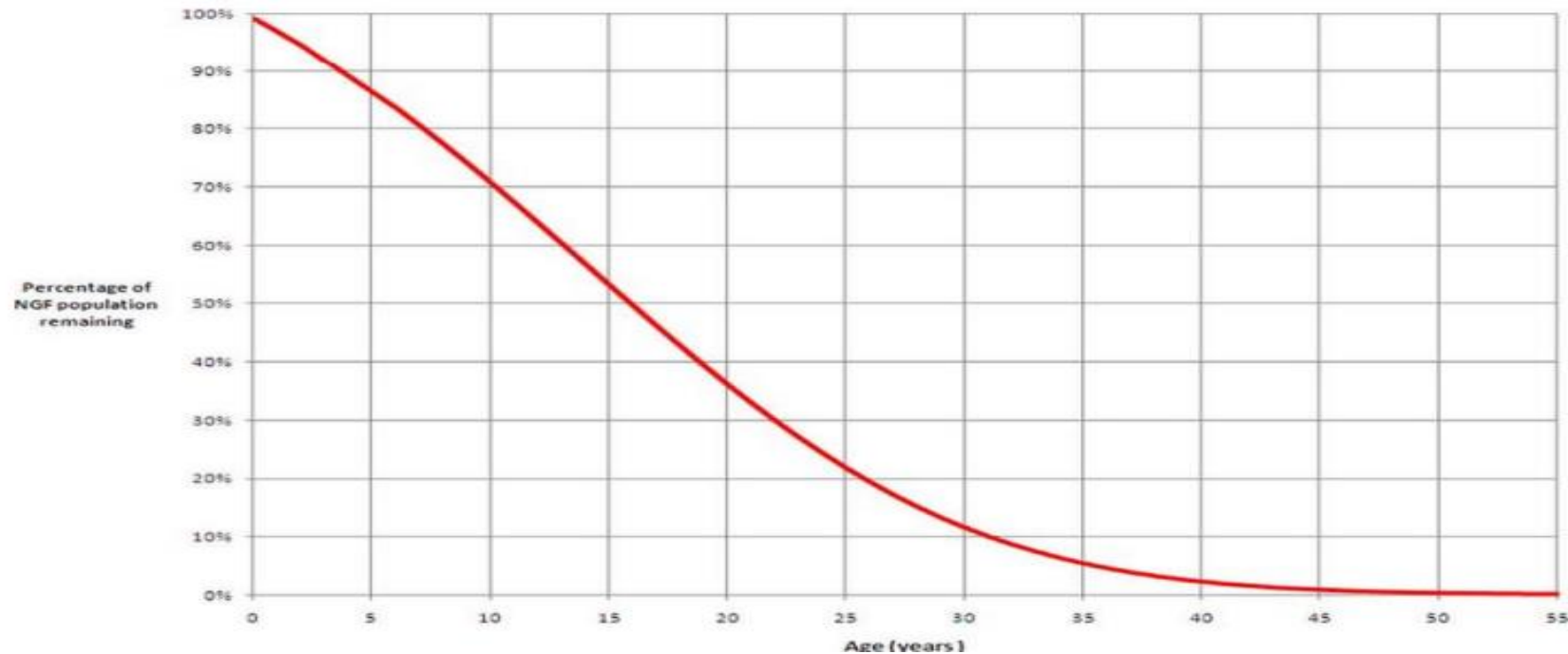
Ωοθηκικές εφεδρείες ή ωοθηκικό απόθεμα

Αναπαραγωγικό δυναμικό μιας γυναίκας-τον αριθμό και την ποιότητα των ωαρίων της.

Κλινικά ο όρος ωοθηκικές εφεδρείες χρησιμοποιείται συμπεριλαμβάνοντας το σύνολο των αποθεμάτων ωοθυλακίων, δηλαδή και εκείνα τα οποία μπορούν να διεγερθούν για την παραγωγή ωαρίων σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που εκφράζεται με τη δυναμική των ωοθηκών να στρατολογούν ωοθυλάκια όταν διεγερθούν με φάρμακα. Με την αύξηση της ηλικίας έχουμε μικρότερη ανταπόκριση των ωοθηκών στις εξωγενείς φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες αλλά και εκείνων που είναι σε επαρκή αριθμό για να επιτρέψουν φυσιολογική ωορρηξία.



# Ποσοστό του αποθεματικού των ωοθηκών που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας



Η καμπύλη περιγράφει το ποσοστό του αποθεματικού των ωοθηκών παραμένει σε ηλικίες από τη γέννηση έως 55 ετών, με βάση το μοντέλο ADC (Wallace, W, 2010).

# Στόχος εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών

Στόχος της εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών –Υπολογισμός αριθμού ωοθυλακίων, και επομένως των ωαρίων, που απομένουν σε μια δεδομένη χρονική στιγμή στις ωοθήκες μιας γυναίκας.

Η ακριβής εκτίμηση των ωοθηκικών εφεδρειών είναι χρήσιμη σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης.

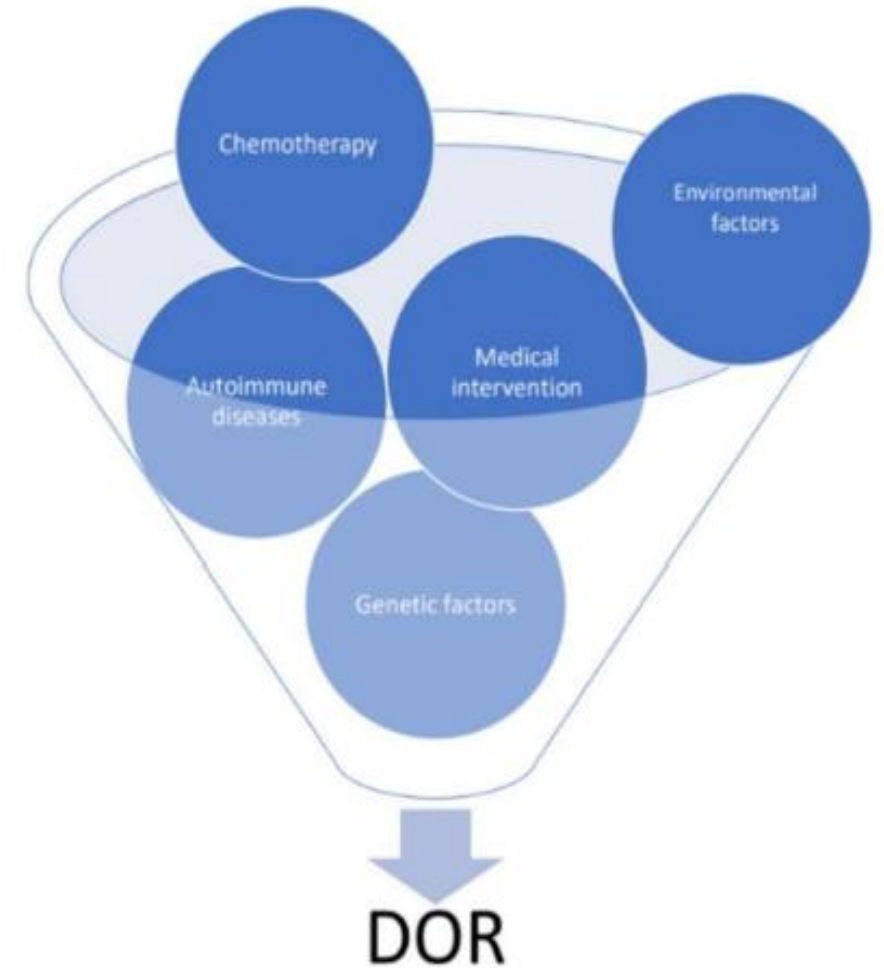
Πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών με φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες.

