

«ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΛΜΗ ΚΑΙ ΑΦΟΣΙΩΣΗ ΓΙΑ ΝΑ ΛΕΧΘΟΥΝ ΟΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ» ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΕΜΒΡΥΩΝ

Δεν φταίει η Τύχη

Χάρης Μαντούβαλος

Ευρεία Εκκλαϊκευμένη Ανασκόπηση των 2 από τους 5 πολύ Γνωστούς Ανοσολογικούς Παράγοντες που Συμβάλλουν στις Αποτυχίες

Η αναμονή μιας νέας ζωής είναι ένα από τα ωραιότερα συναισθήματα του ζευγαριού και ιδιαίτερα της μητέρας, που τη φιλοξενεί. Όταν όμως αυτή αργεί, όλο και περισσότερα ζευγάρια, τα τελευταία χρόνια, ζητούν βοήθεια και εναποθέτουν τις ελπίδες τους στα προηγμένα Τεχνολογικά Προγράμματα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Τα προγράμματα αυτά περιλαμβάνουν την εξωσωματική γονιμοποίηση (οιασδήποτε μορφής και παραλλαγής) και την εμβρυομεταφορά στη μήτρα της υποψήφιας μητέρας (IVF-ET).

Σε πολλές όμως περιπτώσεις, όταν η επιλογή της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επανεξετάστηκε προσεκτικότερα, αποδείχτηκε ότι ήταν ένα είδος «υπερθεραπείας» της υποτιθέμενης υπογονιμότητας και μία απόφαση βεβαιωμένη και επηρεασμένη από το συρμό της εποχής.

Τελικά, όποιος και αν ήταν ο πραγματικός ή φανταστικός λόγος που επιλέχτηκε η Εξωσωματική Γονιμοποίηση ως λύση της υπογονιμότητας ενός ζευγαριού, στην πορεία των προσπαθειών του, πολλά από αυτά τα ζευγάρια βιώνουν την αποτυχία. Διαπιστώνουν δηλαδή ότι, ενώ δημιουργούνται στο εργαστήριο φυσιολογικά έμβρυα (μετά την καλλιέργεια των γαμετών τους, με την ανάμειξη των σπερματοζωαρίων με τα ωάρια) όταν αυτά τα έμβρυα μεταφερθούν και εμφυτευτούν στη μήτρα της υποψήφιας μητέρας, είτε επιζούν παροδικά (επιτυγχάνεται μόνο χημική κύηση) είτε δεν επιζούν καθόλου και πεθαίνουν αμέσως μετά την εμφύτευση. Τέτοια απογοητευτικά γεγονότα, όπως τα παραπάνω, είναι πολύ συχνά στον γυναικείο πληθυσμό που υποβάλλεται στη δοκιμασία της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης (IVF) τελείως αβασάνιστα, απροβλεπτά και χωρίς να έχουν ελεγχθεί κατά βάθος τα αίτια της υπογονιμότητάς τους και τα συνοδά προβλήματα.

Το μόνο βέβαιο και πολλές φορές παρατηρημένο είναι ότι, όλες ή σχεδόν όλες οι υποψήφιας μητέρες που εντάσσονται σε πρόγραμμα IVF, εφαρμόζουν συλλήβδην και ανεξαιρέτως το ίδιο ή σχεδόν το ίδιο φαρμακευτικό «πρωτόκολλο». Εφαρμόζουν δηλαδή, ένα από τα επωνομαζόμενα «Μακρύ» ή «Βραχύ» ή «Τροποποιημένο» πρωτόκολλο. Αυτά τα «πρωτόκολλα» αποτελούνται αποκλειστικά από κάποιο φάρμακο ή συνδυασμό φαρμάκων ως διεγερτικό των ωοθηκών και έναν ανταγωνιστή ή ένα συναγωνιστή.

Σε κάθε περίπτωση, όπως προαναφέραμε, δεν διερευνώνται κατά βάθος και σχολαστικά τα πιθανά και διαφορετικά επιμέρους προβλήματα που μπορεί να υποκρύπτει η κάθε μία υποψήφια μητέρα και όταν ακόμη αναφέρονται δύο ή τρεις ή και περισσότερες «ανεξήγητες», «ασχολίαστες» και «κατ' επανάληψη» αποτυχημένες εμβρυομεταφορές, στις οποίες έχουν υποβληθεί κατά το παρελθόν. Αποτέλεσμα αυτής της απαράδεκτης τακτικής και μεθόδευσης είναι ότι, το μαιευτικό ιστορικό πολλών γυναικών αυτής της κατηγορίας επιβαρύνεται ιδιαίτερα. Μετά δε από 3 ή 5 ή και 10 τέτοιες ανεξέλεγκτες, αποτυχημένες και επίμονες προσπάθειες IVF, δίνεται η αίσθηση, ότι οι γυναίκες αυτής της κατηγορίας αφήνονται αβοήθητες στην βούληση... της «θεάς τύχης».

Όπως είναι γνωστό, από την Ανοσολογία των Μεταμοσχεύσεων, η κύηση θεωρείται ένα μοντέλο μεταμόσχευσης και το έμβryo ένα ιδιόμορφο μόσχευμα. Κατά συνέπεια οι αποτυχημένες εμβρυομεταφορές (εμφύτευσης = μεταμόσχευσης, έμβryo = ιδιόμορφο μόσχευμα) συνεπάγονται και ισάριθμο κατακερματισμό ξένων ιστών μέσα στη μήτρα της γυναίκας από τα έμβρυα που καταστρέφονται. Αυτό συμβαίνει όταν ο οργανισμός της μητέρας θεωρήσει το εμφύτευμα (συγκεκριμένα το πατρικό τμήμα του εμβρύου) ως ξένο προς αυτήν ιστό και τον καταστρέψει, με ότι το «αρνητικό» συνεπάγεται αυτό το φαινόμενο για την επόμενη προσπάθεια. Δηλαδή, τη δημιουργία αντισωμάτων εναντίον του πυρηνικού υλικού και των άλλων ξένων στοιχείων, για την υποψήφια μητέρα, που περιέχουν τα πατρικά κύτταρα που καταστρέφονται, όπως και την δημιουργία αντισωμάτων εναντίον της πατρικής προέλευσης συγκολλη-

τικών μορίων (φωσφολιπιδίων) που συγκρατούν μεταξύ τους τα κύτταρα του εμβρύου.

Ο αντίλογος της «άλλης πλευράς», που φαίνεται να πιστεύει στη «θεά τύχη», είναι οι πανομοιότυπες και αδιακρίτως χορηγούμενες προκατασκευασμένες έντυπες φαρμακευτικές συνταγές και μιμητικές οδηγίες (?) που περιλαμβάνουν: Ασπιρίνη, Κορτιζόνη, Ηπαρίνη ή/και Πολυδύναμη γ-Σφαιρίνη. Αυτά τα φάρμακα όταν χορηγούνται (μετά από έλεγχο) στόχο έχουν να εξουδετερώσουν τα προιμνημονεύμενα αντισώματα ή να προλάβουν τις επιπλοκές που, η παρουσία τους, προκαλούν. Όμως, όλα αυτά τα φάρμακα (ή κατά το ορθότερο φαρμάκια) με τον ανεξέλεγκτο τρόπο που συνήθως χορηγούνται, χωρίς να έχει διαπιστωθεί κάποιος συγκεκριμένος λόγος, σε λανθασμένες δόσεις στην πλειονότητα τους και σε βλαβερές μορφές και τύπους δραστηριότητας ουσίας, μετατρέπονται από ωφέλιμα σε επικίνδυνα και διαβλητά «βοηθήματα» για την υγιή υποψήφια μητέρα και για το έμβryo που επιδιώκει να κυοφορήσει.

Κορυφαίο δε «έγκλημα» σε όλη αυτήν την (αλόγιστη και τεκμηριωτή) προσπάθεια να δοθεί «βοήθεια» -αλλά και φρούδες ελπίδες- ώστε να αντιμετωπισθεί η αιτία «φάντασμα» στην οποία αποδίδονται οι κατ' επανάληψη αποτυχημένες εμφυτεύσεις εμβρύων, είναι και τα προτεινόμενα «Εμβόλια». Κατά βάση τα «Εμβόλια» -που προτείνονται σωρηδόν και εκτελούνται επί δικαίων και αδίκων γυναικών - είναι ενδοδεσμικά εμφυτεύματα ζώντων λεμφοκυττάρων που απομονώνονται από το αίμα του υποψήφιου πατέρα ή από τρίτο, κατάλληλα επιλεγμένο, άτομο.

