

# Metody rozrodu wspomaganego medycznie – aktualny stan wiedzy

Mark P. Trolice, MD, FACOG, FACS, FACE

Metody rozrodu wspomaganego medycznie są coraz szerzej stosowane na całym świecie i aby we właściwy sposób udzielać porad pacjentom, lekarze kierujący niepełodne pary powinni posiadać aktualną wiedzę na temat najnowszych osiągnięć w tej szybko rozwijającej się dziedzinie.



**O**d 1978 roku (rok, w którym urodziła się w Wielkiej Brytanii Louise Brown, pierwsze dziecko poczęte poza organizmem matki) setki tysięcy dzieci urodzonych w Stanach Zjednoczonych przyszły na świat dzięki zastosowaniu metod wspomaganego rozrodu (assisted reproductive technologies, ART), przede wszystkim zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro* fertilization, IVF).<sup>1</sup> Chociaż początkowo dość skromna, obecnie skuteczność leczenia przekracza naturalną płodność par, w których partnerka nie przekroczyła 35 roku życia.<sup>2</sup> Mimo pojawiających się wciąż doniesień sugerujących możliwość związek w wadami wrodzonymi IVF pozostaje najskuteczniejszą metodą postępowania w niepłodności.

W tym artykule przedstawiono aktualną wiedzę na temat ART w postaci, w jakiej została podsumowana w najnowszym raporcie przygotowanym przez Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zgodnie z Fertility Clinic Success Rate and Certification Act (ustawa o skuteczności leczenia w klinikach niepłodności i ich certyfikacji) z 1992 roku. Ta ustawa nakłada na Department of Health and Human Services obowiązek opraco-

Dr Trolice, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Central Florida College of Medicine, director of fertility, CARE, Orlando, Florida, director of reproductive medicine, Orlando Health. Autor nie zgłosił potencjalnego konfliktu interesów w związku z powyższym artykułem.

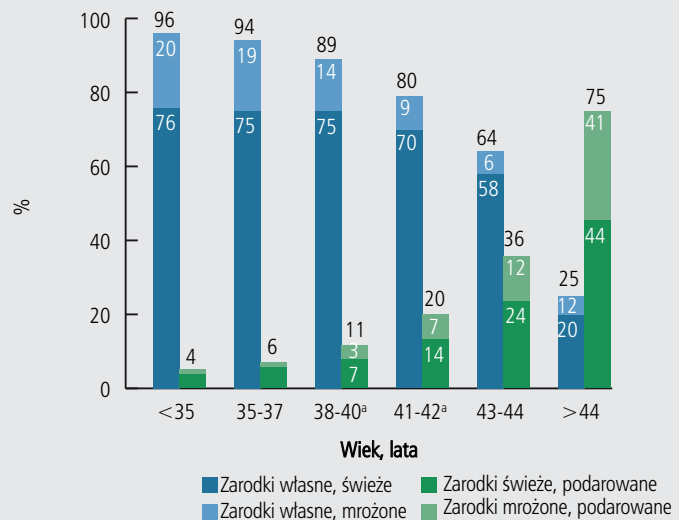
wania modelowego programu certyfikacji laboratoriów embriologicznych, który obecnie wprowadzony jest dobrowolnie w niektórych zainteresowanych tym stanach.<sup>1</sup> Realizacją programu zajmuje się CDC. Society of Assisted Reproductive Technology (SART) wspomaga kliniki IVF w gromadzeniu danych i zgłaszaniu ich do CDC, zgodnie z ustawą z 1992 roku. Ośrodki mogą także samodzielnie raportować bezpośrednio do CDC. Ponieważ CDC prowadzi szczegółową i czasochłonną weryfikację danych, włączając do analizy również kliniki leczenia niepłodności, które nie zgłaszały swoich danych przez SART, wyniki publikowane są z dużym opóźnieniem. Aktualniejsze statystyki SART dostępne są online na stronie stowarzyszenia ([www.sart.org/find\\_frm.html](http://www.sart.org/find_frm.html)).

### Wyniki leczenia w zależności od wieku

W 1996 roku w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono niemal 60 000 cykli IVF. W 2006 roku było ich już prawie 140 000.<sup>1</sup> Według danych CDC dotyczących cykli ART w poszczególnych grupach wiekowych, jak można się spodziewać, w końcu okresu rozrodczego rośnie odsetek cykli z wykorzystaniem dawstwa komórek jajowych (ryc. 1).<sup>1</sup> Około 40% kobiet poddanych procedurze IVF nie przekroczyło 35 roku życia, a 20% ma więcej niż 40 lat (ryc. 2).<sup>1</sup> Wśród 11% cykli przerwanych przed pobraniem komórek jajowych w 84% przyczyną była słaba odpowiedź na stymulację. Pozostałe zakończyły się wykorzystaniem podarowanych komórek jajowych (świeżych lub rozmrożonych). W mniej niż 1% cykli zastosowano obecnie zarzuconą metodę dojajowodowego transferu gamet lub zarodków (GIFT, ZIFT), wymagającą wykorzystania laparoskopii. Wielkość kliniki, odzwierciedlana przez liczbę cykli IVF, nie ma wpływu na wyniki leczenia.