(Broekemans FJ, 2006)

# Αιτίες Μείωσης των Ωοθηκικών Εφεδρειών

## Παράγοντες που επηρεάζουν το απόθεμα των ωοθηκών

- Ηλικία
- Γενετικοί παράγοντες
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- Χημειοθεραπεία
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες



Αίτια μείωσης ωοθηκικού αποθέματος

# Έλεγχος των Ωοθηκικών Εφεδρειών

Ο έλεγχος των ωοθηκικών αποθεμάτων δίνει πληροφορίες  
για

Το χρονοδιάγραμμα της εμμηνόπαυσης

Την διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής

Την υποβολή τους στις καταλληλότερες και εξατομικευμένες  
θεραπίες

Την διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών

# Ωοθηκικό απόθεμα

Γυναίκες με χαμηλό ωοθηκικό απόθεμα μπορούν να προχωρήσουν σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για 1-2 κύκλους.

Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία σε περιπτώσεις χαμηλού ωοθηκικού αποθέματος παραμένει η δωρεά ωαρίων



Δυνατότητα σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας χωρίς παθολογικό ενδομήτριο να πετύχουν τελειόμηνη κύηση

# Δείκτες ωοθηκικών αποθεμάτων

Οι δείκτες των ωοθηκικών αποθεμάτων χρησιμεύουν ως καλό δείγμα της ποσότητας των εναπομεινάντων ωαρίων, αλλά κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την ποιότητα τους.

## Βασικοί βιοδείκτες

- Η μέτρηση των επιπέδων κάποιων ορμονών
- Η υπερηχογραφική ανάλυση των χαρακτηριστικών των ωοθηκών.

# Ωοθηκικό απόθεμα

- Καθώς η επίπτωση της μειωμένης ωοθηκικής εφεδρείας αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, η χρήση ωαρίων δότη για την επίτευξη εγκυμοσύνης αυξάνεται επίσης καθώς οι γυναίκες γερνούν.
- Σε μια μελέτη των γεννήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες που προκλήθηκαν από ART κατά τη διάρκεια του 2012 έως το 2014, το 36 % των γεννήσεων ζωντανών σε γυναίκες ηλικίας 45 έως 49 ετών προήλθαν από ωοκύτταρα δότες, το οποίο αυξήθηκε στο 74 % για γυναίκες 50 ετών.

# Δωρεά ωαρίων

- Πειραματικά σχήματα από το 1890 με μεταφορά εμβρύων κουνελιού από μήτρα δότριας σε λήπτρια και επιτυχή τοκετό
- 1970 δωρεά εμβρύων σε βοοειδή για την βελτίωση αριθμών αναπαραγωγής
- Η πρώτη γέννηση υγιούς άρρενος νεογνού το 1984
- Αύξηση ζήτησης x 4 στις ΗΠΑ από το 1996 μέχρι το 2008
- Αποτέλεσμα αύξησης του αριθμού άτεκνων γυναικών >40



# Ενδείξεις

- Πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες διέγερσης ωοθηκών με IVF, λόγω χαμηλής ποιότητας ωαρίων
- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (1%), ιδιοπαθής, αυτοάνοσα, γονιδιακά νοσήματα
- Γοναδοτοξικές θεραπείες χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ωοθηκεκτομή
- Πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες διέγερσης ωοθηκών με IVF, λόγω χαμηλού ωοθηκικού αποθέματος ή μεγάλης ηλικίας ασθενών.

# Η δωρεά ωαρίων εφαρμόζεται

- **A) Γυναίκες που δεν παράγουν πια αρκετά ωάρια για γονιμοποίηση λόγω**

- πρόωρης εμμηνόπαυσης
- στειρότητας λόγω θεραπείας καρκίνου
- δυσλειτουργικές ωοθήκες (γυναίκες μεγάλης ηλικίας)
- ανύπαρκτες ωοθήκες ή υποπλαστικές (turner`s syndrome)

- **B) Γυναίκες των οποίων οι ωοθήκες παράγουν ικανό αριθμό ωαρίων αλλά:**

- μεταφέρουν κληρονομούμενη γονιδιακή ανωμαλία π.χ μυϊκή δυστροφία Duchenne, αιμορροφιλία
- έχουν μειωμένη ανταπόκριση σε φάρμακα διέγερσης ωοθηκών
- έχουν υποστεί πολλές θεραπείες εξωσωματικής χωρίς να επιτευχθεί εγκυμοσύνη
- έχουν ιστορικό πολλαπλών αποβολών

# Δείκτες ωοθηκικών αποθεμάτων

## Μέτρηση των Ωοθυλακίων του Άντρου (AFC)



Μέτρηση μέσω υπερήχων για τον αριθμό των ωοθυλακίων με κοιλότητα (άντρο) και απαιτείται διακολλικό υπερηχογράφημα. Μετράμε τα ανθρακικά ωοθυλάκια, αυτά που είναι  $>2\text{mm}$  σε διάμετρο.

Οι φυσιολογικές τιμές των ωοθυλακίων με άντρο είναι ως εξής:

AFC  $> 15$ , φυσιολογικά αποθέματα ωαρίων

AFC 5 – 15, μειωμένα ή ελαφρώς μειωμένα αποθέματα ωαρίων

AFC  $< 5$ , λίγα αποθέματα ωαρίων

# Δείκτες ωοθηκικών αποθεμάτων

Ορμονικοί βιοδείκτες στον ορό της γυναίκας που μας δείχνουν άμεσα ή έμμεσα τη λειτουργία των σωματικών κυττάρων του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου.

- άμεσες η E2 Οιστραδιόλη και η Ανασταλίνη Β
- έμμεσες η Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)
- η αντιμουλλεριανή ορμόνη (AMH)



Η AMH ορού ουσιαστικά ανιχνεύει τα ανθρακικά ωοθυλάκια που είναι λειτουργικά τη στιγμή της μέτρησης και ικανά να φτάσουν στην ωορρηξία μέσα σε καθορισμένο χρονικό διάστημα. Προσδιοριστικός παράγοντας δόσης στην διέγερση των ωοθηκών και είναι δυνατόν να προβλέψει την απόκριση διέγερσης, αλλά και τον κίνδυνο κακής απόκρισης ή συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

# Οιστραδιόλη

Η μέτρηση της οιστραδιόλης στις γυναίκες

Αντανακλά τη δραστηριότητα των ωοθηκών

Αντανακλά την ανάπτυξη του ωοθυλακίου κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπογονιμότητα. (Biglia, N., 2010)

Προσδιορίζονται τα ωοθηκικά αποθέματα της γυναίκας σε συνδυασμό με τη μέτρηση της FSH την 2η με 3η ημέρα του κύκλου.

# Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)

- ❑ Η FSH (Follicle stimulation hormone) διεγείρει την ωοθήκη και προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων.
- ❑ Αυξημένα επίπεδα FSH (>12-14 mIU/ml) υποδηλώνουν «μειωμένες ωοθηκικές εφεδρείες» και αυξημένη βιολογική ηλικία ωοθηκών.
- ❑ Υψηλότερα (>20 mIU/ml) υποδηλώνουν σχεδόν πλήρη ανεπάρκεια των ωοθηκών.
- ❑ Η μέτρηση της FSH για τον προσδιορισμό των ωοθηκικών αποθεμάτων γίνεται την 2-3 η ημέρα του έμμηνου κύκλου και θα πρέπει πάντα να μετράται σε συνδυασμό με την οιστραδιόλη, η οποία πρέπει να είναι <50μg/dl.