Γεγονός είναι ότι από την χορήγηση «Εμβολίων» με λεμφοκύτταρα θα ωφεληθούν μόνον εκείνες οι γυναίκες στις οποίες έχει εντοπισθεί και αναγνωρισθεί η απόλυτη ένδειξη τους, δηλαδή, η έλλειψη ή η ανεπάρκεια «δεσμωτικών παραγόντων» και με την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί «παλίνδρομη» κύηση, ήτοι αναπαραγωγική αποτυχία στο παρελθόν. Όμως, στην καθημερινή πρακτική, με την «ένδειξη» που έχει επιλεγεί να χορηγούνται στις γυναίκες τα «Εμβόλια» (δηλαδή, την έλλειψη Αντιπατρικών αντισωμάτων) χωρίς δόκιμο επιστημονικό και παθολογιομικροβιολογικό κριτήριο ότι πράγματι τα έχουν ανάγκη, με την τεχνική που παρασκευάζονται και με τον τρόπο που εκτελούνται (από πρόσωπα που στην πλειονότητα τους έχουν βαθιά επιστημονική άγνοια του αντικειμένου) οι μόνες πιθανότητες που υπάρχουν είναι να επιφέρουν το αντίθετο αποτέλεσμα από τον στόχο του εμπνευστού τους ή έστω να λειτουργήσουν, μαγικά, σαν «φυλακτά» για να φέρουν μόνο «τύχη» στην γυναίκα που υποβάλλεται σε μια ακόμη άστοχη και ανώφελη ταλαιπωρία, με πρόθεση να τελεσφορήσει η τρέχουσα ή έστω η επόμενη προσπάθεια εμβρυομεταφοράς από την «δυναμική» τους. Τέλος, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε αμφιλεγόμενες «Εμβολιασμούς» είναι εν δυνάμει υποψήφιας να υποστούν πολλές παρενέργειες και ποικίλης μορφής επιπλοκές καθώς και να θέσουν σε μικρό ή μεγάλο κίνδυνο την μελλοντική τους καλή υγεία, όπως και να διακινδυνεύσουν την ακεραιότητα και ομοιότητα του ανοσολογικού τους συστήματος.

Το όλο δε θέμα των «Εμβολίων», έξω από την σοβαρή του πλευρά και τα προβλήματα που θα μπορούσε να δημιουργήσει, έχει και την κωμική του πλευρά. Κάποιοι - γνωστοί μας άγνωστοι - θιασώτες του κέρδους μόνον (αποδίδουν οικονομικά τα «Εμβόλια») τα αποκαλούν λανθασμένα και αυθαίρετα «Αντιπατρικά Εμβόλια». Αυτή η ορολογία («Αντιπατρικά Εμβόλια») είναι δική τους επινοήση. Έτσι λοιπόν, αν και λογοπλάστες της επιστήμης, ομολογούν συγχρόνως από μόνοι τους και πικρές αλήθειες. Δηλαδή, αφ' ενός το πόσο λίγο έχουν διατρέψει στο γνωστικό αντικείμενο της Ανοσολογίας της Αναπαραγωγής, ως επιστήμης και αφ' ετέρου φωτογραφίζουν το είδος της βλάβης που προκαλούν, με αυτή τους την αντίληψη, στις γυναίκες. Διότι, ως «Αντιπατρικά Εμβόλια», ετυμολογικά και αιτιολογικά, μπορούν να θεωρηθούν εκείνα τα «Εμβόλια» που επιτυγχάνουν την δημιουργία αντισωμάτων, εναντίον του πατέρα (αντιπατρικά). Δηλαδή, αντισωμάτων που δρουν ενάντια στα πατρικά στοιχεία που συμβάλλουν στη δημιουργία του εμβρύου. Αυτό είναι βέβαιο ότι θα συμβεί, αν και είναι μη επιθυμητό, εάν δεν παρασκευασθούν ή δεν εκτελεστούν με την ορθή μεθοδολογία, με σεβασμό στους βασικούς κανόνες της επιστήμης και της τέχνης που αναφέρονται στη βιωσιμότητα των λεμφοκυττάρων και τέλος όταν δεν τηρηθούν ευλαβικά όλες οι λεπτομέρειες που απαιτούνται. Δυστυχώς όμως αυτό που συνήθως συμβαίνει στην πλειονότητα της ελληνικής αγοράς είναι να δημιουργούνται τέτοια ανεπιθύμητα Μητρικά (στην κυκλοφορία της γυναίκας) Αντιπατρικά (εναντίον του πατέρα) Κυτταροτοξικά Αντισώματα (με σκοπό να θανατώνουν τα προϊόντα που προέρχονται από τον πατέρα), ενώ ο στόχος και ο σκοπός των «Εμβολίων» έχουν ακριβώς την αντίθετη φιλοσοφία, δηλαδή, δημιουργία αντισωμάτων μη κυτταροτοξικών αλλά Προστατευτικών. Έτσι λοιπόν, αν και αυθαίρετη, «ορθή» φαίνεται να είναι στη πράξη η δοθείσα νεόπλαστη επωνυμία στα εμβόλια από λεμφοκύτταρα: «Αντι-πατρικά Εμβόλια», διότι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, εκφράζουν περιφραστικά το λάθος και το «έγκλημα» που συντελείται, από την λανθασμένη παρασκευή και εκτέλεση τους, που έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία αντιπατρικών κυτταροτοξικών (εχθρικών για τα πατρικά μόρια) αντισωμάτων.

Στην πραγματικότητα, τα «Εμβόλια με Λεμφοκύτταρα» (ΑΤΛΙΤ=(L) με Λεμφοκύτταρα (I) Άνοσος (T) Θεραπεία) εφόσον παρασκευαστούν από εξειδικευμένο άτομο και εκτελεστούν από ειδικό γιατρό, σε περιστατικά μόνον που έχουν την απόλυτη παθολογιομικροβιολογική ένδειξη, τότε, προκαλούν τη δημιουργία «προστατευτικών αντισωμάτων», που περιβάλλουν τα πατρικά μόρια του εμβρύου και τα προστατεύουν από τα κυτταροτοξικά κύτταρα, τα κυτταροτοξικά αντισώματα και τις κυτταροτοξικές αντιδράσεις που τα απειλούν. Σύμφωνα με άλλη δόκιμη επωνυμία, τα αντισώματα αυτά, καλούνται και «δεσμωτικοί παράγοντες», διότι μπλοκάρουν τις κυτταροτοξικές αντιδράσεις ενάντια στα

πατρικά μόρια του εμβρίου (Blocking Factors). Δεν είναι λοιπόν τυχαίο ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, εδώ και τρία χρόνια, έχει απαγορευθεί (για τους ίδιους λόγους) όχι μόνον η χρήση των «Εμβολίων» (LIT) από μη ειδικούς Μαιευτήρες - Γυναικολόγους (που δεν έχουν επάρκεια στην Ανοσολογία) αλλά και η απλή υπόδειξη τους στα ζευγάρια. Είναι βέβαιο ότι, εάν ο εφευρέτης των LITs καθηγητής Alan Beer (1975) είχε πεθάνει - ευτυχώς που ζει - θα έτριζαν τα κόκαλα του, με τα όσα λανθασμένα γίνονται, όσα φοβερά λέγονται και όσα τραγικά ακούγονται γύρω από αυτήν την θεραπεία.

Αυτές και μόνον οι λιγοστές αλήθειες που καταμαρτυρήθηκαν, δηλαδή η αυθαίρετη χορήγηση Ασπιρίνης (που από μόνη της δεν ωφελεί, έστω και στην επιτρεπόμενη δόση), Ηπαρίνης (της οποίας κάθε ένα από τα κυκλοφορούντα ιδιοσκευάσματα είναι - στη θεωρία και πράξη - και ένα διαφορετικό φάρμακο), Κορτιζόνης (με μεγάλο εύρος κινδύνων από κατηγορία σε κατηγορία, για το έμβryo ή την γυναίκα) και η ανεξέλεγκτη χορήγηση «Εμβολίων», έχουν σαν αποτέλεσμα να απαξιώνεται και να δυσφημίζεται η ίδια η Ανοσολογία της Αναπαραγωγής, από τους αυτόκλητους, επικίνδυνους και αυτοεπονομαζόμενους «Ανοσιολόγους»...

