



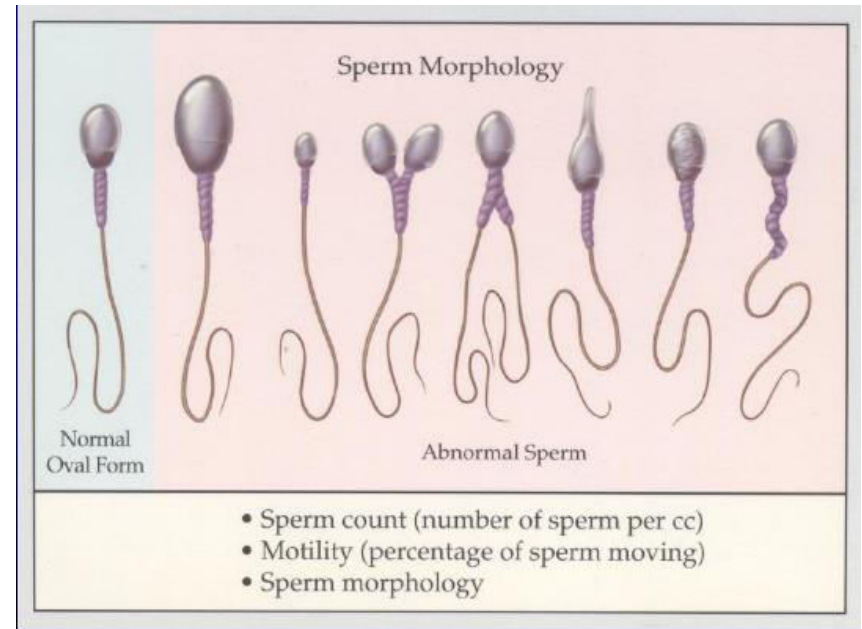
Βασικές αρχές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής Ανδρικός παράγοντας

ΣΥΡΙΣΤΑΤΙΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ
ΑΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
Γ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Διερεύνηση υπογονιμότητας – Ο κλασικός αρχικός τρόπος



- Έλεγχος:
- Της ωοθυλακιορρηξίας (νο 1: προγεστερόνη την 21η ημέρα του κύκλου)
- Της κατάστασης των σαλπίγγων (ΥΣΓ – λαπαροσκόπηση)
- Του ανδρικού παράγοντα (εξέταση σπέρματος)



Σπερμοδιάγραμμα – παθολογικές τιμές



- Αζωοσπερμία

- Klinefelter's (1 στους 500)
- Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
- Απουσία σπερματικού πόρου

- Ολιγοσπερμία

- Ανατομικές ανωμαλίες
- Ενδοκρिनοπάθειες
- Γενετικοί παράγοντες
- Εξωγενή αίτια (π.χ. αυξημένη θερμότητα)

- Ανώμαλος όγκος

- Παλίνδρομη εκσπερμάτιση
- Φλεγμονή
- Αδυναμία εκσπερμάτισης

Ανδρικός παράγοντας – εξειδικευμένες δοκιμασίες



- – ορμονικός έλεγχος
- – γενετικές μελέτες
- – υπερηχογράφημα
- – Fine needle testicular biopsy (TESE)
- – δοκιμασίες λειτουργίας σπερματοζωαρίων
- – ? αυτοαντισώματα σπερματοζωαρίων
- – ? δοκιμασίες ακεραιότητας DNA σπερματοζωαρίων

Ανδρικός παράγοντας – ορμονικός έλεγχος



- FSH – LH
- Testosterone
- Prolactin
- – άνδρες με γαλακτόρροια ή ανεπάρκεια ανδρογόνων και απώλεια της σεξουαλικής διάθεσης
- – δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδή (εάν είναι αυξημένη η prolactin)
- – 17 OH progesterone
- – E2 (ηπατική νόσος και όγκοι)
- – κλπ

Ανδρικός παράγοντας – έλεγχος FSH και LH



- – Στην αζωοσπερμία και ολιγοσπερμία
- – βοήθεια διάκρισης μεταξύ αποφρακτικού και μη αποφρακτικού τύπου
- – φυσιολογική τιμή της FSH συναντάται σε:
- κάποιες φορές σε ανεπάρκεια σπερματογένεσης
- Germ cell arrest στο πρωτογενές στάδιο του σπερματοκύτταρου
- –
- μαζί με την testosterone, βοήθεια διάγνωσης μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπογοναδισμού σε ασθενείς με σημεία ανεπάρκειας ανδρογόνων.

