

## Ανασκόπηση

## Εξωσωματική γονιμοποίηση μετά τα 40

Σ. Κολυμπιανάκης  
 Χ. Βενέτης  
 Β. Ταρλατζής

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρνητική επίπτωση της ηλικίας στη γονιμότητα της γυναίκας επηρεάζει σημαντικά και το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στις γυναίκες με ηλικία 40-45 έτη, η πιθανότητα απόκτησης παιδιού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι σημαντικά μειωμένη και συχνά απαιτούνται πολλές προσπάθειες, οι οποίες συνεπάγονται υψηλό οικονομικό και ψυχολογικό κόστος. Στις γυναίκες αυτές, ο αριθμός των ωαρίων και των διαθέσιμων για μεταφορά ή κρυοσυντήρηση εμβρύων, που προκύπτουν από την ωοθηκική διέγερση, έχει προγνωστική αξία για την έκβαση του κύκλου της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επιπλέον, το επίμηκες πρωτόκολλο φαίνεται να πλεονεκτεί του βραχέος όσον αφορά στην ωοθηκική διέγερση. Από την άλλη πλευρά, σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών, η εξωσωματική γονιμοποίηση με αυτόλογα ωάρια δεν φαίνεται να αποτελεί ρεαλιστική επιλογή για την απόκτηση ζώντος νεογνού.

*Όροι ευρετηρίου: εξωσωματική γονιμοποίηση, ηλικία γυναίκας, γονιμότητα.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυνατότητα της γυναίκας για τεκνοποίηση ξεκινά από την εμμηναρχή, κατά την πρόωμη εφηβική περίοδο και τερματίζεται με την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής, περίπου 15% των ζευγαριών αντιμετωπίζουν προβλήματα επίτευξης εγκυμοσύνης. Σε πολλές περιπτώσεις, η προσπάθεια τεκνοποίησης γίνεται για πρώτη φορά από γυναίκες που βρίσκονται στο τέλος της τρίτης ή στην αρχή της τέταρτης δεκαετίας της ζωής τους. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες, λόγω της τάσης για αναβολή τεκνοποίησης προς εξυπηρέτηση της επαγγελματικής σταδιοδρομίας.

Είναι γνωστό ότι η γονιμότητα μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας. Σε μια κλασική μελέτη από τους Tielze και συν.<sup>1</sup> παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό υπογονιμότητας, από 10% στην ηλικία των 34 ετών, ανέρχονταν σε περισσότερο από 85% σε γυναίκες ηλικίας 44 ετών. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη η ολοένα αυξανόμενη συχνότητα χρήσης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και, κυρίως, της εξωσωματικής γονιμοποίησης από γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας, με σκοπό την απόκτηση ενός παιδιού. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Εθνικού Γαλλικού Μητρώου για την

Μονάδα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής,  
 Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική  
 Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:  
 Στρατής Κολυμπιανάκης  
 Μονάδα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής,  
 Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική  
 Κλινική ΑΠΘ  
 Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»  
 Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία  
 54603 Θεσσαλονίκη  
 Τηλ.: 2310693131  
 Fax: 2310991510  
 Κατατέθηκε: 10/03/07  
 Εγκρίθηκε: 12/09/07

Εξωσωματική Γονιμοποίηση (FIVNAT), το ποσοστό των γυναικών με ηλικία >40 έτη που υποβάλλεται σε εξωσωματική γονιμοποίηση παρουσιάζει ανοδική τάση, ενώ για το έτος 2002 ανήλθε σε 12%<sup>2</sup>.

Τα ποσοστά επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης στην Ευρώπη, μετά από κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση ή μικρογονιμοποίηση σε γυναίκες όλων των ηλικιών, για το έτος 2002, ανέρχονται σε 26,0% και 27,2%, αντίστοιχα, σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE)<sup>3</sup>. Το ποσοστό αυτό αναμένεται να είναι σημαντικά χαμηλότερο σε γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας, όπως αυτές με ηλικία πάνω από 40 έτη<sup>4</sup>. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν όλες οι γυναίκες αυτής της ηλικιακής ομάδας έχουν την ίδια πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης ή εάν η πρόγνωση διαφοροποιείται με βάση επιμέρους χαρακτηριστικά της κάθε γυναίκας. Επίσης, δεν είναι γνωστό εάν η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης εξαρτάται από τη θεραπευτική στρατηγική που ακολουθείται στις γυναίκες αυτές.

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να συνοψίσει τη διαθέσιμη βιβλιογραφία που αφορά στην επίτευξη εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών.

### ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ Η ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΤΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ;

Η αρνητική συσχέτιση της ηλικίας της γυναίκας με την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση έχει διαφανεί από πολλές πρόσφατες μελέτες. Στη μεγαλύτερη από αυτές, που προέρχεται από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης ασθενειών των ΗΠΑ (CDC), ανασκοπήθηκαν 128.000 κύκλοι εξωσωματικής γονιμοποίησης που πραγματοποιήθηκαν κατά το έτος 2004<sup>4</sup>. Με βάση τα στοιχεία αυτά, υποστηρίζεται ότι, καθώς η ηλικία της γυναίκας αυξάνεται, μειώνεται η πιθανότητα ικανοποιητικής απάντησης στην ωθητική διέγερση και, επακόλουθα, η πιθανότητα πραγματοποίησης ωοληψίας. Επιπλέον, σε γυναίκες που φτάνουν στο στάδιο της ωοληψίας, η πιθανότητα εμβρυομεταφοράς μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Η πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης παρουσιάζει, επίσης, μια σταθερή πτώση για κάθε έτος που προστίθεται στην ηλικία των γυναικών, ιδιαίτερα μετά από την ηλικία των 40 ετών (23% για γυναίκες 40 ετών και 3,8% για γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 44 ετών), ενώ μειώνεται το ποσοστό των κύκλων με επίτευξη κλινικής εγκυμοσύνης που καταλήγουν σε γέννηση ζώντος νεογνού. Συγκεκριμένα, το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού μετά από κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης με αυτόλογο γεννητικό υλικό σε γυναίκες ηλικίας

40 ετών ανέρχεται σε 16,1%, ενώ μειώνεται δραματικά, σε 0,8%, σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 44 ετών. Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύεται κυρίως από την αύξηση του ποσοστού των αποβολών που παρατηρείται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας, από περίπου 30% σε ηλικία 40 ετών σε >60% σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών<sup>4</sup>.

### ΜΕ ΠΟΙΟ ΤΡΟΠΟ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ Η ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ;

#### • Θηλυκοί γαμέτες

Σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη από 40 έτη, η πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης με τη χρήση ωαρίων από δότρια οδηγεί σε ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού περίπου 45%<sup>4</sup>. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές να υποθέσουν ότι κύριο ρόλο στην έκπτωση της γονιμότητας με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας διαδραματίζει η έκπτωση του αριθμού των ωαρίων και η συνυπάρχουσα αύξηση του ποσοστού ανευπλοειδίας στα ωάρια αυτά<sup>5,6</sup>.

#### • Ενδομήτριο

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση της πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας, μπορεί να οφείλεται, επιπρόσθετα, στην έκπτωση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με χρήση ωαρίων από δότρια, διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ηλικία μικρότερη των 40 ετών σε σχέση με εκείνες με μεγαλύτερη ηλικία<sup>7,8</sup>. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν επαληθεύθηκαν από άλλες εργασίες που υποστήριξαν ότι η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση με δωρεά ωαρίων είναι ανεξάρτητη της ηλικίας της λήπτριας<sup>9-11</sup>.

### ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΝΩΤΑΤΟ ΟΡΙΟ ΗΛΙΚΙΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ Η ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ;

Το παραπάνω ερώτημα έχει διερευνηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Σε μία σχετική μελέτη, οι Klipstein και συν.<sup>12</sup> ανασκόπησαν 2.705 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών και επιβεβαίωσαν ότι η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού μειώνεται σημαντικά μετά από τα 40 έτη, ενώ καμία γέννηση ζώντος νεογνού δεν παρατηρήθηκε σε γυναίκες μεγαλύτερες των 45 ετών. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε μία πρόσφατη μελέτη από τους Tsafirir και συνεργάτες<sup>13</sup>, οι οποίοι

ανέλυσαν 1.217 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης που πραγματοποιήθηκαν σε 381 γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών. Στη μελέτη αυτή, το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού σε γυναίκες 44-45 ετών ήταν μόλις 6,8%, ενώ σε γυναίκες μεγαλύτερη ηλικίας δεν παρατηρήθηκε καμία γέννηση ζώντος νεογνού. Επιπλέον, σε μία μελέτη από τους Ron-El και συν.<sup>14</sup>, οι οποίοι ανασκόπησαν 431 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες μεγαλύτερες των 41 ετών, το όριο ηλικίας πέρα από το οποίο δεν προέκυψε καμία γέννηση ζώντος νεογνού προσδιορίστηκε στα 44 έτη. Τέλος, από τα δεδομένα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης ασθενειών των ΗΠΑ προκύπτει ότι, κατά το έτος 2004, δεν παρατηρήθηκε καμία γέννηση ζώντος νεογνού σε γυναίκες με ηλικία >45 έτη που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση<sup>4</sup>. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης με αυτόλογα ωάρια σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών δεν προσφέρει ρεαλιστικές πιθανότητες γέννησης ζώντος νεογνού.