Στην πραγματικότητα η Ανοσολογία θεωρείται και είναι η Επιστήμη των Επιστημών και των Επιστημόνων. Ανήκει στις βασικές επιστήμες και έχει σαν γνωστικό της αντικείμενο την μελέτη των «μηχανισμών ομοιόστασης» με τους οποίους ο κάθε έμβριος οργανισμός επιτυγχάνει να επιβιώσει από τις εξωτερικές και εσωτερικές απειλές. Μεταξύ των πλέον γοητευτικών Υποειδικοτήτων της Ανοσολογίας, που συνδέονται άρρηκτα με την Ειδικότητα της Μαιευτικής-Γυναικολογίας είναι η Αναπαραγωγική Ανοσολογία. Η «Αναπαραγωγική Ανοσολογία», ως επιστήμη, έχει στόχο να διαγνώσει, να αιτιολογήσει, να ερμηνεύσει και να θεραπεύσει μαιευτικά και γυναικολογικά προβλήματα, που έχουν σχέση με την αναπαραγωγική λειτουργία και τα οποία η κλασική ειδικότητα της Μαιευτικής-Γυναικολογίας, τα έχει εντάξει στο κεφάλαιο των «αγνώστων αιτιολογίας» θεμάτων. Τελικά, με βάση τους κανόνες συνεργασίας των δύο αυτών βιολογικών επιστημών (Ανοσολογία - Μαιευτική/Γυναικολογία) μπορούμε να θεωρήσουμε την «Αναπαραγωγική Ανοσολογία» ως την «αιχμή του δόρατος», στην οποία είναι κρυμμένο το «μυστικό», για το «μεγάλο θέμα» (Magna Mater).

Αυτό το «μυστικό» όταν το αποκαλύψουμε (με τον ορθό ανοσολογικό εργαστηριακό έλεγχο) θα βοηθήσει (μετά τη θεραπεία, των παθολογικών ευρημάτων, που θα ακολουθήσει) τα ζευγάρια που αναφέρουν στο ιστορικό τους «Επαναλαμβανόμενες Αποτυχίες εξελίξεως των Εμφυτευμένων Εμβρύων» τους, να επιτύχουν «Κλινικές Κυήσεις» και «Τοκετούς Φυσιολογικών Νεογνών». Η «Αναπαραγωγική Ανοσολογία» προαναγγέλλει λοιπόν το ελπιδοφόρο μήνυμα ότι, -εφόσον χρησιμοποιηθεί σωστά σαν «εργαλείο» - θα εντοπίσει και στη συνέχεια θα θεραπεύσει το πραγματικό αίτιο της αποτυχίας των εμφυτεύσεων να εξελιχθούν σε κυήσεις, σε ποσοστό περίπου 85% των περιστατικών. Αυτό το «πραγματικό» και δήθεν «άγνωστο αίτιο» των αποτυχιών, κατ' ουσία, δεν είναι ούτε άγνωστο, ούτε άλυτο, αλλά δεν διερευνήθηκε σε όλες του τις πτυχές και με όλα τα μέσα. Συμπερασματικά λοιπόν, με την βοήθεια της «Αναπαραγωγικής Ανοσολογίας», θα δοθεί η δυνατότητα και σε αυτήν την κατηγορία υπογονίμων ή στειρών ζευγαριών να πάρουν γρήγορα, με λίγες σε αριθμό προσπάθειες IVT-ET, ένα χαρούμενο παιδί στην αγκαλιά τους.

Στα κλασικά συγγράμματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας ως αιτίες, των Επαναλαμβανόμενων (συστηματικών) Αποτυχημένων Εμβρυομεταφορών, αναφέρονται οι παρακάτω λόγοι:

1. Οι συγγενείς ή επίκτητες μορφολογικές ανωμαλίες της μήτρας (ήτοι διαφράγματα, μονόκερως μήτρα, δίκερως μήτρα, έντονα καρδιόχημος μήτρα, παιδόμορφος μήτρα, πολύποδες, συμφύσεις κλπ).
2. Το μη υποδεκτικό ενδομήτριο (που αναφέρεται στο πάχος του ενδομητρίου συνολικά και ειδικότερα στη διαστρωμάτωση του σε 5 στιβάδες, στο βάθος αγγείωσης του ενδομητρίου, στις αυξημένες ή ελαττωμένες ροές των μητριαίων αγγείων και τις αντιστάσεις αυτών).
3. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες του ζευγαριού (που άλλοτε τις γνωρίζει και άλλοτε όχι) ή των εμβρύων του (κληρονομικά μεταφερόμενες ή de novo, δηλαδή αυτόματα δημιουργούμενες, αμέσως μετά την γονιμοποίηση, από φυσιολογικούς χρωμοσωμικά γονείς).
4. Βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις, του ενδομητρίου, εν ενεργεία.
5. Ορμονικές διαταραχές που δεν υποστηρίζουν την περαιτέρω (μετά την εμβρυομεταφορά) εξέλιξη των εμβρύων σε κλινική εγκυμοσύνη.

Τα πιο πάνω αίτια, αναγνωρίζονται και διαπιστώνονται, εύκολα ως υπαρκτή πραγματικότητα, σε ένα ποσοστό 60% των περιστατικών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών -εφόσον εντοπισθεί, κάποια από τις παραπάνω αιτίες- πρέπει να επιδιώκεται να αποκατασταθεί έγκαιρα, εάν είναι δυνατό πριν από την 1ην προσπάθεια (εάν εντοπισθεί η ένοχος βλάβη ή διαταραχή πριν από τον 1ον γεννητικό κύκλο προσπάθειας) ή μετά την 1ην ή την 2α ή έστω την 3η αποτυχία εμβρυομεταφοράς.

Άξια προσοχής είναι η παρατήρηση ότι, τις περισσότερες φορές, ζευγάρια αυτής της κατηγορίας (του 60%) συνεχίζουν να αποτυγχάνουν, παρά τον εντοπισμό κάποιου (ή κάποιων) από υποτιθέμενα υπεύθυνα αίτια (που αναφέρθηκαν παραπάνω) και την αποκατάστασή τους, δηλαδή την θεραπεία τους.

Το ενδιαφέρον αυτό ιατρικό θέμα (η πιο πάνω παρατήρηση) βρήκε τελικά και αυτό, αφ' ενός την αιτιολογία του (με τον εντοπισμό των παθογνωμονικών - των πραγματικών - και όχι των υποθετικών αιτιών) και αφ' ετέρου την λύση του (με τον καθορισμό των τρόπων αντιμετώπισης τους). Πρόσφατες ιατρικές μελέτες (ανοσολογικές και ανοσο-ισοχυμικές) άνοιξαν την πόρτα σε νέους ορίζοντες και τοποθέτησαν τα αίτια των «αποτυχιών της εμφύτευσης» σε άλλη, σε νέα διάσταση. Αποδείχθηκε λοιπόν ότι, στα περισσότερα ζευγάρια που παρά την διόρθωση του (υποτιθέμενου) διαπιστωθέντος «ελαττώματος», που είχε ενοχοποιηθεί ως αιτία των επαναλαμβανόμενων αποτυχιών του (δηλαδή μέρος του 60%), όπως επίσης και στα ζευγάρια που ανήκαν στο υπόλοιπο 40% (των αγνώστου αιτιολογίας αποτυχιών) υπήρχε πράγματι ένα υπαρκτό υπεύθυνο - παθογνωμονικό αίτιο, αλλά άλλης αιτιολογίας (από τις προαναφερόμενες κλασσικές αιτίες), μη άμεσα ορατής, καθόλου λογικής, αλλά απολύτως γνωστικής που οφείλει ο γιατρός να το γνωρίζει θεωρητικά ότι υφίσταται, για να το διερευνήσει, αναγνωρίσει και εντοπίσει. Διαπιστώθηκε δηλαδή ότι, η υπεύθυνη αιτία των αποτυχημένων εμφυτεύσεων συνδέονταν με διαταραχές στην λειτουργία και την αντιδραστικότητα του Ανοσολογικού Συστήματος της υποψήφιας μητέρας έναντι του εμβρύου της, η οποία υποψήφια μητέρα κατά τα άλλα, ήταν απόλυτα υγιές άτομο χωρίς ποτέ να έχει αρρωστήσει (αλλά ούτε πιθανολογείται ότι θα αρρωστήσει στο μέλλον) από την αιτία που ευθύνεται για την αποτυχία της μητρότητας της.