Ανδρικός παράγοντας – καρυότυπος



- – 5.8% των υπογόνιμων ανδρών έχουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (σε σχέση με 0.5% του γόνιμου πληθυσμού)
- – 16% στην αζωοσπερμία
- – Klinefelter syndrome, τρισωμία 21, μικτή γοναδική δυσγενεσία, Robertsonian και reciprocal translocation
- Yq microdeletion
- – δεν αναγνωρίζεται στις δοκιμασίες ρουτίνας του καρυότυπου
- – 3 σημεία στο μακρύ σκέλος του Y: AZFa, AZFb και AZFc

Ανδρικός παράγοντας – αζωοσπερμία



- Εξέταση
- Όγκου, pH, μέγεθος όρχεων, σπερματικός πόρος, *FSH*
- **Μη αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία**
 - υποσπερματογέννεση
 - αναστολή ωρίμανσης
 - Germ cell απλασία (Sertoli cell only syndrome)
- Βιοψία όρχεων
- **Αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία**
 - χειρουργική επανάκτηση
 - PESA/TESA/MESA για IVF/ICSI

Ανδρικός παράγοντας – μη αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία



- Balanced translocation – 3% μη αποφρακτικού τύπου A
- – Klinefelter's 10%
- Yq microdeletion
- – απουσία της περιοχής AZFc, 13%
- – απουσία της περιοχής AZFa ή AZFb ή συνδυασμός – μηδενική εύρεση σπερματοζωαρίων στην TESE
- Σημαντική για
- – πρόγνωση για εύρεση σπέρματος στην TESE
- – γενετική πληροφορία για συμβουλευτική για μετάδοση στο νεογνό
- – άλλα θέματα που σχετίζονται με τη γενετική ανωμαλία

Πρόταση μοντέλου



- Η δοκιμασία της ακεραιότητας του DNA των σπερματοζωαρίων έχει μία μεγάλη προγνωστική αξία στο αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης με κατεψυγμένο σπέρμα (deviance explained: 57%).
- Πρόταση μοντέλου για την επιλογή των πιο κατάλληλων δοτών για κατάψυξη σπέρματος
 - *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Nov 9;7:125.

Παράδειγμα γενετικής διαταραχής και υπογονιμότητας



- Partial AZFc deletion screening
 - Πρέπει να θεωρείται ένα σημαντικό εργαλείο στη διερεύνηση του υπογόνιμου ζευγαριού, αρκεί να γίνεται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ανάλογα με το ιστορικό και τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.
- Human Reproduction Update, 2010

Ιστορική αναδρομή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής Σπερματέγχυση

- Η πρώτη αγελάδα που γεννήθηκε από κατεψυγμένο σπέρμα γεννήθηκε στο Wisconsin το 1953, ενώ η πρώτη από φρέσκο με σπερματέγχυση το 1907.
- Από τις πρώτες χώρες που χρησιμοποίησαν σπερματέγχυση ήταν η Ρωσία που ξεκίνησε αρχικά με άλογα, ενώ ακολούθησαν πρόβατα και αγελάδες.
- Στα τέλη του 1930, αγροτικές σχολές και κολέγια χρησιμοποιούσαν τέτοιες μεθόδους, ενώ το 1943, φρέσκο σπέρμα 574 ταύρων χρησιμοποιήθηκαν σε 182,524 αγελάδες (318 αγελάδες / ταύρο).