#### **ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΩΝ 40 ΕΤΩΝ**

##### **• Αριθμός ωαρίων που λαμβάνονται κατά την ωοληψία**

Στη μελέτη από τους Ciray και συν.<sup>16</sup>, ανασκοπήθηκαν 1.114 κύκλοι εξωσωματικής γονιμοποίησης, οι οποίοι πραγματοποιήθηκαν σε γυναίκες με ηλικία ≥40 έτη και υποστηρίχθηκε ότι η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού παρουσιάζεται σημαντικά μειωμένη στις γυναίκες στις οποίες ανευρίσκονται λιγότερα από 6 ωάρια κατά την ωοληψία, σε σχέση με εκείνες στις οποίες ο αριθμός των ωαρίων που λαμβάνονται είναι 6 ή περισσότερα (5,9% έναντι 15,0%, αντίστοιχα,  $p < 0.0001$ ). Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από τους Tsafir και συν.<sup>13</sup>, οι οποίοι υποστήριξαν ότι η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης είναι σημαντικά αυξημένη στην ομάδα των γυναικών με περισσότερα από 4 ωάρια κατά την ωοληψία, σε σχέση με τις γυναίκες με 4 ή λιγότερα (14,9% έναντι 5,3%, αντίστοιχα, ποσοστιαία διαφορά: +9,6%, 95% ΔΕ: +5,8% - +13,6%).

##### **• Αριθμός διαθέσιμων εμβρύων για μεταφορά και κρυοσυντήρηση**

Σε πολλές χώρες της Ευρώπης δίνεται η δυνατότητα μεταφοράς αυξημένου αριθμού εμβρύων σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 39 ετών. Η σημασία του αριθμού των εμβρύων που προκύπτουν μετά από ωοθημική διέγερση σε αυτές τις γυναίκες για την επίτευξη εγκυμοσύνης και τη γέννηση ζώντος νεογνού

έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές<sup>12,13,16-18</sup>. Στη μελέτη από τους Klipstein και συν.<sup>12</sup> σε γυναίκες >40 ετών, για κάθε παραπάνω έμβρυο που μεταφερόταν αύξανε σημαντικά η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού, ανεξάρτητα από την επίδραση της ηλικίας της γυναίκας. Παρόμοια συμπεράσματα δημοσιεύθηκαν από τους Orsahl και συν.<sup>18</sup>, οι οποίοι ανασκόπησαν 201 και 136 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες 40-41 και 42-43 ετών, αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις, το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού παρουσίαζε σημαντική αύξηση στις γυναίκες στις οποίες μεταφέρθηκαν περισσότερα από 4 έμβρυα συγκριτικά με εκείνες στις οποίες μεταφέρθηκαν 1-3 έμβρυα (40-41: +13,1%, 95% ΔΕ: +4,6% - +23,1% ; 42-43: +11,7%, 95% ΔΕ: +3,3% - +23,2%).

Τέλος, οι Combelles και συν.<sup>19</sup> επιβεβαίωσαν τη θετική συσχέτιση που παρουσιάζει ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων με τη γέννηση ζώντος νεογνού, αναλύοντας 863 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών. Στη μελέτη αυτή, η μεταφορά ≥5 εμβρύων οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού γέννησης ζώντος νεογνού κατά 18,1% (95% ΔΕ: + 13,5% - +22,7%). Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν ότι η μεταφορά περισσότερων από 5 εμβρύων δεν προσφέρει σημαντική αύξηση στα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού, σε σχέση με τα ποσοστά μετά από μεταφορά ακριβώς 5 εμβρύων. Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις 3 παραπάνω μελέτες<sup>12,18,19</sup> η μεταφορά αυξημένου αριθμού εμβρύων δεν οδήγησε σε αυξημένο ποσοστό πολύδυμων γεννήσεων. Στη μελέτη από τους Klipstein και συν.<sup>12</sup> το ποσοστό αυτό ήταν 15,3% (14,1% γέννηση διδύμων και 1,2% γέννηση τριδύμων), ενώ στη μελέτη από τους Orsahl και συν.<sup>18</sup>, προέκυψε γέννηση διδύμων σε ποσοστό 10% επί του συνόλου των γεννήσεων. Από την άλλη πλευρά, οι Combelles και συν.<sup>19</sup> παρατήρησαν αύξηση του ποσοστού πολύδυμων γεννήσεων στις γυναίκες στις οποίες μεταφέρθηκαν ≥5 έμβρυα (28,0%) σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες μεταφέρθηκαν <5 έμβρυα (13,3%), η οποία όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (ποσοστιαία διαφορά: +14,6%, 95% ΔΕ: -11,2% - +28,4%).