Όπως προαναφέραμε το Ανοσολογικό Σύστημα εποπτεύει και ελέγχει -εκτός των άλλων συστημάτων- και τις λεπτές λειτουργίες ισορροπίας και ομοιόστασης του αναπαραγωγικού και γεννητικού συστήματος. Συνέπεια αυτής της πρόδηλης σχέσης και αλληλεξάρτησης του Ανοσολογικού και Αναπαραγωγικού Συστήματος είναι και οι εμφανιζόμενες επιπτώσεις που παρατηρούμε (σε αυτά τα Συστήματα) ως αποτέλεσμα επιμέρους διαταραχών της λειτουργίας του καθενός από αυτά χωριστά.

Αντιδράσεις του Τοπικού Ανοσολογικού Συστήματος της Μήτρας: Ένα απλό παράδειγμα για την πιο πάνω σχέση και αλληλεξάρτηση, είναι το εξής: μια διαταραχή της λειτουργίας του Ανοσολογικού Συστήματος που προκλήθηκε από κάποιο ανεξάρτητο αίτιο, που δεν έχει σχέση με την λειτουργία της Αναπαραγωγής, όπως είναι λ.χ. η παρουσία των ιών των κονδυλωμάτων στο τράχηλο της μήτρας, έχει σαν αποτέλεσμα διέγερση του Τοπικού Ανοσολογικού Συστήματος της μήτρας (για την προστασία της γυναίκας από τους ιούς) που εκδηλώνεται με την αύξηση του αριθμού των Φυσιικών Κυτταροκτόνων Κυττάρων (NK -Natural Killers- κύτταρα/CD57) στο ενδομήτριο. Αυτός όμως ο αυξημένος επιπολασμός του ενδομητρίου από τα NK-κύτταρα CD57 έχει και την δυσμενή του επίπτωση στην Αναπαραγωγική λειτουργία του Γεννητικού Συστήματος (διότι συμβάλλει στην δημιουργία ενός «κακού» - μη υποδεκτικού ενδομητρίου). Κατά συνέπεια, αυτή η Εποπτεία του Γεννητικού Συστήματος από το Ανοσολογικό Σύστημα (για να προστατευτεί η υγεία της γυναίκας από τους ιούς) έχει και την Αρνητική της Επίπτωση στην Αναπαραγωγική Λειτουργία. Το αυτό θα συμβεί και κατά την μόλυνση-λοίωξη του γεννητικού σωλήνα μιας γυναίκας από χλαμύδια ή μυκοπλάσματα και άλλα βακτηρίδια ή ιούς. Ένα άλλο παράδειγμα, με περαιτέρω επέκταση της πιο πάνω σχέσης, είναι και το εξής: με βάση την παθοφυσιολογία των NK-κύτταρα και των κυτταροκινών τους, τα αυξημένα NK-κύτταρα/CD57 (λόγω της παρουσίας των ιών) ελευθερώνουν, στη συνέχεια, στο ενδομήτριο την επιβλαβή για την αναπαραγωγή κυτταροκίνη τους, τον TNF, (tissue necrosis factor, παράγοντας νέκρωσης των ιστών) η οποία με την σειρά της αφ' ενός προκαλεί «τραυματισμό» και νέκρωση τυχόν εμφυτευθέντων εμβρύων, αφ' ετέρου είναι δυνατόν να προκαλέσει και «τραυματισμό» του ενδομητρίου και την δημιουργία ενδομητρικών συμφύσεων (μετά την απορρόφηση ή την απόρριψη του νεκρού εμβρύου ή τέλος μετά τη μηχανική απομάκρυνση των υπολειμμάτων αυτού από τη μήτρα).

Ενώ όλα αυτά λαμβάνουν χώρα, η γυναίκα ως οργανικό σύνολο είναι απόλυτα υγιής, σχεδόν ασυμπτωματική και ανυποψίαστη για ότι μπορεί να συνέβη, απολύτως «σιωπηλά» και «αθόρυβα», στο περιβάλλον της μήτρας της.

Αντιδράσεις του Περιφερικού Ανοσολογικού Συστήματος (Άλλο παράδειγμα): Σε κανονικές συνθήκες (δηλαδή, σε συνθήκες ηρεμίας) του Ανοσολογικού και (φυσιολογικές) του Αναπαραγωγικού Συστήματος, η αλληλοεξαρτημένη σχέση τους έναντι του εμβρύου, έχει διαπιστωθεί ότι λειτουργεί ως εξής: όταν μία γυναίκα, με Φυσιολογικό Αναπαραγωγικό Σύστημα και Μη Ενεργοποιημένο Περιφερικό Ανοσολογικό Σύστημα, υποβληθεί σε εμβρυομεταφορά στην μήτρα της, τότε αυτόματα το Ανοσολογικό της Σύστημα εισπράττει το αντίστοιχο μήνυμα: <σωστά:> και αναγνωρίζει ότι έχει εμφυτευτεί έμβρυο. Σε αυτή την περίπτωση «πομπός» του μηνύματος είναι το έμβρυο με ένα ειδικό αντιγόνο που φέρει στην επιφάνεια των κυττάρων του, το HLA-G του πατέρα (= ανοσο-γενετική πληροφορία που εντοπίζεται μόνο στον όρχη) και «δέκτης» του μηνύματος είναι ειδικά κύτταρα του Περιφερικού Ανοσολογικού Συστήματος της μητέρας. Ένα δε από αυτά τα ειδικά κύτταρα, είναι τα Β-κύτταρα CD19+/CD 5+.

Όταν τα κύτταρα αυτά (τα Β-κύτταρα CD19+/CD5+) κυκλοφορούν στο αίμα σε φυσιολογικές ποσότητες, δεν δημιουργούνται και δεν κυκλοφορούν αντισώματα έναντι του μηνύματος που εκπέμπεται από το έμβρυο (δηλαδή έναντι των ορμονών της κύησης και των νευροδιαβιβαστών). Κατά συνέπεια υποστηρίζεται η κύηση και δεν ανακόπτεται η πληροφορία από αυτήν. Συγχρόνως, δίνεται και ο απαραίτητος χρόνος για να κινητοποιηθούν και άλλοι ευεργετικοί μηχανισμοί του Περιφερικού Ανοσολογικού Συστήματος που «προστατεύουν» το έμβρυο - μόσχευμα (εμφύτευμα). Τέτοιοι μηχανισμοί είναι η αύξηση των «δεσμευτικών παραγόντων» (ή προστατευτικά αντισώματα) και η πτώση της

«φονικότητας» (ιδιότητα - όχι ποσοστό επί της %) των NK-κυττάρων (φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων - Natural Killers activated). Όλη αυτή η κινητοποίηση είναι ένα μέρος μόνο της φυσιολογικής ανταπόκρισης του Περιφερικού Ανοσολογικού Συστήματος στην αναγνώριση ενός φυσιολογικού (ανοσογενετικά και μοριακά) εμβρύου. Αντίθετα: 1. Εάν, για διάφορους λόγους, το «μήνυμα - σήμα», από το εμφυτευμένο έμβρυο παρερμηνευθεί από το Περιφερικό Ανοσολογικό Σύστημα της γυναίκας, τότε δεν κινητοποιούνται μηχανισμοί που το υποστηρίζουν να επιβιώσει. Δηλαδή, δεν δημιουργούνται οι «δεσμευτικοί παράγοντες» (ή «προστατευτικά» αντισώματα) που εξουδετερώνουν τα κυτταροτοξικά κύτταρα, τα κυτταροτοξικά αντισώματα (αντίσωμα εναντίον αντισώματος = αντί ιδιοσυπικά αντισώματα) και τις κυτταροτοξικές αντιδράσεις εναντίον του εμβρύου, οι οποίοι (δεσμευτικοί παράγοντες) λειτουργούν συγχρόνως και σαν αναπτυξιακά μόρια για το έμβρυο (δηλαδή, που το βοηθούν να μεγαλώσει).