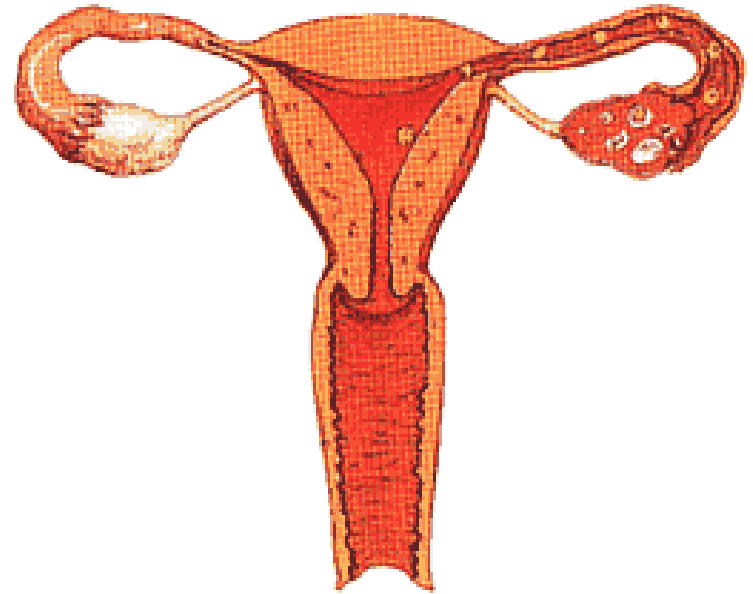


Ποιοί χρειάζονται IVF?



Ανεξήγητη υπογονιμότητα. Υπάρχει στ' αλήθεια;

Μηχανισμός σύλληψης



Πότε χρειάζεται εξωσωματική γονιμοποίηση ?



Υπάρχουν διαφορετικές αιτίες όπου το IVF συστήνεται:

- σε κλειστές ή κατεστραμμένες σάλπιγγες,
- ανώμαλο σπέρμα,
- ενδομητρίωση,
- αυτοάνοσες παθήσεις,
- ανωοθυλακιορηξία,
- αποτυχημένες προσπάθειες τεχνητής σπερματέγχυσης ή άλλων μορφών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής,
- η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας.

Τα βήματα ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)



1. ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών
(Clomiphene, hMG, uFSH, rFSH)
2. παρακολούθηση της διέγερσης (υπερηχογράφημα, E2)
3. ωοληψία & IVF (ή ICSI)
4. καλλιέργεια του εμβρύου
5. εμβρυομεταφορά
6. υποστήριξη της ωχρινικής φάσης (progesterone)
7. test κύησης

Έλεγχος του άνδρα πριν τη διενέργεια IVF



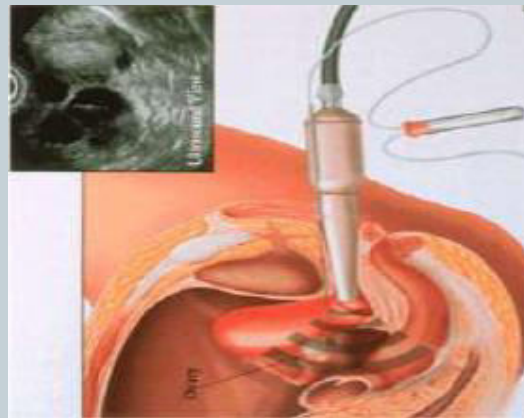
- Σπερμοδιάγραμμα (εάν το 1ο είναι παθολογικό, συστήνεται επανάληψη σε 2 μήνες)
- Οι κρίσιμες 72 ημέρες
- Hepatitis B antigen, Hepatitis C & HIV antibody, VDRL.
- Καρυότυπος και ανωμαλίες του Y χρωμοσώματος (microdeletions), εάν ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι <5 εκατομ / ml.

Διαδικασίες σε ένα «φρέσκο» κύκλο IVF



- Υπερδιέγερση των ωοθηκών
- Ωοληψία
- Προετοιμασία σπέρματος
- Γονιμοποίηση
- Εμβρυομεταφορά