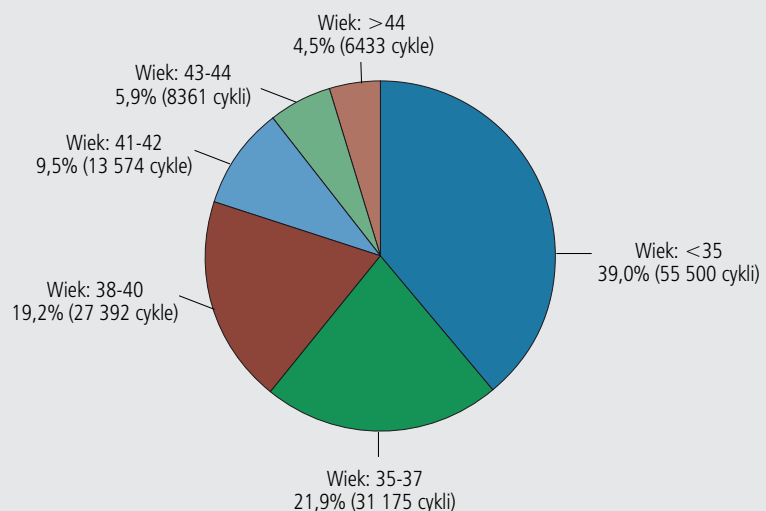
Obecnie 1% dzieci rodzących się w Stanach Zjednoczonych jest poczętych metodą IVF. Skuteczność leczenia może być mierzona i przedstawiana na różne sposoby.<sup>4</sup> Najistotniejszym

RYCINA 1. Rodzaje metod wspomaganego rozrodu w zależności od grupy wiekowej – Stany Zjednoczone, 2007



<sup>a</sup>Suma procentów w obrębie każdego słupka nie jest tożsama z liczbą całkowitą pokazaną nad słupkiem ze względu na zaokrąglenia.  
Zaadaptowano z Centers for Disease Control and Prevention.<sup>1</sup>

RYCINA 2. Rozród wspomagany medycznie w zależności od grupy wiekowej – Stany Zjednoczone, 2007



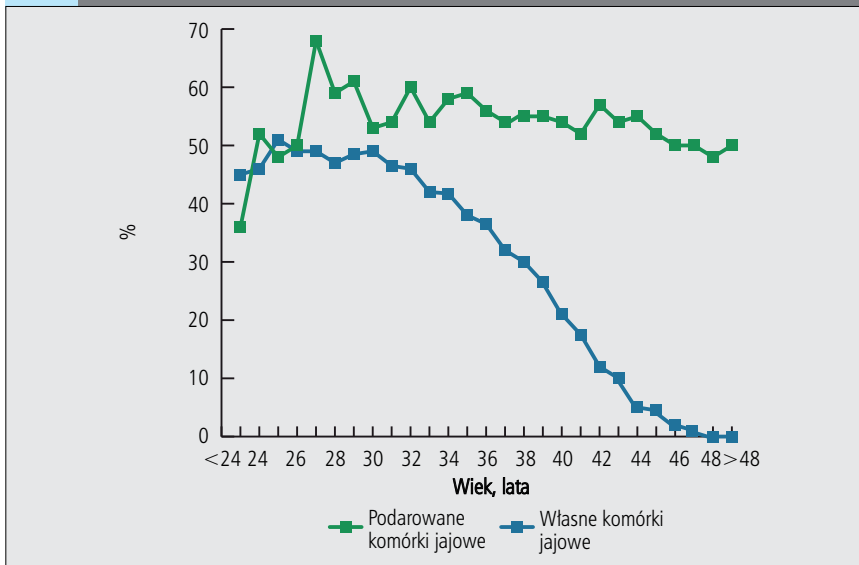
Zaadaptowano z Centers for Disease Control and Prevention.<sup>1</sup>

parametrem pozostaje wskaźnik żywych urodzeń na transfer (live birth/embryo transfer, LB/ET), który ogółem wynosi 35%.<sup>1</sup> Ta liczba odzwierciedla szansę na ciążę u kobiety, która prze-

dzie stymulację owulacji, pobranie komórek jajowych i transfer zarodka do macicy.