2. Εάν τα κυκλοφορούντα Β-κύτταρα CD19+/CD5 (που «αναγνωρίζουν» το «μήνυμα-σήμα» του εμβρύου) είναι σε αυξημένο ποσοστό στον ορό του αίματος της υποψήφιας μητέρας τότε, δημιουργούνται και κυκλοφορούν στο αίμα της γυναίκας (εχθρικά για το έμβρυο) ειδικά αντισώματα εναντίον των «μηνυμάτων - σημάτων» (νευροδιαβιβαστών - >15%) ή και εναντίον των ορμονών της κύησης (>5%). Αυτό το καθεστώς δεν συμβάλλει καθόλου στην ορθή αναγνώριση του εμβρύου από μέρους του Ανοσολογικού Συστήματος και δεν βοηθάει την εξέλιξη του, από μέρους του Ενδοκρινολογικού Συστήματος.

3. Εάν η υποψήφια μητέρα έχει τροποποιημένη την Ανοσολογική Συμπεριφορά της απέναντι στο εμφυτευμένο έμβρυο, είτε γιατί το Περιφερικό Ανοσολογικό της Σύστημα έχει αυξημένη την «φονικότητα» των NK-κυττάρων του (CD56+/16), (λειτουργικό χαρακτηριστικό των κυττάρων, ανεξάρτητο του αριθμού τους) είτε γιατί το Τοπικό Ανοσολογικό Σύστημα έχει αυξημένο τον αριθμό των NK-κυττάρων του (CD57) στην μήτρα, τότε το εμφυτευμένο έμβρυο αντιμετωπίζεται σαν «ξένο σώμα» ή σαν «ξένο μόσχευμα» και δέχεται επίθεση, από το «Περιφερικό» και το «Τοπικό» Ανοσολογικό Σύστημα. Δηλαδή, κινητοποιούνται μηχανισμοί όχι για να υποβοηθήσουν την εξέλιξη του εμφυτευμένου εμβρύου, αλλά αντίθετα, για να μεθοδεύσουν τον θάνατο του, ακόμη και στις περιπτώσεις που τα NK-κύτταρα δεν είναι προετοιμασμένα να έρθουν αντιμέτωπα με κύτταρα εμβρύου (δηλαδή χωρίς προηγούμενη αναγνώριση του - λόγω προγενέστερης επαφής μαζί του). Όλη αυτή η κινητοποίηση του Ανοσολογικού Συστήματος εναντίον του «εμφυτεύματος εμβρύου» μετά την εμβρυομεταφορά είναι ένα μόνο μέρος της «αρνητικής απόκρισης» του. Σε αυτή την περίπτωση το σύστημα δεν λειτουργήσε κατάλληλα, ήταν ενεργοποιημένο και δεν είχε τις (θετικές) προϋποθέσεις να «δει» το εμφύτευμα σαν έμβρυο.

Βεβαίως, υπάρχει και η αντίθετη κινητοποίηση του Ανοσολογικού Συστήματος, που αποκαλείται «θετική ανταπόκριση» και η οποία προστατεύει «το εμφύτευμα έμβρυο». Μετά τα όσα, προκαταρκτικά, αναγράφηκαν για το ρόλο του Ανοσολογικού Συστήματος και την συνεργασία του με τις Αναπαραγωγικές Λειτουργίες, θα ολοκληρώσω την παρούσα ανασκόπηση εστιάζοντας το ενδιαφέρον στην περιγραφή και ανάπτυξη των παραγόντων που ενοχοποιούνται - από την πλευρά της Ανοσολογίας- ως αιτίες που συμβάλλουν στην αποτυχία της περαιτέρω εξέλιξης του εμφυτεύματος σε κλινική κύηση, ενός φυσιολογικού εμβρύου, το οποίο δημιουργήθηκε με την μέθοδο της IVF και μεταφέρθηκε και εμφυτεύθηκε (ΕΤ) σε μία καθ' όλα φυσιολογική μήτρα.

Τα Ανοσολογικά αίτια της αποτυχίας μιας εμβρυομεταφοράς (ΕΤ) διαχωρίζονται σε 5 μεγάλες κατηγορίες (όπως 5 είναι και τα αίτια που αναφέρονται στην κλασική Μαιευτική - Γυναικολογία). Στη παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθώ σε όλες τις κατηγορίες, αλλά θα αναπτύξω λεπτομερέστερα, πάντα απλοϊκά, τις δύο πρώτες. Σε μελλοντικές ανασκοπήσεις θα αναλυθούν και οι άλλες κατηγορίες (δηλαδή, οι απομείναντες 3 ανοσολογικοί λόγοι) για την ενημέρωση των αναγνωστριών και αναγνωστών του Σωματείου Υποστήριξης Γονιμότητας, Magna Mater.

1. Η δημιουργία και ο εντοπισμός φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων, υποπληθυσμού NK-κυττάρων/CD57: λαμβάνει χώρα σε μεγάλο ποσοστό και κατά σωρούς, στο χόριο και τους αδένες του ενδομητρίου. Φυσιολογικά αυτός ο υποπληθυσμός των NK-κυττάρων δεν απαντάται στο ενδομήτριο ή απαντάται σε πολύ μικρό ποσοστό και είναι διάσπαρτα κατανεμημένος.

2. Ενεργοποίηση της ειδικής λειτουργίας των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων, υποπληθυσμού NK-κυττάρων/CD56/16: δηλαδή, αύξηση της εξειδικευμένης και προσανατολισμένης φονικότητας αυτών των κυττάρων έναντι των εμβρυϊκών στοιχείων. Αυτά τα κύτταρα ανευρίσκονται στο κυκλοφορικό σύστημα της γυναίκας και εκ κατασκευής έχουν επιπλέον την ιδιότητα και την δυνατότητα να μεταναστεύουν και να εγκαθίστανται στο ενδομήτριο. Φυσιολογικά, τα κύτταρα αυτά του Ανοσολογικού Συστήματος που κυκλοφορούν, στο σώμα της με το αίμα, είναι σε καταστολή και δεν διαθέτουν «ενεργή φονικότητα» έναντι των εμβρυϊκών στοιχείων (non active). Ο απόλυτος αριθμός αυτών των NK-κυττάρων (CD56/16-) δεν σημαίνει κάτι το ιδιαίτερο και δεν αποτελεί αξιόλογο και ενδιαφέροντα δείκτη, από μόνος του, για την επιτυχία της αναπαραγωγικής διαδικασίας. Σε ειδικές μόνον περιπτώσεις αποτυχιών της εμφύτευσης, ο απόλυτος αριθμός των NK-κυττάρων CD56/16 έχει κάποια δευτερεύουσα σημασία, όταν αξιολογείται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους.

3. Τα αλληλόμορφα γονίδια (επιμέρους γενετικές πληροφορίες) του DNA των γονέων (σπερματοζωαρίου- ωαρίου) των δύο υποψηφίων γονέων: σε κάποιες αρχικές φάσεις της διαδικασίας της γονιμοποίησης, διαχωρίζονται και επανασυντίθεται, δημιουργώντας κάθε φορά 4 νέες αυτοτελείς και διαφορετικές (από τους γονείς και μεταξύ τους) βιολογικές οντότητες (έμβρυα). Έχει διαπιστωθεί, λοιπόν ότι, μερικοί γενετικοί συνδυασμοί των εμβρύων, δεν είναι βιώσιμοι. Οι συνδυασμοί αυτοί φέρουν συγκεκριμένα αλληλόμορφα γονίδια της DQ-α περιοχής του HLA συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι, τα έμβρυα αυτά (ορισμένων συνδυασμών αλληλίων) δεν εξελίσσονται και δεν δημιουργούν κλινικές κήσεις. Αυτοί οι νέοι «μεταλλαξιόγονοι θνησιγενείς» συνδυασμοί αλληλόμορφων που εδράζονται σε ορισμένη περιοχή του συστήματος που τους ελέγχει (DQ-α του HLA) ανιχνεύονται με σύγχρονες μοριακές τεχνικές, μετά από εξέταση δείγματος αίματος των υποψηφίων γονέων. Στους ασχολούμενους με το αντικείμενο της Αναπαραγωγικής Ανοσολογίας, οι «μεταλλαξιόγονοι θνησιγενείς» συνδυασμοί αλληλόμορφων -άρα και τα «θνησιγενή έμβρυα»- είναι απόλυτα γνωστοί και αντιμετωπίσιμοι με διάφορες προτάσεις. Οι αναφερόμενοι δε ως θνησιγενείς συνδυασμοί είναι, άρρην 4.1 / θήλυν 4.1 και ένας άλλος συνδυασμός για τους οποίους πιο αναλυτικά και εκλαϊκευμένα, θα αναφερθώ σε επόμενη ανασκόπηση.