# Αντιμουλλεριανή ορμόνη (AMH)

- ❑ Η AMH αντανακλά σε μεγάλο βαθμό το συνολικό αριθμό των ωοθυλακίων που απομένουν στις ωοθήκες
- ισχυρός δείκτης των ωοθηκικών εφεδρειών
- προγνωστικός παράγοντας της απόκρισης των ωοθηκών σε επικείμενη προσπάθεια εξωσωματικής.
- Σε περιπτώσεις μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων, όπως σε γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες, τα επίπεδα της AMH είναι υπερβολικά αυξημένα (Castelo-Branco, 2005)

# Αντιμουλλεριανή ορμόνη (ΑΜΗ)

Τα επίπεδα της ΑΜΗ μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας της γυναίκας και τη μείωση των ωοθηκικών αποθεμάτων, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται και ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων που είναι ορατά στον υπέρηχο.

| Τιμή ΑΜΗ          |   | Ερμηνεία  |
|-------------------|---|---|
| ➤ 3.0 ng/ml       | ➔ | Υψηλά επίπεδα (συνήθως σε πολυκυστικού τύπου ωοθήκες) |
| ➤ 1.0 ng/ml       | ➔ | Φυσιολογικά   |
| ➤ 0.7 – 0.9 ng/ml | ➔ | Κατώτερα φυσιολογικά                                  |
| ➤ 0.3 – 0.6 ng/ml | ➔ | Χαμηλά επίπεδα  |
| ➤ < 0.3 ng/ml     | ➔ | Πολύ χαμηλά επίπεδα                                   |

(Castelo-Branco, 2005)



# Σύγκριση Μεθόδων

| Αριθμός Ωοθυλακίων Άντρου (AFC)   | Προσδιορισμός Αντιμωλλεριανής Ορμόνης (AMH)   |
|---|---|
| Πλεονεκτήματα   | Πλεονεκτήματα   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Καλός προγνωστικός δείκτης αριθμού αποθέματος ωοκυττάρων και απόκρισης της διέγερσης.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Καλός προγνωστικός δείκτης αριθμού αποθέματος ωοκυττάρων και απόκρισης της διέγερσης.</li> </ul>                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Βοηθητικός στην λήψη απόφασης καταλληλότερης θεραπείας.</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Βοηθητικός στην λήψη απόφασης καταλληλότερης θεραπείας.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εύκολος στην εκτέλεση και μη επεμβατικός.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μπορεί να προσδιοριστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Άμεσα αποτελέσματα.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χαμηλή έως μηδενική μεταβλητότητα εντός του κύκλου.</li> </ul>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μικρές μεταβολές μεταξύ χειριστών και κέντρων.</li> </ul>  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χαμηλό κόστος.</li> </ul>  |
| Μειονεκτήματα:  | Μειονεκτήματα:  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εκτέλεση στην αρχή του κύκλου γιατί παρουσιάζει μεταβολές εντός αυτού.</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Απαιτεί συνήθως αρκετές ώρες για το αποτέλεσμα, αν και η αυτοματοποίηση της μεθόδου έχει μειώσει αρκετά αυτό το πρόβλημα.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαφορές μεταξύ κέντρων και χειριστών.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Απαιτεί προσοχή στη διαχείριση και αποθήκευση των δειγμάτων.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ακατάλληλο για ανήλικες και ορισμένες έφηβες.</li> </ul>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Απαιτεί κόστος τεχνικού και διαθεσιμότητα υπερηχογράφου.</li> </ul>                              |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μέσω επιρροής περιβαλλοντικών παραγόντων.</li> </ul>            |   |

# Δωρεά ωαρίων

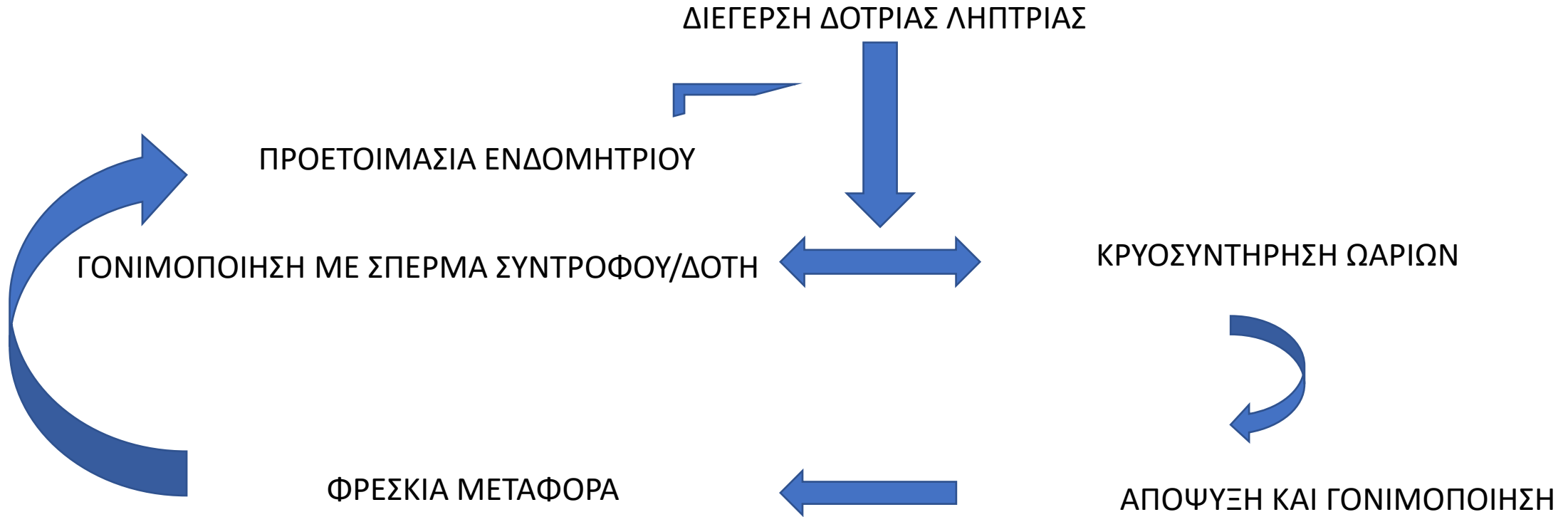
Η εξωσωματική γονιμοποίηση με δωρεά ωαρίων είναι όλο και συχνότερα χρησιμοποιούμενη τεχνική της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς όλο και περισσότερες γυναίκες καθυστερούν την αναπαραγωγή με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή και ποιότητα των ωαρίων.

Σύμφωνα με την καταγραφή του Ευρωπαϊκού Εθνικού Μητρώου Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART-Assisted reproductive technology), τα πρόσφατα στοιχεία από 16 χώρες αναφέρουν ότι το 10% όλων των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης γίνονται με δωρεά ωαρίων (Kupka et al., 2016)

# Δωρεά ωαρίων

Τα ωάρια για δωρεά μπορεί να προέρχονται από γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και μπορεί είτε αλτρουιστικά είτε με αντάλλαγμα (με έκπτωση στο κόστος της δικής τους προσπάθειας), να δωρίσουν τα ωάρια τους για να βοηθήσουν ζευγάρια που αντιμετωπίζουν πρόβλημα να αποκτήσουν παιδί. Ωστόσο, αυτός ο τρόπος δωρεάς δεν είναι πολύ συχνός, καθώς η κατάψυξη των εμβρύων επιτρέπει σε μια γυναίκα να χρησιμοποιήσει όλα της τα ωάρια.