W przeciwieństwie do cykli wykorzystujących zamrożone już zarodki

RYCINA 3. Odsetek transferów zakończonych urodzeniem żywego dziecka w cyklach rozrodu wspomaganego medycznie z użyciem świeżych zarodków z własnych oraz podarowanych komórek jajowych w zależności od wieku kobiety, 2007



Zaadaptowano z Centers for Disease Control and Prevention.<sup>1</sup>

nie każdy program IVF kończy się transferem świeżego zarodka. Wynika to z rzadko występujących powikłań, takich jak zespół hiperstymulacji, czy problemów w postaci obecności płynu w jamie macicy lub nieuzyskania zapłodnionych komórek jajowych. Z tego względu wskaźnik LB/ET jest nieznacznie wyższy niż wskaźnik urodzeń w przeliczeniu na punkcję jajników i pobranie komórek jajowych. Wcześniejsze urodzenie dziecka poczętego naturalnie lub w drodze ART nieznacznie zwiększa szanse na sukces w programie IVF. Z kolei przebycie nieudanego programu IVF nieznacznie zmniejsza szanse na ciążę w kolejnym cyklu IVF. Poronienie w wywiadzie nie ma istotnego wpływu na wynik leczenia metodą IVF.

Wyniki leczenia utrzymują się na względnie jednakowym poziomie do 32-33 roku życia kobiety, kiedy to z powodu zmniejszającej się rezerwy jajnikowej skuteczność leczenia zaczyna stopniowo maleć (ryc. 3).<sup>1</sup> W rezultacie zaledwie 5-10% kobiet w wieku 40-43 lat urodzi żywe dziecko po zastosowaniu IVF. Skuteczność leczenia

u kobiet po 43 roku życia (z wykorzystaniem własnych komórek jajowych) nie przekracza 5%.

Nie istnieje granica wieku, w którym uzyskanie ciąży jest wykluczone. Dawstwo oocytów znacznie podnosi wskaźniki żywych urodzeń u kobiet 40-letnich i starszych. Nieprawidłowe genetycznie zarodki u kobiet ze zmniejszoną rezerwą jajnikową mogą być przyczyną gwałtownie rosnącego wskaźnika poronień u kobiet po 35 roku życia, osiągającego 50% po 40 roku życia.

### Ciąże wielopłodowe i inne powikłania

Każdy wynik leczenia metodą IVF inny niż urodzenie jednego, zdrowego noworodka w terminie porodu, uważany jest za powikłanie. Pocięszające jest, że częstość poronień po IVF nie różni się od ciąż poczętych naturalnie i wynosi 16%.<sup>1</sup> Niespełna 5% zarodków po transferze zagnieżdża się poza jamę macicy (ciąże ektopowe) i zwykle dotyczy to pacjentek z patologią jajowodów, prawdopodobnie na skutek

wydzielania przez zmieniony jajowód płynu o właściwościach toksycznych dla zarodka lub endometrium, zmniejszającego szansę na prawidłową implantację lub działającego jako czynnik chemotaktyczny dla zarodka.<sup>5</sup> Sporadycznie zdarza się, że w wyniku ART dochodzi do implantacji zarodka zarówno w macicy, jak i w jajowodzie. Taka sytuacja zdarza się w 1% cykli IVF i jest znacznie częstsza niż w cyklach naturalnych, gdzie częstość ciąży heterotopowej szacowana jest na 1/7963-1/30 000 ciąż.<sup>7,8</sup>

Chociaż wskaźnik ciąż wielopłodowych po ART jest malejący, to wciąż wielokrotnie większy niż wskaźnik takich ciąż poczętych naturalnie (32 vs 1-2%).<sup>4</sup> Wskaźnik ciąż wielopłodowych o dużej liczebności po IVF (tzn. ciąż trojacze i większe liczebnie) wynosi 6% i od dziesięciu lat stale się zmniejsza, co ma związek z opublikowanymi po raz pierwszy w 2006 roku, a następnie uaktualnionymi w 2008 i 2009 roku, wytycznymi American Society for Reproductive Medicine (ASRM) i SART.<sup>9</sup>

W styczniu 2009 roku w Stanach Zjednoczonych doszło do narodzin ośmioraczek. „Oktomama”, oprócz zainteresowania mediów, skłoniła do aktualizacji i poprawienia wytycznych dotyczących transferu zarodków. Z powodu zmniejszającej się z wiekiem płodności wytyczne te dopuszczały transfer większej liczby zarodków u pacjentek w starszym wieku. W 2007 roku wprowadzono praktyki zmniejszające częstość ciąż wielopłodowych przez ograniczanie liczby transferowanych zarodków, co potwierdziły statystyki: 46% transferów obejmowało przeniesienie do macicy tylko 2 zarodków.<sup>10</sup> Jeden zarodek transferowano w 11% przypadków, natomiast 3 w 28%.