Επιπλέον, στη μελέτη από τους Klipstein και συν.<sup>12</sup> υποστηρίχθηκε ότι η ύπαρξη επιπρόσθετων εμβρύων κατάλληλων για κρυοσυντήρηση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της έκβασης του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες ηλικίας 40-43 ετών. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση στις γυναίκες αυτές ήταν αυξημένη στην περίπτωση που διέθεταν υπεράριθμα έμβρυα, κατάλληλα για κρυοσυντήρηση, συγκριτικά με εκείνες που δεν διέθεταν (23,5% έναντι 8,9%, αντίστοιχα). Η διαφορά αυτή (14,6%) παρέμεινε στατιστικά σημαντική ( $p = 0,02$ )

ακόμα και μετά από την αφαίρεση της επίδρασης της ηλικίας της γυναίκας και του αριθμού των εμβρύων που μεταφέρθηκαν.

Οι προγονωστικοί αυτοί δείκτες υπογραμμίζουν τη σημασία της ποσότητας και της ποιότητας της ωοθηκικής απάντησης της γυναίκας σε αυτή την ηλικία, για την τελική έκβαση του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης. Γυναίκες που έχουν επαρκές ωοθηκικό δυναμικό απαιτούν μικρότερη ολική δόση γοναδοτροπινών, διαθέτουν μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων μετά από την ωοληψία και μεγαλύτερο αριθμό εμβρύων για μεταφορά<sup>13,16</sup>. Φαίνεται ότι η μεταφορά αυξημένου αριθμού εμβρύων στις γυναίκες αυτές αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες τους για επίτευξη γέννησης ζώντος νεογνού, χωρίς παράλληλα να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο πολύδυμης κύησης. Επιπλέον, η ύπαρξη υπεράριθμων, κατάλληλων για κρυσσυντήρηση, εμβρύων, υποδεικνύει μια ομάδα γυναικών στην οποία η ωοθηκική απάντηση είναι όχι μόνο αριθμητικά, αλλά και ποιοτικά καλύτερη. Οι γυναίκες αυτές, ηλικίας συνήθως 40-43 ετών, παρουσιάζουν ακόμη ευνοϊκότερη πρόγνωση για την απόκτηση ζώντος νεογνού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση.

#### ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ >40 ΕΤΩΝ

Λόγω της σημασίας της ωοθηκικής απάντησης για την επίτευξη γέννησης ζώντος νεογνού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση στις γυναίκες με ηλικία  $\geq 40$  έτη, έγινε προσπάθεια από πολλούς ερευνητές να βρεθεί μια παράμετρος που θα μπορούσε να προβλέψει τη γέννηση ζώντος νεογνού στις γυναίκες αυτές. Για το σκοπό αυτό έχουν μελετηθεί τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου<sup>12,13,16,20</sup> ή μετά από δοκιμασία κίτρινης κλομφένης (CCCT)<sup>16</sup>. Οι Orsahl και συν.<sup>18</sup> υποστήριξαν ότι επίπεδα FSH  $< 12$  IU/L κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου ή μετά από CCCT συνδέονται με βελτιωμένη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού. Αυτό, ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκε στις μελέτες από τους Klipstein και συν.<sup>12</sup>, Tsafirir και συν.<sup>13</sup>, Van Rooij και συν.<sup>20</sup>, ούτε έχει επιβεβαιωθεί σε γυναίκες όλων των ηλικιών<sup>21</sup>.

