

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ

ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ ΚΛΑΙΡΗ- ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

• Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε με την αιτιολογία της γυναικείας και ανδρικής υπογονιμότητας και τον έλεγχο αξιολόγησης του υπογόνιμου ζευγαριού προκειμένου να διαγνωσθεί η αιτιολογία της υπογονιμότητας. Συγκεκριμένα θα αναλύσουμε:

- τον ορισμό της υπογονιμότητας
- την επιδημιολογία της
- τους παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα
- τα αίτια της γυναικείας και ανδρικής υπογονιμότητας
- τους τρόπους διάγνωσης της αιτιολογίας της υπογονιμότητας

Ορισμός υπογονιμότητας

Ο βιολογικός νόμος που καθορίζει την επιβίωση και τη διατήρηση του ανθρωπίνου είδους βασίζεται σε δύο κυρίαρχες λειτουργίες, τη διασφάλιση της διατροφής και την εγγύηση της αναπαραγωγής. Η αναπαραγωγή εξασφαλίζεται με την ύπαρξη φυσιολογικής γονιμότητας. Η γονιμότητα ενός ζευγαριού εκφράζεται με τη μηνιαία πιθανότητα κύησης. Ο όρος υπογονιμότητα (infertility) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανικανότητα σύλληψης κατά τη διάρκεια ενός έτους σεξουαλικής επαφής κω-

ρίς αντισύλληψη (Homan et al., 2007). Αυτό το χρονικό όριο επελέγη, διότι σε υγιή ζευγάρια, νεαρής ηλικίας με επιθυμία απόκτησης παιδιού και κανονικές σεξουαλικές επαφές, η σύλληψη συμβαίνει σε ποσοστά 20%-25% τον πρώτο μήνα, 68%-74% στους 6 μήνες, 75%-86% στους πρώτους 9 μήνες, και 80%-93% σε ένα χρόνο (Guzick, 1996). Έτσι λοιπόν, με την προϋπόθεση ότι η μηνιαία πιθανότητα κύησης σε γόνιμα ζευγάρια είναι 20%, η αθροιστική πιθανότητα κύησης σε ένα χρόνο ανέρχεται στο 93%. Σύμφωνα με τον ορισμό που έχει διατυπωθεί από τον

Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η υπογονιμότητα είναι νόσος και χρήζει αντιμετώπισης. Συχνά και λανθασμένα χρησιμοποιείται ο όρος «στεριότητα», που είναι η απόλυτη βιολογική αδυναμία τεκνοποίησης.

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Ως πρωτογενής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει, όταν δεν έχει συλλάβει ποτέ, ενώ η δευτερογενής υπογονιμότητα αναφέρεται στην αδυναμία σύλληψης από ένα ζευγάρι που έχει συλλάβει στο παρελθόν ανεξάρτητα από την έκβαση της σύλληψης. Και στις δύο περιπτώσεις, η αξιολόγηση και η θεραπεία των ζευγαριών, όπως και οι αιτίες του προβλήματος, είναι ίδιες. Αποτελεσματική γονιμότητα (fecundity) αποδίδεται στο ζευγάρι που είναι σε θέση να «παράγει» ένα ζωντανό παιδί (Barad, 1991). Από τον τελευταίο ορισμό γίνεται σαφές ότι υπάρχουν γυναίκες που μπορούν να συλλάβουν (fertile) αλλά δεν έχουν την δυνατότητα να φέρουν σε πέρας την εγκυμοσύνη και να γεννήσουν ένα ζωντανό νεογνό (fecund). Υπολογίζεται ότι το 15% του πληθυσμού των βιομηχανικά ανεπτυγμένων χωρών αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας (Homan et al., 2007). Σε ανασκόπηση των Boivin και συνεργατών (2007) υπολογίσθηκε ότι η συχνότητα υπογονιμότητας παγκοσμίως ανέρχεται στο 9% με διακύμανση από 3.5% έως 16.7%. Η αναλογία των ζευγαριών τα οποία αντιμετωπίζουν υπογονιμότητα φαίνεται να έχει παραμείνει σταθερή από τη δεκαετία του 70 (Boivin et al., 2007). Σύμφωνα με την τελευταία αναφορά της European Society of Human Reproduction and Embryology (de Mouzon, 2007), στην Ελλάδα γίνονται ετησίως περίπου 10.000 κύκλοι IVF. Θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι ενώ στην Ελλάδα λειτουργούν περίπου 50 κλινικές υποβοη-

θούμενης αναπαραγωγής μόνο οι 16 κλινικές παραχώρησαν τα στατιστικά στοιχεία σχετικά με τον αριθμό των κύκλων IVF στην ESHRE. Ως εκ τούτου, οι 10.000 κύκλοι έγιναν μόνο σε αυτές τις 16 κλινικές και ο αριθμός των επίσιων κύκλων IVF στην Ελλάδα αναμένεται να είναι μεγαλύτερος και να αγγίζει τους 14.000 κύκλους. Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν ακόμη πλήρεις επιδημιολογικές μελέτες της υπογονιμότητας, αλλά εκτιμάται ότι περίπου 300.000 ζευγάρια δυσκολεύονται να αποκτήσουν παιδιά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπάρχουν παγκοσμίως 50-80 εκατομμύρια υπογόνιμα ζευγάρια, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση της υπογονιμότητας υπολογίζεται στο 50%. Ένας λόγος για το υψηλότερο ποσοστό στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι η μειωμένη πρόσβαση σε θεραπευτικές μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων και των αντιβιοτικών (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων).

Η συχνότητα της υπογονιμότητας μπορεί να ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή και από πληθυσμό σε πληθυσμό. Αυτό που φαίνεται είναι ότι η υπογονιμότητα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στη σημερινή εποχή και έχει αυξηθεί η ζήτηση ιατρικών υπηρεσιών υπογονιμότητας καθώς και η δημοσιοποίηση και η ευαισθητοποίηση του πληθυσμού σε θέματα υπογονιμότητας και θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση.

Παρότι ο σκοπός αυτού του βιβλίου δεν είναι η παρουσίαση ιατρικών διαδικασιών, εν τούτης κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν κάποιοι όροι οι οποίοι θα βοηθήσουν στην κατανόηση τόσο των ερευνητικών δεδομένων όσο και των ψυχολογικών προεκτάσεων της υπογονιμότητας.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που έχουν επίδραση στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα. Από αυτούς κάποιοι μπορούν να διαφοροποιηθούν, ώστε να αυξάνουν της πιθανότητες μιας κύησης, ενώ άλλοι όχι. Στους παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν αιτίες μείωσης της γονιμότητας του γενικού πληθυσμού συμπεριλαμβάνονται: η ηλικία της γυναίκας, η συχνότητα της σεξουαλικής δραστηριότητας, η ηλικία του άνδρα, η παχυσαρκία, η βλαπτική επίδραση του περιβάλλοντος και ο τρόπος ζωής. Περισσότερες πληροφορίες για τους παράγοντες που επιβαρύνουν την γονιμότητα παρουσιάζονται στο **Κεφάλαιο 4**.

Μια από τις αναμφισβήτητες αιτίες μείωσης της γονιμότητας αποτελεί ο παράγοντας της ηλικίας της γυναίκας (Pal and Santoro, 2003, Baird et al., 2005, ESHRE, 2005). Η φυσική γονιμότητα διαφόρων πληθυσμών μειώνεται αισθητά και σταθερά μετά την ηλικία των 28-30 ετών μέχρι την εμμηνόπαυση. Η πιθανότητα σύλληψης ανά ωθηλακιορρηκτικό κύκλο ανέρχεται σε 15% για γυναίκες ηλικίας 25 ετών και σε 5% για γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών. Οι λόγοι για τους οποίους η εγκυμοσύνη είναι λιγότερο πιθανή με την πάροδο της ηλικίας ακόμα και όταν δεν υπάρχει κάποιο παθολογικό υπόβαθρο (π.χ. ενδομητρίωση) αφορούν την σταδιακή μείωση του αριθμού των ωαρίων, τον κίνδυνο ύπαρξης αυξημένου αριθμού ωαρίων με χρωμοσωμιακές ανωμαλίες και κατά επέκταση αυξημένης πιθανότητας αποβολής (Nasseri and Grifo, 1998) καθώς και ωαρίων με περιορισμένη δυνατότητα παραγωγής ενέργειας και ανάπτυξης και αυξημένης πιθανότητας αποβολής (Baird et al., 2005).

Άλλοι παράγοντες εκτός από την ηλικία της γυναίκας, που περιορίζουν την γονιμότητα είναι η ελαττωμένη σεξουαλική δραστηριότητα των ζευγαριών καθώς και η ηλικία των ανδρών (Hassan and Killick, 2003). Ενώ η γονιμότητα του άνδρα μειώνεται με πολύ βραδείς ρυθμούς, μελέτες αναφέρουν ότι με την πάροδο των ετών (κυρίως μετά την ηλικία των 50-55 ετών) υπάρχουν αρνητικές αποκλίσεις τόσο στον όγκο του σπέρματος όσο και στην κινητικότητα, μορφολογία και γενετική δομή των σπερματοζωαρίων (Plas et al., 2000, Kidd et al., 2001). Συγκεκριμένα, η παραγωγή τεστοστερόνης αρχίζει να μειώνεται περίπου στην ηλικία των 40 ετών. Ένας άνδρας ηλικίας 75 ετών έχει περίπου μισά επίπεδα τεστοστερόνης σε σχέση με ένα άνδρα 20 ετών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η δίαιτα μπορεί να επιδράσει στη γονιμότητα. Ωστόσο, οι επιπτώσεις μιας ακατάλληλης δίαιτας με υπερβολές στο σωματικό βάρος μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των ωοθηκών. Γυναίκες με BMI < 19 ή σωματικό λίπος < 22% βρίσκονται σε κίνδυνο για υποθαλαμική δυσλειτουργία. Στο άλλο άκρο, γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, το οποίο προκαλεί ωοθηκική δυσλειτουργία. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα (υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση στις πιθανότητες εμφύτευσης και στα ποσοστά κύησης), ανεξάρτητα από την επίδραση στη λειτουργία των ωοθηκών.