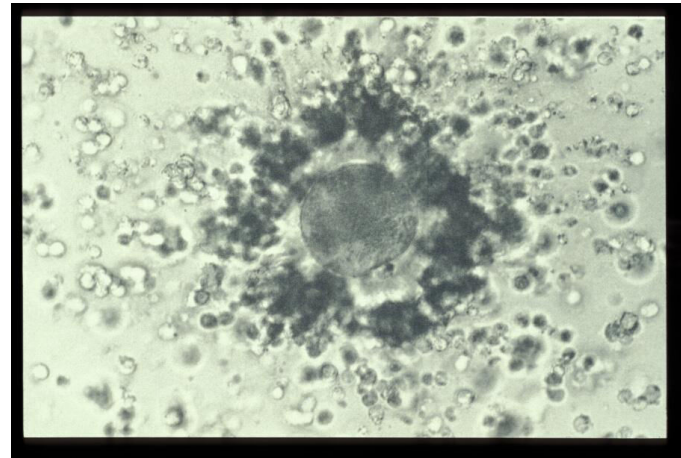
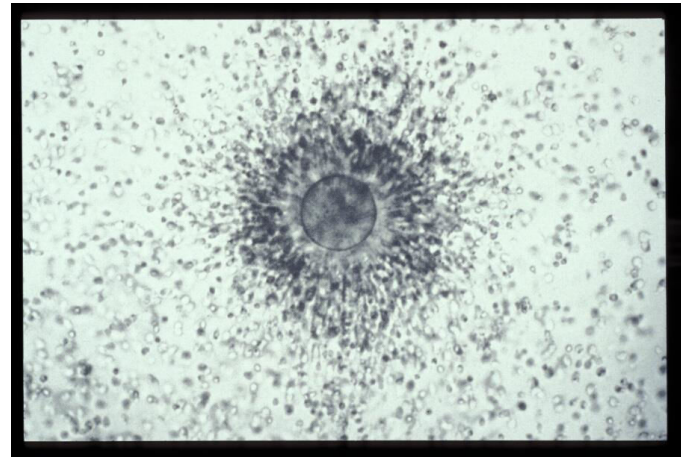
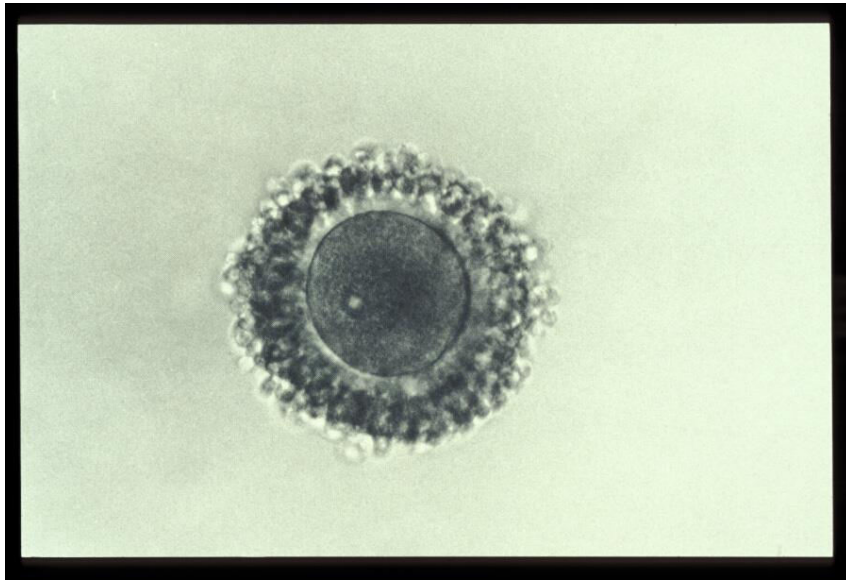
Ωοληψία με τη χρήση διακολπικού υπερηχογραφήματος



Μικροσκόπιο – έλεγχος ωοθυλακικού υγρού για ύπαρξη ωαρίων



Ποιό είναι (το) καλύτερο?



Ποιότητα ωαρίου - εμβρύου



Ένα «ΤΕΛΕΙΟ» έμβρυο



Στρατηγική επιλογής εμβρύων



- Συνήθη μορφολογικά κριτήρια
- Δυνατότητα καλλιέργειας ως το στάδιο της βλαστοκύστης
- Αξιολόγηση βάσει επεμβατικών και μη επεμβατικών μεθόδων (νέες τεχνικές μη αναγνωρισμένες από όλα τα Κέντρα IVF διεθνώς).



