



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπογονιμότητα και μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

GRADUATE THESIS

Infertility and assisted reproduction methods



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Μπαχάρ Απτούλα Όγλου

Bachar Aptoula Oglou

Αλή Μπουναρτζή

Ali Mrounartzzi

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούσος

Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

Infertility and assisted reproduction methods

Ali Mpounartzi

62112035

m112035@uniwa.gr

Bachar Aptoula Oglou

62112037

m112037@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Petros Karkalousos

SECOND SUPERVISOR

Maria Trapali

THIRD SUPERVISOR

Christina Fountzoula

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 11/07/2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	
3 ^{ος} Εξεταστής	Χριστίνα Φουντζούλα	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι Μπαχάρ Απτούλα - Όγλου του Εμίν, με αριθμό μητρώου 62112037 και Αλή Μπουναρζή του Μουσταφά με αριθμό 62112035 φοιτητές του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνουμε ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μας ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση των πτυχίων μας».

Όνομα(τα) φοιτητή(των)

Μπαχάρ Απτούλα - Όγλου

Αλή Μπουναρτζή

Bachar
Aptoula
oglu

Dijital olarak
imzalayan Bachar
Aptoula oglou
Tarih: 2022.06.14
15:23:08 +03'00'

Ευχαριστίες

Αρχικά θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας στον επιβλέποντα της διπλωματικής μας εργασίας και αναπληρωτή καθηγητή Πέτρος Καρκαλούσος για την συνεργασία του μαζί μας και για την πολύτιμη βοήθεια του στην εκπόνηση της εργασίας μας. Επίσης ευχαριστούμε τις καθηγήτριες της τριμελούς επιτροπής μου Μαρία Τράπαλη που είναι Λέκτορας και την αναπληρώτρια καθηγήτρια Χριστίνα Φούντζουλα που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής μας καθώς και για τις παρατηρήσεις και τις συμβουλές που μας καθοδήγησαν στην διαμόρφωση και ολοκλήρωση αυτού του κειμένου

Τέλος, δεν θα μπορούσαμε να μην ευχαριστήσουμε τους γονείς μας για την στήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπογονιμότητα ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αποκτά ολοένα και περισσότερο έδαφος ως λύση. Το πρώτο κεφάλαιο αποτελεί το γενικό μέρος και περιγράφει βασικές έννοιες για τη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και του προβλήματος της υπογονιμότητας. Τα επόμενα κεφάλαια αποτελούν το ειδικό μέρος της εργασίας. Αρχικά αναλύονται οι τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ακολουθεί ένα κεφάλαιο για τις ψυχολογικές επιπτώσεις που μπορεί να έχει η κατάσταση αυτή στα άτομα και στην οικογένεια και τέλος, στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται λόγος για τα ηθικά διλλήματα που προκύπτουν από την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και για το νομικό πλαίσιο που εφαρμόζεται.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να μελετήσει το πρόβλημα της υπογονιμότητας και να αναπτύξει ενδελεχώς τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που χρησιμοποιούνται την δεδομένη χρονική στιγμή

Μέθοδος: Η συγγραφή πραγματοποιήθηκε μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pub med και Google Scholar. Θα γίνει μια λεπτομερειακή περιγραφή των αιτιών της γυναικείας και ανδρικής υπογονιμότητας, των ιατρικών εξετάσεων που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ιατρικού προβλήματος, και των διαδικασιών που ακολουθούν.

Συμπεράσματα: Τα προβλήματα γονιμότητας μπορεί να οφείλονται σε ποικίλους παράγοντες και επηρεάζουν ένα σημαντικό ποσοστό ζευγαριών. Οι ψυχολογικές συνέπειες που προκύπτουν έχουν μεγάλες διαστάσεις απειλώντας πολλές φορές και τον θεσμό της οικογένειας. Παρόλο που η ιατρική επιστήμη έχει κάνει τεράστια πρόοδο στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, εξακολουθούν να υπάρχουν και περιπτώσεις που δεν είναι αντιμετωπίσιμες, κυρίως επειδή πολλές φορές η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη.

Λέξεις κλειδιά: Υπογονιμότητα, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, τεχνητή γονιμοποίηση

Abstract

Introduction: Infertility is defined as the failure of a pregnancy after 12 or more months of regular unprotected sex. Assisted reproduction is gaining ground as a solution. The first chapter is the general part and describes basic concepts for the functioning of the reproductive system and the problem of infertility. The following chapters are the special part of the paper. First, the techniques of assisted reproduction are analyzed, followed by a chapter on the psychological state of the couple and the family, and finally, the next chapter discusses the ethical dilemmas that arise from assisted reproduction and the legal framework.

Purpose: The purpose of this dissertation is to study the problem of infertility and to thoroughly develop the assisted reproduction methods used at the given time.

Method: First, the literature in the Pubmed and Google Scholar databases was reviewed and then it was followed by a detailed description of the causes of female and male infertility, the medical examinations that confirm the existence of a medical problem, and the procedures that can be followed for a woman to get pregnant with assisted methods.

Discussion: Fertility problems can be due to a variety of factors and affects a significant percentage of couples. The resulting psychological consequences are tremendous, often threatening the existence of the family. Although medical science has made great strides in treating infertility, there are still cases that are not treatable, mainly because the etiology of the disease is often unknown.

Key words: Infertility, assisted reproduction, artificial insemination

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας	iv
Ευχαριστίες	v
Περίληψη	viii
Abstract	ix
Introduction	ix
Γενικό Μέρος	xii
Εισαγωγή	1
Σκοπός	2
Ιστορική αναδρομή	3
Κεφάλαιο 1	6
1.1 Φυσιολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος	6
1.2 Φυσιολογία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος	9
1.3 Υπογονιμότητα	12
1.4 Αίτια γυναικείας υπογονιμότητας	12
1.5 Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας	15
1.6 Ιατρικές εξετάσεις επιβεβαίωσης υπογονιμότητας	16
Ειδικό μέρος	19
Κεφάλαιο 2	19
2.1 Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	19
2.2 Η Μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης	20
2.3 Σπερματέγχυση	24
2.4 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος	28
2.5 Ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών	31

2.6 Δωρεά ωαρίων ή σπέρματος.....	33
Κεφάλαιο 3	35
3.1 Η ψυχολογία της γυναίκας	35
3.2 Η ψυχολογία του άνδρα	37
Κεφάλαιο 4	39
4.1 Ηθικά διλλήματα στην εφαρμογή τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής .	39
Βιβλιογραφία	43
Παράρτημα 1.....	51
Το νομικό πλαίσιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα.....	51

Γενικό Μέρος

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα ανέκαθεν θεωρούνταν κοινωνικό στίγμα και συχνά αντιμετωπίζονταν ως κοινωνικά, ψυχικά και σωματικά επιζήμια εμπειρία κυρίως για τις άτεκνες γυναίκες και όχι τόσο για τους άνδρες (1). Κάθε χώρα έχει τα δικά της έθιμα και πεποιθήσεις που σχετίζονται με την μη απόκτηση απογόνων. Η σύγχρονη σημερινή επιστήμη που διαχειρίζεται κύτταρα, μόρια και γονίδια επιβεβαιώνει ότι η γονεϊκότητα είναι μια φυσιολογική εμπειρία που καθοδηγείται από το ένστικτο. Η αδυναμία απόκτησης παιδιών, γενικά, θεωρείται προσωπική αποτυχία και τραγωδία σε όλο τον κόσμο. Η στειρότητα δεν τερματίζει τη ζωή ενός ατόμου, αλλά επιφέρει καταστροφικές επιπτώσεις στη ζωή αυτού του ατόμου, επειδή δεν εκπληρώνει πλήρως τον βιολογικό του ρόλο (2).

Η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια του ανδρικού ή γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία (3). Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι παγκοσμίως περίπου 48 εκατομμύρια ζευγάρια και 186 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από υπογονιμότητα (4). Περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων αποδίδεται σε προβλήματα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, ένα τρίτο αποδίδεται στον άνδρα και κατά ένα τρίτο προκαλείται από συνδυασμό προβλημάτων και στους δύο συντρόφους ή είναι ανεξήγητο (5). Κάθε άνθρωπος και κάθε ζευγάρι έχει το δικαίωμα να αποφασίζει τον αριθμό, και τη χρονική στιγμή απόκτησης των απογόνων του. Συνεπώς η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας είναι ένα σημαντικό μέρος των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αποκτά ολοένα και περισσότερο έδαφος ως λύση του προβλήματος, χρησιμοποιώντας πολύπλοκες ιατρικές τεχνικές με σκοπό τη γονιμοποίηση του ωαρίου και την επιτυχή ανάπτυξη του ζυγωτού. Περιλαμβάνει διάφορες τεχνικές, που εφαρμόζονται κατά περίπτωση κάθε φορά, με διαφορετικά ποσοστά επιτυχίας, που εξαρτώνται από ποικίλους προγνωστικούς παράγοντες. Από το 1978 έως και το 2007, έχουν γεννηθεί περίπου 5 εκατομμύρια μωρά με τη βοήθεια της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, που αντιπροσωπεύουν το 1- 4% όλων των γεννήσεων παγκοσμίως (6). Βέβαια, ποτέ δεν μπορεί να εξασφαλιστεί εξ αρχής η επιτυχία της προσπάθειας και η γέννηση ενός νεογνού (7). Ορισμένες ασθενείς θα μείνουν έγκυες πολύ εύκολα με τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συλλαμβάνοντας στην

πρώτη κιόλας προσπάθεια. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστούν χρόνια, ή να μην συμβεί και καθόλου.

Η αιτία της υπογονιμότητας δεν είναι πάντα σαφής. Μπορεί να είναι μια υποκείμενη κατάσταση υγείας όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ή στειρότητα ανδρικής αιτιολογίας ή η απογοητευτική διάγνωση της ανεξήγητης υπογονιμότητας. Η γνώση της βασικής αιτίας σε μια τέτοια κατάσταση μπορεί να μειώσει την επιβάρυνση για τους ασθενείς καθώς κατανοούν γιατί μπορεί να τους συμβαίνει αυτό. Αντίστοιχα, ασθενείς με ανεξήγητη υπογονιμότητα μπορεί να αποκτήσουν εμμόνη με αυτή τη διάγνωση. Στην πραγματικότητα, οι γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας μπορεί να εμφανίζουν υψηλό επιπολασμό ιδεοληψίας (8).

Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, το 10% - 25% όλων των κλινικά αναγνωρισμένων κυήσεων καταλήγουν σε αποβολή (9). Οι ασθενείς που εμφανίζουν ακούσια παύση της εγκυμοσύνης πληρούν τα κριτήρια για διαταραχή μετατραυματικού στρες, με την πλειοψηφία των γυναικών να αναφέρει ότι πάσχει από άγχος και κατάθλιψη (10).

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να μελετήσει το πρόβλημα της υπογονιμότητας και αναπτύξει ενδελεχώς τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που χρησιμοποιούνται την δεδομένη χρονική στιγμή. Προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος αυτός, θα γίνει μια λεπτομερειακή περιγραφή των αιτιών της γυναικείας και ανδρικής υπογονιμότητας, των ιατρικών εξετάσεων που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ιατρικού προβλήματος, και των διαδικασιών που ακολουθούν. Σημαντικός παράγοντας στην όλη διαδικασία – είτε φυσιολογικής είτε τεχνητής σύλληψης- αποτελεί και η ψυχολογική κατάσταση των ατόμων αλλά και οι ψυχολογικές επιπτώσεις που προκύπτουν, συνεπώς δεν θα μπορούσε να μην αποτελεί θέμα ανάπτυξης στην παρούσα εργασία. Αντίστοιχη βαρύτητα εμφανίζουν και τα ηθικά διλλήματα που προκύπτουν σε τέτοιες καταστάσεις ενώ ενδιαφέρον εμφανίζει και η αναφορά στο σχετικό νομοθετικό πλαίσιο που ισχύει στην χώρα μας, το οποίο καθορίζει τι επιτρέπεται και τι όχι σε ό,τι αφορά τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ιστορική αναδρομή

Η αρχαία εποχή (3500 π.Χ.-500 μ.Χ.) που σηματοδοτεί την αρχή του πολιτισμού της κοιλάδας του Ινδού, κατά τη διάρκεια της οποίας επικρατούσε η παράδοση του Niyoga pratha ή Levirate για την απόκτηση τέκνων, θεωρείται η απαρχή των μεθόδων που είναι σήμερα γνωστές σε εμάς ως υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στην πρώιμη βέβαια μορφή τους. Είναι προφανές από τη Βεδική βιβλιογραφία ότι ο γενικός πληθυσμός εκείνη την περίοδο ήταν εξοικειωμένος με την ιδέα της τεχνητής γονιμοποίησης που περιλάμβανε τη χειρωνακτική έγχυση σπέρματος στην αναπαραγωγική οδό των γυναικών. Τα μείγματα γοητείας, «Μαγικά φίλτρα», που δημιουργούσαν οι σοφοί για να τεκνοποιήσουν οι βασίλισσες των άτεκνων βασιλιάδων ήταν μια τυπική πρακτική κατά τη διάρκεια αυτής της εποχής **(11, 12)**.

Στην κοινή εποχή που ακολουθεί, η στείρα σύζυγος ήταν πιθανό να περιφρονηθεί από τον σύζυγό της, την οικογένεια και την κοινωνία **(11)**. Η αξία των γυναικών της κοινής εποχής καθοριζόταν από την αγνότητά τους και μετά το γάμο από την αναπαραγωγικότητά της, αφού η συμφωνία γάμου ολοκληρωνόταν με τη γέννηση του παιδιού **(13)**. Τα βάσανα των γυναικών για τη μη απόκτηση τέκνων συνεχίστηκαν έως τον μεσαίωνα, όπου εμφανίστηκαν οι έννοιες της ισότητας των φύλων και η αναγκαιότητα της τεκνοποίησης κατανοήθηκε ως σημαντικός φορέας της γενεαλογίας και της επέκτασης της οικογένειας. Αν και ο θρησκευτικός λόγος για τη στειρότητα εκείνη την εποχή επικεντρωνόταν κυρίως στις γυναίκες, οι άνδρες θεωρούνταν επίσης ως ένοχοι για τη μη παραγωγή του παιδιού. Η πολυγαμία εξακολούθησε να είναι μια λύση για την υπογονιμότητα στη Μέση Ανατολή **(14)**.

Στην περίοδο της Αναγέννησης σημειώθηκε μεγάλη επιστημονική πρόοδος στον τομέα της σύγχρονης ιατρικής συμπεριλαμβανομένης και της θεραπείας της υπογονιμότητας. Η πρακτική της σύγχρονης ιατρικής ξεκίνησε στην Ελλάδα περίπου τον 7ο αιώνα π.Χ. Αργότερα, ο Ιπποκράτης εξέλιξε ένα σύστημα επιστημονικής συλλογιστικής βασισμένο εξ ολοκλήρου στην ορθολογική σκέψη. Η υπογονιμότητα αναγνωρίστηκε ως ιατρικό πρόβλημα που απαιτεί διάγνωση και θεραπεία **(15)**.

Η ανάπτυξη τεχνικών για τη θεραπεία της υπογονιμότητας εντοπίζεται στην περίοδο που οι γιατροί άρχισαν να σκέφτονται επιστημονικά τους λόγους της υπογονιμότητας. Το 1677, ο Antonie Philips van Leeuwenhoek ανακάλυψε για πρώτη φορά τα σπερματοζώαρια μέσω μικροσκοπίου και έγιναν πρόοδοι στη σύγχρονη ιατρική

για την κατανόηση της αναπαραγωγικής φυσιολογίας και της διαδικασίας αλληλεπίδρασης γαμετών για τη θεραπεία και επίλυση προβλημάτων υπογονιμότητας **(16)**.

Το 1779, η ουσιώδης σημασία των σπερματοζωαρίων για γονιμοποίηση αποδείχθηκε από έναν Ιταλό ιερέα και φυσιολόγο ονόματι Lazzaro Spallanzani, ο οποίος απέδειξε ότι ένα σπερματοζωάριο περιείχε πυρήνα και κυτταρόπλασμα μέσω εργαστηριακού πειράματος. Διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι το έμβρυο αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της φυσικής επαφής μεταξύ του ωαρίου και του σπέρματος. Πραγματοποίησε επίσης ένα πείραμα για να δείξει ότι τα σπερματοζωάρια μπορούσαν να αδρανοποιηθούν με ψύξη και να επανενεργοποιηθούν αργότερα. Μια άλλη σημαντική ανακάλυψη ήταν αυτή του Carl Ernst Von Baer που το 1827 ανακάλυψε το ωάριο των θηλαστικών και συνέβαλε σημαντικά στην εμβρυολογία **(17)**.

Η πρώτη τεκμηριωμένη αναφορά εφαρμογής της τεχνητής γονιμοποίησης ήταν από έναν Σκωτσέζο χειρουργό, τον Dr John Hunter στα τέλη της δεκαετίας του 1770 **(18)**. Η πραγματική αρχή της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ξεκίνησε σχεδόν έναν αιώνα αργότερα, όταν δημοσιεύτηκε η πρώτη έκθεση για την ανθρώπινη τεχνητή γονιμοποίηση από τον Guttmacher (1943 **(19)**). Γύρω στο 1909, η γονιμοποίηση από δότη - μια άλλη πτυχή της τεχνητής νοημοσύνης κέρδισε δημοτικότητα **(20)**.

Η συνεχής ανάπτυξη στον τομέα της τεχνητής γονιμοποίησης έδωσε ώθηση για βελτιωμένες μεθόδους συλλογής σπέρματος και διατήρησής του. Η ανάπτυξη των πρωτοκόλλων κρυοσυντήρησης για μελλοντική χρήση με αποκορύφωμα τις σύγχρονες τεχνικές διατήρησης του σπέρματος ήταν ένα φυσικό αποτέλεσμα της εξέλιξης της τεχνητής γονιμοποίησης. Το 1866, ο Mantegazza έγινε ο πρώτος που οραματίστηκε την ανάγκη των τραπεζών για κατεψυγμένο ανθρώπινο σπέρμα. Το 1953, ο Sherman πάγωσε τα ανθρώπινα σπέρματα χρησιμοποιώντας γλυκερίνη με αργή ψύξη του σπέρματος και ξηρό πάγο ως ψυκτικό μέσο **(21)**. Διαπίστωσε περαιτέρω ότι κατά την απόψυξη κατεψυγμένων δειγμάτων σπέρματος, το αποψυγμένο σπέρμα διατήρησε το γονιμοποιητικό δυναμικό του και προκάλεσε φυσιολογική ανάπτυξη του ωαρίου που οδήγησε στην πρώτη επιτυχή ανθρώπινη εγκυμοσύνη με κατεψυγμένο σπέρμα. Ως αποτέλεσμα αυτών των βελτιώσεων, εμφανίστηκε η έννοια της τράπεζας σπέρματος **(18)**.

Το επόμενο βήμα από την τεχνητή γονιμοποίηση ήταν η εξωσωματική γονιμοποίηση με την ανάπτυξη τεχνικών προετοιμασίας σπέρματος και ενδομήτριας σπερματέγχυσης, διαδικασία πιο ασφαλής και ανώδυνη. Κατά τη δεκαετία 1920-1930, ο ρόλος των ορμονών στην αναπαραγωγή και τη σύλληψη εξετάστηκε ουσιαστικά. Αυτό οδήγησε στη χρήση υποκατάστατων συνθετικών ορμονών στη δεκαετία του 1940, τα

οποία σήμερα αποτελούν ουσιαστικό μέρος όλων των θεραπειών υπογονιμότητας. Η ιστορία των πρώιμων προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης χρονολογείται από το 1890 όταν ο καθηγητής Walter Heape ανέφερε την πρώτη περίπτωση μεταμόσχευσης εμβρύου σε κουνέλια στο πανεπιστήμιο του Cambridge (22). Μέχρι το τέλος του 18ου αιώνα, οι έννοιες της αναπαραγωγής έγιναν σαφείς και η γονιμοποίηση περιγράφηκε ως η σύντηξη πυρήνων του ανδρικού σπέρματος και του θηλυκού ωαρίου, και το έμβρυο που δημιουργήθηκε έτσι *in vitro* αποτέλεσε σημαντικό ορόσημο (23). Περίπου 80 χρόνια αργότερα, ο Robert G. Edwards και ο Patrick Steptoe πραγματοποίησαν την επιτυχημένη εξωσωματική γονιμοποίηση σε άνθρωπο που οδήγησε στη γέννηση της Louise Joy Brown, του πρώτου μωρού σε δοκιμαστικό σωλήνα στις 25 Ιουλίου 1978 (24).

Κεφάλαιο 1

1.1 Φυσιολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την παραγωγή γαμετών (που ονομάζονται ωάρια), για την παραγωγή ορισμένων ορμονών του φύλου και για τη διατήρηση των γονιμοποιημένων ωαρίων καθώς αυτά εξελίσσονται σε ώριμο έμβryo έτοιμο για τον τοκετό. Τα αναπαραγωγικά χρόνια μιας γυναίκας είναι μεταξύ της εμμηναρχής (ο πρώτος εμμηνορροϊκός κύκλος) και της εμμηνόπαυσης (διακοπή της εμμήνου ρύσεως για 12 διαδοχικούς μήνες). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, λαμβάνει χώρα μια κυκλική αποβολή των ωαρίων από την ωοθήκη, με τη δυνατότητα να γονιμοποιηθούν από αρσενικούς γαμέτες (σπερματοζωάρια). Αυτή η κυκλική αποβολή των ωαρίων είναι ένα φυσιολογικό μέρος του εμμηνορροϊκού κύκλου.

Κατά το στάδιο της εμβρυικής ζωής, στη μήτρα το θηλυκό εμβρύου, αρχίζει η ωογονία κατά την οποία σχηματίζονται περίπου 7 εκατομμύρια γεννητικά κύτταρα μέχρι τον 7ο μήνα της εμβρυικής ανάπτυξης. Ο αριθμός των γεννητικών κυττάρων μειώνεται με γρήγορο ρυθμό και τα εναπομείναντα κύτταρα, τα πρωτογενή ωοκύτταρα, όπως ονομάζονται, ξεκινούν την πρώτη μειωτική διαίρεση. Αυτά τα κύτταρα σταματούν στην προφάση I και παραμένουν αδρανή μέχρι την εμμηναρχή, στην εφηβική συνήθως ηλικία (25).

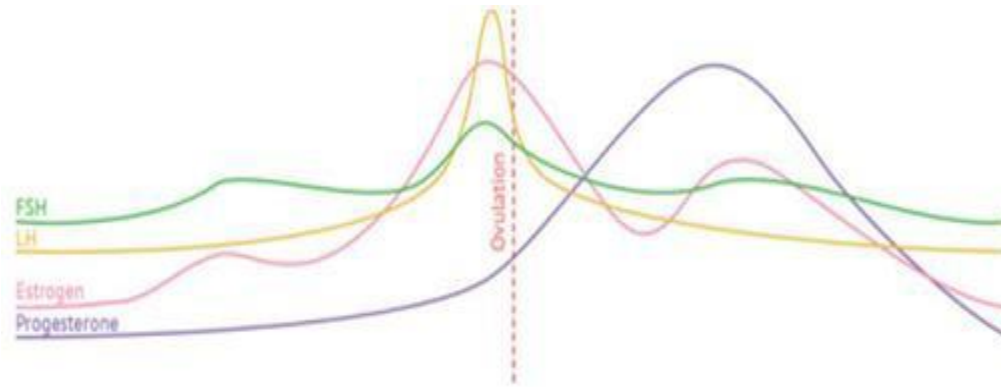
Η εμμηναρχή είναι ο πρώτος εμμηνορροϊκός κύκλος μιας γυναίκας, που χαρακτηρίζεται από το πρώτο επεισόδιο εμμηνορροϊκής αιμορραγίας. Κατά την έναρξη κάθε εμμηνορροϊκού κύκλου, ένας αριθμός αρχέγονων ωοθυλακίων στις ωοθήκες αρχίζει να αναπτύσσεται. Το ένα γίνεται το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και συνεχίζει να αναπτύσσεται ενώ τα άλλα ωοθυλάκια μετατρέπονται σε άτρητα και παύουν να αναπτύσσονται. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, στο οποίο ολοκληρώνεται και η πρώτη μειωτική διαίρεση πριν την ωορρηξία, διώχνει το ωάριο από τον περιβάλλοντα ιστό του, και στη θέση του σχηματίζεται το ωχρο σωματίο.

Εάν δεν πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση, η αποβολή του ωαρίου γίνεται από τη μήτρα μαζί με την εκκριτική επένδυση του ενδομητρίου υπό την επίδραση της μείωσης των επιπέδων της προγεστερόνης, και εμφανίζεται ως έμμηνος ρύση. Εάν συμβεί γονιμοποίηση, το γονιμοποιημένο ωάριο εμφυτεύεται στο ενδομήτριο τοίχωμα και διατηρείται εκεί από την επίδραση της προγεστερόνης που εκκρίνεται (αρχικά) από το ωχρο σωματίο και στη συνέχεια από τον πλακούντα (26).