Συνήθειες όπως η χρήση νικοτίνης, αλκοόλ και η κατάχρηση καφεΐνης μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα. Η χρήση της νικοτίνης (>20 τσιγάρα ημερησίως) μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αν-

δρική γονιμότητα επιδρώντας αρνητικά στην σπερματογένεση, στην κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων καθώς και στην γενετική δομή (πρόκληση βλάβης στο DNA) των σπερματοζωαρίων (Kunzle et al., 2003). Η νικοτίνη καθώς και τα υπόλοιπα συστατικά του καπνού επηρεάζουν αρνητικά και τη γυναικεία γονιμότητα, μειώνοντας την ωοθηλακική στεροειδογένεση, ασκώντας βλαπτική δράση στο μικροπεριβάλλον του αναπτυσσόμενου ωοθηλακίου (πρόκληση οξειδωτικού στρες) και προκαλώντας την πάχυνση της διάφανης ζώνης του ωαρίου με αποτέλεσμα να καθίσταται δυσκολότερη η εισχώρηση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο (Younglai et al., 2005). Επιπρόσθετα, τα χημικά συστατικά του καπνού μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών στο ήπαρ, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία του αίματος. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα χημικά του καπνού επηρεάζουν τα ένζυμα που είναι απαραίτητα για την παραγωγή ορμονών από τις ωοθήκες. Τέλος, στις καπνίστριες η εμμηνόπαυση επέρχεται 1-2 χρόνια νωρίτερα. Δε γνωρίζουμε εάν αυτό οφείλεται στην απευθείας τοξική επίδραση των χημικών του καπνού στις ωοθήκες ή στη μειωμένη αιμάτωσή τους. Παρότι η αρνητική επίδραση της νικοτίνης στην γονιμότητα είναι αδιαμφισβήτητη, η δράση της καφεΐνης και του αλκοόλ είναι υπό διερεύνηση. Σε μια πολυκεντρική μελέτη παρατηρήθηκε ότι η κατάχρηση της καφεΐνης (> 5 κούπες καφέ ή 500 mg ημερησίως) συσχετιζόνταν με μειωμένη γονιμότητα, εφόσον έγινε έλεγχος για επίδραση άλλων συγχυστήκαν παραγόντων όπως είναι η ηλικία και η χρήση νικοτίνης (Bolumar et al., 1997).

Τέλος, αυξάνουν συνεχώς οι ενδείξεις για την βλαπτική δράση του περιβαλλοντικών

ουσιών, και συγκεκριμένα των οργανοχλωριούχων ουσιών, στην γονιμότητα. Η πλειοψηφία των βλαπτικών δράσεων των οργανοχλωρικών ουσιών προέρχεται από την ικανότητα αυτών των ουσιών να επηρεάζουν τα επίπεδα των ορμονών και των ενζύμων (Baird and Cann, 2005). Αρκετές οργανοχλωριούχες ουσίες έχει παρατηρηθεί ότι διαταράσσουν το ορμονικό σύστημα του οργανισμού επηρεάζοντας τα επίπεδα των ορμονών και συγκεκριμένα των στεροειδών και των θυροειδικών ορμονών (Birndaum and Fenton, 2003). Μπορούν να «μιμούνται» την ορμόνη, να συνδέονται με τον υποδοχέα της και τελικά να μπλοκάρουν τον υποδοχέα οπότε η φυσική ορμόνη δεν μπορεί να συνδεθεί. Αρκετές μελέτες που περιγράφουν την επίδραση των οργανοχλωριούχων ουσιών στην γυναικεία και ανδρική γονιμότητα έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια (Nicolopoulou-Stamati and Pitsos, 2001, Foster and Holloway, 2003). Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν υπάρχει συνοχή στα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τη βλαπτική δράση των περιβαλλοντικών ουσιών στην γονιμότητα και ως εκ τούτου συνίσταται η περαιτέρω διερεύνηση της δράσης των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών στην γονιμότητα.

Η έκθεση σε ορισμένους επαγγελματικούς χημικούς παράγοντες μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην αναπαραγωγική υγεία. Η έκθεση σε N₂O σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα και αποβολές. Άλλα χημικά που σχετίζονται με το χώρο εργασίας (π.χ. κάδμιο, υδράργυρος, καθαριστικά χημικά) έχουν ενοχοποιηθεί για τη μείωση της γονιμότητας στις γυναίκες.

Αίτια υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα ενός ζευγαριού μπορεί να

οφείλεται στους παρακάτω λόγους: σε διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας σε ποσοστό 20%, σε παθολογία του τραχήλου σε ποσοστό 5%, σε παθολογία της μήτρας σε ποσοστό 5%, σε παθολογία των σαλπίνγων σε ποσοστό 20%, σε διαταραχές από τον άνδρα σε ποσοστό 30% και σε ανεξήγητα αίτια σε ποσοστό 20%.

Γυναικεία υπογονιμότητα

Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας

Η ωοθυλακιορρηξία αποτελεί ένα χρονικά καθορισμένο γεγονός, του οποίου, προηγούνται και ακολουθούν λειτουργικές και μορφολογικές μεταβολές, που αφορούν τον υποθάλαμο – υποφύσεο – ωοθηκικό άξονα και τα σχετιζόμενα όργανα – στόχους. Με τον όρο διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ονομάζουμε το σύνολο των ανωμαλιών, εξαιτίας των οποίων δεν πραγματοποιείται ωοθυλακιορρηξία ή πραγματοποιείται σε αραιά χρονικά διαστήματα. Τα αίτια ποικίλλουν και μπορεί να αφορούν διαταραχές που εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του υποθάλαμο – υποφύσεο – ωοθηκικού άξονα ή διαταραχές άλλων οργάνων που επηρεάζουν τη λειτουργία του άξονα (θυρεοειδής αδένας, επινεφρίδια) (Fritz and Speroff, 2011). Συνηθέστερα, εκδηλώνονται με διαταραχές ή και διακοπή της περιόδου (ολιγομηνόρροια, αραιομηνόρροια, αμηνόρροια). Σαν γενεσιουργοί παράγοντες των διαταραχών της ωοθυλακιορρηξίας ενοχοποιούνται παράγοντες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (όγκοι του υποθαλάμου και της υπόφυσης, διηθητικές νόσοι, λοιμώξεις, ανευρύσματα υποφύσεως), ψυχοενδοκρινικοί παράγοντες (αγχώδεις διαταραχές, βουλιμία, νευρική ανορεξία), φαρμακευτικοί παράγοντες (ντοπαμινεργι-

κοί ανταγωνιστές- αντιψυχωσικά φάρμακα, υπναγωγά), διάμεσοι παράγοντες (χρόνιες μεταβολικές ασθένειες, ενδοκρινικές διαταραχές, συστηματικές παθήσεις, υπερβολική άσκηση- σύνδρομο αμηνόρροιας των αθλητριών, κακή θρέψη) και ωοθηκικοί παράγοντες (παθολογικές καταστάσεις της ωοθήκης, πρώιμος εμμηνόπαυση, όγκοι ωοθηκών, σύνδρομο Turner).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ταξινόμηση των ωοθηλακιορρηκτικών διαταραχών έχει ως εξής:

Ομάδα I: Υπογοναδοτροπική Υπογοναδική Ανωοθηλακιορρηξία (ΥΥΑ). Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν γυναίκες που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα FSH, LH καθώς και χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης εξαιτίας μειωμένης έκκρισης GnRH από τον υποθάλαμο ή απευαισθητοποίηση της υπόφυσης στα GnRH. Η ΥΥΑ παρατηρείται σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια εξαιτίας αδενώματος της υπόφυσης, κρανιοφαρυγγιώματος, έντονου ψυχολογικού στρες, έντονης σωματικής άσκησης, μεγάλης απώλειας βάρους, νευρικής ανορεξίας και συνδρόμου Kallman. Στις περιπτώσεις που η ΥΥΑ οφείλεται σε μεγάλη απώλεια βάρους τα επίπεδα της λεπτίνης (ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα του υποδορίου λίπους, ρυθμίζει την πρόσληψη ενέργειας και την αίσθηση πείνας και τα επίπεδα της είναι ανάλογα με την μάζα του λιπώδους ιστού στον οργανισμό) μειώνονται. Ως εκ τούτου, ο υποθάλαμος λαμβάνει το «μήνυμα» ότι τα ενεργειακά αποθέματα της γυναίκας δεν είναι ικανοποιητικά για να φέρει σε πέρας μια κύηση και συμβαίνει ανωοθηλακιορρηξία λόγω υποθαλαμικής αμηνόρροιας. Σε αυτήν την ομάδα συμπεριλαμβάνεται το 5%-10% των γυναικών με προβλήματα ωοθηλακιορρηξίας.

Ομάδα II. Ευγοναδοτροπική Ευοιστρο-

γονική Ανωθηλακιορρηξία (ΕΕΑ). Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν γυναίκες που παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα FSH, φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης και υψηλά επίπεδα LH. Οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια. Η ΕΕΑ παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αφορά το 75%-80% των γυναικών με προβλήματα ωοθηλακιορρηξίας.

Ομάδα ΙΙΙ. Υπεργοναδοτροπική Ανωθηλακιορρηξία (ΑΑ). Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν γυναίκες που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα FSH και σχεδόν όλες εμφανίζουν αμηνόρροια. Η ΑΑ παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και αφορά το 5%-10% των γυναικών με προβλήματα ωοθηλακιορρηξίας.

Υπερπρολακτιναιμική Ανωθηλακιορρηξία (ΥΑ). Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν γυναίκες που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα FSH και χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης προλακτίνης που προκαλεί καταστολή της έκκρισης γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Οι γυναίκες με ΥΑ εμφανίζουν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Η ΥΑ αφορά το 5%-10% των γυναικών με προβλήματα ωοθηλακιορρηξίας.

Διαταραχές της ωχρινικής φάσης

Οι διαταραχές αυτές αφορούν τη δεύτερη φάση του κύκλου (ωχρινική) που έπεται της ωοθηλακιορρηξίας. Οι κυριότερες ωχρινικές διαταραχές είναι: α) η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου β) το επίμονο ωχρό σωματίο που προκαλεί παράταση της ωχρινικής φάσης, και γ) το σύνδρομο ωχρινοποιημένου άρρηκτου ωοθηλακίου κατά το οποίο το ωοθηλάκιο ωχρινοποιείται χωρίς να ρήγνυται και χωρίς να απελευθερώνει το ωάριο. Η

ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου είναι η πιο συχνή διαταραχή της ωχρινικής φάσης και οφείλεται συνήθως σε ανεπαρκή ανάπτυξη του ωοθυλακίου υπό την επίδραση των γοναδοτροπινών ή σε διαταραχή της έκκρισης της LH που τελικώς προκαλεί ανεπαρκή παραγωγή προγεστερόνης από τα κοκκώδη κύτταρα. Στην ανεπάρκεια ωχρού σωματίου το ωχρό σωματίο δυσλειτουργεί και παράγει χαμηλότερα επίπεδα προγεστερόνης από ότι θα έπρεπε, οπότε η ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη νέων ωοθηλακίων είναι μικρότερη, η διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου είναι βραχεία (< 13 ημερών) και η ανάπτυξη του ενδομητρίου είναι ελλιπής (Aubuchon et al., 2012).