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ



# Το νομικό πλαίσιο

Άρθρο 1455 ΑΚ.

« Η ιατρική υποβοήθηση στην ανθρώπινη αναπαραγωγή (τεχνητή γονιμοποίηση) επιτρέπεται μόνο για να αντιμετωπίζεται η αδυναμία απόκτησης τέκνων με φυσικό τρόπο ή για να αποφεύγεται η μετάδοση στο τέκνο σοβαρής ασθένειας ή για να διατηρείται η γονιμότητα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ιατρικής αναγκαιότητας. Η υποβοήθηση αυτή επιτρέπεται μέχρι την ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου. Η ανθρώπινη αναπαραγωγή με τη μέθοδο της κλωνοποίησης απαγορεύεται. Επιλογή του φύλου του τέκνου δεν είναι επιτρεπτή, εκτός αν πρόκειται να αποφευχθεί σοβαρή κληρονομική νόσος που συνδέεται με το φύλο. Δωρεά γεννητικού υλικού μεταξύ συγγενών είναι επιτρεπτή μόνο μεταξύ συγγενών σε πλάγια γραμμή.»

# Το νομικό πλαίσιο

Άρθρο 1460 ΑΚ.

« Η ταυτότητα των τρίτων προσώπων που έχουν προσφέρει τους γαμέτες ή τα γονιμοποιημένα ωάρια δύναται, κατ' επιλογή των προσώπων αυτών, να είναι ανώνυμη ή να είναι επώνυμη, ή να γνωστοποιείται στο τέκνο μετά από την ενηλικίωσή του, αν το τελευταίο το αιτηθεί. Αν το τρίτο πρόσωπο επιλέξει η ταυτότητά του να είναι ανώνυμη, οι ιατρικές πληροφορίες που το αφορούν τηρούνται σε απόρρητο αρχείο χωρίς ένδειξη της ταυτότητάς του. Πρόσβαση στο αρχείο αυτό επιτρέπεται μόνο στο τέκνο και για λόγους σχετικούς με την υγεία του. Δεν είναι δυνατή η ίδρυση πατρότητας ή μητρότητας με τον τρίτο δότη ή την τρίτη δότρια, ούτε η γένεση στο πρόσωπό τους των σχετικών υποχρεώσεων. Η επιλογή ανώνυμου ή επώνυμου τρίτου δότη ή τρίτης δότριας γίνεται από το υποβοηθούμενο πρόσωπο και σε περίπτωση γάμου, συμφώνου συμβίωσης ή ελεύθερης ένωσης από αμφότερους τους συζύγους ή συντρόφους. Η ταυτότητα του τέκνου, καθώς και των γονέων του δε γνωστοποιείται στους τρίτους δότες ή στις τρίτες δότριες γαμετών ή γονιμοποιημένων ωαρίων.»

# Το νομικό πλαίσιο

- Ο Ν.4958/2022 «Μεταρρυθμίσεις στην ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και άλλες επείγουσες ρυθμίσεις», εισάγει αλλαγές στην εφαρμογή των μεθόδων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, για τα υποβοηθούμενα πρόσωπα, τις Μονάδες Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και τις Τράπεζες Κρυοσυντήρησης.
- Στην Ελλάδα η νομοθεσία (Ν. 3089/2002 και Ν. 3305/2005) δεν επέτρεπε την εφαρμογή της μεθόδου σε γυναίκες άνω των 50 ετών.
- **Αύξηση του ηλικιακού ορίου των γυναικών που δύνανται να προσφύγουν σε ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή από το πενήτηκοστό (50ό) στο πενήτηκοστό τέταρτο έτος (54ο) της ηλικίας τους.**
- Το νομικό πλαίσιο που ισχύει στη χώρα μας για τη δωρεά γενετικού υλικού είναι από τα πιο φιλελεύθερα στον κόσμο. Τον Ιούλιο του 2022 ο παλαιότερος νόμος 3305/2005 τροποποιήθηκε σε πολλές διατάξεις με τον νέο νόμο 4089/2022.

# Το νομικό πλαίσιο

- (Ν. 3089/2002 και Ν. 3305/2005) επέτρεπε μόνον την ανώνυμη δωρεά χωρίς αντάλλαγμα, παρά μόνον την καταβολή δαπανών της δότριας
- **Με την πρόσφατη νομοθετική ρύθμιση (Ν. 7324/2017)**, οι Μονάδες της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.) είναι υποχρεωμένες να καταχωρούν τα στοιχεία ταυτότητας της κάθε δότριας πριν από την πρώτη δωρεά με κωδικοποιημένη μορφή στο αρχείο δοτών της Εθνικής Αρχής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Ε.Α.Ι.Υ.Α., ούτως ώστε να υπάρχει έλεγχος στις φορές που μια γυναίκα δωρίζει τα ωάριά της.



# Ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου

- ❑ Οι μέθοδοι Ι.Υ.Α. εφαρμόζονται σε ενήλικα πρόσωπα μέχρι την ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου.
- ❑ Σε περίπτωση που το υποβοηθούμενο πρόσωπο είναι γυναίκα, ως ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής νοείται το πενήντα τέταρτο έτος (54 έτη και 0 ημέρες).
- ❑ Σε γυναίκες ηλικίας πενήντα ετών και μίας ημέρας (50 έτη και 1 ημέρα) μέχρι πενήντα τεσσάρων ετών (54 έτη και 0 ημέρες) δύναται να εφαρμοσθεί μέθοδος ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μόνο μετά από σχετική άδεια της Αρχής.
- ❑ Η εφαρμογή τους σε ανήλικα πρόσωπα επιτρέπεται κατ' εξαίρεση λόγω σοβαρού νοσήματος που επισύρει κίνδυνο στειρότητας, για να εξασφαλιστεί η δυνατότητα τεκνοποίησης.

