

---

# Τεχνικές ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

---

Βασίλης Κ. Ταρλατζής

## *Εισαγωγή*

Η εξωσωματική γονιμοποίηση, από το 1978 που γεννήθηκε η Louise Brown μέχρι σήμερα, έχει εμπλουτισθεί με μια πλειάδα νέων τεχνικών, που επιτρέπουν την αντιμετώπιση πολλών προβλημάτων της ανθρώπινης αναπαραγωγής. Οι μεγάλες αυτές εξελίξεις στην ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έδωσαν τη δυνατότητα σε εκατομμύρια άτεκνα ζευγάρια να αποκτήσουν ένα παιδί.

Στην ανασκόπηση αυτή θα περιγραφούν οι διάφορες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και θα εξεταστούν οι προβληματισμοί που προκύπτουν από την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

## *Προϋποθέσεις Εφαρμογής*

Οι μέθοδοι εφαρμόζονται σε έγγαμα ή άγαμα ζευγάρια, ενώ υπό ειδικές προϋποθέσεις μπορεί να εφαρμοστεί και σε γυναίκες χωρίς σύντροφο. Σε ό,τι αφορά την ηλικία, με γνώμονα το συμφέρον του παιδιού που θα γεννηθεί, έχει τεθεί ως ανώτατο όριο για την εφαρμογή οποιασδήποτε μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής το πέρας της φυσικής αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας, δηλαδή το πενηντοστό έτος.

## *Εξωσωματική Γονιμοποίηση*

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μία μέθοδος που παρακάμπτει τις σάλπιγγες, όπου γίνεται φυσιολογικά η γονιμοποίηση και τις υποκαθιστά με το εργαστήριο. Έτσι, τα ωάρια της γυναίκας που αναρροφώνται από τις ωοθήκες της, τοποθετούνται μαζί με τα σπερματοζωάρια του συζύγου/συντρόφου της σε ειδικά τριβλία με θρεπτικό υλικό, ώστε να γίνει η γονιμοποίηση και να αρχίσει η εμβρυική ανάπτυξη. Κατόπιν, τα έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα της γυναίκας, εκεί όπου γίνεται η εμφύτευση για να αρχίσει η εγκυμοσύνη.

Η μεταφορά στη μήτρα περισσότερων του ενός εμβρύων αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης, παράλληλα, όμως, αυξάνει και τη συχνότητα των πολύδυμων κήσεων (διδύμων, τριδύμων, κλπ), οι οποίες περιλαμβάνουν σοβαρούς μαιευτικούς, περι-γεννητικούς και νεογνικούς κινδύνους. Προκειμένου να αποφευχθούν οι πολύδυμες κήσεις, έχει προταθεί, και σε ορισμένες χώρες (μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα) θεσμοθετηθεί, ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα να περιορισθεί σε 2 έως 4, ανάλογα με την ποιότητά τους και την ηλικία της γυναίκας. Εάν υπάρχουν περισσότερα έμβρυα, αυτά μπορούν να κρυοσυντηρηθούν, να δωρηθούν σε άλλο ζευγάρι, να προσφερθούν για έρευνα ή να καταστραφούν. Κατά συνέπεια, πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπευτικής προσπάθειας, το ζευγάρι θα πρέπει να επιλέξει μία από αυτές τις εναλλακτικές λύσεις και να δηλώσει εγγράφως την επιλογή του αυτή.

## *Ενδοωαριακή Έγχυση Σπερματοζωαρίων*

Σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας που οφείλονται είτε σε σοβαρά προβλήματα του σπέρματος (σημαντική ελάττωση του αριθμού, της κινητικότητας και της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων) είτε και σε απουσία σπερματοζωαρίων, οι πιθανότητες γονιμοποίησης και επίτευξης εγκυμοσύνης, αυτόματα ή με κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση,

είναι σημαντικά ελαττωμένες ή δεν υπάρχουν καθόλου. Σήμερα, όμως, είναι δυνατό, στα πλαίσια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, να γίνει μικροεπέμβαση στα ωάρια και να τοποθετηθεί ένα σπερματοζωάριο στο εσωτερικό κάθε ωαρίου, δηλαδή εκεί που δεν μπορεί να μπει από μόνο του. Έτσι, μπορεί να επιτευχθεί γονιμοποίηση και εγκυμοσύνη σε ζευγάρια που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν θα ήταν ποτέ δυνατό.