Τραχηλικός παράγοντας

Ο τράχηλος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή. Επιτρέπει τη διέλευση των σπερματοζωαρίων προς τη μήτρα και τις σάλπιγγες. Η ικανότητα των σπερματοζωαρίων να προωθούνται προς τις σάλπιγγες επηρεάζεται από την τραχηλική βλέννα. Η οιστραδιόλη που παράγεται πριν και κατά την ωοθυλακιορρηξία αυξάνει την ποσότητα της τραχηλικής βλέννας και την περιεκτικότητά της σε νερό, διευκολύνοντας τη διέλευση των σπερματοζωαρίων. Αντίθετα, μετά την ωοθυλακιορρηξία, η βλέννα, με την επίδραση της προγεστερόνης γίνεται παχύρρευστη και θολή και δεν επιτρέπει τη διέλευση των σπερματοζωαρίων. Η δυσλειτουργία του τραχήλου μπορεί να οφείλεται σε ανατομικούς (χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. κωνοειδής εκτομή και αποξέσεις, συγγενής στένωση τραχήλου), ανοσολογικούς (αντισώματα εναντίον των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννα) ή φλεγμονώδεις παράγοντες (τραχηλίτιδες και επιπλοκές από τις θεραπείες τους).

Μητρικός παράγοντας

Μια δυσλειτουργία στη μητρική κοιλότητα μπορεί να εμποδίσει την επίτευξη εγκυμοσύνης. Η επιτυχής έναρξη της εμφύτευσης μπορεί να επηρεασθεί από παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από αναστολή της ωρίμανσης του ενδομητρίου όπως είναι η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή παραγωγή προγεστερόνης. Άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα λόγω καταστροφής της στιβάδας του ενδομητρίου ή αδυναμίας εμφύτευσης στο ενδομήτριο είναι οι ενδομητρικές φλεγμονές, οι ενδομητρικές συμφύσεις, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας και τα ινομύωματα. Οι ενδομητρικές φλεγμονές (ενδομητρίτιδα) που μπορεί να δημιουργηθούν από ποικιλία βακτηριογόνων και μη οργανισμών μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο επιθήλιο του ενδομητρίου. Οι ενδομητρικές συμφύσεις σχηματίζονται μετά από ενδομητρίτιδα ή απόξεση του ενδομητρίου (π.χ. έκτρωση, σύνδρομο του Asherman), οδηγούν σε καταστροφή της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου και η βλάβη εκδηλώνεται με αμηνόρροια ή ελάτωση της εμμήνου ρύσεως. Οι ενδομητρικές συμφύσεις μπορεί να εμποδίσουν την διόδο του σπέρματος, να αποφράξουν τα μητρικά στόμια των σαλπίνγων ή να εμποδίσουν την εμφύτευση της βλαστοκύστης και ως εκ τούτου να αποτελέσουν αίτιο υπογονιμότητας. Τα ινομύωματα μπορούν ομοίως να εμποδίζουν την διόδο του σπέρματος, να αποφράζουν τα μητρικά στόμια των σαλπίνγων ή να εμποδίζουν την εμφύτευση της βλαστοκύστης. Τα ινομύωματα αποτελούν ανευρίσκονται σε ποσοστό 15-20% σε γυναίκες άνω των τριάντα ετών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν προκαλούν συμπτώματα ούτε επηρεάζουν τη γονιμότητα. Διακρίνονται σε ενδοτοικωματικά, υποορογόνια και υποβλεννογόνια. Τα

τελευταία μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τη γονιμότητα, γιατί δυσχεραίνουν την εμφύτευση.

Σαλπινγικός παράγοντας

Ο σαλπινγικός παράγοντας ανευρίσκεται περίπου στο 20% των υπογόνιμων γυναικών. Οι παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεση της βλάβης των σαλπίνγων συμπεριλαμβάνουν κυρίως τη πνευλική φλεγμονή, την ενδομητρίωση και τη μετεγχειρητική πνευλική συμφυτική νόσος. Οι φλεγμονές της σάλπιγγας που είναι συνήθως επακόλουθο της πνευλικής φλεγμονής ευθύνονται στο μεγαλύτερο ποσοστό για την πρόκληση υπογονιμότητας από τις σάλπιγγες. Η πνευλική φλεγμονή και κατά συνέπεια η σαλπινγίτιδα οφείλεται κυρίως σε προσβολή των σαλπίνγων από μικροοργανισμούς και κυρίως από το γονόκοκκο, από το παράσιτο χλαμύδια τραχομάτις και από το μυκόπλασμα (Soper, 2010). Η προσβολή αυτή διαταράσσει την ακεραιότητα και λειτουργικότητα των σαλπίνγων και οδηγεί στη δημιουργία ουλών και στην απόφραξη τους. Οι μικροοργανισμοί ενδέχεται να διέλθουν στα λεμφαγγεία και να προκαλέσουν περισαλπινγίτιδα και περιωθηκίτιδα. Οι εστίες ενδομητρίωσης μπορεί να προκαλέσουν το σχηματισμό περισαλπινγικών και περιωθηκικών συμφύσεων ή/και ουλών. Οι πνευλικές συμφύσεις πέραν της φλεγμονής και της ενδομητρίωσης μπορεί να σχηματιστούν και μετά από μείζονες κοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις, από περιτοναϊκό τραυματισμό κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, από σπητική αποβολή, από ρήξη σκωληκοειδούς αποφύσεως και από προηγηθείσα χρήση ενδομητρικού σπειράματος. Οι συμφύσεις μπορεί να είναι υμενώδεις ή ινώδεις, χωρίς αγγεία ή αγγειοβριθείς. Οι

συμφύσεις αυξάνουν την πιθανότητα υπογονιμότητας διότι ανάλογα με την εντόπιση τους μπορεί να εμποδίζουν την κινητικότητα των σαλπίνγων ή/και να προκαλούν παραμόρφωση της φυσιολογικής σχέσης μεταξύ της σάλπιγγος και της ωοθήκης.

Ανδρική υπογονιμότητα

Τα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας μπορούν να αφορούν ενδοκρινολογικές ανωμαλίες που αφορούν τον υποθαλαμο-υποφύσηο-ορχικό άξονα, ανωμαλίες λειτουργίας των όρχεων και των παραγεννητικών αδένων (κρυφορχία, κισσοκήλη, συστροφή όρχεως, φλεγμονές των όρχεων), απόφραξη της εκφορητικής γεννητικής οδού, διαταραχές της εκσπερμάτισης και της στύσης (αδυναμία εκσπερμάτισης, πρόωρη εκσπερμάτιση, παλίνδρομη εκσπερμάτωση, έντονος υποσπαδίας και επισπαδίας), χρόνιες παθήσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη σπερματογένεση (χρόνια νεφρική νόσος, θυρεοειδική δυσλειτουργία, διαβήτης), ανοσολογικά αίτια, λήψη φαρμάκων [σουλφασαλαζίνη, χημειοθεραπευτικά, μεθοτρεξάτη, νιτροφουραντοϊνη (βλάβη σπερματογένεσης), σιμετιδίνη και σπιρονολακτόνη (αντιανδρογόνο δράση), αναβολικά (καταστολή της υπόφυσης), α-blockers, αντικαταθλιπτικά και φενοδιαζίνη (αδυναμία εκσπερμάτισης), b-blockers, μετοκλοπραμίδη, διουρητικά θιαζίνης (διαταραχές στύσης)] και έκθεση σε ακτινοβολία και χημικά (π.χ. φυτοφάρμακα). Η ποιότητα του σπέρματος καθορίζεται από τον αριθμό σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό, τη κινητικότητα, τον όγκο, την ύπαρξη λευκοκυττάρων, τη μορφολογία και το pH. Ως εκ τούτου οι ανωμαλίες του σπέρματος μπορεί να αφορούν στον ανώμαλο αριθμό σπερματοζωαρίων (ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία), στην ανώμαλη κινη-

τικότητα (ασθενοσπερμία) και στην ανώμαλη μορφολογία των σπερματοζωαρίων (τερατοσπερμία), στον ανώμαλο όγκο του σπέρματος (μηδενικός, μικρός, μεγάλος), στην ανίχνευση αυξημένων λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα (λευκοκυττοσπερμία), και στην ανώμαλη ηκτικότητα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις παρά το πλήρη εργαστηριακό έλεγχο δεν βρίσκεται αιτία υπογονιμότητας. Οι περιπτώσεις αυτές εντάσσονται στην **ανεξήγητη ή ιδιοπαθή υπογονιμότητα** και η συχνότητα της κυμαίνεται στο 10%-15%.

Αξιολόγηση υπογόνιμου ζευγαριού

Στα πλαίσια της αξιολόγησης του υπογόνιμου ζευγαριού γίνεται προσπάθεια να εντοπισθεί η αιτία της υπογονιμότητας οπότε γίνεται παραπομπή του ζευγαριού για τη διενέργεια του απαραίτητου εργαστηριακού και κλινικού ελέγχου. Αρχικά γίνεται λήψη ενός πλήρους οικογενειακού, παθολογικού, χειρουργικού, μαιευτικού και γυναικολογικού ιστορικού από την γυναίκα. Αντίστοιχα θα ληφθεί ένα πλήρες παθολογικό, χειρουργικό και αναπαραγωγικό ιστορικό από τον άνδρα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Rowe et al., 1993, 2000) έχει παραθέσει ένα σύνολο ερωτημάτων που θα πρέπει να απαντηθούν από το υπογόνιμο ζευγάρι ώστε να ληφθούν επιπρόσθετες πληροφορίες. Τα ερωτήματα αφορούν πτυχές της κοινωνικής, σωματικής και σεξουαλικής ζωής του ζευγαριού.

Αξιολόγηση της υπογόνιμης γυναίκας

Στα πλαίσια της αξιολόγησης της υπογόνιμης γυναίκας θα πρέπει να ληφθεί ένα πλήρες ιστορικό, να γίνει κλινική εξέταση κα-

θώς και έλεγχος της αιτιολογίας της υπογονιμότητας με χρήση εργαστηριακών, υπερηχογραφικών και επεμβατικών εξετάσεων.