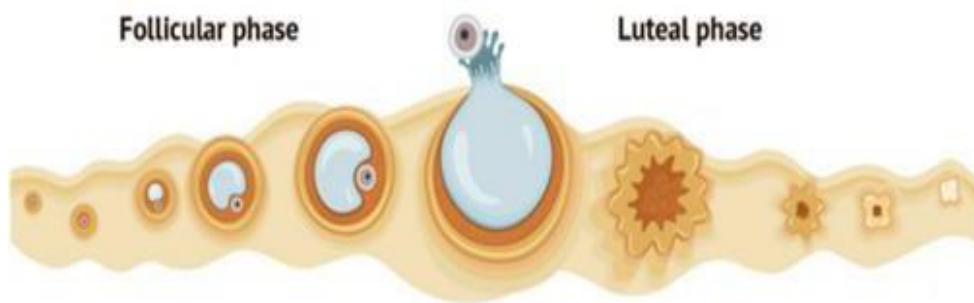
Η φυσιολογική έμμηνος ρύση χωρίζεται σε ωοθυλακική και ωχρινική φάση, με την ωορρηξία να εμφανίζεται μεταξύ των φάσεων. Ένας τυπικός κύκλος διαρκεί περίπου 28 ημέρες, με την ωχρινική φάση να διαρκεί 14 ημέρες, ενώ η ωοθυλακική φάση είναι πιο μεταβλητή στη χρονική της πορεία.

Η ωοθυλακική φάση ξεκινά με την εμμηνορροϊκή αιμορραγία και τελειώνει ακριβώς πριν από την αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Σηματοδοτείται από τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης στον ορό ενώ η έλλειψη ανασταλτικής ανάδρασης επιτρέπει την αύξηση των επιπέδων της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH), που οδηγεί σε αύξηση της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της LH. Αυτή η αύξηση των επιπέδων FSH διεγείρει την ωρίμανση των ωοθυλακίων, με αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη ενός επιλεγμένου αριθμού ωοθυλακίων. Η ανάπτυξη αυτών των ωοθυλακίων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων FSH και της οιστραδιόλης. Στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει αναδυθεί και έχει αυξηθεί σε μέγεθος φτάνοντας περίπου 20-25 mm. Η αύξηση της οιστραδιόλης προκαλεί πάχυνση του ενδομητρίου για να φιλοξενήσει πιθανή εμφύτευση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου (27).

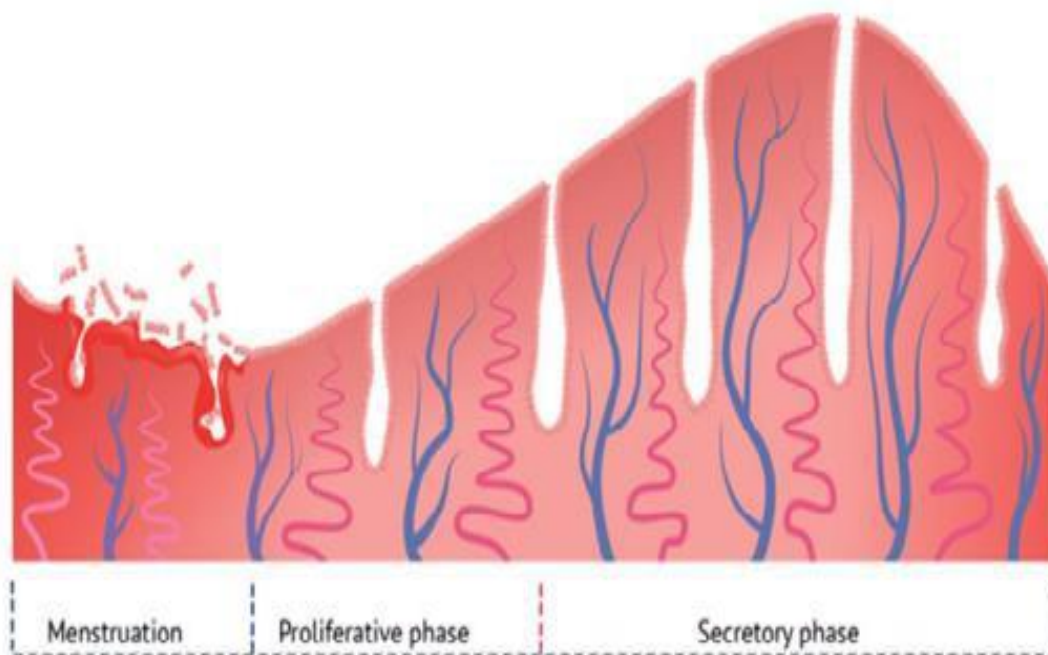
Η ωχρινική φάση αρχίζει με την αύξηση της LH και τελειώνει με την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Όταν τα επίπεδα οιστραδιόλης φτάσουν σε ένα κρίσιμο σημείο, η αρνητική επίδραση της οιστραδιόλης στην LH γίνεται θετική ανάδραση, με αποτέλεσμα μια τεράστια αύξηση της συγκέντρωσης της LH (και μια μικρότερη αύξηση των επιπέδων FSH). Περίπου 36 ώρες μετά την απότομη αύξηση της LH, το ωοκύτταρο απελευθερώνεται από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και ταξιδεύει στη μήτρα μέσω της σάλπιγγας. Το ωχρό σωματίο απελευθερώνει προγεστερόνη, αναστέλλοντας την απελευθέρωση LH και FSH και διεγείροντας το σχηματισμό του εκκριτικού ενδομητρίου (28). Ελλείψει γονιμοποίησης, τα μειωμένα επίπεδα LH συμβάλλουν σε μείωση των επιπέδων προγεστερόνης και οιστραδιόλης. Παρουσία γονιμοποίησης, το ωοκύτταρο εμφυτεύεται στο ενδομήτριο και απελευθερώνει χοριακή γοναδοτροπίνη, η οποία διατηρεί το ωχρό σωματίο και, επομένως, την παραγωγή προγεστερόνης (26).



Εικόνα 1: Αναπαράσταση των ορμονικών μεταβολών κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου. Η ωοθυλακική φάση ξεκινά με την εμμηνορροϊκή αιμορραγία και τελειώνει ακριβώς πριν από την αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Σηματοδοτείται από τα χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης. Η ωχρινική φάση αρχίζει με την αύξηση της LH και τελειώνει με την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Το ωχρό σωματίο απελευθερώνει προγεστερόνη, αναστέλλοντας την απελευθέρωση LH και FSH και διεγείροντας το σχηματισμό του εκκριτικού ενδομητρίου. Ελλείψει γονιμοποίησης, τα μειωμένα επίπεδα LH συμβάλλουν σε μείωση των επιπέδων προγεστερόνης και οιστραδιόλης (27).



Εικόνα 2: Αναπαράσταση των μεταβολών του ωοθυλακίου κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου. Η αύξηση των επιπέδων FSH διεγείρει την ωρίμανση των ωοθυλακίων, με αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη ενός επιλεγμένου αριθμού ωοθυλακίων. Στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει αναδυθεί και έχει αυξηθεί σε μέγεθος φτάνοντας περίπου 20-25 mm. Περίπου 36 ώρες μετά την απότομη αύξηση της LH, το ωοκύτταρο απελευθερώνεται από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και ταξιδεύει στη μήτρα μέσω της σάλπιγγας (27).



Εικόνα 3: Αναπαράσταση των μεταβολών του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η ωοθυλακική φάση ξεκινά με την εμμηνορροϊκή αιμορραγία και τελειώνει ακριβώς πριν από την αύξηση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH). Η αύξηση της οιστραδιόλης προκαλεί πάχυνση του ενδομητρίου για να φιλοξενήσει πιθανή εμφύτευση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου. Μετά την ωορρηξία, το ωχρό σωματίο απελευθερώνει προγεστερόνη, αναστέλλοντας την απελευθέρωση LH και FSH και διεγείροντας το σχηματισμό του εκκριτικού ενδομητρίου. Σε περίπτωση μη γονιμοποίησης το πεπαχυσμένο ενδομήτριο αποπίπτει κατά την έμμυνο ρήση (27).

1.2 Φυσιολογία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος

Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα αποτελείται από εσωτερικές δομές - όρχεις, επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, προστάτης και εξωτερικές δομές - το όσχεο και το πέος. Αυτές οι δομές είναι καλά αγγειωμένες, με πολλούς αδένες και αγωγούς για να προάγουν το σχηματισμό, την αποθήκευση και την μεταφορά του σπέρματος για γονιμοποίηση αλλά και για την παραγωγή σημαντικών ανδρικών ορμονών – τα ανδρογόνα- που προάγουν την ανδρική ανάπτυξη (29). Το κύριο αρσενικό ανδρογόνο είναι η τεστοστερόνη, η οποία παράγεται από τα κύτταρα Leydig στους όρχεις. Άλλες βασικές ορμόνες περιλαμβάνουν την ινχιμπίνη Β και την Μυλλέρια ανασταλτική ουσία (MIS), που παράγονται από τα κύτταρα Sertoli στους όρχεις. Σημαντικές ορμόνες που τις ρυθμίζουν περιλαμβάνουν τη ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινोटρόπο ορμόνη (LH), οι οποίες απελευθερώνονται από την πρόσθια υπόφυση και ρυθμίζονται από την ορμόνη

απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH), που παράγεται από τον υποθάλαμο. Μαζί, αυτές οι ορμόνες σχηματίζουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας που προάγει και διατηρεί τη σεξουαλική ανάπτυξη και λειτουργικότητα στον άνδρα (30).

Στα ανθρώπινα έμβρυα, η κατοχή του χρωμοσώματος Y καθορίζει τη διαφοροποίηση στον φαινότυπο του αρσενικού και στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Το χρωμόσωμα Y περιέχει το γονίδιο που καθορίζει το φύλο (SRY), το οποίο κωδικοποιεί την ανάπτυξη των όρχεων. Οι όρχεις αναπτύσσουν κύτταρα Sertoli, τα οποία παράγουν MIS και κύτταρα Leydig που παράγουν τεστοστερόνη, τον κύριο μοχλό της ανδρικής αναπαραγωγικής ανάπτυξης. Η τεστοστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των όρχεων, της επιδιδυμίδας, των σπερματικών αγγείων και τα σπερματοδόχων κύστεων. Είναι επίσης υπεύθυνη για την εφηβική ανάπτυξη, την οστική πυκνότητα, την εμβάθυνση της φωνής, την αύξηση της μυϊκής μάζας και τη λίμπιντο, ενώ διεγείρει την ανάπτυξη του προστάτη, του οσχέου και του πέους (31).

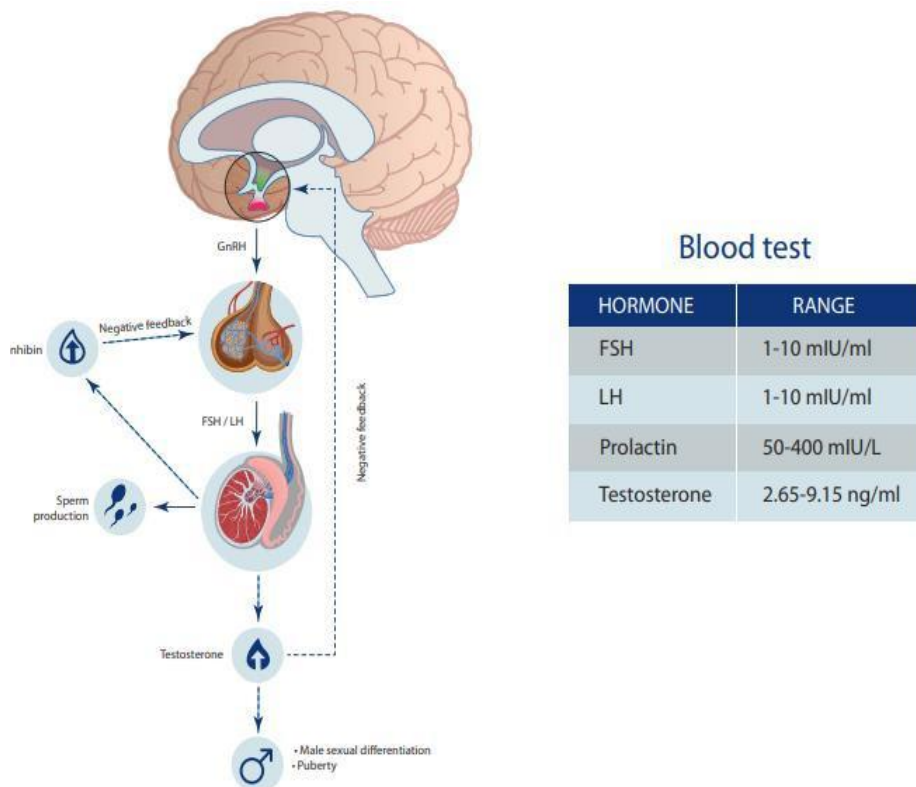
Τυπικά, η ανάπτυξη των όρχεων σηματοδοτεί την έναρξη της εφηβείας στους άνδρες, η οποία εμφανίζεται μεταξύ 11 και 13 ετών. Διεγείρεται από μια ξαφνική αύξηση της GnRH από τον υποθάλαμο, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση FSH και LH από την πρόσθια υπόφυση. Η LH διεγείρει τα κύτταρα Leydig ώστε να αυξήσουν την τεστοστερόνη, η οποία προκαλεί ανάπτυξη και μελάγχρωση του οσχέου και του πέους. Σε αυτό το στάδιο εμφανίζονται οι πρώτες γόνιμες εκσπερματώσεις, που σηματοδοτούν την ώριμη αναπαραγωγική λειτουργία.

Η σπερματογένεση ξεκινά στην εφηβεία με τα γεννητικά κύτταρα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων των όρχεων ενώ τα κύτταρα Sertoli που διεγείρονται από την FSH βοηθούν στη ρύθμιση της σπερματογένεσης. Ένας κύκλος σπερματογένεσης ξεκινά περίπου κάθε 13 ημέρες. Ωστόσο, η σπερματογένεση δεν είναι σταθερά σύγχρονη σε όλα τα σπερματοζωάρια.

Το πρώτο στάδιο της σπερματογένεσης ξεκινά με την παραγωγή πρωτογενών σπερματοκυττάρων. Αυτά υφίστανται την πρώτη μειωτική διαίρεση για να παράγουν απλοειδή δευτερογενή σπερματοκύτταρα, τα οποία υφίστανται και τη δεύτερη μειωτική διαίρεση για να σχηματίσουν απλοειδή σπερματοζωάρια. Αυτά τα σπερματοζωάρια είναι ακόμα ακίνητα και απελευθερώνονται στα σωληνάρια για να ταξιδέψουν στην επιδιδυμίδα για ωρίμανση από όπου και διαφεύγουν κατά την εκσπερμάτιση ως ώριμα σπερματοζωάρια. Στην επιδιδυμίδα, το σπέρμα χρειάζεται περίπου δώδεκα ημέρες για να ωριμάσει και να αναπτύξει κινητικότητα. Στη συνέχεια αποθηκεύεται στην ουρά της

επιδιδυμίδας μέχρι να συμβεί εκσπερμάτιση. Ένα ώριμο σπέρμα αποτελείται από κεφάλι, σώμα και ουρά. Το κεφάλι περιέχει τον πυρήνα με πολύ λίγο κυτταρόπλασμα (32).

Κατά τη σεξουαλική διέγερση (σωματική ή ψυχολογική), η αγγειοδιαστολή φέρνει αίμα στο πέος. Το πέος περιέχει σπυραγγώδη σώματα και ένα σπογγώδες σώμα όπου το αίμα ρέει κατά μήκος για να μεγεθύνει και να ανορθώσει το πέος. Καθώς η σεξουαλική διέγερση συνεχίζεται, το αίμα συνεχίζει να ρέει προς τα γεννητικά όργανα και οι όρχεις μεγαλώνουν για την προετοιμασία της εκσπερμάτωσης. Όταν συμβαίνει εκσπερμάτιση, οι συσπάσεις των λείων μυών της epididymus σπρώχνουν τα σπερματοζώαρια προς τον εκσπερματικό πόρο, ο οποίος τα παραδίδει στον προστάτη όπου αναμιγνύονται με ένα υγρό και τελικά σχηματίζεται το σπέρμα. Στη συνέχεια, το σπέρμα διέρχεται από τους βολβοουρηθρικούς αδένες, οι οποίοι απελευθερώνουν ένα παχύρρευστο υγρό που λιπαίνει το άνοιγμα της ουρήθρας και καθαρίζει την ουρήθρα από τυχόν υπολείμματα ούρων. Το σπέρμα μπορεί να εισέλθει στον γυναικείο κόλπο, ώστε να γονιμοποιήσει ένα πιθανό ωάριο εντός του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, σε διάστημα 72 ωρών (30).



Εικόνα 4: Η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης. Η αύξηση της GnRH από τον υποθάλαμο διεγείρει την απελευθέρωση FSH και LH από την πρόσθια υπόφυση. Η LH διεγείρει τα κύτταρα Leydig ώστε να αυξήσουν την τεστοστερόνη, η οποία προκαλεί ανάπτυξη του οσχέου και του πέους και παράλληλα εμφανίζονται οι πρώτες γόνιμες εκσπερματώσεις (32).

1.3 Υπογονιμότητα

Όπως προαναφέρθηκε και στην εισαγωγή, η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια του ανδρικού ή γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία (3). Η αναπαραγωγή είναι γνωστή ως βασική ανθρώπινη επιθυμία, και η υπογονιμότητα μπορεί να προκαλέσει μεγάλη ψυχοκοινωνική βλάβη. Επιπλέον, εκτός από ιατρικό και ψυχολογικό πρόβλημα, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και ως κοινωνικό πρόβλημα λόγω της αδυναμίας εκπλήρωσης ενός από τους βασικούς κοινωνικούς ρόλους – τη γονεϊκότητα (33).

Η θεραπεία υπογονιμότητας επιβάλλει σωματική, ψυχική και συναισθηματική επιβάρυνση. Τα υπογόνιμα ζευγάρια παλεύουν με το άγχος, σε μια κατάσταση που έχει οριστεί ως «κρίση υπογονιμότητας». Αυτή η κρίση είναι αρκετά περίπλοκη, γιατί περιλαμβάνει αντιδράσεις σχετικά με τις ιατρικές διαδικασίες που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση και τη θεραπεία, τις αντιδράσεις των άλλων, την ετοιμότητα να γίνουν γονείς ή όχι και τα ατομικά χαρακτηριστικά των συντρόφων (34).

Οι διαδικασίες διάγνωσης και θεραπείας της υπογονιμότητας είναι πολύ ακριβές. Πολλά υπογόνιμα ζευγάρια ξοδεύουν σημαντικό μέρος του εισοδήματός τους για τη θεραπεία, γεγονός που επιβαρύνει σοβαρά τον οικογενειακό προϋπολογισμό (35). Σε πολλές περιπτώσεις, η θεραπεία είναι μια μακροχρόνια και δαπανηρή διαδικασία που απαιτεί πολλές θυσίες και υποταγή της ζωής σε ιατρικές διαδικασίες. Οι άνδρες και οι γυναίκες αντιμετωπίζουν αυτό το πρόβλημα διαφορετικά, αλλά και για τους δύο η εμπειρία της υπογονιμότητας είναι ένα από τα πιο αγχωτικά γεγονότα στη ζωή τους (36).

1.4 Αίτια γυναικείας υπογονιμότητας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πραγματοποίησε μια μεγάλη μελέτη για τον προσδιορισμό της κατανομής των αιτιολογιών υπογονιμότητας. Στο 37% των υπογόνιμων ζευγαριών, η αιτία ήταν η γυναικεία υπογονιμότητα. Στο 35% των ζευγαριών εντοπίστηκαν αιτίες τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ενώ στο 8% των ζευγαριών, υπήρχε ανδρική υπογονιμότητα. Οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες γυναικείας υπογονιμότητας που αναγνωρίστηκαν από τη μελέτη αυτή είναι (37):

- Διαταραχές ωορρηξίας - 25%

- Ενδομητρίωση - 15%
- Πυελικές συμφύσεις - 12%
- Σαλπινγική απόφραξη - 11%
- Άλλες ανωμαλίες σαλπινγικών/μήτρας - 11%

Οι διαταραχές της ωορρηξίας υποδιαιρούνται από τον Π.Ο.Υ. σε τέσσερις κατηγορίες, προκειμένου να διευκολυνθεί η αναγνώριση και η θεραπεία του προβλήματος. Αυτές οι κατηγορίες περιλαμβάνουν τις εξής παθήσεις:

1. Υπογοναδοτροπική υπογοναδική ανωοθυλακιορρηξία, δηλαδή υποθαλαμική αμηνόρροια
2. Νορμογοναδοτροπική νορμοοιστρογονική ανωοθυλακιορρηξία, δηλαδή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
3. Υπεργοναδοτροπική υποοιστρογονική ανωορρηξία, όπως η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια
4. Υπερπρολακτιναιμική ανωορρηξία, δηλαδή κάποιο αδένωμα της υπόφυσης

Η υποθαλαμική αμηνόρροια σχετίζεται με διατροφικές διαταραχές και υπερβολική άσκηση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης GnRH του υποθαλάμου. Η μειωμένη θερμιδική πρόσληψη, η σχετική απώλεια βάρους ή η υπερβολική άσκηση οδηγεί σε αυξημένη κορτιζόλη, η οποία προκαλεί καταστολή της GnRH. Η μείωση ή απουσία της GnRH οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γοναδοτροπίνης, ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH) και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) από την πρόσθια υπόφυση με αποτέλεσμα μη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ανωορρηξία και χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων **(38)**.

Ο πιο κοινός τύπος νορμογοναδοτροπικής νορμοοιστρογονικής ανωοθυλακιορρηξίας είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, που ευθύνεται για το 80 έως 85% όλων των ασθενών με ανωορρηξία και επηρεάζει το 8% όλων των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Για τη διάγνωση απαιτούνται τουλάχιστον δύο από τα τρία παρακάτω κριτήρια απουσία άλλων παθολογικών αιτιών:

- Ολιγοωορρηξία/ανωορρηξία
- Κλινικά σημεία υπερανδρογονισμού ή/και ορολογικές αυξήσεις ανδρογόνων
- Πολυκυστικές ωοθήκες που αποδείχθηκαν με υπερηχογράφημα

Αυτής της αιτιολογίας η υπογονιμότητα πιστεύεται ότι σχετίζεται με δυσλειτουργία στην ανάπτυξη ενός ώριμου ωοθυλακίου που οδηγεί σε ανωορρηξία. Η FSH και τα οιστρογόνα είναι εντός των φυσιολογικών εργαστηριακών ορίων. Η LH

μπορεί να είναι είτε φυσιολογική είτε αυξημένη. Η συσχέτιση με την υπογονιμότητα δεν είναι καλά κατανοητή αλλά θεωρείται ότι σχετίζεται με μη φυσιολογικά επίπεδα GnRH και με αύξηση της ορμόνης αντι-Μιλλέριας ορμόνης (AMH) (39).

Η υπεργοναδοτροπική υποοιστρογονική ανωορρηξία είναι η κατηγορία της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με την ηλικία των γυναικών. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ηλικία της γυναίκας επηρεάζει τη γονιμότητα, καθώς μειώνεται η ποιότητα και η ποσότητα των ωαρίων με την πάροδο του χρόνου. Εξωτερικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα τσιγάρων, συσχετίζονται επίσης με μειωμένη ποσότητα ωοθυλακίων και με πρόωμη εμμηνόπαυση (ηλικία κάτω των 40 ετών).

Η ποιότητα των ωοθηκών είναι επίσης απαραίτητη για τη συνολική γονιμότητα. Η απώλεια της ποιότητας του ωαρίου καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας σχετίζεται με μειωτική μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων, με αποτέλεσμα την ανευλοειδία και αντίστοιχα τη δημιουργία χρωμοσωμικά ανώμαλων ωαρίων και εμβρύων (40).

Η προλακτιναιμία είναι η τελευταία κατηγορία στις διαταραχές ωορρηξίας καθώς προκαλεί καταστολή της υποθαλαμικής έκκρισης της GnRH που οδηγεί σε χαμηλή LH, με αποτέλεσμα ανωορρηξία, και αντίστοιχα ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Οι τιμές του ορού της προλακτίνης από 20-50 ng/mL προκαλούν ανεπαρκή απελευθέρωση προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο, η οποία συντομεύει την ωχρινική φάση. Τιμές προλακτίνης 50-100 ng/mL προκαλούν αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια λόγω μη φυσιολογικής ανάδρασης στην αλληλουχία υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης. Συγκέντρωση μεγαλύτερη από 100 ng/mL σχετίζεται με εμφανή υπογοναδισμό και αμηνόρροια και συνήθως σχετίζεται με αδενώματα της υπόφυσης.

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία ενδομήτριου ιστού (αδένης και στρώμα) έξω από την κοιλότητα της μήτρας, που προκαλεί χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση, ουλώδη ιστό και συμφύσεις, παραμορφώσουν την ανατομία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Οι γυναίκες με προβλήματα γονιμότητας έχουν 6 έως 8 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ενδομητρίωση από τις γόνιμες γυναίκες. Ωστόσο, δεν έχει εξηγηθεί ακόμη πλήρως η συσχέτιση μεταξύ ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας. Στους πιθανούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται η αλλαγμένη ανατομία του αναπαραγωγικού συστήματος, οι ενδοκρινικές ανωμαλίες και οι διαταραχές της ωορρηξίας, αλλά και χυμικοί και κυτταρικοί παράγοντες ανοσίας που ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη φλεγμονώδη συμπεριφορά των έκτοπων ενδομητριακών ιστών και επηρεάζουν την εμφύτευση του εμβρύου (41).