Όμως, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι σε κάποιες περιπτώσεις τα σοβαρά αυτά προβλήματα του σπέρματος οφείλονται σε γενετικές βλάβες στα χρωμοσώματα ή στα γονίδια του άνδρα. Με τις δυνατότητες της ενδοωαριακής έγχυσης σπερματοζωαρίων, οι άνδρες αυτοί μπορούν σήμερα να αποκτήσουν παιδιά, οπότε αναμένεται οι γενετικές βλάβες να μεταβιβαστούν σε αυτά, ιδιαίτερα στα αγόρια, τα οποία θα έχουν και αυτά προβλήματα γονιμότητας. Για το λόγο αυτό, συνιστάται τα ζευγάρια να ενημερώνονται εκ των προτέρων για τον κίνδυνο αυτό, προκειμένου να συναινέσουν στην εφαρμογή της μεθόδου.

### *Εκλεκτική Εμβρυική Μείωση*

Σε περιπτώσεις πολύδυμων κηύσεων (τριδύμων και άνω) και προκειμένου να διασφαλισθεί η γέννηση τουλάχιστον ενός ή το πολύ δύο υγιών παιδιών, επιχειρείται η μείωση του αριθμού των κυοφορούμενων εμβρύων με εκλεκτική αναστολή της εξέλιξης ορισμένων από αυτά. Η ίδια τεχνική μπορεί να εφαρμοσθεί και όταν κάποιο από τα έμβρυα παρουσιάζει ανωμαλίες ή πάσχει από γενετικό νόσημα. Η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της κύησης και, επιπλέον, δημιουργεί ψυχολογικά προβλήματα σε αρκετά ζευγάρια.

### *Κρυοσυντήρηση Εμβρύων και Γεννητικού Υλικού*

Η κρυοσυντήρηση εμβρύων καθώς και γεννητικού υλικού (ωαρίων,

σπερματοζωαρίων, ωοθηκικού και ορχικού ιστού) γίνεται σε υγροποιημένο άζωτο, στους  $-196^{\circ}\text{C}$ , όπου μπορούν να διατηρηθούν, θεωρητικά, επ' άπειρον.

#### α) Έμβρυα

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα πλεονάζοντα έμβρυα μπορούν να κρυοσυντηρηθούν ώστε να χρησιμοποιηθούν σε επόμενο κύκλο της γυναικάς, χωρίς να χρειάζεται να υποβληθεί ξανά σε διέγερση των ωοθηκών και ωοληψία. Η μεταφορά αποψυγμένων εμβρύων αυξάνει το συνολικό ποσοστό εγκυμοσύνης που επιτυγχάνεται σε μια γυναίκα με μία μόνον ωοληψία περίπου κατά 10-15%. Η κατάψυξη εμβρύων φαίνεται ότι είναι ασφαλής μέθοδος και δεν προκαλεί χρωμοσωματικές ανωμαλίες, ανεξάρτητα από τον χρόνο κρυοσυντήρησης. Από την άλλη πλευρά όμως, η κατάψυξη εμβρύων δημιουργεί ηθικά και νομικά προβλήματα, όπως σε περιπτώσεις εξαφανίσεως του ζεύγους, διαζυγίου ή θανάτου ενός εκ των δύο συζύγων/συντρόφων ή, τέλος, διαφωνίας μεταξύ τους σχετικά με τη χρησιμοποίηση των κρυοσυντηρημένων εμβρύων. Για το λόγο αυτό, είναι αναγκαία η έγγραφη έκφραση της βούλησης του ζευγαριού, πριν από την εφαρμογή της εξωσωματικής γονιμοποίησης, σχετικά με την τύχη των κρυοσυντηρημένων εμβρύων τους (έρευνα, δωρεά ή καταστροφή) στις περιπτώσεις αυτές. Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητη η καθιέρωση ανωτάτου ορίου φύλαξης των εμβρύων, π.χ. 5 έτη με δυνατότητα παράτασης, εάν το επιθυμούν και οι δύο σύζυγοι/σύντροφοι ή εάν συντρέχουν σοβαροί ιατρικοί λόγοι.

#### β) Ωάρια

Η κρυοσυντήρηση ωαρίων μπορεί να εφαρμοσθεί σε περιπτώσεις αφαίρεσης των ωοθηκών, χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας καθώς, επίσης, και σε γυναίκες που πλησιάζουν την εμμηνόπαυση και δεν έχουν σύζυγο/σύντροφο. Αν και έχουν αναφερθεί εγκυμοσύνες από τη μεταφορά στη μήτρα κρυοσυντηρημένων ωαρίων που γονιμοποιήθηκαν, τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα είναι πτωχά και η μέθοδος δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

### γ) Σπερματοζωάρια

Η κρυοσυντήρηση σπερματοζωαρίων για μελλοντική χρήση γίνεται σε περιπτώσεις αφαίρεσης των όρχεων, χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, αδυναμίας εκσπερμάτισης (π.χ. παραπληγία), δυσκολίας συλλογής σπέρματος ή παρατεταμένης απουσίας του συζύγου/συντρόφου. Η μέθοδος είναι ασφαλής και εφαρμόζεται από ετών με επιτυχία.