4. Η αδυναμία επαγωγής, από το Ανοσολογικό Σύστημα της γυναίκας, ειδικών «προστατευτικών» αντισωμάτων ή «δεομειντικών» παραγόντων. Αυτή η ανεπάρκεια του Ανοσολογικού Συστήματος, αποτελεί μια από τις πλέον βασικές αιτίες που αποτυγχάνει η εξέλιξη των καθ' όλα φυσιολογικών εμφυτευμένων εμβρύων. Η δημιουργία τέτοιων «προστατευτικών» αντισωμάτων (όχι των αντιπατρικών κυτταροτοξικών) είναι το αποτέλεσμα του ότι αναγνωρίζονται ορθά, τα μεταφερόμενα και εμφυτευμένα έμβρυα, από την πλευρά του Ανοσολογικού Συστήματος της γυναίκας. Επιπλέον αυτά τα αντισώματα «καμουφλάρουν» τα έμβρυα για να τα προστατεύσουν από τα θανατηφόρα «αντιπατρικά κυτταροτοξικά» αντισώματα και τέλος προωθούν την περαιτέρω εξέλιξη των εμφυτευμένων εμβρύων, καθόσον αποτελούν συγχρόνως και αναπτυξιακά μόρια.

5. Η παρουσία στο αίμα αντισωμάτων είτε προϋπαρχόντων της ευβρυομεταφοράς είτε δημιουργούμενα με την αναγνώριση του εμβρύου αμέσως μετά την εμφύτευση που προκαλούν: θρόμβωση στο σημείο της εμφύτευσης ή αποδιοργάνωση της συνοχής των κυττάρων που, συνθέτουν την νεοσχηματισθείσα τροφοβλάστη ή φλεγμονή ή απορρόφηση ή νέκρωση και κυτταρόλυση των εμβρύων ή και όλα μαζί.

Σε φυσιολογικές συνθήκες στο ενδομήτριο μιας γυναίκας, μεταξύ 11ης και 13ης ημέρας κάθε γεννητικού της κύκλου, είναι παρόντα τα εξής κυτταρικά στοιχεία: 1ον Μακροφάγα κύτταρα. 2ον Ιστοκύτταρα.

3ον Μη ενεργά (ανενεργά) NK-κύτταρα (τύπου CD bright 56/16). Τα κύτταρα αυτά είναι φαινοτυπικά οι υποπληθυσμοί των NK-κυττάρων CD56/16 του περιφερικού αίματος που μεταναστεύουν από τα αιμοφόρα αγγεία και εντοπίζονται στο φθαρό της μήτρας (μετασχηματισμένο ενδομήτριο για να δεχθεί το έμβρυο) την ώρα του «παραθύρου της εμφύτευσης».

4ον Τα NK-κύτταρα/CD57, που εμφανίζονται περίπου από την 26η ημέρα του γεννητικού κύκλου. Τα κύτταρα αυτά σε συνθήκες ηρεμίας του Τοπικού Ανοσολογικού Συστήματος της μήτρας ανευρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, είναι διάσπαρτα κατανομημένα, όχι κατά σωρούς και δεν διηθούν το στρώμα ή τους αδένες του ενδομητρίου.

Κάτω από αυτές τις προϋποθέσεις «ηρεμίας» τα NK-κύτταρα/CD57 δεν διαθέτουν εμβρυοτοξικές ή εμβρυοφονικές ιδιότητες, αλλά αντίθετα, σε περίπτωση που θα ακολουθήσει κύηση, στόχο έχουν να ελέγχουν την υπέρμετρη διεύδυση του φθαρού (πλακούντα) στο τοίχωμα της μήτρας. Εκτός από αυτή την ειδική λειτουργία τους αυτά τα γηγενή κύτταρα του ενδομητρίου (NK-κύτταρα/CD57) μαζί με το «μεταναστευτικό» υποπληθυσμό (NK-κύτταρα/CD 56+/16) από το αίμα (τα NK-κύτταρα CD 56 bright/16) ελέγχουν και τις τοπικές λοιμώξεις. Επιπλέον, μπορούν να εκκρίνουν αφενός TH2 κυτταροκίνες (χημικές ουσίες που ελευθερώνουν τα κύτταρα) όπως, IL-4, IL-6 και IL-10 και αφετέρου TH3 κυτταροκίνες όπως, TGF-β, που συμβάλλουν στην σωστή ανάπτυξη της τροφοβλάστης. (Ο συμβολισμός TH2 και TH3, χαρακτηρίζει ιδιότητες των κυττάρων ή των κυτταροκινών που έχουν θετική επίδραση στην εμφύτευση, ενώ ο TH1 αρνητική).

Αντίθετα όμως, όταν τα «γγενηή» NK-κύτταρα του ενδομητρίου (NK-κύτταρα/CD57) βρίσκονται σε μεγάλη συγκέντρωση στον φθαρό ή όταν τα «μεταναστευτικά» NK-κύτταρα του Περιφερικού Ανοσολογικού Συστήματος (NK-κύτταρα CD56+/16) είναι ενεργοποιημένα επιφέρουν καταστροφικό αποτέλεσμα, που είναι ο άμεσος θάνατος των κυττάρων της τροφοβλάστης (εμβρύου και νεοσχηματισθέντος πλακούντα). Αυτό συμβαίνει χωρίς να χρειάζεται προηγουμένως (τα NK-κύτταρα) να μπουν στη διαδικασία αναγνώρισης του στόχου - εμβρύου από τυχόν επαφή μαζί του σε προγενέστερο χρόνο, γεγονός που συνήθως συμβαίνει με τα άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος που ασκούν και αυτά κυτταροτοξική ή εμβρυοτοξική δράση.

Συμπόματα από την εμφύτευση:

- Όταν τα NK-κύτταρα CD 56+/16 (που μεταναστεύουν από το περιφερικό αίμα στο ενδομήτριο) είναι ενεργοποιημένα, για λόγους που θα αναφερθώ στην συνέχεια, τότε ελευθερώνουν μία ουσία (κυτταροκίνη τύπου TH1) που είναι

θανατηφόρος για το εμφυτευμένο έμβρυο. Η ουσία αυτή καλείται «Παράγοντας Νέκρωσης των Ιστών» (TNF).

- Την ίδια εχθρική συμπεριφορά εισπράττει το έμβρυο εάν ο αριθμός των γηγενών NK-κύτταρα/CD57 του ενδομητρίου είναι πληθυσμιακά αυξημένος. Τότε και η ποσότητα της παραγόμενης, εχθρικής για το έμβρυο, ουσίας (TNF-κυτταροκίνη τύπου TH1) είναι δραματικά αυξημένη. Αποτέλεσμα, άλλος ένας υπαρκτός λόγος «τραυματισμού» και θανάτου του νεοεμφυτεύθentos εμβρύου και της νεοσχηματοσθείσης τροφοβλάστης.

- Όπως αναφέρθηκε, το ενδομήτριο κατακλύζεται (κατά την περίοδο, του γεννητικού κύκλου, που πραγματοποιείται η εμφύτευση) και από άλλα δύο είδη κυττάρων, τα Ιστοκύτταρα και τα Μακροφάγα. Και αυτά τα κύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν για κάποιους λόγους. Τα ενεργοποιημένα, πλέον, Ιστοκύτταρα εκκρίνουν επίσης την εχθρική για το έμβρυο ουσία TNF, η οποία αθροιστικά με προϋπάρχοντα TNF (που έχει απελευθερωθεί από άλλα κύτταρα) ή μόνον ο εκλυόμενος TNF από τα Ιστοκύτταρα, συμβάλλει στον θάνατο του εμβρύου.