1.5 Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας

Η ανδρική υπογονιμότητα αναφέρεται στην αδυναμία ενός αρσενικού γαμέτη να προκαλέσει τη γονιμοποίηση ενός γόνιμου ωαρίου. Συνήθως οφείλεται σε αλλαγή στη συγκέντρωση ή/και την κινητικότητα ή/και τη μορφολογία του σπέρματος σε τουλάχιστον ένα δείγμα δύο αναλύσεων σπέρματος, που συλλέγονται με διαφορά 4 εβδομάδων (42). επηρεάζοντας περίπου το 7% όλων των ανδρών. Οι άνδρες με παραμέτρους σπέρματος κάτω από τις φυσιολογικές τιμές του Π.Ο.Υ. θεωρείται ότι έχουν ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας (43). Οι πιο σημαντικές από αυτές τις παραμέτρους είναι:

- Ανωμαλίες που σχετίζονται με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων
- Μπορεί να παρατηρηθεί πλήρης απουσία σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό (αζωοσπερμία) ή χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων (ολιγοζωοσπερμία), δηλαδή συγκέντρωση μικρότερη από 15.000.000 σπερματοζωάρια / mL) (44).
- Ανωμαλίες που σχετίζονται με την κινητικότητα του σπέρματος
- Η αποτελεσματική διέλευση των σπερματοζωαρίων μέσω της βλέννας του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από την ταχεία προοδευτική κινητικότητα, και απαιτεί κίνηση με ταχύτητα τουλάχιστον 25 $\mu\text{m/s}$ (45).
- Μη φυσιολογική δομή και σχήμα σπέρματος

Για τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων, τα επιχρίσματα μπορούν να βαθμολογηθούν χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση του Π.Ο.Υ. ή με την ταξινόμηση των κριτηρίων του Kruger. Η μορφολογία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με άλλες παραμέτρους και όχι ως μεμονωμένη παράμετρος κατά τον προσδιορισμό των κλινικών επιπτώσεων (46). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται λιγότερο καλά με τη στειρότητα περιλαμβάνουν τον όγκο του σπέρματος και δείκτες της λειτουργίας της επιδιδυμίδας και του προστάτη (47).

Στους αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως:

- Ενδοκρινολογικά αίτια - συγγενής ανεπάρκεια GnRH, σύνδρομο Prader Willi
- Ιδιοπαθή αίτια - ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα (10% έως 20%) όπου οι παράμετροι του σπέρματος είναι όλες φυσιολογικές, αλλά ο άνδρας δεν είναι γόνιμος.

- Συγγενείς ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος - απουσία, δυσλειτουργική ή αποφρακτική επιδιδυμίδα, συγγενείς ανωμαλίες των σπερματικών αγγείων, διαταραχές του εκσπερμάτωσης (κύστεις).
- Επίκτητες ουρογεννητικές ανωμαλίες - αμφοτερόπλευρη απόφραξη ή απολίνωση των αγγείων, αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή
- Λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος - Γονόκοκκος, χλαμύδια, σύφιλη, φυματίωση, προστατίτιδα
- Σεξουαλική δυσλειτουργία - πρόωρη εκσπερμάτιση, σπάνια σεξουαλική επαφή και στυτική δυσλειτουργία.
- Κακοήθειες - αδενώματα υπόφυσης, όγκοι όρχεων ή όγκοι επινεφριδίων που οδηγούν σε περίσσεια ανδρογόνων.
- Φάρμακα - κανναβινοειδή, οπιοειδή, ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της GnRH
- Περιβαλλοντικές τοξίνες - εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα, φυτοφάρμακα, κάπνισμα, υπερβολική ποσότητα αλκοόλ.
- Ιστορικό μη κατεβασμένων όρχεων: οι άνδρες αυτοί τείνουν να έχουν χαμηλότερη γονιμότητα, ακόμα κι αν η κατάσταση επιδιορθώθηκε χειρουργικά σε νεαρή ηλικία. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται σε εγγενές ελάττωμα των όρχεων. Οι άνδρες με θα έχουν συνήθως σπέρμα χαμηλότερης ποιότητας (χαμηλότερη κινητικότητα, ανώμαλη μορφολογία) καθώς και χαμηλότερο αριθμό σπερματοζωαρίων. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα τεστοστερόνης και η απόδοση των κυττάρων Leydig συνήθως δεν επηρεάζονται παρά τη διαταραχή του αριθμού των σπερματοζωαρίων και της λειτουργίας των κυττάρων Sertoli (48).

1.6 Ιατρικές εξετάσεις επιβεβαίωσης υπογονιμότητας

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Φροντίδας (National Institute of Health and Care Excellence - NICE) αποτελεί μία έμπιστη πηγή πληροφόρησης, καθώς οι κατευθυντήριες γραμμές του σχετικά με την αξιολόγηση της υπογονιμότητας εφαρμόζονται σε διεθνές επίπεδο. Σύμφωνα λοιπόν με αυτές, οι εξετάσεις και τα κριτήρια επιβεβαίωσης της υπογονιμότητας περιλαμβάνουν (49):

Για τον άνδρα:

1. Ανάλυση σπέρματος

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης σπέρματος θα πρέπει να συγκριθούν με τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι οποίες σε φυσιολογικές καταστάσεις περιλαμβάνουν:

- Όγκο σπέρματος: 1,5 mL ή περισσότερο
- pH: 7,2 ή περισσότερο
- Συγκέντρωση σπέρματος: 15.000.000 σπερματοζωάρια /mL ή περισσότερα
- Συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων: 39.000.000 σπερματοζωάρια ανά εκσπερμάτιση ή περισσότερα
- Ολική κινητικότητα: 40% κινητικότητα ή περισσότερο
- Ζωτικότητα: 58% ή περισσότερα ζωντανά σπερματοζωάρια
- Μορφολογία σπέρματος (ποσοστό φυσιολογικών μορφών): 4% ή περισσότερο

Εάν το αποτέλεσμα της πρώτης ανάλυσης σπέρματος είναι μη φυσιολογικό, συνίσταται μία επαναληπτική εξέταση, 3 μήνες μετά ώστε να δοθεί χρόνος για την ολοκλήρωση του κύκλου σχηματισμού σπερματοζωαρίων. Ωστόσο, εάν έχει ανιχνευθεί σοβαρή ανεπάρκεια σπερματοζωαρίων (αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοζωοσπερμία), η επανάληψη της δοκιμής θα πρέπει να πραγματοποιηθεί το συντομότερο δυνατό.

Για την γυναίκα:

1. Έλεγχος ωοθηκικής εφεδρείας: Γίνεται μέτρηση των αποθεμάτων των ωοθηκών σε αριθμό ωοθυλακίων εκφράζοντας τη βιολογική ηλικία των ωοθηκών. Ως αρχικός προγνωστικός δείκτης της πιθανότητας φυσικής σύλληψης ή σύλληψης με εξωσωματική γονιμοποίηση χρησιμοποιείται η ηλικία της γυναίκας. Στη συνέχεια, χρησιμοποιείται κάποια από τις παρακάτω παραμέτρους για να προβλεφθεί η πιθανότητα ανταπόκρισης των ωοθηκών στη διέγερση από γοναδοτροπίνες κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση. Χαμηλή ανταπόκριση υποδηλώνουν:

- Συνολικός αριθμός ανθρακικών ωοθυλακίων μικρότερος ή ίσος με 4
- Επίπεδα αντι-Μιλλέριας ορμόνης μικρότερα του 5,4 pmol/L
- Επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης μεγαλύτερη από 8,9 IU/L

2. Έλεγχος της τακτικότητας των εμμηνορροϊκών κύκλων

3.Μέτρηση της προγεστερόνης ορού στη μέση ωχρινική φάση του κύκλου τους (ημέρα 21 ενός κύκλου 28 ημερών) για να επιβεβαιωθεί η ωορρηξία ακόμη και αν έχουν κανονικούς εμμηνορροϊκούς κύκλους. Σε γυναίκες με παρατεταμένους ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους η μέτρηση υπολογίζεται ανάλογα με το χρονοδιάγραμμα των περιόδων εμμήνου ρύσεως και μπορεί να χρειαστεί να διεξαχθεί αργότερα στον κύκλο (για παράδειγμα, ημέρα 28 ενός κύκλου 35 ημερών) και να επαναλαμβάνεται κάθε εβδομάδα στη συνέχεια μέχρι να ξεκινήσει ο επόμενος εμμηνορροϊκός κύκλος.

4. Μέτρηση των γοναδοτροπινών ορού (θυλακιοτρόπος ορμόνης και ωχρινοτρόπου ορμόνης) σε γυναίκες με ακανόνιστο έμμηνο κύκλο.

5.Μέτρηση προλακτίνης σε γυναίκες που έχουν διαταραχή ωορρηξίας, γαλακτόρροια ή όγκο της υπόφυσης.

6.Διερεύνηση ύποπτων ανωμαλιών των σαλπίγγων και της μήτρας: Σε γυναίκες που δεν είναι γνωστό ότι έχουν συννοσηρότητες (όπως φλεγμονώδη νόσο της πυέλου, προηγούμενη έκτοπη κύηση ή ενδομητρίωση) θα πρέπει να γίνεται υστεροσαλπιγγογραφία για έλεγχο πιθανής σαλπιγγικής απόφραξης, για τον αποκλεισμό της αιτίας **(49)**.

Ειδικό μέρος

Κεφάλαιο 2

2.1 Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Ο όρος *τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής* περιλαμβάνει όλες τις μεθόδους, συμπεριλαμβανομένου του *in vitro* χειρισμού ανθρώπινων ωαρίων, σπερματοζωαρίων και εμβρύων για σκοπούς αναπαραγωγής. Μεταξύ αυτών των παρεμβάσεων είναι και η *in vitro* γονιμοποίηση, η εμβρυομεταφορά, η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος, και η κρυοσυντήρηση είτε γαμετών είτε εμβρύων. Ο ευρύτερος όρος *ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή* αναφέρεται επίσης σε μεθόδους γονιμοποίησης, είτε με σπέρμα συντρόφου ή σπέρμα δότη (50).

Όλες αυτές οι τεχνολογίες προέκυψαν κατά τη δεκαετία του εξήντα και του εβδομήντα, χρησιμοποιώντας κατάλληλες εργαστηριακές συνθήκες για την ωρίμανση ωαρίων και εμβρύων, καλλιέργειες *in vitro* και λαπαροσκοπική ανάκτηση των ωοκυττάρων πριν την ωορρηξία. Η πρώτη επιτυχημένη ανθρώπινη εξωσωματική γονιμοποίηση οδήγησε στη γέννηση της Louise Brown το 1978 και σήμερα αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της σύγχρονης φροντίδας ασθενών.

Η φαρμακευτική βιομηχανία, με την παραγωγή των εξελεγμένων φαρμάκων που απαιτούνται για τον έλεγχο των ωοθηκών και της μήτρας αλλά και βιομηχανίες παραγωγής του ολοένα και πιο εξελεγμένου εξοπλισμού των εμβρυολογικών εργαστηρίων έχουν συμβάλει επίσης στην εξέλιξη των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι επαγγελματικές ομάδες που συμμετέχουν στις διαδικασίες αυτές είναι συνήθως διεπιστημονικές και αποτελούνται από υψηλής εξειδίκευσης γιατρούς, εμβρυολόγους, νοσηλευτές, ψυχολόγους και γενετιστές (όπως στον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο) (51).

Όλες αυτές οι προσπάθειες και οι εξελίξεις έχουν καρποφορήσει ως αποτέλεσμα την γέννηση περισσότερων από πέντε εκατομμύρια βρεφών παγκοσμίως, με την Ευρώπη να είναι η πιο δραστήρια ήπειρος. Στην πιο δραστήρια χώρα παγκοσμίως, τη Δανία, το 6,3% των νεογέννητων παιδιών οφείλεται σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (52).

2.2 Η Μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η πιο κοινή μέθοδος της τεχνολογίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κατά την οποία αωάρια αφού ωριμάσουν *in vivo* στην ωοθήκη, γονιμοποιούνται «*in vitro*» σε ένα τρυβλίο Petri, έξω από το σώμα και το ζυγωτό εμφυτεύεται στη συνέχεια στη μήτρα όπου εξελίσσεται σε έμβρυο (53). Αντιπροσωπεύει το 1,6% και το 4,5% όλων των ζώντων γεννήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, αντίστοιχα (54).

Πριν την έναρξη της διαδικασίας, το ζευγάρι υποβάλλεται σε αρκετές αξιολογήσεις όπως το απόθεμα των ωοθηκών της γυναίκας, η απεικόνιση της κοιλότητας της μήτρας για εντοπισμό τυχόν ανατομικών ζητημάτων, συμπεριλαμβανομένων των ενδομητρικών πολυπόδων, ινομυωμάτων ή συμφύσεων που μπορεί να επηρεάσουν την εμφύτευση εμβρύου, ανάλυση σπέρματος και έλεγχος μολυσματικών ασθενειών για HIV, ηπατίτιδα Β και C και σύφιλη και για τους δύο συντρόφους. Η τεχνική περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1) Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών

Ο κύκλος της εξωσωματικής γονιμοποίησης ξεκινά με διέγερση των ωοθηκών. Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλαπλά πρωτόκολλα, για διάφορα επίπεδα διέγερσης των ωοθηκών, με χρήση κιτρικής κλομφαίνης, λετροζόλης και εξωγενών γοναδοτροπινών (FSH και ωχρινοτρόπος ορμόνης (LH)). Στους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά ανάλογα της ορμόνης γοναδοτροπίνη (GnRH) για την εξάλειψη της απότομης αύξησης της LH, επιτρέποντας στους γιατρούς να προγραμματίσουν την ανάκτηση των ωαρίων. Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων παρακολουθείται με διακολπικό υπερηχογράφημα και τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο αίμα βοηθούν στον προσδιορισμό τυχόν ενδεικνυόμενων αλλαγών στο πρωτόκολλο διέγερσης.

Το ποσοστό εγκυμοσύνης είναι περίπου 8% ανά κύκλο με αθροιστικό ποσοστό 21% μετά από τρεις κύκλους, και ποσοστά έως και 44% σε ζευγάρια με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας. Η διέγερση των ωοθηκών γίνεται στη συντριπτική πλειοψηφία των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης, έτσι ώστε να ανακτώνται περίπου 10 έως 20 ωοκύτταρα (55). Υπάρχουν δύο κύρια πρωτόκολλα: το μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστών GnRH (GnRH_a) και το βραχύ πρωτόκολλο ανταγωνιστών GnRHant.

Το μακρύ πρωτόκολλο ξεκινά με τη χορήγηση 0,1 mg GnRH_a ημερησίως από την 21η ημέρα του κύκλου του προηγούμενου μήνα. Αυτό διακόπτει την έκκριση των ορμονών LH και FSH κατά τη διέγερση των ωοθηκών και η χορήγηση GnRH_a συνεχίζεται

μέχρι την έγχυση hCG. Οι γοναδοτροπίνες εγχύονται σε δόσεις που κυμαίνονται από 75 έως 450 IU ημερησίως ξεκινώντας από τη 2η ημέρα του κύκλου με προσαρμογές της δόσης με βάση την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τα επίπεδα οιστραδιόλης. Η ένεση hCG χορηγείται όταν τουλάχιστον τρία ωοθυλάκια φτάσουν σε μέγεθος 18 mm.

Το πρωτόκολλο GnRHant συνεπάγεται τη χορήγηση καθημερινών γοναδοτροπινών (75 έως 450 IU) ξεκινώντας από την 2η ή 3η ημέρα του κύκλου. Το GnRHant αρχίζει να εμποδίζει την ενδογενή αύξηση των επιπέδων LH όταν η διάμετρος του ωοθυλακίου του μολύβδου φτάσει τα 14 mm ή την έκτη ημέρα διέγερσης των ωοθηκών.

Το πρωτόκολλο βραχείας διέγερσης χρησιμοποιεί κιτρική κλομιφαίνη, έναν εκλεκτικό ρυθμιστή υποδοχέα οιστρογόνου (SERM), ή λετροζόλη, έναν αναστολέα αρωματάσης, με ή χωρίς γοναδοτροπίνες. Το πρωτόκολλο ελάχιστης διέγερσης κερδίζει περισσότερη υποστήριξη καθώς μελέτες έχουν βρει ότι ενώ το ποσοστό ζώντων γεννήσεων είναι ελαφρώς μειωμένο σε σύγκριση με το μακρύ πρωτόκολλο GnRHα (49% έναντι 63%), υπάρχουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών και πολύδυμων κυήσεων (56).

2) Ανάκτηση ωαρίων

Ανεξάρτητα από το πρωτόκολλο διέγερσης, τα ώριμα ωάρια ανακτώνται 34 έως 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG. Η ανάκτηση ωαρίων πραγματοποιείται με χρήση υπερηχογραφικής καθοδήγησης διακολπικής αναρρόφησης και ενδοφλέβιας καταστολής. Οι ωοθήκες απεικονίζονται χρησιμοποιώντας έναν κοιλικό καθετήρα υπερήχων και ένας προσαρτημένος οδηγός βελόνας βοηθά τον γιατρό να κατευθύνει τη βελόνα σε κάθε ωοθυλάκιο και να αναρροφήσει το ωοκύτταρο και το ωοθυλακικό υγρό.

3) Γονιμοποίηση Εμβρύου

Για τη γονιμοποίηση των ωαρίων χρησιμοποιείται σπερματέγχυση ή μικρογονιμοποίηση εάν το σπέρμα είναι αδύναμο. Το δείγμα σπέρματος παρασκευάζεται απομονώνοντας το σπέρμα με φυγοκέντρηση και πλένοντάς το σε μέσα με υψηλή συγκέντρωση πρωτεΐνης, μια διαδικασία που είναι απαραίτητη για να γίνει το σπέρμα γονιμοποιήσιμο. Πενήντα έως εκατό χιλιάδες σπερματοζωάρια επωάζονται με ένα ωάριο για 12-18 ώρες. Κατά τη μικρογονιμοποίηση, ένα ακινητοποιημένο σπέρμα εγχέεται απευθείας στο ωάριο. Αυτό παρακάμπτει την ανάγκη για το σπέρμα να διεισδύσει στη διαφανή ζώνη της γλυκοπρωτεΐνης που περιβάλλει το ωοκύτταρο.

4) Εμβρυομεταφορά

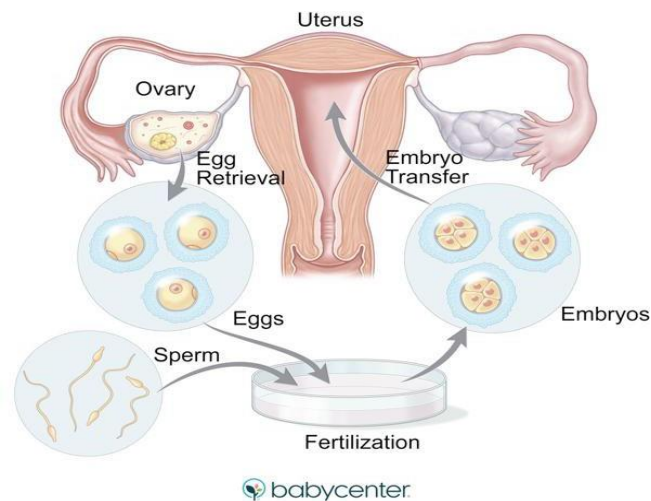
Τα γονιμοποιημένα έμβρυα μεταφέρονται στο στάδιο της διάσπασης (3 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση) ή στο στάδιο της βλαστοκύστης (5 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση). Η μεταφορά στο στάδιο της βλαστοκύστης προσφέρει υψηλότερες γεννήσεις ζωντανών γεννήσεων ανά κύκλο και επιτυγχάνεται με μικρότερο αριθμό εμβρύων και επομένως χαμηλότερα ποσοστά πολλαπλής κύησης. Ωστόσο, το μειονέκτημα της μεταφοράς σταδίου βλαστοκύστης είναι ότι μπορεί να είναι διαθέσιμα λιγότερα έμβρυα για μεταφορά λόγω της απώλειας εμβρύων που δεν επιβίωσαν στην καλλιέργεια μέχρι την 5η ημέρα.

Τα έμβρυα μεταφέρονται υπό διακοιλιακή υπερηχογραφική καθοδήγηση στη μήτρα μέσω ενός καθετήρα που διέρχεται από τον τράχηλο της μήτρας και τοποθετούνται 1 έως 2 cm από το πυθμένα της μήτρας. Μετά τη μεταφορά, ο καθετήρας ελέγχεται στο μικροσκόπιο για να διασφαλιστεί ότι δεν συγκρατούνται έμβρυα στον καθετήρα και ότι όλα τα έμβρυα τοποθετήθηκαν επιτυχώς στη μήτρα. Ο αριθμός των εμβρύων που θα μεταφερθούν θα εξαρτηθεί από το στάδιο του εμβρύου, την ποιότητα του εμβρύου, την ηλικία της μητέρας και την προτίμηση του ασθενούς (57). Η Αμερικανική Εταιρεία για την Αναπαραγωγική Ιατρική συνιστά να μην μεταφέρονται περισσότερες από δύο βλαστοκύστες σε γυναίκες ηλικίας έως 37 ετών, όχι περισσότερες από τρεις βλαστοκύστες σε ηλικίες 38 έως 40 ετών και όχι περισσότερες από πέντε βλαστοκύστες σε γυναίκες ηλικίας 41 έως 42 ετών. Για τη βελτιστοποίηση της εμφύτευσης του εμβρύου και της συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης, ξεκινά παράλληλα και χορήγηση συμπληρωμάτων προγεστερόνης την ημέρα της ανάκτησης του ωαρίου ή της εμβρυομεταφοράς. Τα πλεονάζοντα έμβρυα καλής ποιότητας κρυοσυντηρούνται για μελλοντική χρήση (58).

Επιπλοκές

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή ως αποτέλεσμα της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών. Σε ήπιες περιπτώσεις, οι γυναίκες εμφανίζουν κοιλιακή διάταση, ναυτία και έμετο. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να αναπτυχθεί ασκίτης, με έντονο κοιλιακό άλγος και πιθανή υπεζωκοτική συλλογή, με συνέπεια μειωμένη πνευμονική λειτουργία και υποξία. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ολιγουρία, αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών, λευκοκυττάρωση, ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες και κίνδυνο θρομβοεμβολής. Σε κρίσιμες περιπτώσεις, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών είναι 0,2 έως 1% όλων των κύκλων διέγερσης (59).

Η συχνότητα των διδύμων έχει αυξηθεί και υπολογίζεται ότι το 19% όλων των διδύμων και το 25% όλων των τριδύμων οφείλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (60). Η πολλαπλή κύηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης καθώς και πρόωρου τοκετού. Είναι ενδιαφέρον, ωστόσο, ότι το ποσοστό των υπερτασικών διαταραχών σε δίδυμες κύσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σύγκριση με δίδυμες που συνελήφθησαν φυσικά δεν διαφέρει (61). Ομοίως, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στο ποσοστό πρόωρου τοκετού μεταξύ δίδυμων κύσεων εξωσωματικής γονιμοποίησης έναντι δίδυμων κύσεων με φυσικό τρόπο, πιθανότατα λόγω του υψηλότερου κινδύνου τόσο υπέρτασης όσο και πρόωρου τοκετού σε δίδυμες κύσεις γενικά. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι μονές κύσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης, του πρόωρου τοκετού, καθώς και με διαβήτη κύησης, αιμορραγία προ του τοκετού, συγγενείς ανωμαλίες, και χαμηλό βάρος γέννησης (62,63).



Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Το πρώτο στάδιο είναι η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, να παράγουν ωάρια σε συγκεκριμένο χρόνο. Ακολουθεί η ανάκτηση ωαρίων, τα οποία γονιμοποιούνται εκτός σώματος, και τέλος ακολουθεί η μεταφορά του ζυγωτού στη μήτρα της γυναίκας (<https://www.babycenter.com/getting-pregnant/fertility/fertility-treatment-in-vitro-fertilization-ivf-4094>).

2.3 Σπερματέγχυση

Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η σπερματέγχυση είναι εύκολη στην εκτέλεση, φθηνή και προσφέρει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα όπως ο ελάχιστος απαιτούμενος εξοπλισμός, λιγότερο επεμβατική και με μειωμένη ψυχολογική επιβάρυνση για το ζευγάρι. Επιπλέον, έχει χαμηλό κίνδυνο για σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών και χαμηλό ποσοστό πολλαπλών κυήσεων.