Η διάρκεια φύλαξης μπορεί να είναι είτε μέχρι την ολοκλήρωση της οικογένειας είτε μέχρι το πέρας της αναπαραγωγικής ζωής της συζύγου/συντρόφου. Εναλλακτικά, μπορεί να είναι συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (π.χ. 5 έτη) με δυνατότητα παράτασης, εφόσον το επιθυμεί ο άνδρας. Για τη χρησιμοποίηση του σπέρματος μετά το θάνατο του συζύγου/συντρόφου, θα πρέπει ο ίδιος να έχει συναινέσει με συμβολαιογραφική πράξη.

### δ) Ωοθηκικός και Ορχικός Ιστός

Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού και ορχικού ιστού εφαρμόζεται σε έφηβες ή νέες γυναίκες και σε άρρενες της προεφηβικής ηλικίας, αντίστοιχα, που πρόκειται να υποβληθούν σε αφαίρεση των γονάδων (ωοθηκών ή όρχεων), χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, προκειμένου να διαφυλαχθεί η δυνατότητα τεκνοποίησης, εφόσον επιβιώσουν από την πρωτοπαθή νόσο τους. Η μέθοδος ευρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, αφού δεν έχει εξασφαλισθεί η ωρίμανση *in vitro* των ωαρίων ή σπερματοζωαρίων μετά την απόψυξη. Και στις περιπτώσεις αυτές η διάρκεια φύλαξης έχει ορισθεί στα 5 έτη με δυνατότητα παράτασης και θα πρέπει να συγκατατεθούν εγγράφως οι ενδιαφερόμενοι ή οι ασκούντες τη γονική μέριμνα, σε περίπτωση ανηλίκων.

### Δωρεά Ωαρίων/Εμβρύων και Σπερματοζωαρίων

#### α) Δωρεά Ωαρίων/Εμβρύων

Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται σε γυναίκες που δεν έχουν ωάρια, δηλαδή γυναίκες με πρόωγη εμμηνόπαυση, ωοθηκική δυσγενεσία, χειρουργική αφαίρεση ωοθηκών, όπως επίσης σε αυτές που έχουν ήδη

μπει σε προκλιμακτηριακή ή κλιμακτηριακή φάση. Επιπλέον, η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί σε γυναίκες που έχουν ωοθηκική λειτουργία αλλά είναι φορείς σοβαρών γενετικών νόσων. Η κύρια δυσκολία που συνδέεται μ' ένα πρόγραμμα δωρεάς είναι η διαθεσιμότητα των ωαρίων. Τα ωάρια που προορίζονται για δωρεά είναι συνήθως τα υπεράριθμα ωάρια από γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και επιθυμούν, αλτροϋστικά ή με οικονομικά ανταλλάγματα, να βοηθήσουν άλλα ζευγάρια με πρόβλημα στειρότητας. Η διαθεσιμότητα ωστόσο αυτών των ωαρίων περιορίζεται από την ανάπτυξη προγραμμαμάτων κατάψυξης εμβρύων, που επιτρέπουν στη γυναίκα να χρησιμοποιήσει όλα τα δικά της έμβρυα. Εναλλακτικές πηγές ωαρίων είναι συγγενείς ή φίλες του ζευγαριού, γυναίκες που υποβάλλονται σε λαπαροσκόπηση, έχοντας συμφωνήσει προηγουμένως να υποστούν διέγερση των ωοθηκών τους, ή, τέλος, δότες επ' αμοιβή. Όμως, η ελληνική νομοθεσία (Ν. 3089/2002 και Ν. 3305/2005) επιτρέπει μόνον τη δωρεά χωρίς αντάλλαγμα, εκτός από την καταβολή των δαπανών που είναι απαραίτητες για τη λήψη και κρυοσυντήρηση των γαμετών. Επίσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν επιτρέπεται η εφαρμογή της μεθόδου σε γυναίκες άνω των 50 ετών.