Κλινικό ιστορικό

Στα πλαίσια της λήψης του κλινικού ιστορικού απο τη γυναίκα θα πρέπει να ληφθούν οι παρακάτω πληροφορίες:

- Ηλικία εμφάνισης πρώτης εμμénου ρύσεως
- Συχνότητα και διάρκεια εμμénου ρύσεως
- Ύπαρξη διαταραχών της περιόδου: αμηνόρροια (απουσία περιόδου), δυσμηνόρροια (επώδυνη περίοδος), ολιγομηνόρροια (κύκλοι όχι συχνοί), πολυμηνόρροια (συχνοί κύκλοι), μνηορραγία (συνήθως με αυξημένη αιμορραγία και με παρατεταμένη διάρκεια κύκλων), μητρορραγία (αιμορραγία εκτός κύκλου), μνηομητρορραγία (ακανόνιστοι κύκλοι με βαριά αιμορραγία μεγάλης διάρκειας).
- Παρουσία αίματος και πόνου κατά τη διάρκεια ή/ και μετά από τη σεξουαλική επαφή
- Αριθμός και έκβαση προηγούμενων κυήσεων (γέννηση ζώντος νεογνού, ενδομήτριος θάνατος, έκτοπη κύηση, μύλη κύηση, αποβολή, διακοπή κύησης)
- Αριθμός παιδιών
- Επιπλοκές σε προηγούμενη κύηση, διακοπή κύησης, αποβολή ή τοκετό.
- Μέθοδοι αντισύλληψης
- Προηγούμενη διερεύνηση της αιτιολογίας της υπογονιμότητας
- Είδος και αριθμός προηγούμενων θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
- Νοσήματα ή ασθένειες που επηρεάζουν την γονιμότητα (σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια)
- Θεραπεία ή φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα

- Έλεγχος γνώσης για τον τρόπο υπολογισμού της γόνιμης περιόδου. Σε περίπτωση που υπάρχει γνώση για τον υπολογισμό της γόνιμης περιόδου γίνεται ερώτημα για το αν υπάρχουν σεξουαλικές επαφές κατά τη διάρκεια της γόνιμης περιόδου του κύκλου.
- Αριθμός σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια ενός μήνα.
- Συχνότητα σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια του μήνα.
- Πυελική φλεγμονή
- Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
- Εμφάνιση μη φυσιολογικής βλέννης ή μη φυσιολογικών κολπικών υγρών
- Προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις
- Εμφάνιση γαλακτόρροιας σε φάση μη θηλασμού
- Κατανάλωση αλκόολ, καπνού και ναρκωτικών ουσιών
- Έκθεση σε χημικές τοξικές ουσίες και περιβαλλοντικούς ρύπους

Κλινική εξέταση γυναίκας

Στα πλαίσια της κλινικής εξέτασης γίνεται:

- Μέτρηση του ύψους και του βάρους καθώς και υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος.
- Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων.
- Αξιολόγηση της τριχοφυίας και διαπίστωση ύπαρξης δασυτριχισμού και υπερτρίχωσης.
- Έλεγχος γαλακτόρροιας με έκθλιψη της θηλής και αξιολόγηση των μαστών.
- Αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση και ψηλάφηση της κοιλιάς.

Ο έλεγχος της αιτιολογίας της γυναικείας υπογονιμότητας περιλαμβάνει τον έλεγχο του ωθητικού παράγοντα, τον έλεγχο του τραχηλικού παράγοντα και τον έλεγχο του

πυελοσαλπιγγικού παράγοντα.

Έλεγχος του ωοθηκικού παράγοντα

Ο έλεγχος του ωοθηκικού παράγοντα περιλαμβάνει τον εργαστηριακό και υπερηχογραφικό έλεγχο της ωοθηλακιορρηξίας και της ωοθηκικής επάρκειας ή της εφεδρείας των ωοθηκών σε γενννητικό υλικό.

Έλεγχος της ωοθηλακιορρηξίας

Ο βαθμός της επέκτασης του ελέγχου της ωοθηλακιορρηξίας σε εργαστηριακές εξετάσεις και υπερηχογραφήματα θα εξαρτηθεί από το ιστορικό και τον κύκλο της γυναίκας. Ρυθμικοί κύκλοι διάρκειας 23-32 ημερών πιθανολογούν την ύπαρξη ωοθυλακιορρηξίας. Κλινικά σημεία όπως τάση μαστών, κατακράτηση υγρών, δυσμηνορροία, αλλαγές της διάθεσης συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ωοθυλακιορρηξίας. Σε περίπτωση αμφιβολίας, δύο απλοί μέθοδοι ελέγχου της ωοθηλακιορρηξίας που μπορούν να εφαρμοστούν από την ίδια τη γυναίκα, είναι η καθημερινή μέτρηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος και η παρατήρηση της τραχηλικής βλέννης. Η προγεστερόνη που παράγεται από το ωχρό σωματίο κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης προκαλεί αύξηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος που κυμαίνεται από 0,3 έως 1 βαθμό Κελσίου. Η μέτρηση μπορεί να γίνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας - αρκεί να γίνεται σε σταθερή βάση και όλες τις ημέρες του κύκλου. Η ωοθυλακιορρηξία γίνεται τις ημέρες της χαμηλότερης θερμοκρασίας και ακολουθείται από αυξημένη θερμοκρασία που διαρκεί για περίπου 14 ημέρες. Η ύπαρξη διφασικού θερμομετρικού διαγράμματος επιβεβαιώνει την ωοθηλακιορρηξία ενώ το μονοφασικό δεν την αποκλείει. Ένας άλλος τρόπος

που μπορεί να εξακριβωθεί η ύπαρξη της ωοθηλακιορρηξίας, ο οποίος όμως δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής, είναι η παρατήρηση της τραχηλικής βλέννης. Η κατάλληλη τραχηλική βλέννη κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης και συγκεκριμένα 2-3 ημέρες πριν την ωοθηλακιορρηξία, που βρίσκεται υπό την επίδραση της οιστρογονικής ακμής, είναι διαυγής, παρουσιάζει μεγάλη εκτασιμότητα (10-12cm) και κρυστάλλωση με την εικόνα της φτέρης. Αμέσως μετά την ωορρηξία και υπό την επίδραση της προγεστερόνης, η τραχηλική βλέννη γίνεται λιγότερο διαυγής (λευκωπή και θολή) με μικρή εκτασιμότητα και χωρίς κρυστάλλωση. Η γυναίκα με τον δείκτη του χεριού μπορεί να εξακριβώσει την ύπαρξη ή όχι της βλέννας. Εφόσον υπάρχει βλέννα η γυναίκα μπορεί να διαπιστώσει κατά πόσον είναι εκτάσιμη και υδαρής. Παρόλο που η δοκιμασία δεν είναι πολύ ακριβής καθώς πολλές γυναίκες δεν παράγουν αρκετή ποσότητα βλέννας, χωρίς να έχουν πρόβλημα, η ύπαρξη της καλής βλέννας είναι καλό ενδεικτική της επερχόμενης ωορρηξίας.

Η προγεστερόνη μαζί με την LH είναι οι κυρίως υπεύθυνες ορμόνες για την πρόκληση ωορρηξίας. Ως εκ τούτου, η μέτρηση της προγεστερόνης και της LH είναι οι κατεξοχήν εργαστηριακοί μέθοδοι επιβεβαίωσης της ωοθηλακιορρηξίας. Η μέτρηση της προγεστερόνης στο αίμα γίνεται την 21η ημέρα του κύκλου σε κύκλους 28 ημερών. Η προγεστερόνη παράγεται από το ωχρό σωματίο οπότε οι υψηλότερες τιμές προγεστερόνης εμφανίζονται μια εβδομάδα περίπου μετά την ωοθηλακιορρηξία. Το εύρος των τιμών της προγεστερόνης οι οποίες χαρακτηρίζουν την ωορρηξία ποιοτικά καλή διαφέρει από εργαστήριο σε εργαστήριο και κυμαίνεται από 16 ng/ml έως 32 ng/ml. Σε γενικές γραμμές, μία τιμή προγεστερό-

νης μεγαλύτερη των 10 ng/ml την 21 ημέρα του κύκλου είναι ενδεικτική ωορρηξίας, ωστόσο δεν είναι αποδεικτική, αφού σε μερικές περιπτώσεις η προγεστερόνη παράγεται και από άρρηκτα ωοθυλάκια. Επιπρόσθετα, επειδή η προγεστερόνη παράγεται κατά ώσεις (60'-90') η τιμή της στον ορό του αίματος δεν είναι σταθερή και ως εκ τούτου μπορεί σε μικρά χρονικά διαστήματα να παρατηθούν έντονες διακύμανσεις της τάξεως από 4 ng/ml έως 40 ng/ml (Fritz and Speroff, 2011). Η ανίχνευση της LH σε τιμές διπλάσιες ή τριπλάσιες της βασικής γραμής στον ορό του αίματος είναι διαγνωστικές της έναρξης του κύματος της LH που συμβαίνει 34-36 ώρες πριν την ωοθηλακιορρηξία. Η ανίχνευση της LH μπορεί να γίνει τόσο στο αίμα όσο και τα ούρα.

Η υπερηχογραφική παρακολούθηση της ωοθηλακιορρηξίας γίνεται με την παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθηλακίων και της πάχυνσης του ενδομητρίου. Κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του κύκλου με μία σειρά υπερηχογραφημάτων παρακολουθείται ο αριθμός και η ανάπτυξη των ωοθυλακίων το ωοθηλάκιο από την 10η ημέρα του κύκλου μεγεθύνεται κατά 1-2mm την ημέρα μέχρι την ωοθηλακιορρηξία που αναμένεται να φθάσει τα 22-24 mm περίπου. Μετά την ωορρηξία παρατηρείται εξαφάνιση του ή των ωοθυλακίων και συλλογή υγρού στον δουλδάσσειο χώρο. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς έκκρισης LH ή λόγω άλλων παθολογικών καταστάσεων ενώ το ωοθυλάκιο αναπτύσσεται κανονικά δεν διενεργείται η ρήξη και επομένως το υπερηχογράφημα 2-3 ημέρες μετά την αναμενόμενη ωορρηξία θα δείξει ένα άρρητο ωοθυλάκιο ή ένα ωοθυλάκιο που μεγαλώνει και γίνεται κυστικό ή ένα ωοθυλάκιο που συρρικνώνεται χωρίς να σπάσει.