Η λογική πίσω από την ενδομήτρια σπερματέγχυση είναι η αύξηση της πυκνότητας των γαμετών στο σημείο της γονιμοποίησης. Παρά την εκτενή βιβλιογραφία για το θέμα της τεχνητής γονιμοποίησης με το σπέρμα του συζύγου, εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτής της πολύ δημοφιλής θεραπευτικής διαδικασίας, ιδιαίτερα σε σχέση με την εξωσωματική γονιμοποίηση και την μικρογονιμοποίηση. Ωστόσο, παραμένει μια ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπευτική επιλογή για πολλά ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, σεξουαλική δυσλειτουργία και ήπια έως μέτρια ανδρική υπογονιμότητα (64).

Η τεχνική χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανδρικής και γυναικείας υπογονιμότητας. Αναφέρεται στην *in vitro* διατραχηλική έγχυση πλυμένων σπερματοζωαρίων στην κοιλότητα της μήτρας μιας γυναίκας, ώστε να γίνει αφαίρεση προσταγλανδινών, μολυσματικών παραγόντων και αντιγονικών πρωτεϊνών, ακίνητων σπερματοζωαρίων, λευκοκυττάρων και ανώριμων γεννητικών κυττάρων από το δείγμα. Η διαδικασία επιτρέπει συνεπώς τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων σε μικρό όγκο καλλιεργητικού μέσου και έγχυση του συμπυκνωμένου δείγματος στη μήτρα μέσω ενός διατραχηλικού καθετήρα. Λόγω πολλών παραγόντων, το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερο από τα ποσοστά άλλων μεθόδων (65). Η διαδικασία απαιτεί προσεκτικό συντονισμό και περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Προετοιμασία του δείγματος σπέρματος.

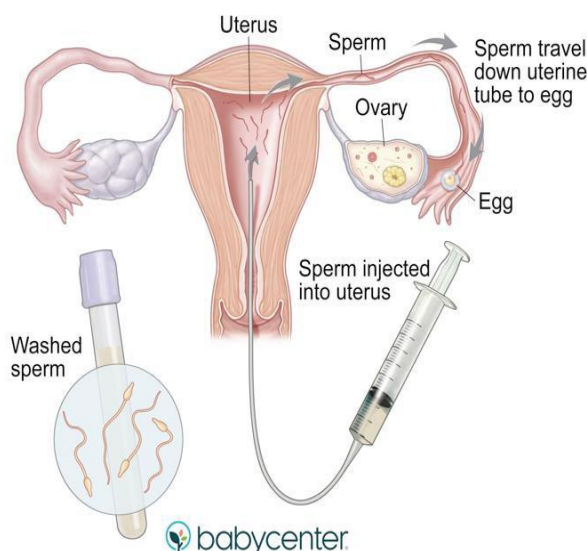
Ο δότης είτε παρέχει δείγμα σπέρματος στο ιατρείο είτε μπορεί να αποψυχθεί και να προετοιμαστεί ένα φιαλίδιο με κατεψυγμένο σπέρμα. Επειδή τα μη σπερματικά στοιχεία στο σπέρμα μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις στο σώμα της γυναίκας που παρεμποδίζουν τη γονιμοποίηση, το δείγμα θα πλυθεί με τρόπο που να διαχωρίζει το εξαιρετικά ενεργό, φυσιολογικό σπέρμα από σπέρμα χαμηλότερης ποιότητας και λοιπά στοιχεία. Η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης αυξάνεται χρησιμοποιώντας ένα μικρό, εξαιρετικά συμπυκνωμένο δείγμα υγιούς σπέρματος.

2) Παρακολούθηση ωορρηξίας

Επειδή η χρονική εκτέλεση της σπερματέγχυσης είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία του αποτελέσματος, η παρακολούθηση για σημάδια επικείμενης ωορρηξίας είναι κρίσιμη. Πραγματοποιείται είτε με ένα kit πρόβλεψης ωορρηξίας ούρων στο σπίτι, που ανιχνεύει τότε το σώμα παράγει μια απότομη αύξηση ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) είτε με διακολπικό υπέρηχο, μια μέθοδο απεικόνισης που επιτρέπει στον γιατρό να οπτικοποιήσει τις ωοθήκες και την ανάπτυξη των ωαρίων σας. Για ενίσχυση της διαδικασίας, μπορεί να χορηγηθεί και μια ένεση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG) που θα προκαλέσει ωορρηξία σε ένα ή περισσότερα ωάρια την κατάλληλη στιγμή.

3) Προσδιορισμός βέλτιστου χρονισμού

Συνήθως πραγματοποιείται μία ή δύο ημέρες μετά την ανίχνευση της ωορρηξίας (66).



Εικόνα 6: Η διαδικασία της σπερματέγχυσης. Σε κατάλληλη στιγμή, βασισμένη στην ωορρηξία, εγχέεται στη μήτρα της γυναίκας σπέρμα, το οποίο μετά από κατάλληλη επεξεργασία είναι πιο πυκνό και συνεπώς πιο αποδοτικό (https://www.babycenter.com/getting-pregnant/fertility/fertility-treatment-intrauterine-insemination-iui_4092).

Στη μελέτη τους οι Wangetal., το 2021 προσπάθησαν να καθορίσουν τους παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της σπερματέγχυσης αναλύοντας αναδρομικά κλινικά δεδομένα 3984 κύκλων σπερματέγχυσης σε 1862 ζευγάρια του Αναπαραγωγικό Κέντρου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Binzhou. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα τους, στους παράγοντες περιλαμβάνονται (67):

1) Η ηλικία της γυναίκας

Οι γυναίκες στην ομάδα των εγκύων ήταν σημαντικά νεότερες από ότι στην ομάδα των μη εγκύων. Επιπλέον, σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες, οι γυναίκες ηλικίας <25 ετών είχαν το υψηλότερο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης και οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$). Με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας, ειδικά όταν ξεπεράσει τα 35 έτη, ο αριθμός των ωαρίων εξαντλείται γρήγορα. Στη συνέχεια, η συσσώρευση μεταβολιτών στο σώμα αλλάζει το περιβάλλον των ωοθηκών, με αποτέλεσμα μεταλλάξεις και βράχυνση των τελομερών και φυσιολογική έκπτωση της ποιότητας των ωαρίων. Επιπλέον, η ενδομήτρια δεκτικότητα μειώνεται σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας. Επομένως, η καθυστέρηση της εμφύτευσης στα άκρα του ενδομητρίου μπορεί να οδηγήσει σε κακή έκβαση της εγκυμοσύνης.

2) Ανδρική ηλικία

Τα δεδομένα αποκάλυψαν ότι οι άνδρες ήταν σημαντικά νεότεροι στην ομάδα των εγκύων από ότι στην ομάδα των μη εγκύων. Επιπλέον, το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης στην ομάδα με άτομα ηλικίας <25 ετών ήταν το υψηλότερο μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης μειώθηκε σημαντικά με την ηλικία. Η ανδρική ηλικία επηρεάζει κυρίως τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μέσω της επιρροής της ποιότητας του σπέρματος. Έχει βρεθεί ότι, σε αρσενικά άτομα, ο όγκος του σπέρματος, η συγκέντρωση και η ζωτικότητα μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ το ποσοστό δυσμορφίας αυξάνεται.

3) Παράμετροι σπέρματος

Τα δεδομένα που περιλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη αποκάλυψαν ότι η μετρήσιμη κινητικότητα μετά την έκπλυση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα εγκυμοσύνης από ότι στην ομάδα μη εγκυμοσύνης.

4) Το πάχος του ενδομητρίου

Το ενδομήτριο ήταν πιο παχύ ομάδα εγκυμοσύνης από ότι στην ομάδα που δεν ήταν έγκυος. Ωστόσο η διαφορά ήταν πολύ μικρή. Όταν οι περιπτώσεις χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση το πάχος την ημέρα της σπερματέγχυσης (ομάδα 1: <8 mm, ομάδα 2: 8–12 mm και ομάδα 3: >12 mm), βρέθηκε ότι το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερο στην ομάδα 2 από ότι στην ομάδα 1 και παρόμοιο με το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης στην ομάδα 3. Συμπερασματικά, ένα λεπτό ενδομήτριο μπορεί να μειώσει την κλινική εγκυμοσύνη και να μειώσει το ποσοστό εμφύτευσης.

5) Συγχρονισμός και συχνότητα εγχύσεων

Τα δεδομένα αποκάλυψαν ότι το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερο σε διπλή έγχυση ανά κύκλο από ό,τι σε απλή. Στους διπλούς κύκλους, η πρώτη έγχυση εφαρμόστηκε πριν την ωορρηξία και η δεύτερη μετά την ωορρηξία. Επιπλέον, τα ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερα στην έγχυση μετά την ωορρηξία από ό,τι πριν την ωορρηξία. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το σκεπτικό της θεραπείας με σπερματέγχυση είναι η αύξηση του ποσοστού σύλληψης του ζευγαριού αυξάνοντας την πιθανότητα ο μέγιστος αριθμός υγιών σπερματοζωαρίων να φτάσει στη θέση γονιμοποίησης. Η ικανότητα γονιμοποίησης του σπέρματος μπορεί να διατηρηθεί για περίπου 12 ώρες και τα ωοκύτταρα μπορούν να επιβιώσουν για 24-48 ώρες in vivo. Επομένως, όσο πιο κοντά είναι ο χρόνος έγχυσης στην ωορρηξία, τόσο περισσότερα σπερματοζωάρια εισέρχονται στο γυναικείο σώμα, αυξάνοντας το ποσοστό εγκυμοσύνης.

6) Πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών

Το ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερο στους κύκλους διέγερσης των ωοθηκών σε σχέση με τον φυσικό κύκλο. Από τη μία πλευρά, η χρήση φαρμάκων διέγερσης των ωοθηκών μπορεί να αναπληρώσει τα ελαττώματα του σπέρματος και από την άλλη, ο προσδιορισμός του καταλληλότερου χρόνου γονιμοποίησης στον φυσικό κύκλο είναι δύσκολος λόγω της ασταθούς διακύμανσης της κορυφής της LH.

Τα ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερα στην ομάδα με διέγερση μέσω human menopausal gonadotropin - HMG από ό,τι στις ομάδες χωρίς HMG. Επιπλέον, η ομάδα LE (Letrozole) + HMG είχε το υψηλότερο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης, ενώ η ομάδα Clomiphene citrate - CC είχε το χαμηλότερο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης. Τέλος, το ποσοστό εγκυμοσύνης στην ομάδα CC και στην ομάδα LE ήταν παρόμοιο με το ποσοστό στην ομάδα φυσικού κύκλου.

Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την αντι-οιστρογόνο δράση του CC στο ενδομήτριο. Ωστόσο, ο αριθμός των ωοθυλακίων μπορεί να αυξηθεί συνδυάζοντας το CC με το HMG, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα οιστρογόνων το πάχος του ενδομητρίου και βελτιώνοντας το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης. Το LE είναι ένας αναστολέας στον οποίο η αρνητική ανάδραση αυξάνει την απελευθέρωση της υποφυσιακής ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) αναστέλλοντας τη σύνθεση οιστρογόνων, προάγοντας έτσι την ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η HMG είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη γοναδοτροπίνη που ενισχύει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιογένεσης, αυξάνει τα επίπεδα των οιστρογόνων και προάγει τον ενδομήτριο πολλαπλασιασμό. Ως εκ τούτου, το ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερο στην ομάδα LE+HMG από ό,τι στην ομάδα HMG (67).

2.4 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος

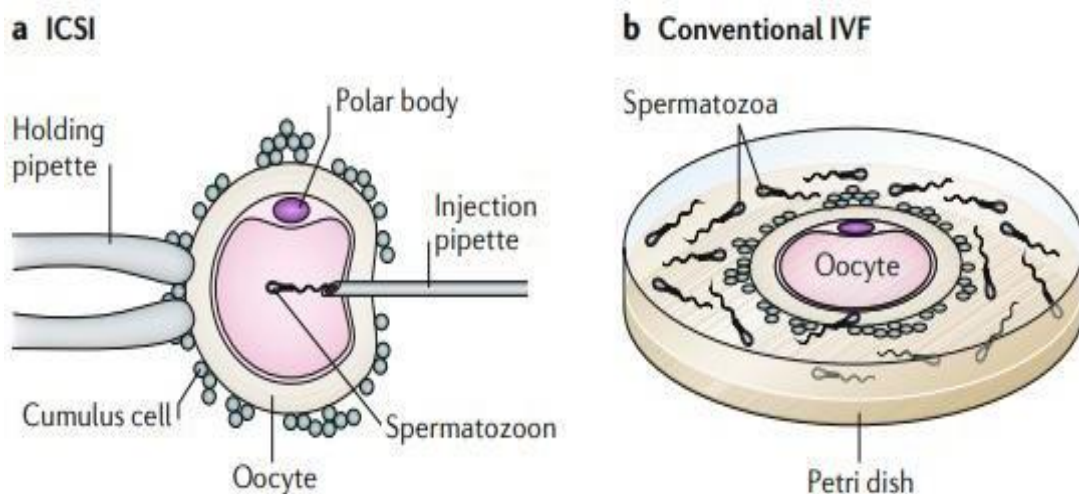
Η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) περιλαμβάνει την ένεση ενός μόνο σπερματοζωαρίου σε ένα κυτταρόπλασμα ωοκυττάρου χρησιμοποιώντας μια γυάλινη μικροπιπέτα. Η μέθοδος εισήχθη αρχικά το 1992 ως τροποποίηση της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Η ανάπτυξη της ICSI είναι ίσως ένα από τα πιο εκπληκτικά επιτεύγματα στον τομέα της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, που επιτρέπει άνδρες με χαμηλή ποσότητα και ποιότητα σπέρματος, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με αζωοσπερμία, να γίνουν βιολογικοί γονείς.

Επί του παρόντος, είναι μια καθιερωμένη εργαστηριακή τεχνική που χρησιμοποιείται παγκοσμίως για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Από την έλευση της, η χρήση αυτής της μεθόδου γονιμοποίησης έχει αυξηθεί σταθερά, αν και το ποσοστό των υπογόνιμων ζευγαριών που διαγιγνώσκεται με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας παρέμεινε σταθερό, που σημαίνει ότι χρησιμοποιείται σαν μέθοδος εκλογής και σε άλλες περιπτώσεις (68).

Πριν πραγματοποιηθεί η διαδικασία, θα πρέπει να συλλεχθούν τα ωάρια και το σπέρμα. Τα στάδια περιλαμβάνουν:

- Επαγωγή ωορρηξίας (διέγερση ωοθηκών): Το άτομο που προμηθεύει τα ωάρια λαμβάνει ενέσεις φαρμάκων για 8- 14 ημέρες, που διεγείρουν τις ωοθήκες για να παράγουν πολλαπλά ωάρια και να ωριμάσουν. Στη συνέχεια, μια ένεση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) θα βοηθήσει στην τελική ωρίμανση των ωαρίων.
- Ανάκτηση ωαρίων: Με τη βοήθεια του διακολλικού υπερήχου θα εισαχθεί μιας λεπτή βελόνα μέσω του τοιχώματος του κόλπου στις ωοθήκες, μετά από χορήγηση ήπιου αναισθητικού. Μια συσκευή αναρρόφησης που είναι συνδεδεμένη με τη βελόνα βγάζει και συλλέγει τα ωάρια.
- Συλλογή σπέρματος: Αν δεν χρησιμοποιείται κατεψυγμένο σπέρμα, η συλλογή πραγματοποιείται την ίδια ημέρα με την ανάκτηση ωαρίων. Το άτομο που παρέχει το σπέρμα θα πρέπει να απέχει από σεξουαλική επαφή και τον αλκοολισμό για 2-3 ημέρες πριν από τη συλλογή του σπέρματος. Το σπέρμα συλλέγεται σε δοχείο και παραλαμβάνεται άμεσα για ανάλυση, ώστε να ελεγχθεί ο όγκος, η κινητικότητα και η ποιότητα του. Το εργαστήριο μπορεί να καταψύξει και να αποθηκεύσει το σπέρμα (τράπεζα σπέρματος) για μελλοντική χρήση.

- Ακολουθεί η έγχυση με τη χρήση πιπέτας που θα κρατήσει το ώριμο ωάριο ακίνητο στο τρυβλίο. Αντίστοιχα, ακινητοποιείται και συλλαμβάνεται ένα σπερματοζωάριο με τη χρήση λεπτής βελόνας και εισάγεται με τη βελόνα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου όπου εγχέεται. Τέλος, αφαιρείται η βελόνα από το ωάριο και παρακολουθείται για 5-6 ημέρες για ενδείξεις επιτυχούς γονιμοποίησης, δηλαδή διαίρεση σε κύτταρα και σχηματισμό βλαστοκύστης.
- Η εμβρυομεταφορά γίνεται είτε την πέμπτη είτε την έκτη ημέρα μετά τη διαδικασία ωοληψίας. Χρησιμοποιώντας την τεχνολογία υπερήχων, εισάγεται ένας καθετήρας στον κόλπο της γυναίκας και ακολουθεί ένεση του ζυγωτού στη μήτρα, όπου πρέπει να εμφυτευτεί προκειμένου να ακολουθήσει η ανάπτυξη του εμβρύου (69).



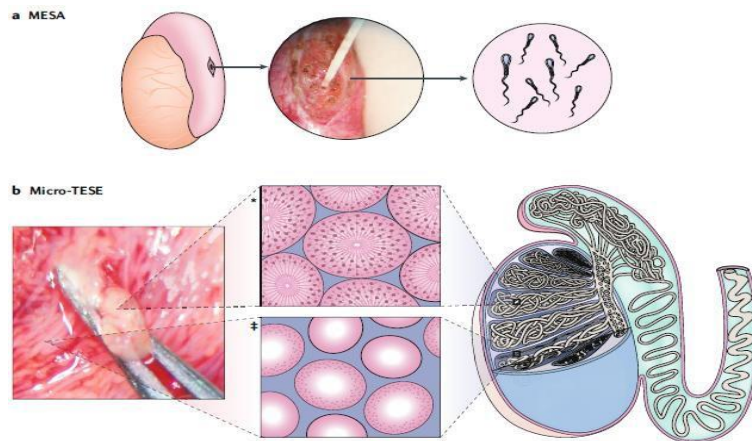
Εικόνα 7: Η διαδικασία της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (αριστερά) σε αντιπαράθεση με την κλασική τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης (68).

Η τεχνική της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίων ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπως:

- Ζευγάρια με επαναλαμβανόμενη αποτυχία γονιμοποίησης λόγω λειτουργικής διαταραχής των γαμετών.
- Σοβαρή олиγοσπερμία όπου ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι μικρότερος από 5 εκατομμύρια/mL. Σοβαρή олиγοσπερμία με υψηλή FSH είναι δείκτης διαταραχής σπερματογένεσης και επικείμενης ανεπάρκειας των όρχεων. Ολιγοσπερμία λόγω υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, περιβαλλοντικών παραγόντων, ή οποιασδήποτε ασθένειας μπορεί να διορθωθεί με θεραπεία. Οποιαδήποτε άλλη περίπτωση

επαναλαμβανόμενου χαμηλού αριθμού σπερματοζωαρίων με υψηλή FSH ή και χωρίς συγκεκριμένη αιτία (ιδιοπαθής) είναι ένδειξη για ICSI.

- Σοβαρή ασθenoσπερμία συμπεριλαμβανομένων ασθενών με δομικές ανωμαλίες
- Τερατοσπερμία όπου >70% σπερματοζωαρίων εμφανίζουν μορφολογικές ανωμαλίες
- Αποφρακτική αζωοσπερμία λόγω συγγενούς απουσίας αγγειοδιαχωρισμού, βαζεκτομής ή μετά από φλεγμονώδη απόφραξη του αγγειακού αγγείου. Το σπέρμα μπορεί να ανακτηθεί με αναρρόφηση από τους όρχεις ή με εξαγωγή σπέρματος όρχεων
- Μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Το σπέρμα μπορεί να ανακτηθεί με τις παραπάνω τεχνικές ή και με ανοικτή βιοψία του όρχεως.
- Δυσλειτουργία εκσπερμάτωσης
- Παραπληγικός άνδρας
- Ανοσολογικοί παράγοντες-Αντισπερμικό αντίσωμα
- Κατεψυγμένο δείγμα σπέρματος ασθενών χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (70).



Εικόνα 8: Τεχνικές αναρρόφησης και εξαγωγής σπέρματος σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας, προκειμένου να γίνει ICSI, όπου το σπέρμα ανακτάται είτε με αναρρόφηση από τους όρχεις (α) είτε με εξαγωγή σπέρματος όρχεων (β) (68).

2.5 Ενδοσαλπινγκική μεταφορά γαμετών

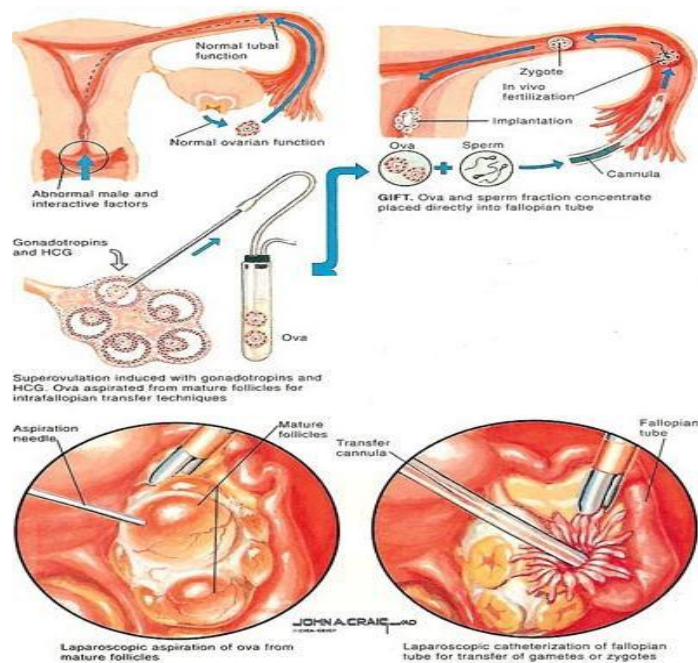
Μία από τις διάφορες τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι και η ενδοφαλλοπιανή μεταφορά γαμετών (GIFT), που δημιουργήθηκε με την ελπίδα να μιμηθεί τις φυσιολογικές ακολουθίες της σύλληψης.

Κατά μέσο όρο, ένας κύκλος GIFT διαρκεί τέσσερις έως έξι εβδομάδες πριν από τη γονιμοποίηση. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε GIFT ξεκινούν τη διαδικασία με ορμονικές θεραπείες παρόμοιες με ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Οι ορμονικές θεραπείες χορηγούνται για την προώθηση της ανάπτυξης ωαρίων. Για μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχίας, είναι απαραίτητα τα πλήρως ώριμα ωάρια. Το σπέρμα επεξεργάζεται επίσης προκειμένου να προετοιμαστεί και να προωθηθεί η ικανότητα του να γονιμοποιήσει το ωάριο. Από τη στιγμή που το σπέρμα είναι ικανό, χρησιμοποιούνται 100.000 έως 500.000 κινητικά σπερματοζωάρια. Για υψηλότερη πιθανότητα επιτυχίας, εκτιμάται ότι 1,5 εκατομμύρια σπερματοζωάρια θα πρέπει να είναι κινητικά με τουλάχιστον το 30% να έχει φυσιολογική μορφολογία.

Η διαδικασία ξεκινά με τη λήψη του σπέρματος δύο ώρες πριν η γυναίκα υποβληθεί σε λαπαροσκοπική διαδικασία για τη συγκομιδή των ωαρίων. Γίνεται μια μικρή τομή κοντά στον ομφαλό της γυναίκας και τα ωάρια της συλλέγονται με τη χρήση λαπαροσκοπίου. Μόλις συλλεχθούν το σπέρμα και τα ωάρια, τοποθετούνται αμέσως στις σάλπιγγες της γυναίκας μέσω ενός καθετήρα, μέσα στον οποίο διαχωρίζονται με αέρα για να αποφευχθεί η γονιμοποίηση πριν από τη μεταφορά. Ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και την ωριμότητα των ωαρίων, μεταφέρονται στις σάλπιγγες μαζί με το σπέρμα δύο έως πέντε ωοκύτταρα. Η μεταφορά πολλαπλών ωαρίων ενέχει την πιθανότητα πολύδυμων κυήσεων, η οποία εμφανίζεται σε περίπου 30% των κυήσεων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Αφού το σπέρμα και τα ωοκύτταρα παραδοθούν στις σάλπιγγες της γυναίκας και κατά συνέπεια αναμειχθούν, αναμένεται να προκύψει ένα ζυγωτό που θα διαιρεθεί κανονικά, θα μετακινηθεί προς τη μήτρα και θα για εμφυτευθεί.

Η διαδικασία θεωρείται ότι μοιάζει πολύ με τη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης αφού η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα μέσα στο σώμα της γυναίκας. Για το λόγο αυτό, έχει εγκριθεί και από το Βατικανό, καθώς δεν λαμβάνονται αποφάσεις για το ποια έμβρυα εμφυτεύονται ή απορρίπτονται, το ίδιο το έμβρυο δεν επεξεργάζεται και η γονιμοποίηση γίνεται φυσικά *in vivo*. Ωστόσο, ένα σημείο διαφωνίας με το καθολικό δόγμα προκύπτει από τη λήψη σπέρματος μέσω του αυνανισμού.