### *β) Δωρεά Σπερματοζωαρίων*

Η μέθοδος εφαρμόζεται, κατά κύριο λόγο, σε περιπτώσεις απουσίας σπερματοζωαρίων ή σοβαρών διαταραχών του σπέρματος του συζύγου/συντρόφου. Όμως, τα τελευταία χρόνια, η χρήση αυτή έχει περιορισθεί σημαντικά λόγω της ανάπτυξης της ενδοωαριακής έγχυσης των σπερματοζωαρίων, η οποία, όπως ήδη περιγράφηκε, δίνει τη δυνατότητα γονιμότητας στις περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές. Ειδική εφαρμογή αποτελεί η χρήση σπέρματος τρίτου δότη σε γυναίκες χωρίς σύζυγο/σύντροφο. Στις περιπτώσεις αυτές, όπως προαναφέρθηκε, απαιτείται ειδική συμβολαιογραφική συναίνεση της γυναίκας.

Οι δότες σπέρματος θα πρέπει να υποβάλλονται στον απαραίτητο έλεγχο προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση λοιμωδών (AIDS, ηπατίτιδα, σύφιλη, κλπ) ή γενετικών νοσημάτων (π.χ. μεσογειακή αναι-

μία). Για το σκοπό αυτό, επιβάλλεται η χρησιμοποίηση κρυσυντηρημένου σπέρματος (για τουλάχιστον 6 μήνες) και αφού ο δότης έχει επανελεγχθεί κι εξακολουθεί να παραμένει οροαρνητικός. Εξάλλου, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος της αιμομιξίας, ο αριθμός των κήσεων ανά δότη έχει καθοριστεί να μην ξεπερνάει τις 10, ανάλογα με τον πληθυσμό της περιοχής. Σοβαρός προβληματισμός έχει αναπτυχθεί τελευταία σχετικά με την ανωνυμία του δότη. Οι περισσότερες νομοθεσίες, συμπεριλαμβανομένης και της ελληνικής, την κατοχυρώνουν κι επιτρέπουν να δοθούν στο παιδί, εάν το θελήσει, μόνο γενικές πληροφορίες για το δότη που όμως δεν οδηγούν στην ταυτότητά του. Άλλες, όπως η Σουηδική, κατάργησαν την ανωνυμία, αναγνωρίζοντας το δικαίωμα του παιδιού να μάθει την ταυτότητα του βιολογικού του “πατέρα”. Τέλος, στη Βικτώρια της Αυστραλίας, υιοθέτησαν μια διπλή προσέγγιση: παράλληλα με τους ανώνυμους δότες χρησιμοποιούν και δότες που δεν έχουν αντίρρηση να αποκαλυφθεί η ταυτότητά τους, για τα ζευγάρια που θα ήθελαν το παιδί τους να μάθει την ταυτότητα του δότη. Είναι προφανές ότι το σοβαρό αυτό ζήτημα εξακολουθεί να παραμένει αμφιλεγόμενο.

### *Δανεική Μήτρα*

Στη μέθοδο αυτή, μεταφέρονται στη μήτρα τρίτης γυναίκας γονιμοποιημένα ωάρια ή μόνο σπερματοζωάρια από ζευγάρι, το οποίο έχει συμφωνήσει με τη γυναίκα να κυφορήσει αντ’ αυτών και να τους παραδώσει το παιδί μετά τη γέννησή του. Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις απουσίας μήτρας ή/και ωοθηκών καθώς και ανωμαλιών της μήτρας που εμποδίζουν την κυφορία.

Η μέθοδος αυτή δημιουργεί προβληματισμούς που σχετίζονται με τα τυχόν οικονομικά ανταλλάγματα, πέραν των ιατρικών εξόδων παρακολούθησης της κύησης και του τοκετού, αλλά και με τις πιθανές συναισθηματικές περιπλοκές. Για τους λόγους αυτούς, θα πρέπει να εφαρμόζεται με μεγάλη προσοχή, σε επιλεγμένες περιπτώσεις και μόνο για ιατρικούς λόγους. Η ελληνική νομοθεσία επιτρέπει την εφαρμο-

γή της μεθόδου εφόσον χρησιμοποιηθούν γαμέτες του ζευγαριού που θα πάρει το παιδί. Επιπλέον, θα πρέπει να έχει προηγηθεί ψυχολογική και κοινωνική διερεύνηση καθώς και πλήρης ενημέρωση όλων των εμπλεκομένων μερών, για τους κινδύνους και τα προβλήματα που περικλείει η μέθοδος. Τέλος, θα πρέπει να υπάρχει συμβολαιογραφική συναίνεση της γυναίκας που θα κυφορήσει, όπως και του συζύγου της, εφόσον είναι έγγαμη και να εκδοθεί δικαστική απόφαση.