Η βιοψία του ενδομητρίου αποτελεί έναν παρεμβατικό τρόπο ελέγχου της ωοθηλα-

κιορρηξίας. Η βιοψία ενδομητρικού ιστού παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ικανοποιητική ανάπτυξη του ενδομητρίου και πραγματοποιείται μεταξύ 21ης -25ης ημέρας του κύκλου (σε κύκλο 28 ημερών). Η ανεύρεση ενδομητρίου εκκριτικού τύπου είναι ενδεικτικό ωορρηξίας, ενώ καθυστέρηση ανάπτυξης του ενδομητρίου μεγαλύτερη των 2 ημερών είναι ενδεικτική ανεπάρκειας του ωχρού σωματίου.

Έλεγχος της ωοθηκικής εφεδρείας

Ο έλεγχος της ωοθηκικής εφεδρείας περιλαμβάνει ένα σύνολο εργαστηριακών και υπερηχογραφικών εξετάσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος αφορά κυρίως την μέτρηση ορμονικών δεικτών και συγκεκριμένα τη μέτρηση της FSH και LH, τη μέτρηση της οιστραδιόλης, της αντιμυλλέρου ορμόνης και της ινχιμπίνης Β.

Μέτρηση της FSH και της LH. Στην αρχή της παραγωγικής φάσης του κύκλου (2η -4η ημέρα) γίνεται μέτρηση των επιπέδων της FSH. Εάν τα επίπεδα της FSH είναι υψηλά (>10 mIU/ml), σημαίνει πως τα αποθέματα των ωοθηκών είναι μικρά, ενώ αν τα επίπεδα είναι πολύ υψηλά (περισσότερο από 20 mIU/ml) τότε μιλάμε για ανεπάρκεια των ωοθηκών. Σε μια γυναίκα ηλικίας 35-39 ετών τα φυσιολογικά επίπεδα της FSH είναι περίπου 5.7 και σε μια γυναίκα ηλικίας 45-59 τα επίπεδα της FSH είναι περίπου 14.5 (Aubuchon et al., 2012). Έχει παρατηρηθεί ότι όταν τα επίπεδα της FSH είναι στο 8 μειώνεται η πιθανότητα αυτόματης σύλληψης κατά 7% για κάθε επίπλεον μονάδα FSH (van der Steeg et al., 2007). Παράλληλα μπορεί να γίνει μέτρηση και της LH και να υπολογιστεί ο λόγος FSH/LH. Όταν η σχέση FSH/LH είναι μεγαλύτερη από 2.5-3 εξαιτίας της αύξησης της LH είναι

ένδειξη δυσλειτουργίας των ωοθηκών (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) ενώ όταν είναι εξαιτίας της αύξησης της FSH είναι ένδειξη ωοθηκικής ανεπάρκειας.

Μέτρηση της οιστραδιόλης (E2). Την 2η-3η ημέρα του κύκλου θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της οιστραδιόλης στο αίμα. Τα πολύ υψηλά (>80pg/mL) και τα πολύ χαμηλά (<20pg/mL) επίπεδα οιστραδιόλης είναι ενδεικτικά χαμηλού αποθέματος της ωοθήκης σε ωάρια (Toner, 2007). Θα πρέπει να τονιστεί ότι αν τα επίπεδα της E2 είναι υψηλά, αυτό μπορεί να επιφέρει μείωση των επιπέδων της FSH στις φυσιολογικές τιμές και άρα να θεωρηθεί εσφαλμένα ότι τα επίπεδα της FSH είναι φυσιολογικά.

Μέτρηση της αντιμυλλέριου ορμόνης. Η αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH, Anti-Mullerian Hormone) παράγεται από τα δευτερογενή ωοθηλάκια και από τα ωοθηλάκια με δημιουργία άντρου. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης στο αίμα είναι ανεξάρτητα από τη φάση του κύκλου και από τα επίπεδα των γοναδοτροπικών. Χαμηλά επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης στο αίμα (< 1ng/ml) υποδεικνύουν ωοθηκική ανεπάρκεια και είναι ενδεικτική φτωχής ανταπόκρισης στην ορμονική διέγερση που γίνεται στα πλαίσια της θεραπείας αναπαραγωγής (Jayaprakasan et al., 2010).

Μέτρηση της ινχιμπίνης Β. Η ινχιμπίνη Β παράγεται από τα κοκκιοκύτταρα των ωοθηλακίων με δημιουργία άντρου κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του κύκλου. Χαμηλά επίπεδα ινχιμπίνης Β την 3η ημέρα του κύκλου είναι ενδεικτική ωοθηκικής ανεπάρκειας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος για την αξιολόγηση της ωοθηκικής λειτουργίας περιλαμβάνει και την μέτρηση ορμονών που επηρεάζουν την λειτουργία της ωοθήκης. Τέτοιες ορμόνες είναι η TSH, η προλακτίνη

καθώς και τα επίπεδα της τεστοστερόνης, της δευδροεπιανδροστερόνης και της 17-υδροξυπρογεστερόνης.

Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της κατάστασης και της λειτουργίας των ωοθηκών, χρειάζεται και η υπερηχογραφική εξέταση. Η απεικόνιση των ωοθηκών και των ωοθυλακίων γίνεται με υπερηχογράφημα. Με τη χρήση των υπερήχων γίνεται μέτρηση των ωοθηλακίων καθώς και μέτρηση του όγκου των ωοθηκών. Κατά την 3η ημέρα του κύκλου γίνεται μέτρηση των (ανώριμων) ωοθηλακίων με δημιουργία άντρου. Αυτά τα ωοθηλάκια είναι μικρά σε μέγεθος (συνήθως διάμετρος 2-8mm) και ο αριθμός τους σχετίζεται με την ανταπόκριση στην ορμονική διέγερση. Ένας φυσιολογικός αριθμός ωοθηλακίων είναι 15-30 και αν ο αριθμός τους είναι μικρότερος των 4-5 τότε πιθανότατα υπάρχει ωοθηκική ανεπάρκεια (Hendriks et al., 2005).

Επιπρόσθετα, ο όγκος των ωοθηκών είναι ενδεικτικό του αποθέματος τους σε ωοθηλάκια και της απόκρισής τους. Ο όγκος και των 2 ωοθηκών μαζί είναι φυσιολογικά γύρω στα 10 ml. Οι γυναίκες με μικρό όγκο ωοθηκών (μικρότερο των 3- 4 ml) έχουν συνήθως μειωμένο απόθεμα σε ωοθηλάκια και χαμηλή απόκριση στην ορμονική διέγερση.

Έλεγχος των διαταραχών της ωχρινικής φάσης

Ο έλεγχος των διαταραχών της ωχρινικής φάσης γίνεται ως επί το πλείστον με την μέτρηση της προγεστερόνης την 21η ημέρα του κύκλου (>5ng/ml και <10ng/ml είναι ενδεικτικά ανεπάρκειας ωχρού σωματίου), τον υπολογισμό της διάρκειας της ωχρινικής φάσης (από τη στιγμή της αιχμής της LH μέχρι την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως) που μπορεί να γίνει με θερμομετρικό διάγραμμα και την βιοψία του ενδομητρίου

που θα διεξαχθεί 1-3 ημέρες πριν την περίοδο και θα δείξει ότι η ανάπτυξη του ενδομητρίου υπολείπεται περισσότερο από 2 ημέρες (Berek, 2012). Επειδή όπως αναφέρεται και παραπάνω, τα επίπεδα της προγεστερόνης αυξομειώνονται, σε αμφίβολες περιπτώσεις, έχει προταθεί να γίνονται 2-3 διαδοχικές μετρήσεις και να υπολογίζεται η μέση τιμή. Επιπρόσθετα, για να τεθεί η διάγνωση της ανεπάρκειας του ωχρού σωματίου, πρέπει η τιμή της προγεστερόνης να έχει βρεθεί χαμηλή σε τουλάχιστον 2 εμμηνορυσιακούς κύκλους.

Έλεγχος του τραχηλικού παράγοντα

Ο έλεγχος του τραχηλικού παράγοντα γίνεται ως επί το πλείστον με την εξέταση της τραχηλικής βλέννας μετά από επαφή (post-coital test). Η βλέννα λαμβάνεται από τον ενδοτράχηλο 8-24 ώρες μετά την επαφή με τη χρήση μιας λεπτής σύριγγας, τοποθετείται σε αντικειμενοφόρο πλάκα και εξετάζεται η ποιότητά της (διάυγεια, εκτασιμότητα και κρυστάλλωση) καθώς και ο αριθμός και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων που έχουν διεισδύσει σε αυτή. Η ανεύρεση άφθονων κινητών σπερματοζωαρίων μέσα στην τραχηλική βλέννα επιβεβαιώνεται τη καλή ποιότητα του σπέρματος και της τραχηλικής βλέννας. Η δοκιμασία αυτή μπορεί να αποκαλύψει την μη καλή συμβίωση των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννη ή το φαινόμενο της τρομώδους κίνησης των σπερματοζωαρίων και τη δημιουργία συγκολλησεων μεταξύ των σπερματοζωαρίων. Αυτά τα φαινόμενα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη αντισπερματικών αντισωμάτων στην τραχηλική βλέννη. Ακόμη σημαντικό ρόλο στη διάγνωση παίζουν το ιστορικό της γυναίκας, η καλλιέργεια τραχηλικού επιχρίσματος και η κολποσκόπηση. Η παρα-

γωγή φτωχής τραχηλικής βλέννης μπορεί να οφείλεται σε συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες του τραχήλου που έχουν προκληθεί από κωνοείδη εκτομή, κρυσπηξία ή μικροβιακή φλεγμονή.

Έλεγχος του πυελοσαλπγγικού παράγοντα

Ο πυελοσαλπγγικός παράγοντας περιλαμβάνει αίτια υπογονιμότητας από τη μήτρα, τις σάλπιγγες, τις ωοθήκες και τα παρακείμενα όργανα. Οι βλάβες των οργάνων γεννητικού συστήματος μπορεί να είναι συγγενείς ή επίκτητες. Οι συγγενείς ανωμαλίες αφορούν ως επί το πλείστον το σώμα και τον τράχηλο της μήτρας (μονόκερη μήτρα, δίκερη μήτρα, δίδελφους μήτρα, διθάλαμη μήτρα). Οι επίκτητες βλάβες του γεννητικού συστήματος είναι πολύ περισσότερες και περιλαμβάνουν κυρίως την σαλπγγίτιδα και την πυελική φλεγμονή (π.χ. περισαλπγγίτιδα, περιωθηκικό απόστημα), την ενδομητρίτιδα, τα ινομύωματα, την ενδομητρίωση, τους ενδομητρικούς και ενδοτραχηλικούς πολύποδες και τις συμφύσεις (νόσο Asherman). Για τον έλεγχο της ανατομικής ακεραιότητας του γεννητικού συστήματος χρησιμοποιούνται η υστεροσαλπγγιογραφία, η υστεροσκόπηση, η λαπαροσκόπηση, το υπερηχογράφημα και οι μικροενδοσκοπίσεις.