Είναι μια θεραπεία για τη στειρότητα που προκαλείται από ορισμένες διαταραχές των ωοθηκών, την ενδομητρίωση και τα προβλήματα του τραχήλου της μήτρας, αλλά δεν είναι αποτελεσματική σε γυναίκες με απόφραξη σάλπιγγας χωρίς θεραπεία για την απόφραξη. Απαιτεί τουλάχιστον μία υγιή σάλπιγγα, και τα αποτελέσματα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία των ασθενών και την ποιότητα του σπέρματος. Οι γυναίκες έχουν μειωμένες πιθανότητες γονιμότητας και αυξημένους κινδύνους αποβολής με την αύξηση της ηλικίας και οι περισσότερες επιτυχημένες περιπτώσεις είναι με γυναίκες ηλικίας τριάντα πέντε ετών ή μικρότερες. Είναι γενικά πιο ακριβή και πιο επεμβατική από την εξωσωματική γονιμοποίηση επειδή απαιτεί χειρουργικές επεμβάσεις και υπάρχει αυξημένη πιθανότητα έκτοπης κύησης ενώ είναι και η λιγότερο επιλεγμένη τεχνική με μόνο 1% των ζευγαριών που υποβάλλονται στη διαδικασία. Από αυτούς, το 23% καταλήγει σε τοκετό (71).



Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου GIFT. Μόλις συλλεχθούν το σπέρμα και τα ωάρια, τοποθετούνται αμέσως στις σάλπιγγες της γυναίκας μέσω ενός καθετήρα (72).

2.6 Δωρεά ωαρίων ή σπέρματος

Η δωρεά σπέρματος και ωαρίων έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, δίνοντας την ευκαιρία σε άτομα και ζευγάρια που διαφορετικά δεν θα μπορούσαν να συλλάβουν, να κάνουν μια οικογένεια.

Η δωρεά σπέρματος για χρήση για σπερματέγχυση ή εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με γνωστούς ή ανώνυμους δότες ανάλογα με τις συνθήκες. Οι ενδείξεις για γονιμοποίηση με σπέρμα δότη περιλαμβάνουν:

- Αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοζωοσπερμία ή άλλες σημαντικές ανωμαλίες του σπέρματος ή του σπερματικού υγρού.
- Δυσλειτουργία εκσπερμάτωσης.
- Προηγούμενη αποτυχία γονιμοποίησης μετά από γονιμοποίηση με ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος.
- Ο άνδρας σύντροφος ή το ζευγάρι έχει ισχυρό οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής ασθένειας.

Ακολουθεί έλεγχος του σπέρματος ώστε να αποκλειστεί όσο γίνεται ο κίνδυνος μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων, λαμβάνοντας επαρκείς πληροφορίες για το ιστορικό του δότη και με τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο εντός 7 ημερών από την παραγωγή σπέρματος.

Τα κύρια χαρακτηριστικά που αναζητούνται κατά την επιλογή ενός δότη είναι η διασφάλιση φυσιολογικών αποτελεσμάτων κατά την ανάλυση σπέρματος. Σταγηνικά κριτήρια για τη φυσιολογική ποιότητα του σπέρματος περιλαμβάνονται **(73)**:

- Γενετική αξιολόγηση
- Να είναι νόμιμος ενήλικος, ιδανικά αρκετά νέος ώστε οι κίνδυνοι που σχετίζονται με αυξημένη πατρική ηλικία, όπως ο αυτισμός, να ελαχιστοποιούνται.
- Δότες ηλικίας <21 ετών υποβάλλονται σε ψυχολογική αξιολόγηση από ειδικευμένο
- επαγγελματία ψυχικής υγείας
- Οι δότες πρέπει να είναι υγιείς και να μην έχουν ιστορικό κληρονομικής ασθένειας.

Στην περίπτωση που ο δότης είναι γνωστός, η δωρεά είναι αποδεκτή εάν όλα τα μέρη συμφωνούν. Οι δότες που παρουσιάζουν κίνδυνο κληρονομικής νόσου θεωρούνται «μη επιλέξιμοι» για ανώνυμη δωρεά, αλλά δεν απαγορεύεται σε περίπτωση που είναι γνωστός να γίνει δότης υπό την προϋπόθεση ότι και τα δύο μέρη γνωρίζουν τον θεωρητικό μολυσματικό ή γενετικό κίνδυνο της δωρεάς και έχουν παράσχει τη συγκατάθεσή τους να προχωρήσουν.

Η δωρεά ωαρίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με γνωστή ή ανώνυμη δότρια, μετά από διέγερση των ωοθηκών υπό παρακολούθηση για ανάκτηση ωαρίων, που συνεπάγεται σημαντική ενόχληση, δυσφορία και κινδύνους για την δότρια. Οι ενδείξεις χρήσης ξένων ωαρίων περιλαμβάνουν:

- Γυναίκες με υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό.
- Γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας.
- Γυναίκες που έχουν μειωμένο απόθεμα ωοθηκών.
- Γυναίκες που είναι γνωστό ότι έχουν οικογενειακό ιστορικό μιας κατάστασης για την οποία το καθεστώς φορείας δεν μπορεί να προσδιοριστεί.
- Γυναίκες με κακή ποιότητα ωαρίου και/ή εμβρύου ή πολλαπλές προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες σύλληψης μέσω άλλων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ακολουθεί έλεγχος των ωαρίων για να επιβεβαιωθεί όσο είναι δυνατόν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων, σε συνδυασμό με επαρκείς πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό της δότριας, αποκλεισμό ατόμων με υψηλό κίνδυνο, φυσική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο.

Για την επιλογή δότριας ωαρίων ελέγχονται οι εξής παράμετροι:

Ηλικία κατά προτίμηση μεταξύ 21 και 34 ετών. Για ηλικιακές ομάδες <21 ετών προηγείται ψυχολογική αξιολόγηση από ειδικευμένο επαγγελματία ψυχικής υγείας. Για ηλικιακές ομάδες >34 ετών, η ηλικία της δότριας θα πρέπει να αποκαλύπτεται στους λήπτες κατά τη συζήτηση συναίνεσης σχετικά με τους κυτταρογενετικούς κινδύνους και την επίδραση της ηλικίας στην εγκυμοσύνη.

Οι δότριες θα πρέπει να είναι υγιείς και να μην έχουν ιστορικό κληρονομικής ασθένειας.

Τέλος, ακολουθεί υπερηχογράφημα πυέλου για την εκτίμηση της ανατομίας της πυέλου, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών για καταμέτρηση του αριθμού των ωοθυλακίων (73).

Κεφάλαιο 3

3.1 Η ψυχολογία της γυναίκας

Η τεκνοποίηση είναι ένας παράγοντας που δίνει στα ανθρώπινα όντα μια αίσθηση ολοκλήρωσης και για τις γυναίκες, η εγκυμοσύνη είναι συχνά ένα μέσο αυτοπραγμάτωσης. Η υπογονιμότητα, μπορεί συνεπώς να αποτελέσει εμπόδιο στην αποδοχή του εαυτού σε ορισμένες γυναίκες, ψυχοκοινωνική βλάβη (74), ενώ ο αγχωτικός χαρακτήρας της αντιμετώπισής της επηρεάζει τις προσωπικές και κοινωνικές σχέσεις, την αποδοχή του εαυτού, το σκοπό ύπαρξης και συνολικά την ευημερία.

Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών έδειξαν ότι οι γυναίκες που αντιμετωπίζουν προκλήσεις στη γονιμότητα είχαν χαμηλότερο μέσο όρο βαθμολογίας στις σχέσεις με άλλους ανθρώπους, στο σκοπό της ζωής, στην αυτοαποδοχή και στην προσωπική ανάπτυξη σε σύγκριση με τις γόνιμες γυναίκες (75). Επιπλέον, η υπογονιμότητα μειώνει την αίσθηση της αυτονομίας επειδή εκθέτει τις γυναίκες σε κοινωνικές πιέσεις, με κάποιο τρόπο που ορισμένες αξιολογούν τον εαυτό τους μέσα από το πρίσμα των κοινωνικών προτύπων τα οποία δεν μπορούν να ολοκληρώσουν. Αντίθετα, οι γόνιμες γυναίκες νιώθουν μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση απέναντι στις κοινωνικές πιέσεις, και έχουν έτσι την ελευθερία να κάνουν καλύτερες επιλογές για τον εαυτό τους και τα παιδιά τους (76). Εάν η μητρότητα είναι μια επιθυμητή και πολύτιμη κοινωνική θέση, η υπογονιμότητα μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο για την επίτευξη ενός σημαντικού στόχου ζωής για τις γυναίκες με ορισμένες γυναίκες να αναφέρουν ότι η υπογονιμότητα είναι το κύριο ζήτημα τους, ώστε να μην μπορούν να προχωρήσουν στη ζωή τους (77).

Η υπογονιμότητα μπορεί να λειτουργήσει ως επώδυνη συναισθηματική εμπειρία. Μπορεί να προκαλέσει πολλά ψυχολογικά ζητήματα όπως στρες, κατάθλιψη, μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση και μειωμένη ποιότητα ζωής. Τα ψυχοκοινωνικά ζητήματα που προκύπτουν επηρεάζουν δυσμενώς το γυναικείο φύλο περισσότερο από το σύζυγό της, ειδικά σε κοινωνίες όπου υπάρχουν προκαταλήψεις κατά των γυναικών και μια από τις επιπλέον προκλήσεις που θα αντιμετωπίζουν οι υπογόνιμες γυναίκες είναι και η περιέργεια και οι πιέσεις των γύρω τους, γεγονός που οδηγεί σε λίγη κοινωνική επικοινωνία και περιορισμένο κοινωνικό δίκτυο (78,79).

Ως εκ τούτου, μια υπογόνιμη γυναίκα μπορεί να δείξει ένα σχετικά υψηλό επίπεδο απογοήτευσης και θυμού που επηρεάζουν τη σχέση της με την οικογένεια, τους φίλους και ακόμη και τον σύζυγό της. Ομοίως, οι υπογόνιμες γυναίκες είναι πιο πιθανό να

αναπτύξουν ψυχικές ασθένειες, συζυγική δυσαρέσκεια και μειωμένη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τα άτομα της γόνιμης ομάδας (78).

Το να γίνεις μητέρα, από την άλλη πλευρά, δίνει δομή στη ζωή και παρέχει σαφείς ρόλους και κοινωνικές λειτουργίες για τις γυναίκες με μεγαλύτερο έλεγχο σε διάφορες πτυχές της ζωής (80). Ωστόσο, οι υπογόνιμες γυναίκες δεν βλέπουν περισσότερες αλλαγές στη ζωή τους μετά τον γάμο, αναγκάζοντας τες έτσι να επιτρέψουν στη ζωή να συνεχιστεί με τον ίδιο τρόπο αντί να δίνουν έμφαση στην προσωπική τους ανάπτυξη (81).

Η ενασχόληση με την ιατρική περίθαλψη είναι ακόμη ένας παράγοντας που προκαλεί ψυχολογικές και κοινωνικές αντιδράσεις στις γυναίκες οι οποίες πρέπει να καταναλώσουν την ενέργεια και χρόνο τους εκεί, περιορίζοντας τα ενδιαφέροντα, τις προσπάθειες και τις ευκαιρίες τους για ανάπτυξη (74).

Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν δείξει τις ανεπιθύμητες συνέπειες της υπογονιμότητας στην ψυχική υγεία και την ευεξία, λίγες μελέτες έχουν δείξει μια θετική αντίληψη για την πρόκληση της υπογονιμότητας. Σύμφωνα με αυτή την άποψη, οι γυναίκες που έχουν περισσότερο έλεγχο στα προβλήματα γονιμότητάς τους ανέφεραν υψηλότερο δείκτη ευεξίας (82). Ενώ η ελπίδα για επιτυχημένη θεραπεία μπορεί να δώσει σκοπό στη ζωή και να βοηθήσει ένα άτομο να προσαρμοστεί στη ζωή του (80). Τα αποτελέσματα μιας ποιοτικής μελέτης έδειξαν ότι ένας μικρός αριθμός υπογόνιμων Ιρανών γυναικών ανέφερε ότι η πρόκληση της υπογονιμότητας αύξησε την ικανότητά τους να έχουν ζεστές και οικείες σχέσεις με τους συζύγους και τις οικογένειές τους. Κάποιοι άλλοι δήλωσαν ότι η υπογονιμότητα τους έκανε να αναγνωρίσουν περισσότερο τον εαυτό τους και να επιλέξουν στόχους στη ζωή σύμφωνα με τις ικανότητές τους. Η διαδικασία επίτευξης αυτών των στόχων τους έχει εισάγει σε νέες εμπειρίες και έχει οδηγήσει στην προσωπική τους ανάπτυξη, ιδιαίτερα στην πνευματική διάσταση (74).

Εκτός από τις ψυχολογικές παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν από την ίδια τη στειρότητα, μια σειρά από παρενέργειες μπορεί να προκληθούν από ορμόνες και φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Για παράδειγμα, το συνθετικό οιστρογόνο clomiphene citrate, το οποίο συνταγογραφείται συχνά καθώς βελτιώνει την ωορρηξία, μπορεί να προκαλέσει άγχος, διαταραχές ύπνου και ευερεθιστότητα στις γυναίκες. Η λетроζόλη, η οποία είναι ένας αναστολέας των υποδοχέων οιστρογόνων, μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς πονοκεφάλους, ζάλη, κόπωση, αϋπνία, πόνο στο στήθος ή μη φυσιολογικό κύκλο. Το Lupron, το οποίο χρησιμοποιείται συνήθως στη θεραπεία της υπογονιμότητας, έχει δείχθει ότι προκαλεί εναλλαγές της

διάθεσης, συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, κολλική ξηρότητα, ακμή, πόνο στις αρθρώσεις και μειωμένη σεξουαλική ορμή σε ορισμένες γυναίκες (83).

3.2 Η ψυχολογία του άνδρα

Οι ψυχολογικές πτυχές της υπογονιμότητας στους άνδρες έχουν αποτελέσει αντικείμενο λιγότερης έρευνας από ό,τι στις γυναίκες. Οι περισσότερες από τις υπάρχουσες μελέτες διερευνούν τις αντιδράσεις των γυναικών στην ανδρική υπογονιμότητα, ενώ λίγες μελέτες εξέτασαν ζευγάρια αντιμετωπίζοντας την ανδρική υπογονιμότητα και τις ψυχολογικές εμπειρίες των ανδρών. Ωστόσο, τα δεδομένα δείχνουν ότι οι ανησυχίες των υπογόνιμων ανδρών συγκρίνονται με αυτές των υπογόνιμων.

Οι άνδρες μπορούν να επηρεαστούν από τη στειρότητα με διάφορους τρόπους, όπως υποδεικνύουν οι Fisher και Hammarberg (84):

- λαμβάνοντας μια διάγνωση της δικής τους υπογονιμότητας,
- λαμβάνοντας μια διάγνωση υπογονιμότητας της συντρόφου τους,
- λαμβάνοντας μια διάγνωση ανεξήγητης υπογονιμότητας του ζευγαριού.

Ως εκ τούτου, οι ψυχολογικές επιπτώσεις της υπογονιμότητας διαφοροποιούνται σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια.

Ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να μετριάσει σημαντικά τον αντίκτυπο της υπογονιμότητας είναι η επιθυμία της γονεϊκότητας, που αντιλαμβάνεται διαφορετικά από γυναίκες και άνδρες. Σύμφωνα με το στερεότυπο του φύλου στις παραδοσιακά προσανατολισμένες κοινωνίες, οι γυναίκες υποτίθεται ότι είναι αυτές που επιθυμούν παιδιά και κατά συνέπεια, φαίνεται να βιώνουν περισσότερη αγωνία. Ταυτόχρονα, η υπογονιμότητα στους άνδρες τείνει να έχει διαφορετικά αποτελέσματα, ο οποίος θα είναι μάλλον «Απογοητευμένος αλλά όχι συντετριμμένος από την αδυναμία να κάνει παιδί» (85).

Πέρα από τις προσδοκίες που αφορούν το φύλο, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μετριάζουν την επιθυμία της γονεϊκότητας, όπως η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση, ο πολιτισμός και οι θρησκευτικές πεποιθήσεις, που θα επηρεάσουν επίσης τον ψυχολογικό αντίκτυπο της υπογονιμότητας (86).

Τα αποτελέσματα της έρευνας σε σχέση με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής σε άνδρες και γυναίκες που παραμένουν ακούσια χωρίς παιδιά είναι ανάμεικτα. Μια μελέτη που συνέκρινε γυναίκες και άνδρες 5 χρόνια μετά την επιτυχή και μετά από αποτυχημένη εξωσωματική γονιμοποίηση, με μια ομάδα ελέγχου έδειξε ότι η

ποιότητα ζωής των ανδρών φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο αρνητικά από την ακούσια υπογονιμότητα από ό,τι αναφέρθηκε πριν: οι βαθμολογίες τους στην κατάθλιψη και την ψυχολογική ευεξία ήταν παρόμοιες με τις γυναίκες. στην ανεπιτυχή ομάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης (87). Μια άλλη έρευνα σε εθνικό επίπεδο στη Φινλανδία έδειξε ότι οι άτεκνοι άνδρες που είχαν υποστεί υπογονιμότητα είχαν σημαντικά χειρότερη υποκειμενική ποιότητα ζωής (αλλά όχι στην αντιληπτή υγεία, ψυχολογική δυσφορία ή κατάθλιψη) σε σύγκριση με τους άνδρες χωρίς υπογονιμότητα(88). Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, ωστόσο, μια 10ετής μελέτη παρακολούθησης των ψυχοκοινωνικών παραγόντων που επηρεάζουν τα ζευγάρια μετά τη θεραπεία υπογονιμότητας έδειξε μόνο διαφορές στην αυτοεκτίμηση αλλά όχι σε άλλους τομείς της ποιότητας ζωής μεταξύ πατέρων και άτεκνων ανδρών (89). Συνοπτικά, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι υπάρχουν μόνο μικρές διαφορές στην ποιότητα ζωής μεταξύ ακούσια άτεκνων γυναικών και ανδρών και μητέρων και πατέρων αντίστοιχα μακροπρόθεσμα (90,91).

Ο ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας συνδέεται πιο έντονα με σεξουαλική διαταραχή και ανικανότητα σε σχέση με τις γυναίκες λόγω του στερεότυπου ότι η αρρενωπότητα σχετίζεται με την γονιμότητα (92). Σε μια μελέτη με ερωτηματολόγιο στη Δανία σε 210 άνδρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ICSI, το 37% των συμμετεχόντων δήλωσε ότι η μειωμένη ποιότητα του σπέρματος (και όχι η διαδικασία ICSI) επηρέασε την αντίληψή τους για τον ανδρισμό (93).

Υπάρχει επίσης διακύμανση σε επίπεδο χώρας, στις αντιλήψεις των ανδρών, η οποία μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές στις κουλτούρες διαφορετικών κοινωνιών ή στη διακύμανση της διαθεσιμότητας και της αποδοχής των θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Για παράδειγμα, μια μελέτη στη Νότια Αφρική σε 120 άνδρες που ξεκίνησαν ιατρική αναπαραγωγική θεραπεία έδειξε υψηλότερες βαθμολογίες κατάθλιψης από τις βαθμολογίες σε μια γερμανική μελέτη με το ίδιο ερωτηματολόγιο σε δείγμα ανδρών σε ένα συγκρίσιμο περιβάλλον αναπαραγωγικής ιατρικής (94).

Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, σε μια μελέτη σε 256 Δανούς υπογόνιμους άνδρες, διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες με αποκλειστικά ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας δεν υπέφεραν με τη μορφή μειωμένης ψυχικής υγείας, αυξημένου σωματικού στρες και μειωμένης κοινωνικής υποστήριξης ες με την πάροδο του χρόνου περισσότερο από τους άνδρες με υπογονιμότητα που οφείλεται σε άλλες αιτίες (αποκλειστικά γυναικείος παράγοντας, μεικτός ή ανεξήγητος). Οι περισσότεροι άνδρες σε αυτή τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας, ήταν ανοιχτοί σχετικά με τα προβλήματα γονιμότητάς τους (95).

Κεφάλαιο 4

4.1 Ηθικά διλλήματα στην εφαρμογή τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

4.2

Καθώς εξελίσσεται η επιστήμη στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης, ανακύπτουν συνεχώς περίπλοκα ηθικά ζητήματα. Σκοπός της Βιοηθικής δεν είναι να σταθεί εμπόδιο στις εξελίξεις αυτές, αλλά να αναδείξει τα θεμελιώδη δικαιώματά του ανθρώπου και να οριοθετήσει την εφαρμογή των επιστημονικών επιτευγμάτων που αφορούν στην ευημερία του ανθρώπου, σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους τους για τους ζώντες οργανισμούς και το περιβάλλον.

Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος και διάγνωση

Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος/διάγνωση είναι μια μέθοδος με την οποία είναι δυνατή η διάγνωση μιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας ή γενετικής πάθησης σε ένα κύτταρο ή/και περισσότερα κύτταρα τα οποία απομονώνονται από ένα έμβρυο το οποίο δημιουργήθηκε με διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης, πριν από την εμφύτευσή του στη μήτρα, γεγονός που τη διαχωρίζει από τον απλό προγεννητικό έλεγχο ο οποίος πραγματοποιείται μετά την εμφύτευση.

Μια από τις χρήσεις του είναι η επιλογή του φύλου του εμβρύου. Είναι μια θεμιτή πρακτική για την αποφυγή φυλοσύνδετων νοσημάτων, όμως εγείρεται το ζήτημα της χρήσης της για την κοινωνική και πολιτισμική επιλογή φύλου χωρίς ιατρική ένδειξη. Εφαρμόζεται ακόμα για την επιλογή συμβατού δότη, κυρίως αδελφού/ης, όπου τα βλαστοκύτταρα του ομφάλιου λώρου του νεογνού μεταμοσχεύονται στον πάσχοντα λήπτη. Γεννιούνται με τον τρόπο αυτό παιδιά, τα οποία είναι αβέβαιο αν στο μέλλον θα νιώθουν «σωτήρες» ή ότι γεννηθήκαν όχι από επιθυμία των γονιών αλλά από ανάγκη (96).

Δωρεά γαμετών

Ενώ οι άντρες δεν κινδυνεύουν από την διαδικασία δωρεάς σπέρματος, για τις γυναίκες η δωρεά ωαρίων ενέχει κινδύνους για την υγεία τους. Πέραν των κινδύνων μιας χειρουργικής επέμβασης, υποβάλλονται σε ορμονικές θεραπείες, οι όποιες μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών.

Η δωρεά γαμετών μπορεί ακόμα να συσχετισθεί με εμπορευματοποίηση του γενετικού υλικού ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χαμηλού βιοτικού επίπεδου που προσφέρονται οικονομικά κίνητρα για να προχωρήσουν οι γυναίκες σε πολλαπλούς κύκλους δωρεάς ωαρίων.

Εξίσου σημαντική είναι η συζήτηση σχετικά με την ανωνυμία του δοτή. Εγείρονται ερωτήματα σχετικά με την υποχρέωση της διατήρησης της ανωνυμίας τόσο με στόχο την ευημερία του παιδιού όσο και για να μην ανακύψουν θέματα κληρονομιάς οικονομικής φύσεως. Ωστόσο μελανό σημείο αποτελεί η αποκάλυψη της ταυτότητας του δοτή για ιατρικούς λόγους και ειδικότερα σε περιπτώσεις που αφορούν σε γενετικά νοσήματα που τυχόν να αφορούν στο παιδί (97).

Συντήρηση πλεοναζόντων εμβρύων

Μετά από μια εγκυμοσύνη μέσω της διαδικασίας της τεχνητής γονιμοποίησης, δημιουργούνται ερωτήματα σχετικά με το μέλλον των εμβρύων που δημιουργήθηκαν in vitro αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν ή δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε πιθανή μελλοντική εγκυμοσύνη του ίδιου ζευγαριού. Οι τρεις επιλογές που συζητούνται είναι :

1. Απόψυξη και καταστροφή τους
2. Προσφορά τους στην ερεύνα
3. Δωρεά τους σε αλλά ζευγάρια με σκοπό την εμφύτευση του στην μήτρα της γυναίκας που θα κυοφορήσει.

Το ηθικό δίλλημα στην τρίτη περίπτωση είναι κυρίως ποιος θα θεωρείται γονέας του παιδιού και τι διεκδικήσεις θα μπορούσαν να έχουν οι δωρητές καθώς το έμβρυο περιείχε δικό τους γενετικό υλικό. Σημαντικό είναι να μην χρησιμοποιούνται για γενετική χειραγώγηση καθώς και να μην υπάρχει οικονομικό όφελος για τους δωρητές (98).