- Σε ότι αφορά τα Μακροφάγα κύτταρα του ενδομητρίου, όταν αυτά ενεργοποιηθούν, εκκρίνουν δύο διαφορετικές ουσίες (κυτταροκίνες - τύπου TH1) εχθρικές και αυτές για το έμβρυο. Η μία είναι ο ήδη γνωστός μας παράγοντας νέκρωσης των Ιστών (TNF) και η άλλη εχθρική κυτταροκίνη ονομάζεται Ιντερλευκίνη-1 (IL-1). Η ουσία αυτή είναι εξαιρετικά θανατηφόρος για το έμβρυο, ιδίως για τις πρώτες ώρες και ημέρες της ζωής του. Οι γυναίκες λοιπόν, που έχουν ελευθερώσει (για κάποιους λόγους που θα αναφερθούμε) στο ενδομήτριο τους τις εχθρικές, για το προς εμφύτευση έμβρυο, κυτταροκίνες (TNF και IL-1), αναφέρουν στην πλειονότητα τους ότι, μετά την εμβρυομεταφορά εμφανίζουν κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα :

- 1) Κακουχία ή συμπτώματα γρίπης.
- 2) Οξύ άλγος ή συσπάσεις στη μήτρα (κράμπες).
- 3) Αιμοδιές κάτω άκρων και δέρματος.
- 4) Τρόμο.
- 5) Δυσμηνόρροια, όταν έλθει η έμμηνος ρύση της αποτυχίας.
- 6) Περιοδικά άλγη.
- 7) Δερματικά εξανθήματα, τα αλλεργικά άτομα.

Το σύνολο ή μέρος των παραπάνω συμπτωμάτων, που μπορεί να εμφανίζει μια γυναίκα, είναι προμήνυμα αποτυχίας της Ε.Τ. και συνιστούν την κλινική εικόνα της εμβρυοτοξικότητας ή εμβρυοφονικότητας που πιθανότατα επικρατεί στο ενδομήτριο της, από τα ενεργοποιημένα NK-κύτταρα CD 56 bright/1- ή/και τον μεγάλο αριθμό των NK-κύτταρα CD57.

Παράγοντες που επηρεάζουν την NK δραστηριότητα:

1) Η ενδομητρίωση. Τα Μακροφάγα κύτταρα που είναι εγγλωβισμένα στις εστίες της ενδομητρίωσης, «ζητούν βοήθεια» από τα NK-κύτταρα για να επιτελέσουν το «καταστροφικό» τους έργο και τα NK-κύτταρα ανταποκρίνονται με την ενεργοποίησή τους.

2) Διάφορες μονοπυρηνώσεις όπως: Λοιμώδης Μονοπυρηνώσις (EBV), Μεγαλοκυτταροϊός (CMV), Ιός Απλού Ερπη (HSV) και η Τοξοπλάσωση. Όλοι οι παραπάνω λοιμογόνοι παράγοντες προκαλούν μετανάστευση NK-κυττάρων στους γεννητικούς ιστούς και σε δεύτερο χρόνο, τα NK-κύτταρα, ενεργοποιούνται και παραμένουν ενεργά για πολύ χρονικό διάστημα παρά την αντιμετώπιση ή αποδρομή της μόλυνσης - λοίμωξης.

3) Οι ιοί των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV) και τα Μυκοπλάσματα. Προκαλούν συγκέντρωση όλων των υποπληθυσμών των NK- κυττάρων στους γεννητικούς ιστούς. Το εκπληκτικό με τους ιούς HPV είναι ότι, είναι φορείς πεπτιδίων που διεγείρουν (χωρίς άλλη ενδιάμεση διαδικασία) τον δείκτη CD69 των NK-κυττάρων. Ο δείκτης CD69 είναι ένας υποδοχέας στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών, ο οποίος όταν εκφρασθεί σε ένα κύτταρο, σηματοδοτεί και το «ON», δηλαδή την έναρξη της κυτταροτοξικότητας που σημαίνει ότι, το κύτταρο έχει «ενεργοποιηθεί». Το «OFF» της κυτταροτοξικότητας είναι ένας άλλος υποδοχέας στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών, που καλείται δείκτης CD94. Το κύτταρο που φέρει τον δείκτη CD94 είναι «απενεργοποιημένο». Το «ON» και το «OFF», έχουν κορυφαία πρακτική σημασία. Όταν ένα «φονικό» κύτταρο (NK-κύτταρο) που φέρει και τους δύο υποδοχείς (επιφανειακούς δείκτες ήτοι, τον CD69 που είναι το «ON» της φονικότητας και τον CD94 που είναι το «OFF» της φονικότητας) προσκολληθεί σε έναν ιστό που τον έχει βάλει σαν «στόχο» να τον καταστρέψει π.χ. το έμβρυο, τότε χάνεται ο υποδοχέας CD94 που είναι το OFF της φονικότητας του NK-κυττάρου και παραμένει το NK-κύτταρο μόνον με τον υποδοχέα CD69, που είναι το «ON» της φονικότητας (ενεργοποίηση του NK κυττάρου). Από την στιγμή δε που ένα φονικό κύτταρο είναι ήδη ενεργοποιημένο (φέρει μόνο το ON) και επιτεθεί σε έναν ιστό ή επιτεθεί σε έναν ιστό και στη συνέχεια ενεργοποιηθεί, τότε παραμένει πάντα ενεργοποιημένο. Σε αυτή την περίπτωση χρειάζεται ειδική επιμέλεια, γνώση και φροντίδα (θεραπευτική αγωγή) για την απενεργοποίησή του. Το ενεργοποιημένο NK -κύτταρο δεν υπακούει (δυστυχώς ή ευτυχώς) σε εμπειρικές και μη ειδικές θεραπείες για να επανέλθει σε κατάσταση «φιλικής ηρεμίας» (απενεργοποίησης) προς τους ιστούς της γυναίκας (ενδομήτριο, ωοθήκες) και το έμβρυο.

Ποιές γυναίκες κινδυνεύουν να έχουν NK-κύτταρα στο ενδομήτριο τους ενεργοποιημένα (NK-act/CD56+/16-/CD94) ή/και σε μεγάλες ποσότητες (NK-CD57):

1) Γυναίκες με γνωστή Αυτοάνοση Νόσο, όπως: Ινομυαλγία, N. Grown, Θυρεοειδίτιδα, Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης, N. Raynaud, Ελκώδη Κολίτιδα, Μικτή Νόσο Κολλαγόνου κλπ.

2) Γυναίκες με ιστορικό: Δυσπλασίας Τραχήλου, HPV Λοίμωξη, EBV, Ca in situ, Μυκοπλάσμωση.

3) Υπογόνιμες γυναίκες με: Δευτεροπαθή Στείρωση, Ενδομητρίωση, Επαναλαμβανόμενες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας, που γίνονται όλο και σε μικρότερη εβδομάδα της κύησης, γυναίκες με δύο χημικές κύσεις και αυτές με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες μετά Εξωσωματική Γονιμοποίηση και Εμβρυομεταφορά.

4) Γυναίκες που εμφανίζουν μετά από εμβρυομεταφορά: Συμπτώματα Γρίπης, Οξύ Άλγος ή Συσπάσεις (κράμπες) στη Μήτρα, Αιμωδίες Κάτω Άκρων, Τρόμο, Αιμωδίες Δέρματος.