Η υστεροσαλπγγιογραφία γίνεται με σκοπό τον έλεγχο του μεγέθους και του σχήματος της μητρικής κοιλότητας και της διαβατότητας των σαλπίγγων. Με την υστεροσαλπγγιογραφία μπορούν συγκεκριμένα να διαγνωσθούν υποβλεννογόνια ινομύωματα, ενδομητρικοί πολύποδες, ενδομητρικές συμφύσεις, διαφράγματα, συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, απόφραξη των μητροσαλπγγικών στομιών, ενδοσαλπγγικές συμφύσεις, υδροσαλπίγγες και πλήρης

απόφραξη των σαλπίνγων. Η υστεροσαλπιγγογραφία γίνεται μεταξύ 7ης και 11ης ημέρας του κύκλου (μετά το τέλος της εμμηνοϋ ρύσεως και πριν την ωορρηξία ώστε να μην μεταφερθεί ενδομητρικό υλικό στη περιτοναϊκή κοιλότητα αλλά και να μην ακτινοβοληθεί το ωάριο).

Η υστεροσκόπηση είναι η ενδοτραχηλική ενδοσκόπηση της ενδομητρικής και ενδομητρικής κοιλότητας και γίνεται 2-3 ημέρες μετά την έμμηνο ρύση ώστε το ενδομήτριο να είναι όσο το δυνατό πιο λεπτό. Με την υστεροσκόπηση μπορούν να διαγνωσθούν και να αφαιρεθούν πολύποδες, συμφύσεις, διαφράγματα, υποβλεννογόνια ινομώματα. Με τη χρήση σαλπιγγοσκοπίου μπορεί να γίνει ενδοσκόπηση και των σαλπίνγων.

Η λαπαροσκόπηση παρέχει τη δυνατότητα άμεσης επισκόπησης των οργάνων της πυέλου και μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση αλλά και θεραπεία ενός μεγάλου εύρους παθήσεων όπως είναι η ενδομητρίωση, οι πυελικές συμφύσεις, οι ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και τα ινομώματα. Με τη χρήση χρωστικής ουσίας μπορεί να ελεγχθεί η διαβατότητα των σαλπίνγων.

Το υπερηχογράφημα βοηθά στον έλεγχο του σχήματος και του μεγέθους της μήτρας καθώς και στην εντόπιση και μέτρηση του μεγέθους όγκων της μήτρας και των ωοθηκών. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω με το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθηλακίων και της ωορρηξίας καθώς και παρακολούθηση της πάχυνσης του ενδομητρίου.

Αξιολόγηση του υπογόνιμου άνδρα

Στα πλαίσια της αξιολόγησης του υπογόνι-

μου άνδρα θα πρέπει να ληφθεί ένα πλήρες ιστορικό, να γίνει κλινική εξέταση καθώς και έλεγχος της αιτιολογίας της υπογονιμότητας μέσω ελέγχου του σπέρματος, του ορμονικού παράγοντα και του χρωμοσωμικού παράγοντα.

Κλινικό ιστορικό

Στα πλαίσια της λήψης του κλινικού ιστορικού απο τον άνδρα θα πρέπει να ληφθούν οι παρακάτω πληροφορίες:

- Ύπαρξη κύησης από τη παρούσα ή προηγούμενη σύντροφο.
- Αριθμός παιδιών
- Αριθμός σεξουαλικών επαφών εβδομαδιαίως
- Προβλήματα στύσης και εκσπερμάτωσης
- Προηγούμενη διερεύνηση της αιτιολογίας της υπογονιμότητας
- Είδος και αριθμός προηγούμενων θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
- Νοσήματα ή ασθένειες που επηρεάζουν την γονιμότητα (σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια)
- Θεραπεία ή φαρμακευτική αγωγή (αναστολείς του διαύλου ασβεστίου) που μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα
- Υψηλός πυρετός μέσα στους προηγούμενους έξι μήνες
- Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
- Χειρουργικές επεμβάσεις του ουρογεννητικού συστήματος
- Τραυματισμοί των όρχεων
- Κιρσοκήλη, κρυφορχία
- Κατανάλωση αλκοόλ, καπνού και ναρκωτικών ουσιών
- Έκθεση σε χημικές τοξικές ουσίες (σίδηρο, μόλυβδο, ψευδάργυρο, γκαζολίνη, οργανοχλωριούχες ουσίες) και περιβαλ-

λοντικούς ρύπους

- Έλεγχος για υψηλή περιβαλλοντολογική θερμοκρασία του όσχεως λόγω επαγγέλματος (π.χ. θερμοαστές, οδηγοί)

Κλινική και ανδρολογική εξέταση

Στα πλαίσια της κλινικής και ανδρολογικής εξέτασης γίνεται:

- Μέτρηση του ύψους και του βάρους καθώς και υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος.
- Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων.
- Αξιολόγηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (π.χ. τριχοφυΐα στο πρόσωπο, βράγχος φωνής, μέγεθος όρχεων και πέους).
- Έλεγχος και ψηλάφηση των γεννητικών οργάνων και κυρίως έλεγχος για υποσπαδία/επισπαδία, φίμωση ή στένωση της ουρήθρας, κισσοκήλη, υδροκήλη και βουβονοκήλη, ύπαρξη σκληρυντικών πλακών επί του πέους.
- Δακτυλοσκοπική εξέταση του προστάτη (όρια, μέγεθος, σύσταση, ευαισθησία) και των σπερματοδόχων κύστεων (φυσιολογικά είναι μη ψηλαφητές).

Ο έλεγχος της αιτιολογίας της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνει την εξέταση του σπέρματος και του σπερματικού υγρού, ενδοκρινολογικό έλεγχο και χρωμοσωμικό έλεγχο.

Εξέταση σπέρματος

Η εξέταση σπέρματος αποτελεί βασικό διαγνωστικό μέσο στην διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Το σπέρμα λαμβάνεται με αυνανισμό, μετά από αποχή 2 ημερών και προσκομίζεται στο εργαστήριο το συντομότερο δυνατό (αργότερο εντός 2 ωρών)

με μέριμνα για να μην εκτεθεί σε υπερβολική θερμότητα ή ψύξη. Κατά την εξέταση σπέρματος μελετώνται ο όγκος και το pH του σπερματικού πλάσματος, ο αριθμός, η μορφολογία, η κινητικότητα και η βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων που εξετάζονται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2010).

Πέραν από τα παραπάνω χαρακτηριστικά που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1.1** το σπέρμα ελέγχεται και για ύπαρξη αντισπερματικών αντισωμάτων που προκαλούν συγκολλησεις μεταξύ κινητών σπερματοζωαρίων, κυττάρων σπερματογένεσης και φλεγμονής. Εάν η εξέταση σπέρματος είναι φυσιολογική, τότε δεν απαιτείται καμία περαιτέρω εξέταση. Αν δεν είναι, τότε επαναλαμβάνεται η ίδια εξέταση 2-4 εβδομάδες αργότερα, καθώς μπορεί να ευθύνεται μια στρεσογόνος κατάσταση που συνέβη έως 2-3 μήνες νωρίτερα (για παράδειγμα ένα εμπύρετο νόσημα). Αν και πάλι η ανάλυση δεν είναι φυσιολογική απαιτείται ουρολογική και ενδοκρινολογική εξέταση.

Ορμονικός έλεγχος

Επιπλέον, εργαστηριακός έλεγχος των ορμονών (FSH, LH, τεστοστερόνης, προλακτίνης) μπορεί να υποδείξει ένα ενδοκρινολογικό αίτιο. Με βάση τα ευρήματα του ορμονολογικού ελέγχου, ο άνδρας μπορεί να ταξινομηθεί ως υπογοναδοτροπικός, νορμαγοναδοτροπικός και υπεργοναδοτροπικός. Σε περίπτωση υπογοναδοτροπισμού, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών (FSH, LH) είναι μειωμένα, τότε πιθανολογείται σύνδρομο Kallman ή κάποια δυσλειτουργία του υποθαλάμου. Σε περίπτωση υπεργοναδοτροπισμού, τα επίπεδα κυρίως και της FSH είναι αυξημένα εξαιτίας της μειωμένης παρα-

Πίνακας 1.1 Φυσιολογικές παράμετροι της ανάλυσης σπέρματος σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ

Όγκος	2-5 ml
pH	7.2-8.0
Αριθμός σπερματοζωαρίων	>20.000.000 / ml
Κινητικότητα	>50% με ευθύγραμμη κίνηση (βαθμού α ή β) ή >25% με ταχεία και ευθύγραμμη προωθητική κίνηση
Μορφολογία	>40% φυσιολογικά (και < 40% ανώμαλη μορφολογία κεφαλής, < 20% ανώμαλη μορφολογία αυχένα και < 10% ανώμαλη μορφολογία ουράς)
Βιωσιμότητα	>75% ζώντα
Συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων	< 1.000.000/ml

γωγής ανασταλτίνης από τα κύτταρα Sertoli. Γεγονός που συνήθως οφείλεται σε βλάβη του σπερματικού επιθηλίου. Η αυξημένη παραγωγή LH οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης που συμβαίνει συχνά στο σύνδρομο Klinefelter.

Χρωμοσωμιακός έλεγχος

Ο χρωμοσωμιακός έλεγχος κρίνεται απαραίτητος για άνδρες που κλινικά είναι ύποπτοι για γενετικά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Kallman), όπως και για άνδρες με έντονη ολιγοσπερμία (<5×10⁶/ml) και με μη αποφρακτική αζοοσπερμία που παρουσιάζουν μικρούς όρχεις και αύξηση της FSH στον ορό.

Άλλες εξετάσεις που αποτελούν σημαντικά διαγνωστικά μέσα και μπορούν να διεξαχθούν είναι η βιοψία όρχεως, ο ανοσολογικός έλεγχος, η μικροβιολογική εξέταση

του προστατικού εκκρίματος και του σπέρματος, καθώς και η αγγειογραφία.