# Αξιολόγηση και καταγραφή των δοτριών γίνεται από τις Μ.Ι.Υ.Α.

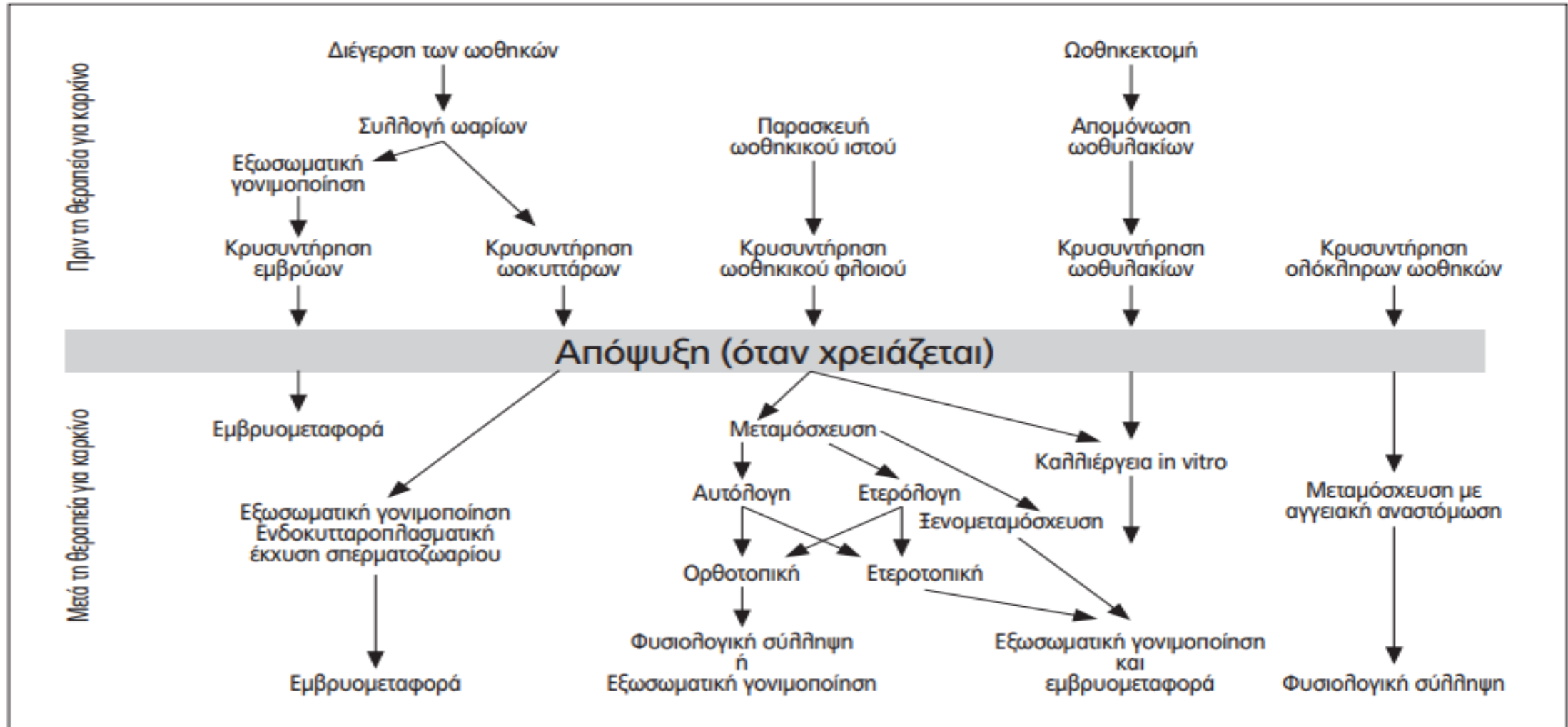
Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών διαταραχών.

Παράλληλα, στο μητρώο δοτών καταγράφονται τα χαρακτηριστικά όπως ύψος, χρώμα δέρματος, ματιών, μορφωτικό επίπεδο, ιατρικό ιστορικό, εθνικότητα, οικογενειακή κατάσταση και επάγγελμα των δοτριών.

## Έλεγχος και Εξετάσεις που απαιτούνται

- Ομάδα αίματος και Rhesus
- Ανοσολογικός έλεγχος: HBsAg, HCV, HIV, VDRL
- Χλαμύδια
- Έλεγχος για στίγμα (φορέας) μεσογειακής ή δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
- Έλεγχος για κυστική ίνωση
- Καρυότυπος
- Έλεγχος για μυϊκή δυστροφία Duchenne
- Έλεγχος για φορείς εύθραυστου X χρωμοσώματος
- Πρέπει να αναφερθεί ότι ένα πλήρες ιστορικό, η γυναικολογική εξέταση και ο υπερηχογραφικός έλεγχος λαμβάνεται ούτως ή άλλως, ώστε να διασφαλίζει και να επιβεβαιώνει την καλή σωματική και ψυχική υγεία της δότριας.
- Καταγωγή από άλλη χώρα έλεγχος για Μονογονιδιακά νοσήματα με μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό. Γνωστά Γενετικά νοσήματα οικογένειας δότριας.

# Στρατηγικές για τη διατήρηση της γονιμότητας



# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

- Μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας στην οποία το εξωτερικό στρώμα μιας ωοθήκης, το οποίο περιέχει μεγάλο αριθμό νεαρών ωαρίων, αφαιρείται και καταψύχεται για μελλοντική χρήση.
- Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού αντιπροσωπεύει μια έγκυρη στρατηγική για τη διατήρηση της λειτουργίας των ωοθηκών σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας.
- Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού μέχρι 5 έτη και ανανέωση ανά 5 έτη χωρίς ανώτατο όριο

# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

- Μελέτες για την κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού χρονολογούνται από τη δεκαετία του 1950. Οι αρχικές μελέτες ήταν απογοητευτικές, μέχρι την ανακάλυψη αποτελεσματικών σύγχρονων προστατευτικών μέσων και τη διαθεσιμότητα των αυτόματων μηχανημάτων ψύξης.
- Οι Parkes AS & Smith AU (1953) ήταν οι πρώτοι που πραγματοποίησαν επιτυχή κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού. Η γλυκερόλη ήταν το μόνο προστατευτικό μέσο για ψύξη τη δεκαετία του 1960, αλλά βρέθηκε αναποτελεσματική για την κρυοσυντήρηση των ανθρώπινων ωοκυττάρων και του ωοθηκικού ιστού.
- Το 1985 γεννήθηκε το πρώτο παιδί μετά από κρυοσυντήρηση εμβρύων.

# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

- Η μεταφορά μεγάλου αριθμού εμβρύων στη μήτρα απεδείχθη μεν ότι οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής κύησης, παράλληλα όμως αυξάνει και τα ποσοστά πολυδυμίας.
- Η πολυδυμία που συχνά είναι υψηλής συχνότητας (τρίδυμα ή περισσότερα), οδηγεί σε αυτόματες αποβολές ή απαιτεί "εμβρυϊκή μείωση".
- Οι προβληματισμοί αυτοί σε συνδυασμό με τον αυξημένο σε σχέση με το παρελθόν αριθμό εμβρύων που προκύπτουν σε κάθε κύκλο, οδήγησαν στην αναζήτηση μεθόδων συντήρησης των "πλεοναζόντων" εμβρύων ή ωαρίων.

# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

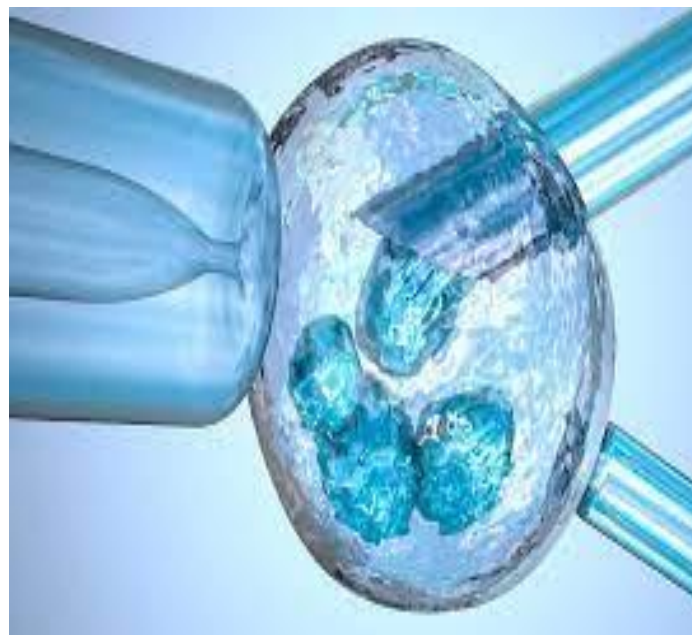
➤ Σε αντίθεση με την κατάψυξη των ωαρίων και των εμβρύων, όπου μόνο ένας κύκλος μπορεί να διαρκέσει μερικές εβδομάδες για να ολοκληρωθεί, η κατάψυξη του ωοθηκικού ιστού μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.

★ Γυναίκες που πρέπει να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία σχεδόν αμέσως μετά τη διάγνωση μπορεί να είναι σε θέση να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους, χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο.



# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

- Στη διαδικασία κατάψυξης του ωοθηκικού ιστού , ένα τμήμα μιας ωοθήκης απομακρύνεται συνήθως με λαπαροσκόπηση. Στο εργαστήριο, το εξωτερικό στρώμα των ωοθηκών (που ονομάζεται φλοιός των ωοθηκών) κόβεται σε μικρές λωρίδες και καταψύχεται.



# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

- Η κατάψυξη των ωοθηκικών ιστών επιτρέπει στις γυναίκες να καταψύξουν έναν πολύ μεγαλύτερο αριθμό νεαρών ωαρίων, για μελλοντική χρήση σε αντίθεση με την κατάψυξη των εμβρύων και την κατάψυξη των ωαρίων που συνήθως οδηγούν σε περιορισμένο αριθμό εμβρύων ή ωαρίων κατόπιν απόψυξης.
- Ο κατεψυγμένος ωοθηκικός ιστός όταν επανεμφυτευτεί στο σώμα και επανακτήσει τις λειτουργίες του, τα ανώριμα ωάρια που καταψύχθηκαν στο εσωτερικό του ιστού αρχίζουν να αναπτύσσονται κανονικά και γίνονται ανακτήσιμα σε μια διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης.

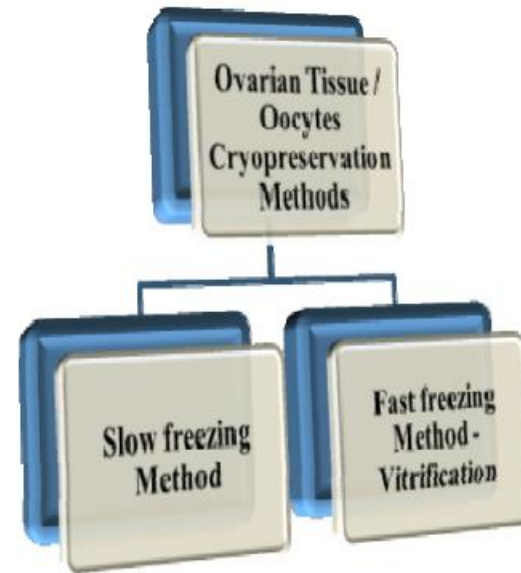
# Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

Κριτήρια επιλογής ασθενών  
Edinburgh criteria

## The Edinburgh selection criteria

- <35 years of age
- A realistic chance of surviving for more than 5 years
- >50% risk of developing POI
- No previous chemotherapy or radiotherapy if aged >15 years at diagnosis, but mild gonadotoxic chemotherapy acceptable if aged <15 years
- Informed consent
- Negative serology results for HIV, syphilis, and hepatitis B
- Not pregnant and no existing children

# Τεχνικές κρυοσυντήρησης



Αναλόγως του χρόνου και του πρωτοκόλλου κατάψυξης του δείγματος διακρίνουμε κυρίως τις τεχνικές κρυοσυντήρησης.

# Μέθοδος Βραδείας Κατάψυξης (Slow Freezing Method - SFM)

Τα πρωτόκολλα βραδείας ψύξης για τους ανθρώπινους ωθητικούς ιστούς προκαλούν την δημιουργία πάγου σε υψηλές θερμοκρασίες υπό το μηδέν (-6 έως -9 ° C).

Καλύτερη βιωσιμότητα και μορφολογική ακεραιότητα των ωθυλακίων και καλύτερη λειτουργικότητα των ωθηκών μετά την απόψυξη εάν ο ανθρώπινος ωθητικός ιστός κρυοσυντηρηθεί με βραδεία κατάψυξη με χρήση ενός μέσου κατάψυξης αποτελούμενο από προπανοδιόλη και ραφινόζη ως κρυοπροστατευτικά και αντιοξειδωτικά.

# Μέθοδος ταχείας κατάψυξης [Fast Freezing Method (FFM) -Vitrification -(V)]

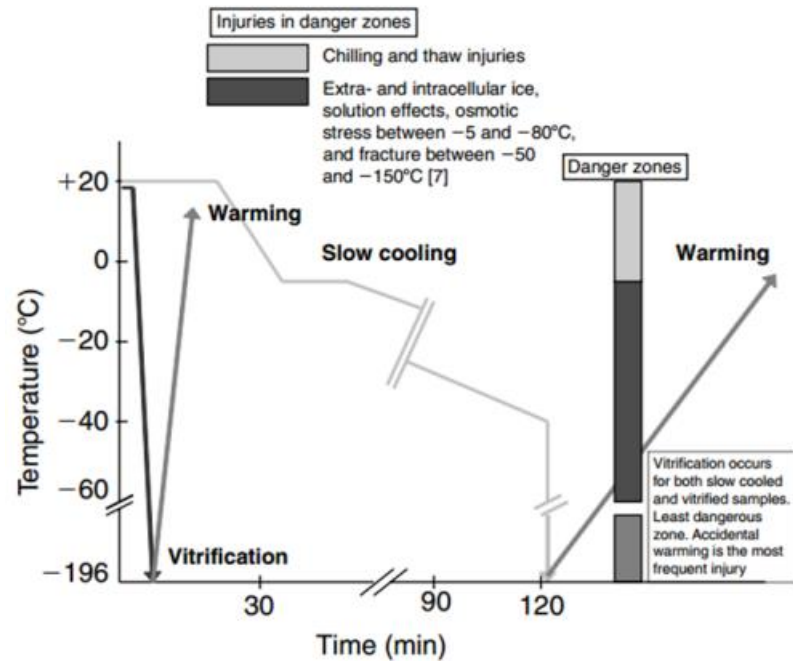
Η υαλοποίηση είναι ανώτερη από τη μέθοδο βραδείας κατάψυξης για την κρυοσυντήρηση ανθρώπινων ανώριμων ωοκυττάρων, όσον αφορά την επιβίωση και τις αναπτυξιακές τιμές.



# Υαλοποίηση (vitrification)

- Η **υαλοποίηση** τεχνική κρυοσυντήρησης στο πεδίο της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF).
- **Εξαλείφει τον κίνδυνο βλαβών** που προκύπτουν κατά την φάση της μετάβασης της θερμοκρασίας μεταξύ 0ο C και -15ο C.
- Προλαμβάνει την δημιουργία κρυστάλλων πάγου μέσα στα κύτταρα, χρησιμοποιώντας ειδικές κρυοπροστατευτικές ουσίες που αφαιρούν το νερό από τα κύτταρα και προστατεύουν τις κυτταρικές μεμβράνες από τις εξαιρετικά χαμηλές θερμοκρασίες.
- **Τα έμβρυα διατηρούνται ασφαλή και ανέπαφα** σε θερμοκρασίες των -196ο C, με την ικανότητα εμφύτευσης μετά την απόψυξη να παραμένει ανεπηρέαστη.

# Κρυοσυντήρηση



Ρυθμός ψύξης και επικίνδυνη ζώνη

Παρόλο που ο σκοπός των κρυοπροστατευτικών είναι να αποτρέψουν την πιθανή βλάβη που μπορεί να προκληθεί από την ψύξη/κρυοσυντήρηση, μερικές από αυτές τις ουσίες μπορεί να προκαλέσουν οι ίδιες βλάβη στα κύτταρα.



# Βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν για αυτήν την προσέγγιση

- Βιοψία : αφαίρεση ωοθηκικού ιστού και συλλογή φλοιώδους ιστού των ωοθηκών (3x3x1 mm) ,χρησιμοποιώντας ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η λαπαροσκόπηση.
- Ιστολογική εξέταση: Έλεγχος για την παρουσία θυλακίων και την απουσία μίας μαζικής διήθησης του καρκίνου.
- Κρυοσυντήρηση: Ο ωοθηκικός ιστός μπορεί να κρυοσυντηρείται ανεξάρτητα από την εμμηνορροϊκή φάση, η οποία δεν αντιπροσωπεύει καθυστέρηση στην ογκολογική θεραπεία, σε ατμό υγρού αζώτου( – 180° C ).
- Επανεμφύτευση: Ο αποθηκευμένος ωοθηκικός ιστός μπορεί να μεταμοσχευθεί ορθοτοπικά (στην υπόλοιπη ωοθήκη, στο ωοθηκικό φλοιό ή στον ευρύτερο σύνδεσμο), ετεροτοπικά ( τον υποδόριο ιστό της κοιλιάς, το πρόσθιο τοίχωμα της κοιλιάς, ακριβώς κάτω από το περιτόναιο ή στον ορθό μυ), ή όπως έχουν αναφερθεί πρόσφατες μελέτες να ωριμάσουν εντελώς in vitro.

# Πλεονεκτήματα της συλλογής και της κρυοσυντήρησης βοθηκικού ιστού

Πλεονεκτήματα της συλλογής και της κρυοσυντήρησης βοθηκικού ιστού

- Η συλλογή είναι εφικτή για τα περισσότερα άτομα
- Είναι ανεξάρτητη από την ηλικία και τη φάση του βοθηκικού κύκλου της γυναίκας.
- Ο βοθηκικός ιστός ανέχεται τη μεταφορά στον πάγο και είναι εύκολο να κρυοσυντηρηθεί
- Είναι ανεξάρτητο από την κατάσταση του ατόμου, καθώς η γονιμοποίηση δεν απαιτείται κατά το χρόνο της λήψης, της κρυοσυντήρησης ή της μεταμόσχευσης.

# Μειονεκτήματα της συλλογής και της κρυοσυντήρησης ωοθηκικού ιστού

Μειονεκτήματα της συλλογής ωοθηκικών ιστοτεμαχίων, της κρυοσυντήρησης και της μεταμόσχευσης

- Δυσκολίες στην εκτίμηση της ποιότητας και της ποσότητας του πληθυσμού των ωοθυλακίων μέσα στον ιστό, πιθανότητα μετάδοσης της νόσου
- Μείωση του πληθυσμού των ωοθυλακίων εξαιτίας της υποξίας που μπορεί να υποστεί το μόσχευμα.



Η κρυοσυντήρηση και η μεταμόσχευση ωοθηκικού ιστού προσφέρει την δυνατότητα σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο να διαφυλάξουν την γονιμότητά τους μετά την αποθεραπεία τους και αποτελούν πλέον μέρος των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

# ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

«Άρθρο 1456 ΑΚ

- ❑ Κάθε ιατρική πράξη που αποβλέπει στην υποβοήθηση της ανθρώπινης αναπαραγωγής, σύμφωνα με τους όρους του προηγούμενου άρθρου, διενεργείται με την έγγραφη συναίνεση των προσώπων που επιθυμούν να αποκτήσουν τέκνο. Αν η υποβοήθηση αφορά άγαμη γυναίκα, η συναίνεση αυτής και, εφόσον συντρέχει περίπτωση ελεύθερης ένωσης, του άνδρα με τον οποίο συζεί παρέχεται με συμβολαιογραφικό έγγραφο.
- ❑ Ειδικά η κρυοσυντήρηση μη γονιμοποιημένου γεννητικού υλικού (γαμετών) πραγματοποιείται κατόπιν έγγραφης συναίνεσης του προσώπου που το καταθέτει. Αν πρόκειται για ζεύγος, δεν απαιτείται η συναίνεση του ή της συζύγου ή του προσώπου με το οποίο έχει συναφθεί σύμφωνο συμβίωσης ή του ή της συντρόφου.
- ❑ Η κρυοσυντήρηση ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων πραγματοποιείται κατόπιν έγγραφης συναίνεσης των προσώπων που τα καταθέτουν.
- ❑ Αν πρόκειται για ζεύγος, απαιτείται η συναίνεση και των δύο συζύγων ή συμβαλλόμενων σε σύμφωνο συμβίωσης ή συντρόφων.»

# Το νομικό πλαίσιο

## Κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού, ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων

- ❑ Δυνατότητα κρυοσυντήρησης γεννητικού υλικού, ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων και για κοινωνικούς λόγους, και η κατάργηση του ανώτατου ορίου των είκοσι (20) ετών όσον αφορά τη διάρκειά της,
- ❑ Δικαίωμα του ατόμου να καταθέτει μη γονιμοποιημένο γεννητικό υλικό για κρυοσυντήρηση χωρίς τη συναίνεση του ή της συζύγου ή του προσώπου με το οποίο έχει συναφθεί σύμφωνο συμβίωσης ή του ή της συντρόφου, καθώς και για ελεύθερη χρήση του σε περίπτωση διαζυγίου, ακύρωσης του γάμου, διάστασης, λήξης ή καταγγελίας του συμφώνου συμβίωσης ή λήξης της ελεύθερης ένωσής του,
- ❑ Ρητή πρόβλεψη ότι η διάθεση γεννητικού υλικού για τη δημιουργία Τραπεζών Κρυοσυντήρησης ανεξάρτητα από την ύπαρξη ληπτών κατά τον χρόνο της διάθεσης δεν αποτελεί απαγορευμένη διάθεση,
- ❑ Δυνατότητα λήψης και κρυοσυντήρησης γεννητικού υλικού δότη ή δότριας από Τράπεζα Κρυοσυντήρησης, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ληπτών τη δεδομένη χρονική περίοδο,
- ❑ Δυνατότητα του δότη ή της δότριας να αποφασίζει ο ίδιος ή η ίδια για την ανωνυμία του ή της.

# Κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού, ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων

Η κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού, ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων εφαρμόζεται είτε για τη διαφύλαξη και τη μελλοντική χρήση τους σε μεθόδους Ι.Υ.Α. είτε για τη διατήρηση της γονιμότητας («κρυοσυντήρηση για κοινωνικούς λόγους»), είτε για ερευνητικούς και θεραπευτικούς σκοπούς».

Η διάρκεια της κρυοσυντήρησης καθορίζεται ως εξής:

α. Σπέρμα και ορχικός ιστός: αν το σπέρμα έχει κατατεθεί από τρίτο δότη, μέχρι δέκα (10) έτη, ενώ αν το σπέρμα ή ο ορχικός ιστός έχει κατατεθεί μόνο για μελλοντική προσωπική χρήση στο πλαίσιο εφαρμογής μεθόδων Ι.Υ.Α., μέχρι πέντε (5) έτη.

β. Ωάρια και ωοθηκικός ιστός: πέντε (5) έτη.

γ. Ζυγώτες και γονιμοποιημένα ωάρια: πέντε (5) έτη. Στις ανωτέρω περιπτώσεις η διάρκεια της κρυοσυντήρησης μπορεί να παρατείνεται για πέντε (5) έτη κάθε φορά με έγγραφη αίτηση των δικαιούμενων, σύμφωνα με την παρ. 6, χωρίς ανώτατο όριο παράτασης.»

N.4958/2022, Άρθρο 4

# Εγκυμοσύνη μετά τα 40

- Οι γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών έχουν 2 έως 4 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπέρταση και προεκλαμψία σε σχέση με γυναίκες με ηλικία μικρότερη των 30 ετών.