Καλλιέργεια εμβρύων

1η, 2η, (5η) ημέρα



Επιλογή εμβρύων

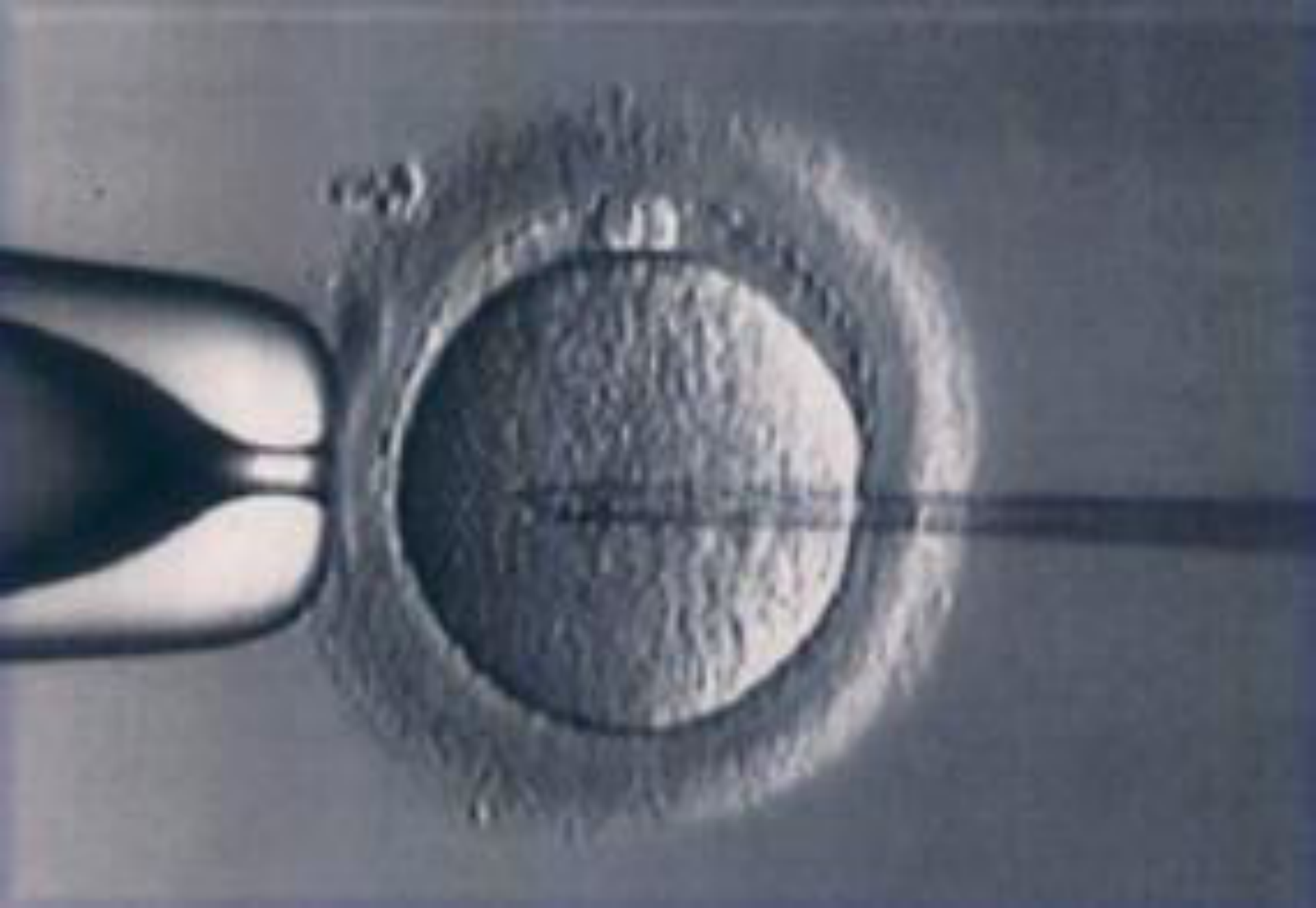
- αριθμός κυττάρων (βλαστομεριδίων)
- βαθμός κατακερματισμών



Ενδείξεις για μικρογονιμοποίηση (ICSI)



1. Υπογονιμότητα που οφείλεται σε σοβαρό ανδρικό παράγοντα
Σπέρμα που έχει ληφθεί χειρουργικά από την επιδιδυμίδα ή τον όρχη
Φυσιολογικές μορφές στο σπερμοδιάγραμμα <math><1\%</math>
Αριθμός κινητών σπερματοζωαρίων <math><10</math> εκατομμύρια μετά την ενεργοποίηση
2. Πλήρης αποτυχία γονιμοποίησης ή γονιμοποίηση σε ποσοστό <math><30\%</math> σε προηγούμενους κύκλους κλασσικού IVF.



[A light blue horizontal bar, likely a placeholder for a caption or label.]