Συμπεράσματα

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα που τείνει να αυξάνεται. Ολοένα και περισσότερα ζευγάρια αντιμετωπίζουν δυσκολία στη σύλληψη και επίτευξη κύησης. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα είναι πολλοί. Τα αίτια της υπογονιμότητας ποικίλλουν και περίπου το 25% των υπογόνιμων ζευγαριών εμφανίζει ένα συνδυασμό παραγόντων. Γι' αυτό είναι πολύ σημαντικό να εξετάζονται λεπτομερώς όλες οι παράμετροι και να γίνεται προσπάθεια να ανευρεθεί το ακριβές αίτιο της υπογονιμότητας, ώστε να μπορεί να καθορίζεται ένα αποτελεσματικό πλάνο θεραπείας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

- Ο όρος υπογονιμότητα (infertility) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανικανότητα σύλληψης κατά τη διάρκεια ενός έτους σεξουαλικής επαφής χωρίς αντισύλληψη. Αυτό το χρονικό όριο

επελέγη, με την προϋπόθεση ότι η μηνιαία πιθανότητα κύησης σε γόνιμα ζευγάρια είναι 20%, η αθροιστική πιθανότητα κύησης σε ένα χρόνο ανέρχεται στο 93%.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ (συνέχεια)

- Υπολογίζεται ότι το 15% του πληθυσμού των βιομηχανικά ανεπτυγμένων χωρών αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας.
- Στους παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν αιτίες μείωσης της γονιμότητας του γενικού πληθυσμού συμπεριλαμβάνονται: η ηλικία της γυναίκας, η συχνότητα της σεξουαλικής δραστηριότητας, η ηλικία του άνδρα, η παχυσαρκία, η βλαπτική επίδραση του περιβάλλοντος και ο τρόπος ζωής.
- Η υπογονιμότητα ενός ζευγαριού μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας σε ποσοστό 20%, σε παθολογία του τραχήλου σε ποσοστό 5%, σε παθολογία της μήτρας σε ποσοστό 5%, σε παθολογία των σαλπίγγων σε ποσοστό 20%, σε διαταραχές από τον άνδρα σε ποσοστό 30% και σε ανεξήγητα αίτια σε ποσοστό 20%.
- Με τον όρο διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ονομάζουμε το σύνολο των ανωμαλιών, εξαιτίας των οποίων δεν πραγματοποιείται ωοθυλακιορρηξία ή πραγματοποιείται σε αραία χρονικά διαστήματα. Τα αίτια ποικίλλουν και μπορεί να αφορούν διαταραχές που εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του υποθάλαμο – υποφύσεο – ωθητικού άξονα ή διαταραχές άλλων οργάνων που επηρεάζουν τη λειτουργία του άξονα (θυρεοειδής αδένας, επινεφρίδια).
- Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ταξινόμηση των ωοθηλακιορρηκτικών διαταραχών έχει ως εξής: Ομάδα I: Υπογοναδοτροπική Υπογοναδική Ανωθηλακιορρηξία (ΥΥΑ), Ομάδα II. Ευγοναδοτροπική Ευοιστρογονική Ανωθηλακιορρηξία (ΕΕΑ), Ομάδα III. Υπεργοναδοτροπική Ανωθηλακιορρηξία (ΑΑ).
- Η δυσλειτουργία του τραχήλου μπορεί να οφείλεται σε ανατομικούς (χειρουργικές επεμβάσεις πχ κωνοειδής εκτομή και αποξέσεις, συγγενής στένωση τραχήλου), ανοσολογικούς (αντισώματα εναντίον των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννα) ή φλεγμονώδεις παράγοντες (τραχηλίτιδες και επιπλοκές από τις θεραπείες τους).
- Μια δυσλειτουργία στη μητρική κοιλότητα μπορεί να εμποδίσει την επίτευξη εγκυμοσύνης. Η επιτυχής έναρξη της εμφύτευσης μπορεί να επηρεασθεί από παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από αναστολή της ωρίμανσης του ενδομητρίου όπως είναι η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή παραγωγή προγεστερόνης. Άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα λόγω καταστροφής της στιβάδας του ενδομητρίου ή αδυναμίας εμφύτευσης στο ενδομήτριο είναι οι ενδομητρικές φλεγμονές, οι ενδομητρικές συμφύσεις, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας και τα ινομύματα.
- Τα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας μπορούν να αφορούν ενδοκρινολογικές ανωμαλίες που αφορούν τον υποθάλαμο-υποφύσεο-ορχικό άξονα, ανωμαλίες λειτουργίας των όρχεων και των παραγεννητικών αδένων, απόφραξη της εκφορητικής γεννητικής οδού, διαταραχές της εκσπερμάτισης και της στύσης, χρόνιες παθήσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη σπερματογένεση,

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ (συνέχεια)

ανοσολογικά αίτια, λήψη φαρμάκων και έκθεση σε ακτινοβολία και χημικά.

- Η ποιότητα του σπέρματος καθορίζεται από τον αριθμό σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό, τη κινητικότητα, τον όγκο, την ύπαρξη λευκοκυττάρων, τη μορφολογία και το pH.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις παρά το πλήρη εργαστηριακό έλεγχο δεν βρίσκεται αιτία υπογονιμότητας. Οι περιπτώσεις αυτές εντάσσονται στην ανεξήγητη ή ιδιοπαθή υπογονιμότητα και η συχνότητα της κυμαίνεται στο 10%-15%.
- Στα πλαίσια της αξιολόγησης του υπογόνιμου ζευγαριού γίνεται προσπάθεια να εντοπισθεί η αιτία της υπογονιμότητας οπότε γίνεται παραπομπή του ζευγαριού για τη διενέργεια του απαραίτητου εργαστηριακού και κλινικού ελέγχου. Αρχικά γίνεται λήψη ενός πλήρους οικογενειακού, παθολογικού, χειρουργικού, μαιευτικού και γυναικολογικού ιστορικού από την γυναίκα.
- Στα πλαίσια της λήψης του κλινικού ιστορικού από τη γυναίκα θα πρέπει να ληφθούν οι παρακάτω πληροφορίες: ηλικία εμφάνισης πρώτης εμμηνουόρσεως, συχνότητα και διάρκεια εμμηνουόρσεως, ύπαρξη διαταραχών της περιόδου, αριθμός και έκβαση προηγούμενων κύσεων, επιπλοκές σε προηγούμενη κύηση, διακοπή κύησης, αποβολή ή τοκετό, προηγούμενη διερεύνηση της αιτιολογίας της υπογονιμότητας, είδος και αριθμός προηγούμενων θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, νοσήματα ή ασθένειες που επηρεάζουν την γονιμότητα, κ.τ.λ.
- Στα πλαίσια της κλινικής εξέτασης της

γυναίκας γίνεται: μέτρηση του ύψους και του βάρους καθώς και υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων, αξιολόγηση της τριχοφυίας και διαπίστωση ύπαρξης δασυτριχισμού και υπερτρίχωσης, έλεγχος γαλακτόρροιας με έκθλιψη της θηλής και αξιολόγηση των μαστών, αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση και ψηλάφηση της κοιλιάς.

- Ο έλεγχος της αιτιολογίας της γυναικείας υπογονιμότητας περιλαμβάνει τον έλεγχο του ωθητικού παράγοντα, τον έλεγχο του τραχηλικού παράγοντα και τον έλεγχο του πυελοσαλπγγικού παράγοντα.
- Ο έλεγχος του ωθητικού παράγοντα περιλαμβάνει τον εργαστηριακό και υπερηχογραφικό έλεγχο της ωθηλακιορρηξίας και της ωθητικής επάρκειας ή της εφεδρείας των ωθηκών σε γεννητικό υλικό.
- Δύο απλοί μέθοδοι ελέγχου της ωθηλακιορρηξίας που μπορούν να εφαρμοστούν από την ίδια τη γυναίκα, είναι η καθημερινή μέτρηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος και η παρατήρηση της τραχηλικής βλέννης. Η μέτρηση της προγεστερόνης και της LH είναι οι κατεξοχήν εργαστηριακοί μέθοδοι επιβεβαίωσης της ωθηλακιορρηξίας. Η μέτρηση της προγεστερόνης στο αίμα γίνεται την 21η ημέρα του κύκλου σε κύκλους 28 ημερών. Η ανίχνευση της LH σε τιμές διπλάσιες ή τριπλάσιες της βασικής γραμμής στον ορό του αίματος είναι διαγνωστικές της έναρξης του κύματος της LH που συμβαίνει 34-36 ώρες πριν την ωθηλακιορρηξία. Η ανίχνευση της LH μπορεί να

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ (συνέχεια)

- γίνει τόσο στο αίμα όσο και τα ούρα.
- Η υπερηχογραφική παρακολούθηση της ωθηλακιορρηξίας γίνεται με την παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωθηλακίων και της πάχυνσης του ενδομητρίου. Κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του κύκλου με μία σειρά υπερηχογραφημάτων παρακολουθείται ο αριθμός και η ανάπτυξη των ωοθυλακίων το ωθηλάκιο από την 10η ημέρα του κύκλου μεγεθύνεται κατά 1-2mm την ημέρα μέχρι την ωθηλακιορρηξία που αναμένεται να φθάσει τα 22-24 mm περίπου. Μετά την ωορρηξία παρατηρείται εξαφάνιση του ή των ωοθυλακίων και συλλογή υγρού στον δουγλάσσειο χώρο.
 - Η βιοψία του ενδομητρίου αποτελεί έναν παρεμβατικό τρόπο ελέγχου της ωθηλακιορρηξίας. Η βιοψία ενδομητρικού ιστού παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ικανοποιητική ανάπτυξη του ενδομητρίου και πραγματοποιείται μεταξύ 21ης -25ης ημέρας του κύκλου (σε κύκλο 28 ημερών).
 - Ο έλεγχος της ωθηλικής επάρκειας περιλαμβάνει ένα σύνολο εργαστηριακών και υπερηχογραφικών εξετάσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος αφορά κυρίως την μέτρηση ορμονικών δεικτών και συγκεκριμένα τη μέτρηση της FSH και LH, τη μέτρηση της οιστραδιόλης, της αντιμυλλέριου ορμόνης και της ινχιμπίνης Β.
 - Στην αρχή της παραγωγικής φάσης του κύκλου (2η -4η ημέρα) γίνεται μέτρηση των επιπέδων της FSH. Εάν τα επίπεδα της FSH είναι υψηλά (>10 mIU/ml), σημαίνει πως τα αποθέματα των ωθηκών είναι μικρά, ενώ αν τα επίπεδα είναι
- πολύ υψηλά (περισσότερο από 20 mIU/ml) τότε μιλάμε για ανεπάρκεια των ωθηκών. Όταν η σχέση FSH/LH είναι μεγαλύτερη από 2.5-3 εξαιτίας της αύξησης της LH είναι ένδειξη δυσλειτουργίας των ωθηκών (σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών) ενώ όταν είναι εξαιτίας της αύξησης της FSH είναι ένδειξη ωθηλικής ανεπάρκειας.
- Τη 2η -3η ημέρα του κύκλου θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της οιστραδιόλης στο αίμα. Τα πολύ υψηλά (>80pg/mL) και τα πολύ χαμηλά (<2080pg/mL) επίπεδα οιστραδιόλης είναι ενδεικτικά χαμηλού αποθέματος της ωθηκής σε ωάρια.
 - Τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης στο αίμα είναι ανεξάρτητα από τη φάση του κύκλου και από τα επίπεδα των γοναδοτροπικών. Χαμηλά επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης στο αίμα υποδεικνύει ωθηλική ανεπάρκεια και είναι ενδεικτική φτωχής ανταπόκρισης στην ορμονική διέγερση που γίνεται στα πλαίσια της θεραπείας αναπαραγωγής.
 - Η ινχιμπίνη Β παράγεται από τα κοκκιοκύτταρα των ωθηλακίων με δημιουργία άντρου κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του κύκλου. Χαμηλά επίπεδα ινχιμπίνης Β την 3η ημέρα του κύκλου είναι ενδεικτική ωθηλικής ανεπάρκειας.
 - Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της κατάστασης και της λειτουργίας των ωθηκών, χρειάζεται και η υπερηχογραφική εξέταση. Με τη χρήση των υπερήχων γίνεται μέτρηση των ωθηλακίων καθώς και μέτρηση του όγκου των ωθηκών. Ένας φυσιολογικός αριθμός ωθηλακίων εί-