Παρένθετη μητέρα

Υπάρχουν δύο είδη παρένθετης μητρότητας. Στην μία περίπτωση τα ωάρια της παρένθετης μητέρας γονιμοποιούνται από τα σπερματοζωάρια του πάτερα συνήθως με τη διαδικασία της τεχνητής γονιμοποίησης, ενώ στη δεύτερη οι γαμέτες προέρχονται από τους δυο γονείς ή τυχαίους δότες χωρίς όμως να υπάρχει σχέση με τα ωάρια της παρένθετης μητέρας. Σημαντικός είναι ο εννοιολογικός διαχωρισμός της λέξης μητέρα, όπου διακρίνεται στη γενετική μητέρα, η όποια δωρίζει το ωάριο, στη φυσική μητέρα, που κυοφορεί και γεννά, και στην κοινωνική μητέρα που ανατρέφει το τέκνο. Από νομικής απόψεως το νεογνό ανήκει μετά τον τοκετό στην κοινωνική μητέρα.

Στα δυο είδη παρένθετης μητρότητας ανακύπτουν ορισμένες φόρες κοινά προβλήματα. Όσον αφορά την ίδια την παρένθετη μητέρα δημιουργούνται προβλήματα όταν η ίδια αναπτύσσει εντόνους συναισθηματικούς δεσμούς με το έμβρυο και αρνείται να το αποχωριστεί, όταν ζητηθεί διακοπή κύησης είτε από τους γονείς για ιατρικούς λόγους είτε από την ίδια την παρένθετη για προσωπικούς λόγους καθώς και στο πόσο μπορούν να επέμβουν οι μέλλοντες γονείς στις συνήθειες της παρένθετης μητέρας (π.χ. κάπνισμα, αλκοόλ).

Όσον αφορά στην άλλη μορφή, αυτή μπορεί να διαταράξει την συζυγική ευημερία λόγω της μη αποδοχής του ενός γονέα από το παιδί, το οποίο έχει βιολογική σχέση με τον άλλο γονέα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε διακοπής της σχέσης των δυο γονέων με ότι αυτό συνεπάγεται για το παιδί.

Τέλος εξίσου σημαντικό είναι να μην γίνεται εμπορευματοποίηση του γυναικείου σώματος για την παράγωγή απογόνων άλλων ζευγαριών. Βάσει νόμου η παρένθετη μητέρα λαμβάνει τα απαραίτητα χρήματα μονό για την διάρκεια κυοφορίας και τα έξοδα του τοκετού (99).

Τεκνοποίηση από μονογονεϊκές οικογένειες και ομοφυλόφιλα ζευγάρια

Το ηθικό ερώτημα, το οποίο δημιουργείται αφορά κυρίως στην κοινωνική αποδοχή των εναλλακτικών αυτών μορφών οικογενείας και στις επιδράσεις που θα επιφέρει στην ψυχολογική ανάπτυξη του παιδιού, λόγω ενδεχόμενου κοινωνικού αποκλεισμού και εκφοβισμού. Δεν έχει αποδειχθεί, ωστόσο, ότι η ανατροφή του παιδιού από άγαμα ή ομοφυλόφιλα άτομα επιδρά αρνητικά στην σωματική, ψυχολογική και κοινωνική εξέλιξη του παιδιού. Ειδική περίπτωση είναι η μεταθανάτια τεκνοποίηση, όπου μετά τον θάνατά του/της συντρόφου (συχνότερα του άντρα) ο/η άλλος/η σύντροφος αποφασίζει να προχωρήσει σε τεκνοποίηση, δημιουργώντας έτσι έναν απόγονο ο οποίος είναι βέβαιο ότι θα στερηθεί τον ένα του γονέα.

Ηλικία γονέων

Εξαρχής ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε το θέμα της ηλικίας των γονέων, και κυρίως της μητέρας. Δημιουργήθηκαν ερωτήματα σχετικά με το αν τα άτομα προχωρημένης ηλικίας βρίσκονται σε θέση να αυτοεξυπηρετούνται παράλληλα με την φροντίδα ενός μικρού παιδιού και κατά πόσο το μικρότερο προσδόκιμο ζωής, συγκριτικά με μια κύηση σε μικρότερη ηλικία, δεν επηρεάζει την μελλοντική ευημερία του παιδιού. Η κύηση σε προχωρημένη ηλικία ελλοχεύει κινδύνους για την υγεία τόσο της ίδιας την μητέρας όσο

και του νεογνού κατά την διάρκεια του τοκετού. Παρόλα αυτά οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας είναι πιθανόν περισσότερο συνειδητοποιημένες με την επιλογή της εγκυμοσύνης, έχουν περισσότερες εμπειρίες και είναι οικονομικά επαρκείς ώστε να διασφαλίσουν μια αξιοπρεπή διαβίωση για το παιδί τους **(100)**.

Βιβλιογραφία

1. Marksman HJ. Women in Ugarit and Israel: Their social and religious position in the context of the ancient Near East. Leiden, Netherland: Koninklijke Brill NV. 2003. The social position of women; pp. 43–454.
2. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. Indian J Med Res. 2018;148 (Suppl):S10-S14. doi:10.4103/ijmr.IJMR_636_18
3. World Health Organization (WHO) 2018 International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva
4. Boivin J, Bunting L, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. 2007 Human reproduction (Oxford, England)
5. Fast Facts About Infertility. Available at: <http://www.resolve.org/about/fast-facts-about-fertility.html>.
6. Ishihara O, Adamson GD, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007. Fertil Steril. 2015;103 (2):402–13 e11. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.11.004
7. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. 2016 Ginekol Pol.
8. Karimzadeh M., Salsabili N., Akbari Asbagh F., et al. Psychological disorders among Iranian infertile couples undergoing assisted reproductive technology (ART). Iran J Public Health. 2017;46 (3):333–341.
9. Miscarriage. Available at: American Pregnancy Association. <http://americanpregnancy.org/pregnancycomplications/miscarriage>
10. Farren J., Jalmbant M., Ameye L., et al. Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study. BMJ Open. 2016;6 (11):e011864.
11. Sharma, R. S., Saxena, R., Singh, R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. The Indian journal of medical research, 2018; 148 (Suppl), S10–S14
12. Kalra B, Baruah MP, Kalra S. The Mahabharata and reproductive endocrinology. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20:404–7.

13. Dake CL. *Infertility: A survival guide for couples and those who love them*. Birmingham, Alabama: New Hope Publishers; 2002. Infertile women of the bible.
14. Abu-Rabia A. Infertility and surrogacy in Islamic society: Socio-cultural, psychological, ethical, and religious dilemmas. *Open Psychol J*. 2013;6:54–60.
15. Tsiompanou E, Marketos SG. Hippocrates: Timeless still. *J R Soc Med*. 2013;106:288–92
16. Puerta Suárez J, du Plessis SS, Cardona Maya WD. Spermatozoa: A Historical perspective. *Int J Fertil Steril*. 2018;12:182–90.
17. Johnston DR. The history of human infertility. *Fertil Steril*. 1963;14:261–72.
18. Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: Hurdles and milestones. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7:137–43
19. Guttmacher AF. The role of artificial insemination in the treatment of human sterility. *Bull N Y Acad Med*. 1943;19:573–91.
20. Gregoire A, Mayer R. The impregnators. *Fertil Steril*. 1965;16:130–4.
21. Walters EM, Benson JD. Et al. *Sperm banking: Theory and practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. The history of sperm cryopreservation; pp. 1–10.
22. Biggers JD. Walter heape, FRS: A pioneer in reproductive biology. Centenary of his embryo transfer experiments. *J Reprod Fertil*. 1991;93:173–86
23. Gaš̆inovich AE, Glushakova TI. Discovery of the nature of the process of fertilization and of the role of nuclear structures in this process (on the centenary of the discovery) *Tsitologija*. 1976;18:655–67.
24. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2:366.
25. Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. *Physiology, Female Reproduction*. [Updated 2021 Oct 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>
26. Hostos Community College Library, Textbooks BIO 140 - Human Biology I – Textbook Chapter 43 - Anatomy and Physiology of the Female Reproductive System <https://guides.hostos.cuny.edu/bio140/13-43>
27. *Physiology of the Female Reproductive System*. (2021). A Textbook of Clinical Embryology, 28–55. doi:10.1017/9781108881760.005
28. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev*. 2007 Feb;28 (1):117-49

29. Tiwana MS, Leslie SW. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2021. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle
30. Mawhinney M, Mariotti A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontol* 2000. 2013 Feb;61 (1):232-51.
31. Nassar GN, Leslie SW. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2021. Physiology, Testosterone.
32. Physiology of the Male Reproductive System. (2021). *A Textbook of Clinical Embryology*, 13–27. doi:10.1017/9781108881760.004
33. Greil A.L., Slauson-Blevins K., McQuillan J. The experience of infertility: A review of recent literature. *Sociol. Health Illn.* 2010;32:140–162.
34. Gibson D.M., Myers J.E. The effects of social coping resources and growth-fostering relationships on infertility stress in women. *J. Ment. Health Couns.* 2002;24:68–80.
35. Dyer S.J., Patel M. The economic impact of infertility on women in developing countries—A systematic review. *Facts Views Vis. ObGyn.* 2012;4:102–109
36. Holley S.R., Pasch L.A. et al. Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners. *Fertil. Steril.* 2015;103:1332–1339. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.018.
37. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1992;820:1-111
38. Ackerman KE, Patel KT. Et al. Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78 (1):1149.
39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19 (1):41-7.
40. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30 (5):465-93.
41. Bulletti C, Coccia ME, et al. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27 (8):441-447
42. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction; pp. 1–86
43. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2015;21:56–83

44. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231–45
45. Björndahl L. The usefulness and significance of assessing rapidly progressive spermatozoa. *Asian J Androl*. 2010;12:33–5.
46. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): A structured literature review. *Hum Reprod Update*. 2001;7:495–500.
47. Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. Fertility and the aging male. *Rev Urol*. 2011;13:e184–90.
48. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, et al. Male Infertility. [Updated 2022 Feb 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
49. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#investigation-of-fertility-problems-and-management-strategies>
50. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Hum Reprod* 2017;2017 (32):1786e801.
51. De Geyter C. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, j.beem. 2019.01.004
52. De Geyter C, Calhaz-Jorge C. et al. European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European society of human reproduction and embryology (ESHRE) . ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European society of human reproduction and embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33:1586e601
53. Zhao Y, Brezina P. et al. In vitro fertilization: four decades of reflections and promises. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1810 (9):843-52
54. Sunderam S, Kissin DM. et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2018 Feb 16;67 (3):1-28
55. Pelinck MJ, Vogel NE, et al. Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study. *Hum Reprod*. 2007;22 (9):2463-70.
56. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. 2015 (10):137.

57. Glujovsky D, Farquhar C. et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (6):CD002118
58. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017 ;107 (4):901-903
59. Binder H, Dittrich R. et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1-- Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52 (1):11-26
60. Kulkarni AD, Jamieson DJ. Et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med.* 2013;369 (23):2218-25.
61. Zhu L, Zhang Y. et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:35141.
62. Marino JL, Moore VM. et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One.* 2014;9 (1):e80398.
63. Pandey S, Shetty A. et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18 (5):485-503.
64. WillemOmbele Evidence-based recommendations for IUI in daily practice, *Middle East Fertility Society Journal*, 2013; 18:2:74-77
65. Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:584837.
66. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/intrauterine-insemination/about/pac-20384722>
67. Wang X, Zhang Y et al. Factors Affecting Artificial Insemination Pregnancy Outcome. *Int J Gen Med.* 2021;14:3961-3969
68. Esteves, S.C., Roque, M., et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nature Reviews Urology.* 2018
69. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22463-intracytoplasmic-sperm-injection>
70. Begum MR. Assisted Reproductive Technology: Techniques and Limitations *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2008; 26: 135-141

71. Gilson, Hilary, "Gamete Intra-Fallopian Transfer (GIFT)". Embryo Project Encyclopedia (2008-09-26). ISSN: 1940-5030
<http://embryo.asu.edu/handle/10776/1937>.
72. <https://www.layyous.com/en/assisted-reproduction/assisted-reproductive-technology-art-in-vitro-fertilization-i.v.f-intracytoplasmic-sperm-injection-icsi-and-intrauterine-insemination-iui>.
73. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology, Guidance regarding gamete and embryo donation, 2021; 115:6
74. Hasanpoor-Azghady SB, Simbar M. et al. The social construction of infertility among Iranian infertile women: a qualitative study. *J Reprod Infertil*. 2019;20 (3):178.
75. Hatamloye SM, Hashemi NT. The comparison of psychological well-being and marital satisfaction in the fertile and infertile women. *Q J Health Psychol*. 2012;1 (1):20–31.
76. Hadizadeh-Talasaz F, Simbar M, Latifnejad RR. Exploring infertile couples' decisions to disclose donor conception to the future child. *Int J Fertil Steril*. 2020;14 (3):240–6.
77. Johansson M, Berg M. Women's experiences of childlessness 2 years after the end of in vitro fertilization treatment. *Scand J Caring Sci*. 2005;19:58–63.
78. Van Balen F, Bos HM. The social and cultural consequences of being childless in poor-resource areas. *Facts Views Vis Obgyn*. 2009;1 (2):106–21.
79. Obi SN, Onah HE, Okafor II. Depression among Nigerian women following pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105 (1):602.
80. Hatamloye SM, Hashemi NT. The comparison of psychological well-being and marital satisfaction in the fertile and infertile women. *Q J Health Psychol*. 2012;1 (1):20–31.
81. Sadiq R, Arshad A. Infertility: a risk factor for psychological well-being in women. *Rawal Med J*. 2018;43 (4):725–8.
82. Namdar A, Naghizadeh MM, Zamani M, Yaghmaei F, Sameni MH. Quality of life and general health of infertile women. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15 (1):139.
83. Simionescu, G., Doroftei, B. et al. The complex relationship between infertility and psychological distress (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021;21, 306

84. Fisher, J.R.W., Hammarberg, K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian Journal of Andrology*, 2012;14 (1), 121–129.
85. Joja, O. D., Dinu, D., & Paun, D. Psychological Aspects of Male Infertility. An Overview. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 2015;187, 359–363.
86. Hadley, R., Hanley, T. Involuntarily childless men and the desire for fatherhood. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 2011;29 (1), 56–68.
87. Johansson M., Adolfsson A. et al. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4–5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89: 683-691
88. Klemetti R., Raitanen J. et al. Infertility, mental disorders and well-being – a nationwide survey. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89: 677-682
89. Wischmann T., Korge K. A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 3226-3232
90. Kraaij V., Garnefski N. et al. Cognitive coping and depressive symptoms in definitive infertility: a prospective study. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2008; 29: 9-16
91. Peterson B.D., Pirritano M. et al. The longitudinal impact of partner coping in couples following 5 years of unsuccessful fertility treatments. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1656-1664
92. Gannon K., Glover L. et al. Masculinity, infertility, stigma and media reports. *Soc. Sci. Med.* 2004; 59: 1169-1175
93. Mikkelsen A.T., Madsen S.A. et al. Psychological aspects of male fertility treatment. *J. Adv. Nurs.* 2012;
94. Dyer S., Lombard C. et al. Psychological distress among men suffering from couple infertility in South Africa: a quantitative assessment. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 2821-2826
95. Peronace L.A., Boivin J., Schmidt L. Patterns of suffering and social interactions in infertile men: 12 months after unsuccessful treatment. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2007; 28: 105-114
96. Ehrich K, Williams C, et al. Choosing embryos: ethical complexity and relational autonomy in staff accounts of PGD. *Sociology of Health and Illness.* 2007;29 (7):1091–1106.
97. Levens ED, DeCherney AH. Human oocyte research: the ethics of donation and donor protection. *Journal of the American Medical Association.* 2008;300 (18):2174–2176.

98. Paul MS, Berger R, et al. Relinquishing frozen embryos for conception by infertile couples. *Families, Systems and Health*. 2010;28 (3):258–273.
99. James S, Chilvers R, Havemann D, Phelps JY. Avoiding legal pitfalls in surrogacy arrangements. *Reproductive BioMedicine*. 2010;21 (7):862–867.
100. Φράγκου Δ., Γαλάνης Π. Ηθικά ζητήματα στην ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, *Αρχαία Ελληνική Ιατρική*, 2016, 33 (5):680-688

Παράρτημα 1

Το νομικό πλαίσιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα

Σύμφωνα με την Απόφαση Αριθμ. 73/24-1-2017, ΦΕΚ 293/Β/7-2-2017 ο Κώδικας Δεοντολογίας αποτελεί μια καταγραφή κανόνων αυτοελέγχου στα πλαίσια της ιατρικής υποβοήθησης στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Σκοπό έχει να εξασφαλίσει ότι οι παρέχοντες την υπηρεσία αυτή θα ανταποκρίνονται, κατά τρόπο επιστημονικό και θεμιτό στα καθοριζόμενα από το νόμο και την επιστημονική, ιατρική ευθύνη πλαίσια συμπεριφοράς τόσο έναντι εκείνων που ζητούν την ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή όσο και έναντι εκείνων που παρέχουν όμοιες υπηρεσίες. Ο παρών Κώδικας ισχύει παράλληλα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας. Καταρτίζεται από την Ανεξάρτητη Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Ε.Α.Ι.Υ.Α) σύμφωνα με την εξουσιοδοτική διάταξη του άρθρου 20, παράγραφος 1, περ.γ" του ν. 3305/2005 «Εφαρμογή της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής» (ΦΕΚ Α' 17/2005) όπως ισχύει.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Άρθρο 1

Ορισμός

Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (Ι.Υ.Α.) είναι κάθε περίπτωση κυοφορίας και τεκνοποίησης που επιτυγχάνεται με μεθόδους άλλες πλην της φυσιολογικής ένωσης άνδρα και γυναίκας και οι οποίες εφαρμόζονται σε ειδικά οργανωμένες μονάδες ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Μ.Ι.Υ.Α.).

Άρθρο 2

Μέθοδοι - Μορφές τεχνητής γονιμοποίησης

1. Μέθοδοι της Ι.Υ.Α. είναι ιδίως α) η τεχνητή σπερματέγχυση και β) η εξωσωματική γονιμοποίηση και μεταφορά γονιμοποιημένων ωαρίων, όπως το περιεχόμενο τους προσδιορίζεται στο άρθρο 3 παρ. 7 έως 8 ν. 3305/2005.
2. Τεχνικές συναφείς προς τις μεθόδους Ι.Υ.Α. είναι ιδίως οι αναφερόμενες στο άρθρο 2 παρ. 2 ν. 3305/2005, όπως το περιεχόμενο τους προσδιορίζεται στο άρθρο 3 παρ. 10 έως 15 του ίδιου νόμου.

Άρθρο 3

Σεβασμός δικαιωμάτων

1. Οι μέθοδοι της Ι.Υ.Α. πρέπει να εφαρμόζονται με τρόπο που εξασφαλίζει το σεβασμό της ελευθερίας του ατόμου και του δικαιώματος της προσωπικότητας καθώς και την ικανοποίηση της επιθυμίας για απόκτηση απογόνων με βάση τα δεδομένα της ιατρικής, της βιολογίας και τις αρχές της βιοηθικής.
2. Κατά την εφαρμογή των μεθόδων της Ι.Υ.Α. πρέπει να λαμβάνεται κυρίως υπόψη το συμφέρον του παιδιού που θα γεννηθεί. Το δικαίωμα για την απόκτηση τέκνου και η απαγόρευση διακρίσεων αποτελούν θεμελιώδεις επιταγές του δικαίου.
3. Η ιατρική υποβοήθηση στην ανθρώπινη αναπαραγωγή επιτρέπεται μόνο για την αντιμετώπιση της αδυναμίας απόκτησης τέκνων με φυσικό τρόπο ή την αποφυγή μετάδοσης στο τέκνο σοβαρής ασθένειας ή για την διατήρηση γονιμότητας σε περιπτώσεις ασθένειας.

Άρθρο 4

Όρια υποβοήθησης

1. Οι μέθοδοι Ι.Υ.Α. εφαρμόζονται σε ενήλικα πρόσωπα μέχρι την ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου. Σε περίπτωση που το υποβοηθούμενο πρόσωπο είναι γυναίκα, ως ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής νοείται το πενήτηκοστό έτος.
2. Η εφαρμογή μεθόδων Ι.Υ.Α. σε ανήλικα πρόσωπα επιτρέπεται κατ' εξαίρεση λόγω σοβαρού νοσήματος που επισύρει κίνδυνο στειρότητας, για να εξασφαλιστεί η δυνατότητα τεκνοποίησης. Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζονται οι όροι του άρθρου 7 ν. 3305/2005.
3. Η ανθρώπινη αναπαραγωγή με τη μέθοδο της κλωνοποίησης απαγορεύεται απολύτως.
4. Επιλογή του φύλου του τέκνου δεν είναι επιτρεπτή. Κατ' εξαίρεση επιτρέπεται εάν πρόκειται να αποφευχθεί σοβαρή κληρονομική νόσος που συνδέεται με το φύλο.
5. Πριν από την υποβολή σε μεθόδους Ι.Υ.Α. διενεργείται σύμφωνα με το άρθρο 4 παρ. 2 ν. 3305/2005 υποχρεωτικός έλεγχος ιδίως για τους ιούς της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV 1, HIV 2), την ηπατίτιδα Β και C και την σύφιλη.
6. Αν τα πρόσωπα, που προτίθενται να μετάσχουν στην εφαρμογή των μεθόδων Ι.Υ.Α., είναι οροθετικοί για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, για την υποβολή σε μέθοδο Ι.Υ.Α. απαιτείται προηγούμενη ειδική προς τούτο άδεια από την Ε.Α.Ι.Υ.Α. Η ιατρική υποβοήθηση αναπαραγωγής σε άτομα οροθετικά διέπεται από τις διατάξεις της υπ' αρ. οικ. 2/2007 (ΦΕΚ Β' 170/2008) κανονιστικής απόφασης της Ε.Α.Ι.Υ.Α.

Άρθρο 5

Ενημέρωση

1. Τα πρόσωπα που επιθυμούν να προσφύγουν ή να συμμετάσχουν σε μέθοδο Ι.Υ.Α. πριν από τη γραπτή συναίνεση τους που προβλέπεται στο άρθρο 6 του παρόντα Κώδικα, πρέπει να έχουν ενημερωθεί από το επιστημονικό προσωπικό των Μ.Ι.Υ.Α. κατά τρόπο λεπτομερή και απόλυτα κατανοητό ως προς τη διαδικασία, τις εναλλακτικές λύσεις, τα αναμενόμενα αποτελέσματα και τους ενδεχόμενους κινδύνους από την εφαρμογή των μεθόδων Ι.Υ.Α.. Πρότυπα σχετικών εντύπων ενημέρωσης δημιουργούνται από την Ε.Α.Ι.Υ.Α. Η Ε.Α.Ι.Υ.Α. επίσης καθορίζει τα ελάχιστα απαιτούμενα στοιχεία που πρέπει να εμπεριέχονται στα έντυπα της συναίνεσης.
2. Στο πλαίσιο ενημέρωσης - συναίνεσης, το αρμόδιο επιστημονικό προσωπικό υποχρεούται να οργανώνει μια ειλικρινή και διεξοδική συζήτηση με τα πρόσωπα της παραγράφου 1, και να συνδράμει στη λήψη μιας σοβαρής και απόλυτα συνειδητής απόφασης. Ως προς τις νομικές συνέπειες για θέματα για τα οποία το ιατρικό επιστημονικό προσωπικό αδυνατεί να παράσχει ασφαλή πληροφόρηση ή να απαντήσει σε σχετικά ερωτήματα των ενδιαφερομένων, η Μ.Ι.Υ.Α. υποχρεούται να ζητήσει τη συνδρομή νομικού.
3. Η ενημέρωση επεκτείνεται και προς τις κοινωνικές, ηθικές, νομικές, ψυχοκοινωνικές και οικονομικές συνέπειες της διαδικασίας και της εφαρμογής των μεθόδων Ι.Υ.Α. από το προσωπικό ή στελέχη των Μ.Ι.Υ.Α. που έχουν την απαραίτητη προς τούτο γνώση. Στην ιατρική ενημέρωση περιλαμβάνονται συγκεκριμένες και ακριβείς πληροφορίες για τα ποσοστά επιτυχίας, τα οποία έχει η Μ.Ι.Υ.Α σύμφωνα με το άρθρο 20 παρ.2 εδ. β' του ν. 3305/2005 σε παρεμφερή με το ζευγάρι ομάδα ζευγαριών εφαρμόζοντας την ίδια μέθοδο, την πιθανότητα εγκυμοσύνης χωρίς ιατρική παρέμβαση, τις επιπτώσεις της υπερδιέγερσης, τις παρενέργειες των φαρμάκων, τις εγχειρητικές επιπλοκές, τον προσδιορισμό του ανώτατου αριθμού μεταφερόμενων γονιμοποιημένων ωαρίων, την κρυοσυντήρηση για την περίπτωση που τα γονιμοποιημένα ωάρια δεν θα μπορέσουν να μεταφερθούν για απρόβλεπτους λόγους, το ποσοστό αποβολών ανεξαρτήτως της ηλικίας της γυναίκας, το ποσοστό πολύδυμης κύησης και τους συνδεόμενους με αυτή μητρικούς και παιδικούς κινδύνους. Ως προς τις νομικές συνέπειες, η γυναίκα και ο σύντροφος της πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα μονομερούς ανάκλησης της συναίνεσης και τις πιθανές συνέπειες αυτής, καθώς και για την τύχη των γαμετών και των γονιμοποιημένων ωαρίων σε περίπτωση θανάτου ή χωρισμού του ζεύγους. Ως προς τις οικονομικές συνέπειες, οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να ενημερώνονται για το συνολικό κόστος εφαρμογής της μεθόδου καθώς και για τη δυνατότητα ασφαλιστικής τους κάλυψης.