Η απάντησις εις το ερώτημα:

Υπάρχουν άλλες επιπτώσεις, από την ενεργοποίηση των NK - κυττάρων που να επηρεάζουν την πορεία μιας εμβρυομεταφοράς;

Η σύντομη απάντηση είναι ότι, εφόσον ενεργοποιηθούν τα NK-κύτταρα και ελευθερώσουν την επιβλαβή κυταροκίνη τους, δηλαδή τον «παράγοντα νέκρωσης των ιστών» (TNF), εκτός του ενδομητρίου που το μετατρέπει σε μη υποδεκτικό για το έμβρυο, ένας επόμενος σταθμός δράσης του TNF είναι οι ωθήκες της γυναίκας. Σε αυτές μεταφέρεται (μέσω του TNF) το μήνυμα της «απόπτωσης», δηλαδή του προγραμματισμένου θανάτου των μορίων των ωθηκών. Αποτέλεσμα του φαινομένου της «απόπτωσης» είναι να δημιουργηθούν συνθήκες που αντιγράφουν την κλιμακτηρική κατάσταση της γυναίκας. Τα αντικειμενικά στοιχεία που μπορούν τότε να εντοπισθούν είναι μια αλυσίδα δυσμενών ευρημάτων, όπως: πτώχη ανταπόκριση των ωθηκών στην ενδογενή FSH και στην εξωγενώς χορηγούμενη FSH (στα προγράμματα IVF), πώση των επιπέδων των ορμονών στο μέσον του κύκλου (που έχει ως επακόλουθο «πτώχη» ανταπόκριση στη διέγερση) και «πτώχο» (κακό) ωοθυλάκιο και ωοκύτταρο, ως επακόλουθο της «λάθους» πλασμικής ωρίμανσης τους. Κατά συνέπεια και τα έμβρυα που δημιουργούνται από τέτοιας ποιότητας ωάρια (με λάθος πλασμική ωρίμανση) έχουν «χαμηλή βαθμολογία», άρα και μικρές προϋποθέσεις για εξέλιξη. Τα έμβρυα αυτά παρουσιάζουν προβλήματα από πολυπαραγοντικές αιτίες, με αθροιστική μάλιστα την αρνητική τους δράση. Τοιούτοτρόπως, συνιστούν δυσπραγικά έμβρυα από την δράση του TNF στην ωθήκη (κακό ωάριο), εμφανίζονται σε μη υποδεκτικό ενδομήτριο από την ύπαρξη ενεργοποιημένων (NK-α/CD56/16) και σε μεγάλες ποσότητες NK- κυττάρων (NK-κύτταρα/CD57) και τέλος «τραυματίζονται» (τα έμβρυα) και καταστρέφονται από την φονικότητα των ιδίων των NK-κυττάρων και των κυταροκινών που εκκρίνουν.

Ενδεικνύομενες εργαστηριακές εξετάσεις

1) Έλεγχος της ενεργοποίησης των NK-κυττάρων: Με αυτή την εξέταση διαπιστώνεται το δυναμικό που διαθέτουν τα NK-κύτταρα να φονεύουν (στον δοκιμαστικό σολήνα) ειδικά κύτταρα-στόχους, που μοιάζουν με τα κύτταρα της τροφοβλάστης. Δηλαδή γίνεται αναπαράσταση των γεγονότων που συμβαίνουν στην μήτρα μετά την εμβρυομεταφορά. Το αποτέλεσμα δίδεται ως ποσοστό (%) της NK κυτταροτοξικότητας (εμβρυοφονικότητας) έναντι των κυττάρων-στόχων που υποδύονται το έμβρυο. Με περαιτέρω επέκταση αυτής της εξέτασης μπορούμε να προσδιορίσουμε επιπλέον και την ποσότητα της θεραπευτικής ουσίας που χρειάζεται για να ελαττωθεί η NK-κυτταροτοξικότητα σε φυσιολογικά επίπεδα. Ένας άλλος τρόπος, για να ελεγχθεί η ενεργοποίηση των NK-κυττάρων, είναι η αναζήτηση των επιφανειακών υποδοχέων CD69, που είναι το «ON» της φονικότητας

2) Ανοσοϊστοχημική εξέταση του ενδομητρίου: Με αυτή την εξέταση -εφόσον γίνει την κατάλληλη ημέρα του γεννητικού κύκλου- διαπιστώνεται η ικανότητα (υποδεκτικότητα) του ενδομητρίου να δεχθεί το μελλοντικό έμβρυο. Η καλή ή κακή υποδεκτικότητα του ενδομητρίου, βασίζεται στο είδος και την συγκέντρωση των ανοσοκυττάρων που εντοπίζονται στο χόριο και τους αδένες του ενδομητρίου (Μακροφάγα - ιστιοκύτταρα - NK/CD57).

3) Ενδοκυτταρικός ποσοδιορισμός κυταροκινών: Προσδιορίζονται οι ποσότητες των δραστηκών ουσιών (εχθρικών για τις ωθήκες, το ενδομήτριο και το έμβρυο) που απελευθερώνουν τα «επιβλαβή» για το έμβρυο κύτταρα, όταν αυτά ενεργοποιηθούν.

Θεραπείες - Αποτελέσματα:

Η σωστή και αποτελεσματική θεραπεία προϋποθέτει προηγουμένως έναν αυστηρό και ειδικό έλεγχο, με εξειδικευμένες εξετάσεις. Ο έλεγχος εξαρτάται από το «βάθος» των γνώσεων του γιατρού που τον σχεδιάζει και τις δυνατότητες του εργαστηρίου που τον εκτελεί. Ανάλογα δε με το είδος της ανοσολογικής διαταραχής που προκαλεί την αποτυχία της εμφύτευσης (ενεργοποιημένα NK-CD56/16, αυξημένη ποσότητα στο ενδομήτριο NK-CD57 κ.λπ.) έχουν περιγραφεί δόκιμες θεραπείες, οι οποίες απενεργοποιούν τα NK-κύτταρα και καταγράφουν πολύ υψηλό ποσοστό επιτυχίας, που ξεπερνά το 85% των περιστατικών με προβλήματα.

Θα πρέπει να τονίσουμε ότι, η θεραπεία η οποία διαρκεί από 8-12 εβδομάδες (ανάλογα με το είδος του κυττάρου που θέλουμε να «χαλιναγωγήσουμε») πρέπει να γίνεται πριν από την έναρξη ενός νέου κύκλου προεπάθειας για σύλληψη, για να μη «φτεύουμε» έμβρυα σε μία μήτρα που έχει ήδη μετατραπεί σε «λάκκο λεόντων», που είναι «έτοιμοι» να κατασπαράξουν τα μεταφερόμενα έμβρυα.

Τελειώνοντας, θα τονίσω για μια ακόμα φορά ότι, κατά την άποψη μου, μετά από 2-3 αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης, που έγιναν με ιδανικές συνθήκες, η γυναίκα πρέπει να ελέγχεται εξειδικευμένα και εάν υπάρχει πρόβλημα να αντιμετωπίζεται, για να μη ξεκινήσει ένα νέο κύκλο αποτυχίας, αλλά να οδηγηθεί με επιτυχία στην ευτυχισμένη περίοδο της κύησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Fillip D, Alizadeh-Khiavi K, Richardson C, Raima A, Paredes N, Takeuchi O, Akira S, Julius M: Soluble CD14 enriched in colostrums and milk induces B cell growth and differentiation. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2001; 98:603-608.*
2. *Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O, Howard TD, Whittaker PA, Meyers DA, Postma DS, Sleeker ER: Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. Am J Respir Grit Care Med 2001; 163:965-069.*
3. *Clayton D: Population association. In Handbook of Statistical Genetics, DJ Balding, M Bishop, C Cannings (eds). Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd, 2001, pp 519-539.*
4. *Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD: A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 20:976-983.*
5. *Bazil V, Strominger JL.: Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. J Immunol 1991; 147:1567-1574.*
6. *Bornstein SR, Rutkowski H, Vrezas I. Cytokines and steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol 2004;215:135-141.*
7. *Zeineh K, Kawano Y, Fukuda J. Possible modulators of IL-8 and GRO a production by granulose cells. Am J Reprod Immunol 2003; 50:98-103.*
8. *Gerard N, Gaillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach A-C. The interleukin-1 system and female reproduction. J Endocrinol 2004; 180:203-212.*
9. *Naz RK, Chaudhry A, Witkin SS: Lymphocyte proliferative response to fertilization antigen in patients with antisperm antibodies. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 610-613.*
10. *Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G : Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. Fertil Steril 1985; 43:739-742.*
11. *Harada T, Iwabe T, Terakawa N: Role of cytokines in endometriosis. Fertil Steril 2001; 76:1-10.*