#### ΠΩΣ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΑΥΞΗΣΟΥΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΩΝ 40 ΕΤΩΝ;

- *Επίμηκες έναντι βραχέος πρωτοκόλλου GnRH-αγωνιστών*

Διάφοροι ερευνητές στο παρελθόν έχουν υποστηρίξει ότι το βραχύ πρωτόκολλο GnRH-αγωνιστών αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα σε γυναίκες με

χαμηλό ωοθηκικό δυναμικό<sup>22</sup>. Η υπόθεση αυτή έχει διερευνηθεί και σε γυναίκες με ηλικία  $> 40$  έτη. Οι Bongain και συν.<sup>23</sup> ανασκόπησαν 187 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το επίμηκες (n=118) και το βραχύ πρωτόκολλο (n=69). Το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο παραπάνω ομάδες (4,2% έναντι 2,9%, αντίστοιχα - ποσοστιαία διαφορά: +1,3%, 95% ΔΕ: -6,1% - +7,0%).

Από την άλλη, σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Sbracia και συν.<sup>24</sup> πραγματοποιήθηκε σύγκριση του βραχέως με το επίμηκες πρωτόκολλο σε 220 γυναίκες με ηλικία  $\geq 40$  έτη που υποβλήθηκαν στον πρώτο τους κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στη μελέτη αυτή, το επίμηκες πρωτόκολλο απέδωσε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων κατά την ωοληψία [βραχύ (μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση): 4,5  $\pm$  3,1 έναντι επίμηκους (μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση): 8,4  $\pm$  5,8, p=0,001] και εμβρύων [βραχύ (μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση): 2,9  $\pm$  1,8 έναντι επίμηκους (μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση): 4,9  $\pm$  2,7, p=0,001]. Επιπλέον, αν και ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρθηκαν δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες, το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των γυναικών με το επίμηκες πρωτόκολλο, συγκριτικά με εκείνες με το βραχύ πρωτόκολλο (επίμηκες: 22,7% έναντι βραχέως: 10,9%, ποσοστιαία διαφορά: +11,8%, 95% ΔΕ: +1,9% - +21,6%). Με βάση τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης αυτής μελέτης, το μακρύ πρωτόκολλο φαίνεται να πλεονεκτεί για τη διέγερση των γυναικών με ηλικία  $\geq 40$  έτη.

- *Φυσικός κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης*

Λόγω των χαμηλών ποσοστών γέννησης ζώντος νεογνού μετά από διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με ηλικία  $> 40$  έτη, έχει προταθεί η χρήση του φυσικού κύκλου, δηλαδή η πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης με ωάριο που λαμβάνεται χωρίς ωοθηκική διέγερση. Οι Bar-Hava και συν.<sup>25</sup> πραγματοποίησαν 48 φυσικούς κύκλους σε 20 γυναίκες ηλικίας 44-47 ετών, από τους οποίους 20 έφτασαν στην ωοληψία, ενώ προέκυψε μία κλινική εγκυμοσύνη (2,1%). Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, η πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης σε φυσικό κύκλο σε γυναίκες με ηλικία 44-47 έτη δεν φαίνεται να αποτελεί ρεαλιστική επιλογή για την γέννηση ζώντος νεογνού.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες οδηγούν το σύγχρονο ζευγάρι στην καθυστέρηση της προσπάθειας απόκτησης ενός παιδιού. Η επιλογή αυτή συχνά οδηγεί σε υπογονιμότητα, η οποία καθιστά αναγκαία

την εφ-αρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως αυτή της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Η αρνητική επίπτωση της ηλικίας στη γονιμότητα της γυναίκας επηρεάζει σημαντικά και το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στις γυναίκες με ηλικία 40-45 έτη, η πιθανότητα απόκτησης παιδιού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι σημαντικά μειωμένη και συχνά απαιτούνται πολλές προσπάθειες, οι οποίες συνεπάγονται υψηλό οικονομικό και ψυχολογικό κόστος. Στις γυναίκες αυτές, ο αριθμός των ωαρίων και των διαθέσιμων για μεταφορά ή κρυοσυντήρηση εμβρύων που προκύπτουν από την ωθητική διέγερση, έχει προγνωστική αξία για την έκβαση του κύκλου της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επιπλέον, το επίμηκες πρωτόκολλο φαίνεται να πλεονεκτεί του βραχέος όσον αφορά στην ωθητική διέγερση. Από την άλλη πλευρά, σε γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών, η εξωσωματική γονιμοποίηση με αυτόλογα ωάρια δεν φαίνεται να αποτελεί ρεαλιστική επιλογή για την απόκτηση ζώντος νεογνού.