4. Πριν παρασχεθεί η ιατρική υποβοήθηση, η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να παράσχει στη γυναίκα και τον σύντροφο της πληροφορίες αναφορικά με: α) την αναμενόμενη χρονική διάρκεια της όλης διαδικασίας, β) τις θεραπείες γονιμότητας, γ) τη φύση και τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου σύλληψης τέκνων με αναπτυξιακές και γενετικές ανωμαλίες, δ) τις πιθανές παρενέργειες και τους κινδύνους για τη γυναίκα που θα υποβληθεί σε ΙΥΑ και τα τέκνα που τυχόν θα συλληφθούν, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, ε) τη διαθεσιμότητα των εγκαταστάσεων για την κρυσυντήρηση των γαμετών και των γονιμοποιημένων ωαρίων, καθώς και τις ιατρικές συνέπειες για την αποθήκευση των γαμετών και των γονιμοποιημένων ωαρίων και, στη συνέχεια, για τη χρήση αυτών, στ) τη σημασία της ενημέρωσης της Μ.Ι.Υ.Α. για την τελική έκβαση της θεραπείας, ζ) τη δυνατότητα υποβολής παραπόνων αναφορικά με την Μ.Ι.Υ.Α.

5. Παράλληλα με αυτούς τους κινδύνους, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και παράγοντες όπως η αυξημένη ηλικία του συντρόφου ή η συγγένεια της γυναίκας με τον άντρα. Εάν υφίσταται ένδειξη για χρωμοσωματικές διαταραχές ή ασθένειες, οι οποίες είναι γενετικά πιθανές, πρέπει να δοθεί η πληροφορία και η ενημέρωση για την προσφορά γενετικής συμβουλευτικής και να καταγραφεί η ενημέρωση αυτή.

6. Οι υπήκοοι ή μόνιμοι κάτοικοι κρατών μελών της Ε.Ε. ή τρίτων χωρών ή άτομα με γαμέτες που προέρχονται από υπηκόους ή κατοίκους άλλων χωρών, θα πρέπει να ενημερώνονται από τις Μ.Ι.Υ.Α. για το διαφορετικό νομοθετικό πλαίσιο.

7. Για τη μικρογονιμοποίηση λόγω προβλημάτων στο σπέρμα το ζευγάρι θα πρέπει να ενημερωθεί ότι τα έμβρυα μπορεί να κληρονομήσουν γενετικές, επιγενετικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων για ινοκυστική νόσο, φυλοσύνδετα νοσήματα ή κληρονομούμενες διαταραχές που σχετίζονται με υπογονιμότητα. Τα πρωτόκολλα πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας πρέπει να εξηγηθούν και οι λόγοι εφαρμογής της μικρογονιμοποίησης πρέπει επίσης να αναλυθούν και να καταγραφούν στον ιατρικό φάκελο της κάθε ενδιαφερόμενης.

8. Εάν η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή τη μεταφορά περισσότερου ενός γονιμοποιημένων ωαρίων σε κάθε κύκλο, η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να ενημερώνει τους ενδιαφερόμενους για τους κινδύνους μιας πολύδυμης κύησης τόσο για τη γυναίκα όσο και για το έμβρυο αλλά και για το νεογνό, συμπεριλαμβανομένων: α) του αυξημένου κινδύνου αποβολών και επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης, β) του υψηλότερου ποσοστού πρόωρων τοκετών και επιπλοκών λόγω χαμηλού βάρους γέννησης των νεογνών καθώς και του υψηλότερου ποσοστού

θνησιγενών νεογνών και περιγεννητικής θνησιμότητας, γ) του υψηλότερου ποσοστού αναπηρίας και άλλων προβλημάτων υγείας καθώς και της πιθανότητας μακρότερης νοσηλείας στο νοσοκομείο και δ) της πρακτικής, οικονομικής και συναισθηματικής επίδρασης στην οικογένεια και στο παιδί. Θα πρέπει η Μ.Ι.Υ.Α. να δίνει τη δυνατότητα στη γυναίκα να συζητά για τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων που θα μεταφερθούν πριν την ωοληψία και ακριβώς πριν την εμβρυομεταφορά.

9. Ειδικά για την περίπτωση πολύδυμων κύσεων, εάν η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή τη μεταφορά πολλαπλών γονιμοποιημένων ωαρίων σε κάθε κύκλο, η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να ενημερώνει τους ενδιαφερόμενους για τους κινδύνους μιας πολύδυμης κύησης τόσο για τη γυναίκα όσο και για το έμβρυο αλλά και για το νεογνό, συμπεριλαμβανομένων: α) του αυξημένου κινδύνου αποβολών και επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης, β) του υψηλότερου ποσοστού πρόωρων τοκετών και επιπλοκών λόγω χαμηλού βάρους γέννησης των νεογνών καθώς και του υψηλότερου ποσοστού θνησιγενών νεογνών και περιγεννητικής θνησιμότητας, γ) του υψηλότερου ποσοστού αναπηρίας και άλλων προβλημάτων υγείας καθώς και της πιθανότητας μακρότερης νοσηλείας, και δ) της πρακτικής, οικονομικής και συναισθηματικής επίδρασης στην οικογένεια και στο παιδί.

Άρθρο 6

Συναίνεση

1. Κάθε ιατρική πράξη που αποβλέπει στην υποβοήθηση της ανθρώπινης αναπαραγωγής διενεργείται με την γραπτή συναίνεση των προσώπων που επιθυμούν να αποκτήσουν τέκνο. Αν η υποβοήθηση αφορά άγαμη γυναίκα, η συναίνεση αυτής και εάν συντρέχει η περίπτωση ελεύθερης ένωσης, του άνδρα με τον οποίο συζεί, καθώς και η μεταθανάτια συναίνεση παρέχεται με συμβολαιογραφικό έγγραφο.

2. Οι Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι κάθε πρόσωπο που δίνει τη συναίνεση του δηλώνει ότι: α) του δόθηκαν αρκετές πληροφορίες για να κατανοήσει τη φύση, το σκοπό και τις επιπτώσεις της θεραπείας που θα λάβει το ίδιο ή ο σύντροφος του κατόπιν της συναίνεσης, β) του δόθηκε η κατάλληλη ευκαιρία για να λάβει την κατάλληλη παροχή συμβουλών σχετικά με τις επιπτώσεις της θεραπείας που θα λάβει το ίδιο ή ο σύντροφος του κατόπιν της συναίνεσης και γ) του δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία για την τροποποίηση ή την απόσυρση της συναίνεσης.

3. Εάν μια γυναίκα πρόκειται να υποβληθεί σε μεταφορά γονιμοποιημένων ωαρίων θα πρέπει να παράσχει τη συναίνεση της για τον προτεινόμενο αριθμό εμβρύων που θα

μεταφερθούν, και τους λόγους γι' αυτό, έχοντας λάβει γνώση των κινδύνων πολύδυμων κυήσεων.

4. Το έντυπο γραπτής συναίνεσης καθορίζεται από την Ε.Α.Ι.Υ.Α. υπογράφεται και κατατίθεται στη Μ.Ι.Υ.Α., και φυλάσσεται στον ιατρικό φάκελο των προσώπων που αναφέρονται στην παρ. 1. Οι Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι η συναίνεση θα πρέπει να έχει δοθεί πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε τεχνικής ή μεθόδου Ι.Υ.Α. του άρθρου 2 του ν. 3305/2005.

5. Οι Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να καθιερώσουν τεκμηριωμένες διαδικασίες για την απόκτηση έγγραφης συναίνεσης, η οποία θα λαμβάνεται από εξουσιοδοτημένο και έχων υποχρέωση εχεμύθειας πρόσωπο. Οι Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να διατηρούν τα υπογεγραμμένα έντυπα συναίνεσης και να διασφαλίζουν ότι αντίγραφα τους είναι διαθέσιμα σε εκείνους που έχουν δώσει τη συναίνεσή τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Άρθρο 7

Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση - Γενικές Αρχές

1. Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (ΠΓΔ) διενεργείται για να διαγνωστεί αν τα γονιμοποιημένα ωάρια είναι φορείς γενετικών ανωμαλιών, ώστε να αποτραπεί η μεταφορά τους στη μήτρα. Διενεργείται με συναίνεση των ενδιαφερομένων προσώπων και με άδεια της Αρχής. Η άδεια χορηγείται αφού διαπιστωθεί ότι η Μ.Ι.Υ.Α. διαθέτει την αναγκαία τεχνογνωσία και τον απαιτούμενο εξοπλισμό ή συνεργάζεται με αντίστοιχη μονάδα ή εργαστήριο, το οποίο πληροί τις προϋποθέσεις αυτές.

2. Πριν από την εφαρμογή της μεθόδου είναι υποχρεωτική η παροχή γενετικής συμβουλευτικής στα ενδιαφερόμενα πρόσωπα.

Άρθρο 8

Μονάδες - Εργαστήρια Γενετικής Διάγνωσης

1. Η Μ.Ι.Υ.Α. που πρόκειται να συμμετάσχει στη διαδικασία Προεμφυτευτικής Γενετικής Διάγνωσης θα πρέπει να λαμβάνει ειδική αδειοδότηση με βάση τα κριτήρια που θέτει η Ε.Α.Ι.Υ.Α. Ο έλεγχος θα πρέπει να αφορά την ικανότητα βιοψίας των ωαρίων ή και των γονιμοποιημένων ωαρίων.

2. Το Εργαστήριο Γενετικής που πραγματοποιεί τον γενετικό έλεγχο μπορεί να αποτελεί τμήμα της Μ.Ι.Υ.Α. ή ανεξάρτητο εργαστήριο εκτός της Μ.Ι.Υ.Α. Σε κάθε περίπτωση

απαιτείται να υποβάλλει αίτηση στην Ε.Α.Ι.Υ.Α. για ειδική αδειοδότηση με τα κριτήρια τα οποία θεσπίζει η Αρχή και ισχύουν διεθνώς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΔΩΡΕΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΘΕΤΗ ΜΗΤΡΟΤΗΤΑ

Άρθρο 9

Απαγόρευση ανταλλάγματος

1. Προϋποθέσεις για την παρένθετη μητρότητα ορίζονται: 1) Ηλικία άνω των είκοσι πέντε (25) ετών και μέχρι σαράντα πέντε (45) ετών, 2) να έχει αποκτήσει τουλάχιστον ένα τέκνο και 3) να μην έχει υποβληθεί σε περισσότερες από δύο καισαρικές τομές.
2. Απαγορεύεται η διάθεση γαμετών και γονιμοποιημένων ωαρίων με οποιοδήποτε αντάλλαγμα προς τον δότη. Δεν συνιστά αντάλλαγμα η καταβολή δαπανών που είναι απολύτως απαραίτητες για τη λήψη και την κρυσυντήρηση των γαμετών. Οι δωρεές ιστών και κυττάρων είναι εθελοντικές και μη αμειβόμενες εκτός από τις δαπάνες και την αποζημίωση που προβλέπονται στο άρθρο 12 παρ.1 του π.δ. 26/2008, στο ν. 4272/2014 και στην υπ" αρ. 54/2014 Κανονιστική απόφαση της Ε.Α.Ι.Υ.Α. (ΦΕΚ Β' 2683/2014).

Άρθρο 10

Αξιολόγηση και καταγραφή δοτών

1. Τα κριτήρια επιλογής των δοτών γενετικού υλικού και οι εξετάσεις στις οποίες πρέπει να υποβληθούν οι δότες, η ενημέρωση και συναίνεση των δοτών και η προστασία των δεδομένων τους ρυθμίζονται στο νόμο.
2. Η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να εξετάσει το προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών διαταραχών. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να τηρείται από τις Τράπεζες Κρυσυντήρησης και τις Μ.Ι.Υ.Α. μητρώο δοτών, όπου θα καταγράφονται γενετικά χαρακτηριστικά τους όπως ύψος, χρώμα δέρματος, ματιών, μορφωτικό επίπεδο, ιατρικό ιστορικό ιδίου και των γονέων του, εθνικότητα, οικογενειακή κατάσταση και επάγγελμα.
3. Τα στοιχεία ταυτότητας κάθε τρίτου δότη γεννητικού υλικού και γονιμοποιημένων ωαρίων πριν από την πρώτη χρήση-δωρεά πρέπει να έχουν καταχωρηθεί με κωδικοποιημένη μορφή στο αρχείο δοτών της ΕΑΙΥΑ, κατά το άρθρο 20 παρ. 2 εδ. δ' του ν. 3305/2005.
4. Κατά την επιλογή των δοτών ή δοτριών οι ιατροί ή οι νόμιμοι εκπρόσωποι των Μ.Ι.Υ.Α. είναι υποχρεωμένοι να απευθύνονται στο εθνικό αρχείο δοτών και ληπτών του άρθρου 20 παρ. 2 εδ. γ' του ν. 3305/2005, προκειμένου να ελεγχθεί ενδεχόμενη υπέρβαση

του αριθμού των γαμετών που προσφέρονται προς διάθεση, όπως αυτός καθορίζεται με τις σχετικές αποφάσεις της Ε.Α.Ι.Υ.Α.

Άρθρο 11

Διακίνηση γεννητικού υλικού

1. Η διακίνηση ανθρώπινου γεννητικού υλικού και γονιμοποιημένων ωαρίων μέσω Μ.Ι.Υ.Α. και Τ.Κ., οι οποίες έχουν λάβει ειδική άδεια προς τούτο από την Αρχή, καθώς επίσης η ιχνηλασιμότητα του γενετικού υλικού που διακινείται ρυθμίζονται από τα άρθρα 14 και 15 του ν. 3305/2005.

2. Στις συμφωνίες διανομής γαμετών θα πρέπει να ορίζονται: α) τα κριτήρια επιλογής των δωρητών,

β) η ενημέρωση και η συναίνεση δοτών και ληπτών, γ) η συμβουλευτική, δ) η εμπιστευτικότητα, ε) οι συμφωνίες παροχής σε είδος, στ) η συμφωνία μεταξύ αδειοδοτημένης Μ.Ι.Υ.Α. και δωρητή γαμετών, ζ) η συμφωνία μεταξύ αδειοδοτημένης Μ.Ι.Υ.Α. και αποδέκτη και η) οι παροχές σε είδος για έρευνα.

3. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να δώσει στον δωρητή γαμετών και στον αποδέκτη γραπτές πληροφορίες α) σχετικά με τα κριτήρια για την επιλογή ανθρώπων που δωρίζουν και λαμβάνουν τους γαμέτες σε αντάλλαγμα με την προβλεπόμενη καταβολή δαπανών και αποζημίωση, β) για τον τρόπο με το οποίο η Μ.Ι.Υ.Α. προτίθεται να διανείμει τους γαμέτες στους παραλήπτες, γ) για τον έλεγχο στον οποίο θα υποβληθεί ο δωρητής των γαμετών, δ) για τους όρους της συμφωνίας, ε) για το νομικό σκέλος σχετικά με τη συναίνεση και ειδικότερα το δικαίωμα του δωρητή γαμετών να μεταβάλει ή να αποσύρει τη συναίνεση του και τις περιπτώσεις ενός τέτοιου εγχειρήματος και στ) για τις διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

4. Η μεταφορά στην Ελλάδα αλλοδαπών γυναικών με σκοπό την προσφορά ωαρίων με οποιοδήποτε αντάλλαγμα συνιστά πράξη μεσολάβησης, υπό την έννοια των άρθρων 26 παρ.2 και 27 παρ.2 ν. 3305/2005 και επισύρει τις προβλεπόμενες ποινικές και διοικητικές κυρώσεις σε βάρος όποιου εμπλέκεται με οποιοδήποτε τρόπο στη μεταφορά αυτή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΠΟΛΥΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ

Άρθρο 12

Ελαχιστοποίηση των πολλαπλών κύσεων

1. Οι Μ.Ι.Υ.Α. πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη στρατηγική για την ελαχιστοποίηση των πολλαπλών κύσεων. Σκοπός τους θα πρέπει να είναι η μείωση του ετήσιου ποσοστού

πολλαπλών γεννήσεων που προκύπτουν από τις θεραπείες του κάθε κέντρου. Η στρατηγική κάθε Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να καθορίζει: α) τον τρόπο με τον οποίο αυτή στοχεύει στην ελάττωση του ετήσιου ποσοστού πολλαπλών κυήσεων, ως αποτέλεσμα της θεραπείας που παρέχει και να εξασφαλίζει ότι το ποσοστό αυτό δεν ξεπερνά το μέγιστο ποσοστό όπως αυτό ορίζεται από τις οδηγίες της Αρχής και β) τις συνθήκες τις οποίες ο υπεύθυνος, θα θεωρήσει κατάλληλες να συστήσει εμβρυομεταφορά ενός εμβρύου (SET) σε μια γυναίκα παρέχοντας συγχρόνως την κατάλληλη επαγγελματική καθοδήγηση.

2. Η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να πραγματοποιεί τακτικούς ελέγχους για την αξιολόγηση της προόδου στη μείωση του ποσοστού των πολλαπλών κυήσεων. Εάν σε μια γυναίκα, που πληροί τα κριτήρια της συγκεκριμένης Μ.Ι.Υ.Α. για εμβρυομεταφορά ενός εμβρύου, γίνει μεταφορά περισσοτέρων του ενός εμβρύων, αυτό θα πρέπει να καταγραφεί στον ιατρικό της φάκελο, εξηγώντας τον λόγο για τον οποίο δεν υπεβλήθη σε εμβρυομεταφορά ενός εμβρύου και αποδεικνύοντας ότι οι κίνδυνοι μιας πολύδυμης κύησης έχουν πλήρως συζητηθεί μαζί της πριν από τη διαδικασία.

3. Η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να έχει καταγεγραμμένα όλα τα περιστατικά στα οποία ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για εμβρυομεταφορά ενός εμβρύου, υποβλήθηκαν σε μεταφορά περισσοτέρων του ενός.

4. Ο επιστημονικός υπεύθυνος της Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να διασφαλίζει ότι το ετήσιο ποσοστό πολλαπλών κυήσεων δεν ξεπερνά το καθορισμένο.

5. Κατά την εφαρμογή της στρατηγικής, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι πολλαπλές κυήσεις, ο υπεύθυνος θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν το υψηλότερο ποσοστό που προκύπτει από τη μεταφορά βλαστοκύστεων σύμφωνα με την υπ" αρ. 47/2014 Κανονιστική απόφαση της Ε.Α.Ι.Υ.Α. (ΦΕΚ Β' 2589/2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Άρθρο 13

Έρευνα και Εκπαίδευση

1. Η έρευνα σε γενετικό υλικό επιτρέπεται μόνο στις περιπτώσεις που ορίζει ο νόμος και μετά από άδεια της Εθνικής Αρχής Ιατρικός Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και σύμφωνη γνώμη της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής.

2. Πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για την έρευνα για την οποία έχει δοθεί άδεια δεν πρέπει να ταυτίζεται με πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για την διενέργεια της Ι.Υ.Α. ούτε με τον εκπρόσωπο του φορέα της Μ.Ι.Υ.Α. ή της Τράπεζας Κρυοσυντήρησης. Ομοίως, πρόσωπο

που εμπλέκεται στην παροχή συμβουλών στους ασθενείς κατά τη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με την αδειοδοτούμενη θεραπεία τους, δεν θα πρέπει να ασχολείται με την έρευνα ή την εκπαίδευση για τις οποίες οι ασθενείς εξετάζουν το ενδεχόμενο να προβούν σε δωρεά.

3. Η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η M.I.Y.A. πρέπει

α) να διασφαλίζει την απόκτηση των γονιμοποιημένων ωαρίων που θα χρησιμοποιηθούν για σκοπούς έρευνας ή εκπαίδευσης, και β) να λάβει γραπτή συναίνεση από τους δότες για τους σκοπούς έρευνας και κατάρτισης και να διασφαλίζει ότι τα γονιμοποιημένα ωάρια χρησιμοποιούνται μόνο σύμφωνα με τη συναίνεση αυτή.

4. Η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η M.I.Y.A. πρέπει να γνωστοποιεί στην E.A.I.Y.A. την προέλευση της χρηματοδότησης.

5. Για κάθε ερευνητικό έργο, η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η M.I.Y.A. θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι πριν οι δωρητές δώσουν τη συναίνεση τους για να χρησιμοποιηθούν στην έρευνα οι γαμέτες τους ή γονιμοποιημένα ωάρια ή κύτταρα που χρησιμοποιούνται για να δημιουργήσουν έμβρυα, ενημερώνονται σχετικά με:

α) το ειδικό ερευνητικό πρόγραμμα και τους στόχους του,

β) τα στοιχεία του ερευνητικού έργου, συμπεριλαμβανομένων πιθανών αποτελεσμάτων και πώς κάθε ατομική δωρεά θα έχει επίπτωση στο συνολικό έργο, γ) ότι θα δοθούν στους δότες όλες οι πληροφορίες που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της έρευνας και σχετίζονται με την υγεία και την ευημερία τους, δ) ότι οι δωρητές έχουν την ευκαιρία να υποβάλουν ερωτήσεις και να συζητήσουν το ερευνητικό έργο, ε) ότι η δωρεά γαμετών ή γονιμοποιημένων ωαρίων για την έρευνα κατά τη διάρκεια των υπηρεσιών επεξεργασίας δεν θα επηρεάσει την I.Y.A. με οποιονδήποτε τρόπο, στ) ότι οι συμμετέχοντες δεν έχουν καμία υποχρέωση να δωρίσουν γαμέτες και γονιμοποιημένα ωάρια για την έρευνα και ότι η απόφαση για το αν θα το πράξουν δεν θα έχει επιπτώσεις για οποιαδήποτε θεραπεία/υποβοήθηση που μπορεί να λάβουν,

ζ) ότι η έρευνα είναι σε πειραματικό στάδιο και συνεπώς οι γαμέτες και τα γονιμοποιημένα ωάρια που χρησιμοποιούνται και δημιουργούνται για ερευνητικά έργα δεν θα χρησιμοποιηθούν για την I.Y.A. η) ότι οι δωρητές μπορούν να καθορίζουν τους όρους για τη χρήση των γαμετών ή γονιμοποιημένων ωαρίων, και θ) ότι μετά την ολοκλήρωση της έρευνας, όλες οι δωρεές γαμετών και γονιμοποιημένων ωαρίων θα πρέπει να καταστραφούν.

Άρθρο 14

Έρευνα που δεν οδηγεί σε εγκυμοσύνη

1. Η έρευνα γίνεται σε πλεονάζοντες ανθρώπινους γαμέτες, ζυγωτές και γονιμοποιημένα ωάρια που έχουν διατεθεί για το σκοπό αυτόν, σύμφωνα με τα οριζόμενα στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου. Η εν λόγω έρευνα διενεργείται προκειμένου: α) να διερευνηθούν οι γνώσεις για την ανθρώπινη αναπαραγωγή, β) να βελτιωθούν οι μέθοδοι διάγνωσης και θεραπείας της υπογονιμότητας, καθώς και του ελέγχου της γονιμότητας, γ) να αντιμετωπισθούν τα αίτια των αποβολών και να αναπτυχθούν τρόποι αντιμετώπισης τους, δ) να αναπτυχθούν τεχνικές ελέγχου και θεραπείας των γενετικών νόσων και των συγγενών ανωμαλιών, ε) να μελετηθεί η βιολογία των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων και οι πιθανές θεραπευτικές χρήσεις τους.

2. Η έρευνα σε γαμέτες, ζυγώτες και γονιμοποιημένα ωάρια στο πλαίσιο Ι.Υ.Α. διενεργείται ύστερα από άδεια της Αρχής, ιδίως υπό τις εξής προϋποθέσεις που ορίζονται στο άρθρο 11 παρ.3 ν. 3305/2005.

3. Τα πρόσωπα που προσφεύγουν σε τεχνητή γονιμοποίηση αποφασίζουν με κοινή έγγραφη δήλωση τους προς τον ιατρό ή τον υπεύθυνο της Μ.Ι.Υ.Α., που γίνεται πριν από την έναρξη της σχετικής διαδικασίας, ότι οι κρυοσυντηρημένοι γαμέτες και τα κρυοσυντηρημένα γονιμοποιημένα ωάρια, που δε θα τους χρειασθούν για να τεκνοποιήσουν: α) θα διατεθούν χωρίς αντάλλαγμα, κατά προτεραιότητα, σε άλλα πρόσωπα που επιλέγει ο ιατρός για ερευνητικούς σκοπούς που δεν οδηγούν σε εγκυμοσύνη, β) θα χρησιμοποιηθούν χωρίς αντάλλαγμα για ερευνητικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς, γ) θα καταστραφούν.

Άρθρο 15

Έρευνα που οδηγεί σε εγκυμοσύνη

1. Έρευνα είναι δυνατόν επίσης να διενεργηθεί σε ανθρώπινους γαμέτες, ζυγώτες και γονιμοποιημένα ωάρια που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την επίτευξη εγκυμοσύνης σε πρόσωπα που υποβάλλονται σε Ι.Υ.Α., όταν ο σκοπός της έρευνας είναι η απόκτηση σημαντικών γνώσεων, σχετικών με την επιτυχή εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και τη γέννηση υγιούς παιδιού.