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ (συνέχεια)

- να 15-30 και αν ο αριθμός τους είναι μικρότερος των 4-6 τότε πιθανότατα υπάρχει ωθητική ανεπάρκεια. Ο όγκος και των 2 ωθηκών μαζί είναι φυσιολογικά γύρω στα 10 ml. Οι γυναίκες με μικρό όγκο ωθηκών (μικρότερο των 3- 4 ml) έχουν συνήθως μειωμένο απόθεμα σε ωθηλάκια και χαμηλή απόκριση στην ορμονική διεγέρση.
- Ο έλεγχος του τραχηλικού παράγοντα γίνεται ως επί το πλείστον με την εξέταση της τραχηλικής βλέννας μετά από επαφή (post-coital test). Η βλέννα λαμβάνεται από τον ενδοτράχηλο 8-24 ώρες μετά την επαφή με τη χρήση μιας λεπτής σύριγγας, τοποθετείται σε αντικειμενοφόρο πλάκα και εξετάζεται η ποιότητά της (διάυγεια, εκτασιμότητα και κρυστάλλωση) καθώς και ο αριθμός και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων που έχουν διεισδύσει σε αυτή.
 - Ο πυελοσαλπγγικός παράγοντας περιλαμβάνει αίτια υπογονιμότητας από τη μήτρα, τις σάλπιγγες, τις ωθήκες και τα παρακείμενα όργανα. Για τον έλεγχο της ανατομικής ακεραιότητας του γεννητικού συστήματος χρησιμοποιούνται η υστεροσαλπιγγιογραφία, η υστεροσκόπηση, η λαπαροσκόπηση, το υπερηχογράφημα και οι μικροενδοσκοπήσεις.
 - Στα πλαίσια της αξιολόγησης του υπογόνιμου άνδρα θα πρέπει να ληφθεί ένα πλήρες ιστορικό, να γίνει κλινική εξέταση καθώς και έλεγχος της αιτιολογίας της υπογονιμότητας μέσω ελέγχου του σπέρματος, του ορμονικού παράγοντα και του χρωμοσωμιακού παράγοντα.
 - Στα πλαίσια της λήψης του κλινικού ιστορικού απο τον άνδρα θα πρέπει να ληφθούν οι παρακάτω πληροφορίες: ύπαρξη κύησης από τη παρούσα ή προηγούμενη σύντροφο, αριθμός παιδιών, αριθμός σεξουαλικών επαφών εβδομαδιαίως, προβλήματα στύσης και εκσπερμάτωσης, προηγούμενη διερεύνηση της αιτιολογίας της υπογονιμότητας, είδος και αριθμός προηγούμενων θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, νοσήματα ή ασθένειες που επηρεάζουν την γονιμότητα (σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια), θεραπεία ή φαρμακευτική αγωγή (αναστολείς του διαύλου ασβεστίου) που μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα, κ.τ.λ.
 - Στα πλαίσια της κλινικής και ανδρολογικής εξέτασης γίνεται: μέτρηση του ύψους και του βάρους καθώς και υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων, αξιολόγηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, έλεγχος και ψηλάφηση των γεννητικών οργάνων και κυρίως έλεγχος για υποσπαδία/επισπαδία, φίμωση ή στένωση της ουρήθρας, κισσοκήλη, υδροκήλη και βουβονοκήλη, ύπαρξη σκληρυντικών πλακών επί του πέους, δακτυλοσκοπική εξέταση του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων.
 - Ο έλεγχος της αιτιολογίας της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνει την εξέταση του σπέρματος και του σπερματικού υγρού, ενδοκρινολογικό έλεγχο και χρωμοσωμιακό έλεγχο.
 - Η εξέταση σπέρματος αποτελεί βασικό διαγνωστικό μέσο στην διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας.
 - Επιπλέον, εργαστηριακός έλεγχος των ορμονών (FSH, LH, τεστοστερόνης,

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ (συνέχεια)

προλακτίνης) μπορεί να υποδείξει ένα ενδοκρινολογικό αίτιο. Με βάση τα ευρήματα του ορμονολογικού ελέγχου, ο άνδρας μπορεί να ταξινομηθεί ως υπογοναδοτροπικός, νορμαγοναδοτροπικός και υπεργοναδοτροπικός.

- Ο χρωμοσωμιακός έλεγχος κρίνεται

απαραίτητος για άνδρες που κλινικά είναι ύποπτοι για γενετικά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Kallman), όπως και για άνδρες με έντονη ολιγοσπερμία (<5×10⁶/ml) και με μη αποφρακτική αζωοσπερμία που παρουσιάζουν μικρούς όρχεις και αύξηση της FSH στον ορό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aubuchon M., Burney R., Schust D., Yao M. (2012) *Infertility and Assisted Reproductive Technology*. In: Berek J. (ed) *Berek and Novak's Gynecology*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Barad D. (1991) *Epidemiology of infertility*. In: Barad D (ed.) *Infertility and reproductive medicine*. Clinics of North America (pp. 255-266), Philadelphia: WB Saunders.
- Baird C. and Cann M. (2004) *Environmental Chemistry (3rd edition)*. New York, W.H. Freeman and Company.
- Baird D., Collins J., Egozcue J., Evers L., Gianaroli L., Leridon H., Sunde A., Templeton A., Van Steirteghem A., Cohen J. (2005) *Fertility and ageing*. *Human Reproduction Update*, 11: 261-276.
- Birnbaum L. and Fenton S. (2003) *Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors*. *Environmental Health Perspectives*, 111(4): 389-394.
- Boivin J., Bunting L., Collins J., Nygren K. (2007) *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care*. *Human Reproduction*, 22(6): 1506-1512.
- Bolmar F., Olsen J., Rebagliato M., Bisanti L. (1997) *Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity*. *European Study Group on Infertility Subfecundity*. *American Journal of Epidemiology*, 145: 324-334.
- de Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya, J.A. Castilla, A.P. Ferraretti, V. Korsak, M. Kupka, K.G. Nygren, A. Nyboe Andersen. (2007) *Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE*. *Human Reproduction*, 27(4): 954-966.
- ESHRE Capri Workshop Group (2005) *Fertility and ageing*. *Human Reproduction*, 11(3): 261-276.
- Foster W. and Holloway X. (2003) *Do environmental contaminants adversely affect human reproductive physiology? Journal of Obstetrics Gynecology Canada*, 25: 33-44.
- Fritz M., Speroff L. (2011) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (8th ed)*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Toner J. (2007) *Testing ovarian reserve*. In: Gardner D. (ed) *In vitro fertilization. A practical approach*. New York: Informa Healthcare.
- Guzick D. (1996) *Human Infertility. An introduction*. In: Adashi E., Rock J. (eds.) *Reproductive endocrinology, Surgery and Technology*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publication.
- Hassan M. and Killick W. (2005) *Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age*. *Fertility Sterility*, 79 (suppl 3): 1520-1527.
- Hendriks D., Mol B., Bancsi L. (200) *Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization*. *Fertility Sterility*, 83: 291-301.
- Homan G., Davies M., Norman R. (2007) *The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review*. *Human Reproduction Update*, 13(3): 209-223.
- Jayaprakasan K., Campbell B., Hopkinson J., Johnson I, Raine-Fenning N. (2010) *A prospective comparative analysis of anti-mullerian hormone, inhibin-B and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation*. *Fertility Sterility*, 93: 855-864.
- Kidd S., Eskenazi B., Wyrobek J. (2001) *Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature*. *Fertility Sterility*, 75: 237-248.
- Kunzle R., Mueller M., Hanggi W., Birkhauser M., Drescher H., Bersinger N. (2003) *Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples*. *Fertility Sterility*, 79: 287-291.

- Nasseri A. and Grifo J. (1998) Genetics, age and infertility. *Maturitas*, 30: 189-192.
- Nicolopoulou- Stamati P. and Pitsos M. (2001) The impact of endocrine disrupters on the female reproductive system. *Human Reproduction Update*, 7(3): 323-330.
- Pal L. and Santoro N. (2003) Age-related decline in fertility. *Endocrinology Metabolism Clinical North America*, 32: 669-688.
- Plas E., Berger P., Hermann M., and Pfluger H. (2000) Effects of ageing on male fertility? *Experimental Gerontology*, 35: 543-551.
- Rowe P., Comhaire F., Hargreave T., Mellows H. (1993) *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Rowe P., Comhaire F., Hargreave T., Mahmoud A. (2000) *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Soper D. (2010) Pelvic inflammatory disease. *Obstetrics and Gynecology*, 116(2): 419-428.
- van den Steeg J., Steures P., Eijkemans M. (2007) Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92: 2163-2168.
- World Health Organization (2010). *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Available online at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf.
- World Health Organization (1991) *Infertility : a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility*. Geneva: WHO, Programme on Maternal and Child Health and Family Planning, Division of Family Health.
- Younglai E., Holloway A., Foster W. (2005) Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Human Reproduction Update*, 11: 43-57.