### *Προεμφυτευτική Διάγνωση Γενετικών Νοσημάτων*

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη διάγνωση γενετικών νοσημάτων σε έμβρυα από εξωσωματική γονιμοποίηση, ώστε να μεταφερθούν στη μήτρα μόνον τα υγιή. Για το σκοπό αυτό, γίνεται βιοψία των ωαρίων ή των εμβρύων και γενετική ανάλυση. Έτσι, μπορούν να διαγνωσθούν μονογονιδιακά νοσήματα (π.χ. κυστική ίνωση), X-φυλοσύνδετα νοσήματα (π.χ. μυϊκή δυστροφία Duchenne) ή χρωμοσωματικές ανωμαλίες (π.χ. τρισωμίες).

Από τα παιδιά που έχουν γεννηθεί μέχρι σήμερα, φαίνεται ότι η προεμφυτευτική διάγνωση είναι ακριβής και ασφαλής. Όμως, η μέθοδος δημιουργεί σοβαρούς ηθικοκοινωνικούς προβληματισμούς. Με την πρόοδο της γενετικής και, κυρίως, με την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, μπαίνει το ερώτημα μέχρι ποίου σημείου επιτρέπεται να ελέγχονται τα έμβρυα και τί αποτελεί σοβαρή ασθένεια που να δικαιολογεί την επιλογή των υγιών εμβρύων και την καταστροφή των μη υγιών.

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της ESHRE συνιστά να μην εφαρμόζεται η προεμφυτευτική διάγνωση για την επιλογή μορφολογικών χαρακτηριστικών, αν και όταν αυτό θα είναι δυνατό, ούτε για την επιλογή του φύλου του παιδιού, εκτός εάν γίνεται για να αποφευχθεί ένα φυλοσύνδετο γενετικό νόσημα. Επιπλέον, συνιστά να αξιολογούνται οι αρρώστιες με βάση τη συχνότητα που εμφανίζονται καθώς και τη βαρύτητά τους, προκειμένου να αποφασιστεί εάν θα πρέπει να γίνει προεμφυτευτικός ή προγεννητικός έλεγχος και επιλογή των εμβρύων.



Σε κάθε περίπτωση, πάντως, θα πρέπει να γίνεται εκτεταμένη και εμπειροστατωμένη συζήτηση και γενετική καθοδήγηση του ζευγαριού.

## Συμπεράσματα

Η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτέλεσε μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της ανθρώπινης αναπαραγωγής, όχι μόνο γιατί βοήθησε εκατομμύρια ζευγάρια να αποκτήσουν παιδί αλλά και γιατί οδήγησε στην ανάπτυξη όλων των συναφών τεχνικών, οι οποίες έδωσαν λύση σε μια πλειάδα προβλημάτων της ανθρώπινης αναπαραγωγής.

Επιπλέον, προσέφερε άμεση πρόσβαση στο γενετικό υλικό των γεννητικών κυττάρων και των εμβρύων, ανοίγοντας το δρόμο για την προεμφυτευτική διάγνωση των γενετικών νοσημάτων, τη γονιδιακή θεραπεία και τη θεραπευτική εφαρμογή της κλωνοποίησης.

## Βιβλιογραφία

- Edwards, R. G. & Brody, S. A. (eds) (1995). *Principles and practice of Assisted Human Conception*. W.B. Philadelphia – London: Saunders Company.
- Gardner, D., Weissman, A., Howles., C., & Shoham, Z. (eds) (2001). *Textbook of Assisted Reproductive Techniques – Laboratory and Clinical Perspectives*. London: Dunitz, M.
- Jones, H. W. Jr., Cohen, J., & Hamberger, L. (eds) (1996). Human Conception in Vitro. *Hum. Reprod.*, 11(Suppl.1)
- Rabe, T., Diedrich, K., & Strowitzki, T. (eds) (2000). *Manual on Assisted Reproduction*. 2<sup>nd</sup> Edition, Berlin: Springer - Verlag.
- Ταρλατζής, Β. Κ. (2001). *Εξωσωματική Γονιμοποίηση* (σελ.85-95). Σημειώσεις Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Κλινικό Επιλεγόμενο Μάθημα: Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Χειρουργικής.
- Ταρλατζής, Β. Κ. (2002). Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής: ιατρικοί και δεοντολογικοί προβληματισμοί. *Περιοδικό της Εταιρείας Νομικών Βορείου Ελλάδος*, 48, 15-32.