2. Η έρευνα αυτή διενεργείται ύστερα από άδεια της Αρχής, εφόσον πληρούνται οι όροι του άρθρου 16 ν. 2619/1998 και υπό τις εξής ιδίως προϋποθέσεις:

α) έγκριση ερευνητικού πρωτοκόλλου από την Αρχή, β) έγγραφη συναίνεση των συμμετεχόντων προσώπων, ύστερα από ενημέρωση σύμφωνα με το άρθρο 5 του ν. 3305/2005, γ) προηγούμενος αντίστοιχος πειραματισμός σε ζώα ή και σε ανθρώπινους γαμέτες, ζυγώτες και έμβρυα που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη εγκυμοσύνης, εκτός αν αυτό δεν είναι επιστημονικά εφικτό, δ) τα προσδοκώμενα από την

έρευνα οφέλη να είναι εμφανώς περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους για το παιδί που θα γεννηθεί και για τη γυναίκα που θα το κυοφορήσει, ε) η ερευνητική ομάδα να διαθέτει την αναγκαία τεχνογνωσία και τον απαιτούμενο εξοπλισμό.

Άρθρο 16

Κατάσταση προσωπικού, Εκπαίδευση

Η ελάχιστη στελέχωση των Μ.Ι.Υ.Α. και τα ειδικότερα αιτούμενα προσόντα και οι αρμοδιότητες του προσωπικού ορίζονται στα άρθρα 16 και 17 του ν. 3305/2005. Το επιστημονικό προσωπικό των Μ.Ι.Υ.Α. και των Τραπεζών Κρυοσυντήρησης έχει υποχρέωση συνεχιζόμενης δια βίου εκπαίδευσης και ενημέρωσης σχετικά με τις εξελίξεις της επιστήμης και της ειδικότητάς του. Η ως άνω υποχρέωση περιλαμβάνει όχι μόνο τις ιατρικές γνώσεις, αλλά και τις κλινικές δεξιότητες, καθώς και τις ικανότητες συνεργασίας σε ομάδα, οι οποίες είναι απαραίτητες για την παροχή ποιοτικής φροντίδας υγείας.

Άρθρο 17

Τήρηση φακέλου, έλεγχος αρχείων και λοιπές υποχρεώσεις

1. Η τήρηση φακέλου του δότη γενετικού υλικού ρυθμίζεται στο νόμο. Ορίζεται ότι για κάθε δότη πρέπει να υφίσταται φάκελος, ο οποίος να περιλαμβάνει: α) τα στοιχεία ταυτοποίησης του δότη, β) την ηλικία, το φύλο και τον ιατρικό του φάκελο, γ) το έντυπο συναίνεσης, δ) τα κλινικά δεδομένα, τα αποτελέσματα εργαστηριακών δοκιμασιών και τα αποτελέσματα άλλων δοκιμασιών που διενεργήθηκαν.

2. Όλοι οι φάκελοι πρέπει να είναι σαφείς και ευανάγνωστοι, να προστατεύονται από γραπτές ή ηλεκτρονικές τροποποιήσεις και να είναι άμεσα προσβάσιμοι σε αυτή την κατάσταση καθ' όλη την καθορισμένη περίοδο διατήρησης, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία για την προστασία δεδομένων. Η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να διασφαλίζει ότι υπάρχει γραπτό ή ηλεκτρονικό πρωτόκολλο στον ιατρικό φάκελο και υποχρεούται να καθιερώσει τεκμηριωμένες διαδικασίες για τη διαχείριση των δεδομένων και πληροφοριών.

3. Ο φάκελος του δότη που απαιτείται για την πλήρη ιχνηλασιμότητα πρέπει να τηρείται επί τουλάχιστον 20 χρόνια μετά την κλινική χρήση, με την επιφύλαξη του άρθρου 1460 ΑΚ, ή την ημερομηνία λήξης σε κατάλληλο αρχείο που γίνεται αποδεκτό από την Ε.Α.Ι.Υ.Α.

4. Όταν κάποιος δίδει, αποσύρει ή τροποποιεί τη συναίνεσή του, η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η Μ.Ι.Υ.Α. θα πρέπει να ελέγξει την ταυτότητα του κατά τον έλεγχο των πληροφοριών που φυλάσσονται στα ιατρικά αρχεία.

Άρθρο 18

Εμπιστευτικότητα και ιδιωτικότητα

1. Η ταυτότητα των δοτών γενετικού υλικού δεν πρέπει να γνωστοποιείται στα πρόσωπα που θα χρησιμοποιήσουν το υλικό αυτό για την απόκτηση τέκνου. Αντίστροφα δεν πρέπει να γνωστοποιείται στους δότες η ταυτότητα των ληπτών του γενετικού υλικού. Δικαίωμα πρόσβασης σε ιατρικά δεδομένα του δότη έχει το τέκνο αποκλειστικά για λόγους υγείας.
2. Η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η M.I.Y.A. θα πρέπει να διασφαλίζει το απόρρητο των πληροφοριών που φυλάσσονται σε αυτή και να αποκαλύπτει τις σχετικές πληροφορίες μόνο σε περιπτώσεις που η άρση του απορρήτου επιτρέπεται από το νόμο.
3. Η Τράπεζα Κρυοσυντήρησης ή η M.I.Y.A. πρέπει να έχει σαφείς δικλίδες ασφαλείας για την αποτροπή μη εξουσιοδοτημένης πρόσβασης σε αρχεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Άρθρο 19

Διακίνηση-Ενιαίος Ευρωπαϊκός Κωδικός

1. Η διακίνηση ανθρώπινου γεννητικού υλικού και γονιμοποιημένων ωαρίων, καθώς επίσης και βιολογικών συστατικών και παραγώγων τους, διενεργείται μόνο μέσω ειδικά προς τούτο αδειοδοτημένων M.I.Y.A και Τραπεζών Κρυοσυντήρησης.
2. Η διακίνηση ανθρώπινου γεννητικού υλικού και γονιμοποιημένων ωαρίων, καθώς επίσης και βιολογικών συστατικών και παραγώγων τους, είναι ελεύθερη από και προς τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η διακίνηση από και προς τρίτη χώρα επιτρέπεται ύστερα από άδεια της E.A.I.Y.A., η οποία παρέχεται αφού ληφθούν υπόψη ιδίως η ύπαρξη επαρκών μηχανισμών ελέγχου και πιστοποίησης της ποιότητας, η τήρηση προτύπων ασφαλείας και γενικά η ισχύουσα νομοθεσία στις χώρες προέλευσης και τελικού προορισμού του γεννητικού υλικού και των γονιμοποιημένων ωαρίων.
3. Απαγορεύεται η διακίνηση γονιμοποιημένων ωαρίων, τα οποία προέρχονται από κλωνοποίηση, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγικούς σκοπούς. Επίσης, απαγορεύεται η διακίνηση υβριδίων και χμαιρών.
4. Στο σύνολο των ιστών και κυττάρων που διανέμονται για εφαρμογή στον άνθρωπο εφαρμόζεται Ενιαίος Ευρωπαϊκός Κωδικός, (ή SEC) όπως έχει εισαχθεί στο ενωσιακό δίκαιο με την οδηγία (ΕΕ) 2015/565 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής της 8ης Απριλίου 2015. Για τις άλλες περιπτώσεις στις οποίες οι ιστοί και τα κύτταρα τίθενται σε κυκλοφορία

εφαρμόζεται η σειρά στοιχείων ταυτοποίησης της δωρεάς τουλάχιστον στα συνοδευτικά έγγραφα.

Άρθρο 20

Ιχνηλασιμότητα

1. Η διακίνηση ανθρώπινου γεννητικού υλικού και γονιμοποιημένων ωαρίων, καθώς επίσης και βιολογικών συστατικών και παραγώγων τους πρέπει να γίνεται υπό συνθήκες οι οποίες εξασφαλίζουν την ιχνηλασιμότητα του υλικού, από τον δότη έως τον λήπτη και το αντίστροφο. Τα σχετικά στοιχεία τηρούνται από τις Μ.Ι.Υ.Α. και τις Τράπεζες Κρυσυντήρησης σε ειδικό αρχείο και διαβιβάζονται στο τμήμα μητρώων και αρχείων της Ε.Α.Ι.Υ.Α.
2. Η ιχνηλασιμότητα των ιστών και κυττάρων πρέπει να εξασφαλίζεται ιδίως μέσω της τεκμηρίωσης και της χρήσης του ενιαίου ευρωπαϊκού κωδικού από την προμήθεια έως την εφαρμογή στον άνθρωπο ή τη διάθεση και αντιστρόφως. Οι ιστοί και τα κύτταρα που χρησιμοποιούνται για να παρασκευαστούν φάρμακα προηγμένων θεραπειών είναι ιχνηλάσιμα κατά τις διατάξεις του παρόντος, τουλάχιστον έως ότου μεταφερθούν στον κατασκευαστή του συνδυασμένου φαρμάκου προηγμένης θεραπείας.
3. Στην περίπτωση ιστών και κυττάρων που λαμβάνονται από αποθανόντες δότες από ομάδες προμήθειας που λειτουργούν για δύο ή περισσότερα ιδρύματα ιστών, επιβάλλεται κατάλληλο σύστημα ιχνηλασιμότητας σε όλη τη διαδικασία της προμήθειας.

Άρθρο 21

Διάρκεια Κρυσυντήρησης

Η κρυσυντήρηση γεννητικού υλικού, ζυγωτών και εμβρύων εφαρμόζεται για τη διαφύλαξη και τη μελλοντική χρήση τους για ερευνητικούς και θεραπευτικούς σκοπούς κατά το άρθρο 7 ν. 3305/2005 και την υπ' αριθμ. 6901/2015 υπουργική απόφαση. Σε περίπτωση μη απάντησης των δοτών αναφορικά με την χρήση του γενετικού υλικού τους εντός των προβλεπόμενων στις οικείες διατάξεις προθεσμιών τότε αυτό είτε διατίθεται αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς είτε καταστρέφεται με απόφαση της Ε.Α.Ι.Υ.Α. μετά από αίτηση της Τράπεζας Κρυσυντήρησης, την οποία υποχρεούται να υποβάλει στην Αρχή εντός εξήντα (60) ημερών από την πάροδο των ως άνω προθεσμιών. Κατά τα λοιπά εφαρμόζονται οι διατάξεις του άρθρου 7 ν. 3305/2005 και των άρθρων 1456 και 1459 ΑΚ, όπως στις διατάξεις αυτών παραπέμπει το άρθρο 7 ν. 3305/2005.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΓΟΝΕΩΝ

Άρθρο 22

Υποστηρικτική Συμβουλευτική

1. Κάθε Μ.Ι.Υ.Α. οφείλει να προτείνει τη δυνατότητα να παρασχεθεί από έμπειρους επιστήμονες εμπειριστατωμένη πληροφόρηση και συμβουλές, ιδίως για: α) την πιθανή ψυχολογική πίεση (στρες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, β) τις πιθανές επιπτώσεις στις σχέσεις του ζευγαριού, γ) τις πιθανές επιπτώσεις στην σεξουαλικότητα, δ) την πιθανή καταθλιπτική αντίδραση σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, ε) την πιθανή αύξηση της ψυχολογικής πίεσης από την ατεκνία σε περίπτωση ανεπιτυχούς θεραπείας, στ) τις εναλλακτικές λύσεις (υιοθεσία, ανάδοχο παιδί, παραίτηση από την θεραπεία) και ζ) το πιθανό ψυχοκοινωνικό στρες στην περίπτωση πολύδυμης κύησης.
2. Το αρμόδιο επιστημονικό προσωπικό των Μ.Ι.Υ.Α. οφείλει να παράσχει σε όλους τους ενδιαφερόμενους κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετικά με το θέμα της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε κάθε περίπτωση, οι Μ.Ι.Υ.Α. απέχουν από κάθε ενέργεια ή προσπάθεια βιομηχανοποίησης της διαδικασίας της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ο ιατρός μπορεί να επικαλεσθεί τους κανόνες και τις αρχές της ηθικής συνείδησης του και να αρνηθεί να εφαρμόσει ή να συμπράξει στη διαδικασία της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
3. Η διαδικασία της υποστηρικτικής συμβουλευτικής πρέπει να προτείνεται στο ζευγάρι είτε από κοινού, είτε κατά μόνας όταν η διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προκαλεί άγχος και ιδιαιτέρως α) όταν πρόκειται να υπάρξει παρένθετη μητέρα, β) όταν κυοφορούνται περισσότερα από δύο έμβρυα, γ) όταν το γενετικό υλικό προέρχεται από δότη ή δότρια. Σε περιπτώσεις όπου έχουν αποτύχει πολλές προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και το ζευγάρι ή η γυναίκα αποφασίζουν να σταματήσουν τη θεραπεία, ο θεράπων ιατρός οφείλει να προτείνει συμβουλευτική σχετικά με την εναλλακτική προοπτική υιοθεσίας ή αναδοχής τέκνου.
4. Η συμβουλευτική διαδικασία πρέπει να διασφαλίζει το απόρρητο των συνεδριών. Η συμβουλευτική διαδικασία πρέπει να παρέχεται σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο από επιστημονικά εκπαιδευμένο προσωπικό ή να προτείνεται κατάλογος με τα στοιχεία συμβούλων συμβεβλημένων ή μη με τη Μ.Ι.Υ.Α. από τον οποίο οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να επιλέξουν κατά βούληση. Οι σύμβουλοι που παρέχουν υποστηρικτική συμβουλευτική στα ζευγάρια ή στα άτομα που υπόκεινται σε διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τα οποία είτε εργάζονται στις Μ.Ι.Υ.Α., είτε προτείνονται από αυτές, πρέπει να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις: α) αν είναι ψυχολόγοι, να έχουν μεταπτυχιακό τίτλο στη Συμβουλευτική Ψυχολογία, ή στην Κλινική Ψυχολογία, ή να έχουν ολοκληρώσει πιστοποιημένη από σχετικό φορέα εκπαίδευση ως ψυχοθεραπευτές

και να είναι εγγεγραμμένα μέλη του Συλλόγου Ελλήνων Ψυχολόγων, β) αν είναι ψυχίατροι, να έχουν πιστοποιημένη εκπαίδευση ως ψυχοθεραπευτές από σχετικό φορέα και να είναι μέλη του Ιατρικού Συλλόγου της περιοχής τους, γ) αν είναι κοινωνικοί λειτουργοί, να έχουν πιστοποιημένη εκπαίδευση ως ψυχοθεραπευτές και να είναι μέλη της Εθνικής Εταιρείας Ψυχοθεραπείας Ελλάδος ή της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ψυχοθεραπείας ή της Ελληνικής Εταιρείας Συμβουλευτικής, ή της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Συμβουλευτικής.

Άρθρο 23

Προσθήκουςα μεταχείριση ασθενών

1. Το προσωπικό των Μ.Ι.Υ.Α. και των Τραπεζών Κρυσυντήρησης οφείλει να επιμελείται για την ανάπτυξη σχέσεων αμοιβαίας εμπιστοσύνης και σεβασμού μεταξύ των μελών του και των ασθενών. Οφείλει να ακούει τους ασθενείς, να συμπεριφέρεται με σεβασμό και κατανόηση, καινά σέβεται τις απόψεις, την ιδιωτικότητα και την αξιοπρέπεια τους.
2. Απαγορεύεται το προσωπικό των Μ.Ι.Υ.Α. και των Τραπεζών Κρυσυντήρησης να εκμεταλλεύεται με οποιοδήποτε τρόπο, την εμπιστοσύνη των ασθενών, να ασκεί οικονομικές ή άλλες πιέσεις, να αποκαλύπτει εμπιστευτικές πληροφορίες, να συστήνει θεραπείες ή να παραπέμπει τους ασθενείς σε εξετάσεις οι οποίες δεν είναι προς το ιατρικώς υπαγορευόμενο συμφέρον τους.
3. Οι Μ.Ι.Υ.Α. και οι Τράπεζες Κρυσυντήρησης υποχρεούνται να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στην παροχή φροντίδας σε άτομα τα οποία ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες και να απέχουν από οποιαδήποτε ενέργεια η οποία μπορεί να οδηγήσει στον κοινωνικό αποκλεισμό ή στη διακριτική μεταχείριση των ασθενών.
4. Οι Μ.Ι.Υ.Α. και οι Τράπεζες Κρυσυντήρησης υποχρεούνται να εξασφαλίζουν ότι όλες οι υποδομές, λειτουργίες και δράσεις τους δείχνουν σεβασμό στην ισότητα και τη διαφορετικότητα των ατόμων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΩΟ

ΠΡΟΩΘΗΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Άρθρο 24

Διαφήμιση, Περιορισμοί, Απαγόρευση

1. Σκοπός των διατάξεων του παρόντος κεφαλαίου είναι η παροχή προστασίας στον αιτούντα υπηρεσία ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μέσω αληθούς και κατάλληλης πληροφόρησης και αποφυγής εμπορευματοποίησης της υπηρεσίας αυτής κατά παράβαση των αρχών που διέπουν το ιατρικό επάγγελμα.

2. Απαγορεύεται σε ιατρούς και άλλα εμπλεκόμενα πρόσωπα στην παροχή υπηρεσίας ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καθώς και σε Τράπεζες Κρυοσυντήρησης που προβαίνουν άμεσα ή έμμεσα μέσω φυσικών ή νομικών προσώπων που ενεργούν σχετικώς στο όνομα ή για λογαριασμό των ανωτέρω ιατρών, Μ.Ι.Υ.Α. και Τραπεζών Κρυοσυντήρησης ιδίως διαφημιστικές εταιρίες, μέσα μαζικής επικοινωνίας, οποιαδήποτε μορφής ανακοίνωση ή διαφήμιση που γίνεται στο πλαίσιο της δραστηριότητας «παροχή υπηρεσιών ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής», με στόχο την προώθηση της διάθεσης των υπηρεσιών αυτών. Ενδεικτικά εις την ως άνω απαγόρευση εμπίπτει οποιαδήποτε σχετική με την ως άνω υπηρεσία αναγγελία για παρακίνηση, πρόσκληση, προώθηση της υπηρεσίας αυτής, στην ημεδαπή ή στην αλλοδαπή, καθώς και οποιαδήποτε παραπλανητική ή συγκριτική διαφήμιση της ή επαινετική προβολή αυτής όπως αναφορά ποσοστών επιτυχίας εφαρμοζόμενης μεθόδου Ι.Υ.Α. από ή λόγω χρήσης γενετικού υλικού από Μ.Ι.Υ.Α., από Τράπεζα Κρυοσυντήρησης, η οργάνωση κοινών ή εορταστικών εκδηλώσεων με άμεσο ή έμμεσο σκοπό τη διαφήμιση της υπηρεσίας της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ως προς την απαγόρευση χρήσης των Μέσων Μαζικής Ενημέρωσης για διαφήμιση των Μ.Ι.Υ.Α. ισχύουν αναλογικά οι περιορισμοί των άρθρων 17 παρ. 2, 5, 6, 7, 8 και 10 και 18 παρ. 2, 3, 4 ν. 3418/2005 (Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας), των άρθρων 3, 4 και 6 ν. 2328/1995 περί Κώδικα Δημοσιογραφικής Δεοντολογίας του Εθνικού Συμβουλίου Ραδιοτηλεόρασης, των άρθρων 2, 3 και 9 παρ.3 ν. 1730/1987 περί Κώδικα Δεοντολογίας Ραδιοτηλεοπτικών Διαφημίσεων, των άρθρων 9 και 9α-9θ ν.2251/1994 περί προστασίας των καταναλωτών και των άρθρων 1 και 3 του ν. 146/1914 περί αθέμιτου ανταγωνισμού. Παράβαση των διατάξεων αυτών συνεπάγεται αυτομάτως και παράβαση του παρόντος Κώδικα Δεοντολογίας με τις προβλεπόμενες στο άρθρο 27 ν. 3305/2005 περί Εφαρμογής της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, διοικητικές κυρώσεις.

3. Επιτρέπονται δημόσιες ανακοινώσεις για ιατρικά θέματα σχετικά με την ιατρική υποβοήθηση στην ανθρώπινη αναπαραγωγή εφόσον γίνονται από ειδικούς σ" αυτά με αποκλειστικό γνώμονα την ενημέρωση του ιατρικού κόσμου, των συναδέλφων τους, της κοινής γνώμης και την προστασία της δημόσιας και ατομικής υγείας των εμπλεκομένων στη διαδικασία της Ι.Υ.Α. προσώπων. Επιτρέπεται επίσης η συμμετοχή σε δημόσιες συζητήσεις σχετικώς με την Ι.Υ.Α. με αποκλειστικό σκοπό την ενημέρωση του κοινού, εφόσον η ενημέρωση αυτή στηρίζεται αποκλειστικά σε τεκμηριωμένα και διεθνώς παραδεδεγμένα στοιχεία.

4. Κάθε δραστηριότητα προώθησης και διαφήμισης για την υποστήριξη της δωρεάς ανθρώπινων ιστών και κυττάρων διέπεται από τις διατάξεις του Νόμου και του παρόντος στο πλαίσιο πάντοτε του μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα και της απαγόρευσης ανταλλάγματος για τη δωρεά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

ΓΕΝΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ -ΚΥΡΩΣΕΙΣ

Άρθρο 25

Γενική Υποχρέωση Ιδρυμάτων

Η λειτουργία των Μ.Ι.Υ.Α. και των Τραπεζών Κρυσυντήρησης ακολουθεί την εκάστοτε ισχύουσα σχετική εθνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία, τους διεθνείς κώδικες δεοντολογίας, τους κανόνες βέλτιστων πρακτικών και τις αποφάσεις της Ε.Α.Ι.Υ.Α..

Άρθρο 26

Κυρώσεις

1. Κάθε παράβαση των διατάξεων του παρόντος Κώδικα, την τήρηση του οποίου ελέγχει η Ε.Α.Ι.Υ.Α. τιμωρείται πειθαρχικά από αυτήν.
2. Ρυθμίσεις για επιβολή ποινικών διοικητικών ή πειθαρχικών κυρώσεων για παραβάσεις του Νόμου ή άλλων δεσμευτικών διατάξεων από πράξεις ή παραλείψεις των Μ.Ι.Υ.Α., των Τραπεζών Κρυσυντήρησης, ιατρών, επιστημονικώς υπεύθυνου ή προσωπικού αυτών και άλλων προσώπων οι ιδιότητες των οποίων προσδιορίζονται στο ν. 3305/2005 ή σε άλλες διατάξεις, εφαρμόζονται πλήρως σύμφωνα με τους όρους του τυχόν παραβιαζομένου κανόνα και τα από τον κανόνα αυτόν καθοριζόμενα δικαιοδοτικά ή πειθαρχικά όργανα.
3. Η επιβολή από την Αρχή διοικητικών κυρώσεων σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 27 ν. 3305/2005, για παραβάσεις που προβλέπονται στον Νόμο παραμένει άθικτη.
4. Σε περίπτωση παράβασης του παρόντος Κώδικα, μη προβλεπόμενης από τις ρυθμίσεις του άρθρου 27 ν. 3305/2005, επιβάλλεται από την Ε.Α.Ι.Υ.Α. στην υπαίτιο Μ.Ι.Υ.Α., Τράπεζα Κρυσυντήρησης ή φυσικό πρόσωπο πειθαρχική ποινή προστίμου ποσού 5.000 έως 20.000 ευρώ. Ως προς τα φυσικά πρόσωπα που εμπλέκονται στην παράβαση, η Ε.Α.Ι.Υ.Α. παραπέμπει τη ν απόφαση της και στα αρμόδια γι αυτά πειθαρχικά όργανα. Αν η παράβαση τελεστεί εκ νέου, η Αρχή προβαίνει σε προσωρινή ανάκληση της άδειας λειτουργίας της Μ.Ι.Υ.Α. ή της Τράπεζας Κρυσυντήρησης από ένα (1) έως (3) μήνες, άμεσα εκτελεστέα. Σε περίπτωση υποτροπής, η Ε.Α.Ι.Υ.Α. προβαίνει σε οριστική ανάκληση της άδειας της Μ.Ι.Υ.Α. ή της Τράπεζας Κρυσυντήρησης.

5. Σε περίπτωση παράβασης διάταξης του παρόντος Κώδικα, η Ε.Α.Ι.Υ.Α. αναθέτει σε Τριμελή Επιτροπή, αποτελούμενη από μέλη της τη διενέργεια διοικητικής εξέτασης, ενώπιον της οποίας ο ενδιαφερόμενος καλείται να εκφράσει τις απόψεις του εγγράφως ή προφορικώς ως προς τα σχετικά ζητήματα. Η κλήση προς ακρόαση είναι έγγραφη, αναφέρει τον τόπο, την ημέρα και την ώρα της ακρόασης, προσδιορίζει δε το αντικείμενο του μέτρου και της ενέργειας.

6. Αν η άμεση λήψη του δυσμενούς μέτρου είναι αναγκαία για την αποτροπή κινδύνου ή λόγω επιτακτικού δημοσίου συμφέροντος, είναι κατ' εξαίρεση δυνατή η ρύθμιση του ζητήματος χωρίς προηγούμενη κλήση του ενδιαφερομένου.