Τεχνική της μικρογονιμοποίησης (ICSI)



Κατάψυξη και συντήρηση εμβρύων



Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

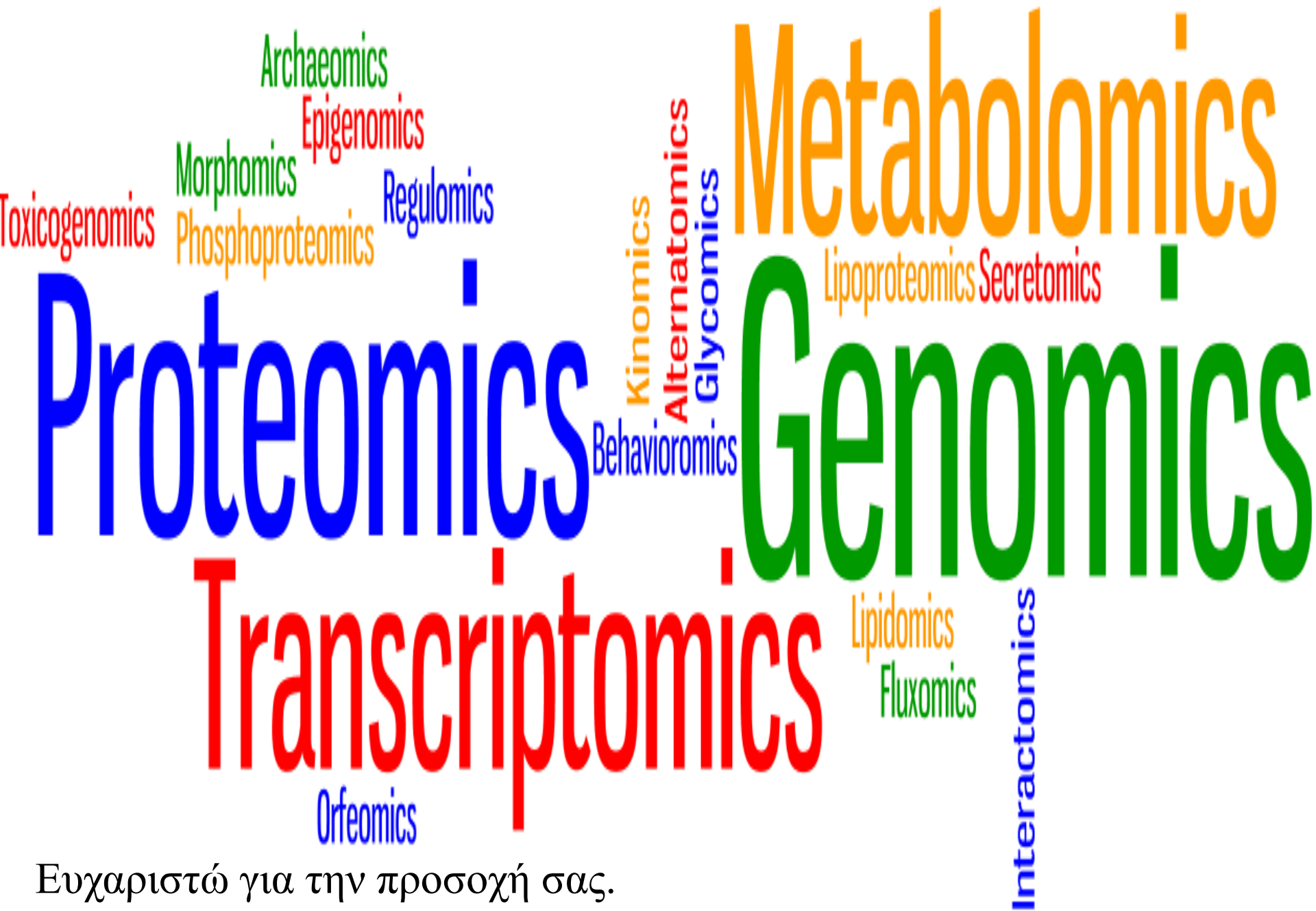


- IVF & Εμβρυομεταφορά
- Κατάψυξη εμβρύων και συντήρηση
- Μικρογονιμοποίηση • ICSI (intracytoplasmic sperm injection)
- ΑΗ (assisted hatching)
- Καλλιέργεια στο στάδιο της βλαστοκύστης
- Προεμφυτευτική διάγνωση - PGD (preimplantation genetic diagnosis)
- Δωρεά ωαρίων - IVF
- Λήψη σπερματοζωαρίων από όρχη • TESE (testicular sperm extraction) ή επιδιδυμίδα • MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration)

Παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης



- **Η ηλικία της γυναίκας !!!!!!!!!!!!!!!**
- Η ποιότητα του σπέρματος (???)
- Η αιτία της υπογονιμότητας
- Απάντηση στην υπερδιέγερση των ωοθηκών
- Η ποιότητα του εργαστηρίου
- Η τεχνική της εμβρυομεταφοράς
- Η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου
- Η ποιότητα του εμβρύου



Ευχαριστώ για την προσοχή σας.



Αναγνωρίζοντας και αξιοποιώντας τους μοριακούς μηχανισμούς που συσχετίζονται με τη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη **μπορούμε** να παρέχουμε:

Βελτιωμένες υπηρεσίες στον χώρο της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

- Εξατομικευμένη διαχείριση των υπογόνιμων ζευγαριών
- Αύξηση των ποσοστών επιτυχίας ανά εμβρυομεταφορά, περιορίζοντας τον ψυχολογικό και κοινωνικο-οικονομικό αντίκτυπο που έχει μια καθυστερημένη σύλληψη ή ένας αποτυχημένος κύκλος IVF.



- Oligospermic and azoospermic patients with clinical varicocele who undergo VR experience **improved live birth rates** and PRs with IVF or IVF/ICSI.
- For persistently azoospermic men after VR requiring TESE for IVF/ICSI, VR improves sperm retrieval rates. Therefore, **VR should be considered to have substantial benefits for couples with a clinical varicocele** even if oligospermia or azoospermia persists after repair and ART is required.



- Four sperm function tests: the sperm penetration assay, the sperm-zona pellucida binding tests, the acrosome reaction, and the hyaluronan binding assay.
- We believe that advances in molecular biology techniques will allow us to develop **simpler sperm function** assays in the near future.
- According to the limited evidence available, intrauterine insemination (IUI) may be considered as a first-line treatment in a couple in which the female partner has a normal fertility status and at least 1×10^6 progressively motile spermatozoa are recovered after sperm preparation. If no pregnancy is achieved after 3–6 cycles of IUI, optimized *in vitro* fertilization (IVF) can be proposed. When less than 0.5×10^6 progressively motile spermatozoa are obtained after seminal fluid processing or sperm are recovered surgically from the testis or epididymis, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) should be performed.

Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period.

[Catford SR](#), [McLachlan RI](#), [O'Bryan MK](#), [Halliday JL](#)



Whilst the neurodevelopment of ICSI-conceived children appears **comparable** to those of IVF conception, data relating to neurodevelopmental disorders, growth, physical health and childhood cancer are **inconclusive**. **Further research** into health outcomes in adolescence and adulthood is required before conclusions can be drawn about the long-term safety of ICSI compared to IVF. Until then, ICSI might be **better reserved for its original intended use, male-factor infertility**.

Το τελικό και επιθυμητό αποτέλεσμα



Το τμήμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Γ΄ Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών

- Ίδρυση το 2004.
- Ιατρικό προσωπικό: 1 Επ Καθηγητής εξειδικευμένος, 2 βοηθοί επιστημονικοί συνεργάτες, 1 ειδικευόμενος, 1 μαία, 1 εμβρυολόγος, φοιτητές.
- Ποσοστά επιτυχίας μέσα στα παγκοσμίως αποδεκτά όρια.
- Λειτουργία του τμήματος βάσει πρωτοκόλλων όμοιων με τα μεγαλύτερα κέντρα IVF παγκοσμίως,
- Επαναλειτουργία / αντιμετώπιση «δύσκολων περιστατικών».

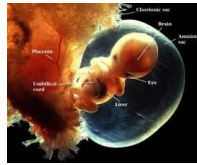
Table 1. Hierarchy of evidence.



Levels of Evidence

- 1a. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials
- 1b. At least one randomised controlled trial
- 2a. At least one well-designed controlled study without randomisation
- 2b. At least one other type of well-designed quasi-experimental study
- 3. Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case studies
- 4. Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.

Siristatidis and Hamilton, Int J Reprod Med, 2007.



Ευχαριστώ για την προσοχή σας.