➤ σε ηλικίες άνω των 40 ετών αυξάνεται και η πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη της κύησης, σε σύγκριση με νεότερες γυναίκες.

➤ Οι πιθανότητες για εμφάνιση προεκλαμψίας αυξάνονται περαιτέρω σε περίπτωση συνύπαρξης άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως ο διαβήτης ή η προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση καθώς και σε περιπτώσεις πολύδυμης κύησης.

# Εγκυμοσύνη μετά τα 40

- ❑ Οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν και αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και μεγαλύτερες πιθανότητες τα νεογνά να χρειαστούν τη φροντίδα της MENN σε σχέση με εγκυμοσύνες σε νεότερες γυναίκες.
- ❑ Οι μεγαλύτερες γυναίκες είναι πιο πιθανό να γεννήσουν με καισαρική τομή σε σχέση με τις νεότερες λόγω κυρίως των επιπλοκών, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, αιμορραγία (λόγω π.χ. προδρομικού πλακούντα ή πρόωρης αποκόλλησης πλακούντα).



# Εγκυμοσύνη μετά τα 40

- ❑ Ο μειωμένος αριθμός και η φτωχή ποιότητα των ωαρίων που μπορούν να προσφέρουν οι ωοθήκες όσο η ηλικία της γυναίκας αυξάνει οδηγούν σε μικρότερη αποτελεσματικότητα των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- ❑ Η μεγάλη ηλικία συσχετίζεται με περισσότερες αποβολές πρώτου τριμήνου, μεγαλύτερη πιθανότητα χρωμοσωμιακών ανωμαλιών του εμβρύου, καθώς και με πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές για την έγκυο.

## Μαιευτικές, εμβρυϊκές και νεογνικές επιπλοκές

Υπάρχει ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μαιευτικής παθολογίας με 4,6% προεκλαμψίας για γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω σε σύγκριση με 1,5% στην ομάδα ελέγχου και 3,1 έναντι 1,1% για την υπέρταση κύησης. Όσον αφορά τον διαβήτη κύησης, υπήρχε 14,5% των γυναικών ηλικίας 40 ετών και άνω, έναντι 6,9%. Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά για αιμορραγία μετά τον τοκετό και μεταφορά σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των 11 ετών που μελετήθηκαν, δεν παρατηρήθηκαν μητρικοί θάνατοι.

|                                    | 40 ετών και άνω<br>(N = 1.982) | 25-35 ετών<br>(N = 1.982)  | P ***  |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------|
| Προεκλαμψία                        | 90 (4,6 %)<br>[3,7%; 5,6%]     | 30 (1,5%)<br>[1,1%; 2,2%]  | <0,001 |
| Υπέρταση κύησης                    | 61 (3,1%)<br>[2,4%; 3,9%]      | 21 (1,1%)<br>[0,7%; 1,6%]  | <0,001 |
| Διαβήτης κύησης                    | 286 (14,5%)<br>[13,0%; 16,1%]  | 136 (6,9%)<br>[5,8%; 8,1%] | <0,001 |
| Αιμορραγία μετά τον τοκετό         | 81 (4,1%)<br>[3,3%; 5,1%]      | 63 (3,2%)<br>[2,5%; 4,0%]  | 0,121  |
| Μετάγγιση αίματος                  | 17 (0,9%)<br>[0,5%; 1,4%]      | 6 (0,3%)<br>[0,1%; 0,7%]   | 0,021  |
| Εισαγωγή της μητέρας στην εντατική | 11 (0,6%)<br>[0,3%; 1,0%]      | 6 (0,3%)<br>[0,1%; 0,7%]   | 0,224  |
| Τρόπος παράδοσης                   |                                |                            | <0,001 |
| - Προγραμματισμένη καισαρική τομή  | 328 (16,6%)<br>[15,0%; 18,3%]  | 108 (5,4%)<br>[4,5%; 6,5%] |        |

|  |                |                |        |
|--|----------------|----------------|--------|
| - Επείγουσα καισαρική τομή                       | 404 (20,4%)    | 275 (13,9%)    |        |
|  | [18,7%; 22,2%] | [12,4%; 15,5%] |        |
| - Κολπικός τοκετός                               | 1249 (63,0%)   | 1599 (80,7%)   |        |
| Πρωρότητα (<37 εβδ.)                             | 206 (10,4%)    | 128 (6,5%)     | <0,001 |
|  | [9,1%; 11,8%]  | [5,5%; 7,6%]   |        |
| IUGR ή εμβρυϊκή δυσπλασία $\square$              | 167 (8,3%)     | 133 (6,6%)     | 0,039  |
|  | [7,2%; 9,6%]   | [5,6%; 7,8%]   |        |
| Βαθμολογία Apgar μικρότερη ή ίση με <7 $\square$ | 43 (2,1%)      | 38 (1,9%)      | 0,573  |
|  | [1,6%; 2,9%]   | [1,4%; 2,6%]   |        |
| Νεογνικό pH στον ομφάλιο λώρο <7,10 $\square$    | 82 (4,3%)      | 90 (4,6%)      | 0,591  |
|  | [3,5%; 5,3%]   | [3,8%; 5,7%]   |        |
| Εντατική νοσηλεία νεογνών $\square$              | 234 (11,7%)    | 197 (9,8%)     | 0,054  |
|  | [10,3%; 13,2%] | [8,6%; 11,2%]  |        |
| Εμβρυϊκός θάνατος στη μήτρα *                    | 43 (2,1%)      | 10 (0,5%)      | <0,001 |
|  | [1,6%; 2,8%]   | [0,3%; 0,9%]   |        |

# Συσχέτιση ηλικίας μητέρας και επιπλοκών

Σε ασθενείς ηλικίας 40 ετών και άνω, οι μαιευτικές επιπλοκές είναι σημαντικά πιο συχνές, με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη κύησης (OR = 2,49 (95% CI 1,61, 3,85) < 0,0001), προεκλαμψία (2,46 [1,58; 3,81] < 0,0001), υπέρταση κύησης (2,59 [1,57, 4,30] 0,0002) και καισαρική τομή (2,07 [1,78, 2,42] < 0,0001)

Ο εμβρυϊκός κίνδυνος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς ηλικίας 40 ετών και άνω (OR = 4,31 95% CI [2,16, 8,60] με  $p < 0,0001$ ). Ομοίως, για την προωρότητα, όπου η διαφορά που παρατηρείται είναι σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων ( $p = 0,0010$ ).

Συσχέτιση ηλικίας και επιπλοκών (μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση).

|                             | Μονομεταβλητή<br>H [IC 95%] (p-value) | Πολυμεταβλητή**<br>OR ajusté [IC 95%] (p-value) |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| Προεκλαμψία                 | 3,10 [2,04; 4,71] (<0,0001)           | 2,46 [1,58; 3,81] (<0,0001)                     |
| Διαβήτης κύησης             | 2,30 [1,85; 2,85] (<0,0001)           | 2,49 [1,61; 3,85] (<0,0001)                     |
| Υπέρταση κύησης             | 2,98 [1,81; 4,91] (<0,0001)           | 2,59 [1,57; 4,30] (0,0002)                      |
| Πρόωρος τοκετός <37SA       | 1,68 [1,34; 2,11] (<0,0001)           | 1,55 [1,19; 2,02] (0,0010)                      |
| Καισαρική τομή              | 2,35 [2,03; 2,71] (<0,0001)           | 2,07 [1,78; 2,42] (<0,0001)                     |
| Εμβρυϊκός θάνατος στη μήτρα | 4,31 [2,16; 8,60] (<0,0001)           | 4,59 [2,20; 9,55] (<0,0001)                     |