Η πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης με δωρεά ωαρίων ή η υιοθεσία αποτελούν εναλλακτικές λύσεις, οι οποίες όμως συχνά δε γίνονται αποδεκτές από το ζευγάρι. Για τους παραπάνω λόγους, η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης θα πρέπει, όπου αυτή είναι αναγκαία, να εφαρμόζεται εγκαίρως. Σε διαφορετική περίπτωση, χάνεται πολύτιμος χρόνος και τόσο οι πιθανότητες, όσο και οι επιλογές του ζευγαριού για την απόκτηση παιδιού περιορίζονται δραματικά.

### Summary

**Kolibianakis S, Venetis Ch, Tarlatzis B**

**IVF after 40**

**Helen Obstet Gynecol 19(3):246-251, 2007**

The negative influence of female age on human fertility is exerted also during in-vitro fertilization (IVF). The probability of live birth after IVF is significantly reduced in women between 40 and 45 years of age and several attempts are often necessary. These lead to an increased financial and psychological burden for the couple. In these women, the number of oocytes, as well as the number of embryos available for transfer and cryopreservation, are predictive for IVF success. In women above 40 years of age, the long agonist protocol appears to be more beneficial than the short agonist protocol, for ovarian stimulation. On the other hand, treatment with IVF in women above 45 years of age, using their own oocytes, does not appear to be a realistic option for the achievement of live birth.

**Key words:** *in-vitro fertilization, female age, fertility.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8:89-97.
2. Belaisch-Allart J, Devaux A, Ayel JP, de Mouzon J. [Women of 40 and older in i.v.f. and i.c.s.i.: the FIVNAT data]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:730-6.
3. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21:1680-97.
4. Center for Disease Control and Prevention. 2004 Assisted Reproductive Technology (ART) Report [Web Page]. Available at: <http://www.cdc.gov/ART/ART2004/index.htm>. (Accessed 20 March 2007).
5. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999; 72:837-44.
6. Richardson SJ, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:13-20; discussion 44-51.
7. Borini A, Bianchi L, Violini F, Maccolini A, Cattoli M, Flamigni C. Oocyte donation program: pregnancy and implantation rates in women of different ages sharing oocytes from single donor. *Fertil Steril* 1996; 65:94-7.
8. Flamigni C, Borini A, Violini F, Bianchi L, Serrao L. Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. *Hum Reprod* 1993; 8:2088-92.
9. Pantos K, Meimeti-Damianaki T, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E. Oocyte donation in menopausal women aged over 40 years. *Hum Reprod* 1993; 8:488-91.
10. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997; 12:827-9.
11. Navot D, Drews MR, Bergh PA et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994; 61:97-101.
12. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, Goldman MB, Alper MM, Reindollar RH. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril* 2005; 84:435-45.

13. Tsafir A, Simon A, Revel A, Reubinoff B, Lewin A, Laufer N. Retrospective analysis of 1217 IVF cycles in women aged 40 years and older. *Reprod Biomed Online* 2007; 14:348-55.
14. Ron-El R, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Kasterstein E, Friedler S. Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41. *Fertil Steril* 2000; 74:471-5.
15. Schiwe MC. An effective, simplified, and practical approach to intracytoplasmic sperm injection at multiple IVF centers. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1996; 13(3):238-45.
16. Ciray HN, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bahceci M. Outcome of 1114 ICSI and embryo transfer cycles of women 40 years of age and over. *Reprod Biomed Online* 2006; 13:516-22.
17. Grimbizis G, Vandervorst M, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection, results in women older than 39, according to age and the number of embryos replaced in selective or non-selective transfers. *Hum Reprod* 1998; 13:884-9.
18. Opsahl MS, Blauer KL, Black SH, Lincoln SR, Thorsell L, Sherins RJ. The number of embryos available for transfer predicts successful pregnancy outcome in women over 39 years with normal ovarian hormonal reserve testing. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:551-6.
19. Combelles CM, Orasanu B, Ginsburg ES, Racowsky C. Optimum number of embryos to transfer in women more than 40 years of age undergoing treatment with assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; 84:1637-42.
20. Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79:482-8.
21. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685-718.
22. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003; 9:61-76.
23. Bongain A, Castillon JM, Isnard V, Benoit B, Donzeau M, Gillet JY. In vitro fertilization in women over 40 years of age. A study on retrospective data for eight years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:225-31.
24. Sbracia M, Farina A, Poverini R, Morgia F, Schimberni M, Aragona C. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients > or = 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2005; 84:644-8.
25. Bar-Hava I, Ferber A, Ashkenazi J, Dicker D, Ben-Rafael Z, Orvieto R. Natural-cycle in vitro fertilization in women aged over 44 years. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:248-52.