Większość transferów następuje w trzecim dniu hodowli zarodków (64%). Wydaje się, że wskaźnik ciąży oraz częstość ciąż wielopłodowych jest taki sam, bez względu na to, czy transfer wykonywany jest w 2, czy w 3 dobie po punkcji. Transfer zarodka w stadium blastocysty, w 5 dobie hodowli, skutkuje wyższym wskaźnikiem ciąży, ale jednocześnie częstość

### Kluczowe zagadnienia

- Obecnie 1% dzieci rodzących się w Stanach Zjednoczonych jest poczęty metodą IVF.
- Poród w wywiadzie nieznacznie zwiększa prawdopodobieństwo sukcesu zapłodnienia pozaustrojowego.
- Dawstwo oocytów daje znacznie większy odsetek ciąż u kobiet 40-letnich i starszych.
- Wskaźnik poronień po IVF wynosi 16% i jest zbliżony do obserwowanego w rozrodzie naturalnym.
- Częstość ciąż wielopłodowych po cyklach ART (niespełna 32%) wielokrotnie przekracza odsetek takich ciąż w rozrodzie naturalnym.
- Częstość porodów przedwczesnych po IVF wynosi 12,5% i jest równa wskaźnikowi naturalnych porodów przedwczesnych wynoszącemu 12,8%.
- Skuteczność leczenia z wykorzystaniem zarodków po mrożeniu jest mniejsza w porównaniu z transferem świeżych zarodków.
- Technologia mikromacierzy i porównawcza hybrydyzacja genomowa mogą poprawić wskaźniki implantacji i zmniejszyć odsetek poronień.

ciąż wielopłodowych zwiększa się z 29 do 35% w porównaniu z transferem w 3 dobie.<sup>1</sup> Jeżeli liczba zarodków nadających się do transferu w 3 dobie spełnia kryteria wytycznych SART, większość klinik utrzyma hodowlę do stadium blastocysty, co pozwoli na zadziałanie naturalnych mechanizmów selekcji i poprawi wskaźnik implantacji.<sup>10</sup>

Częstość występowania bliźniąt monozygotycznych po cyklach ART wynosi 0,9% (0,8-0,9%) w porównaniu z 0,4% w przypadku rozrodu naturalnego.<sup>11</sup> Transfer blastocysty oraz procedura docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika do komórki jajowej (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) wiążą się odpowiednio z 4,25 i 2,25 razy większym ryzykiem ciąży bliźniaczej monozygotycznej.

Uznawana obecnie teoria wyjaśniająca zjawisko częstszego występowania ciąż jednozygotycznych po ART zakłada, że odpowiada za nie przerwanie ciągłości osłonki przejrzystej, do którego dochodzi podczas ICSI lub procedury sztucznego wspomaganego wylęgania zarodka (assisted hatching).<sup>12</sup> Z drugiej strony dodatkowa manipulacja na zarodku, obejmująca także przerwanie ciągłości osłonki przejrzystej w trakcie biopsji blastomeru w celu genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej (preimplantation genetic diagnosis, PGD), nawet na zarodkach uzyskanych drogą ICSI, nie zwiększa liczby ciąż monozygotycz-

nych w porównaniu z zarodkami po ICSI niepoddawanymi PGD.<sup>13</sup>

Sam transfer zarodka na etapie blastocysty nie wiąże się z uszkodzeniem osłonki przejrzystej, a dokładny mechanizm zwiększonego ryzyka występowania bliźniąt monozygotycznych nie został wyjaśniony. Proponowane hipotezy obejmują wpływ przedłużonej hodowli *in vitro* na zarodek oraz doświadczenie embriologa.<sup>14</sup>

### Częstość porodów przedwczesnych

Częstość porodów przedwczesnych w ciążach po IVF wynosi 12,5% i jest podobna do obserwowanej w ciążach naturalnych (12,8%),<sup>4</sup> natomiast gwałtownie rośnie wraz z liczbą płodów – do 63% w przypadku ciąż bliźniaczych oraz 95% w ciążach trojaczych lub o większej krotności.<sup>1</sup> Jeżeli ciąża pierwotnie była wielopłodowa, a następnie doszło do rozwoju tylko jednego płodu, poród przedwczesny występuje w 18,5% przypadków. Dyskusyjnym wytłumaczeniem tego zjawiska jest teoria, że pierwotna liczba zaimplantowanych zarodków determinuje czas trwania ciąży niezależnie od liczby płodów rozwijających się w późniejszym okresie. Chociaż sugerowano, że ta swoista „pamięć” macicy stanowi mechanizm wpływający na wyniki ciąż wielopłodowych, w których doszło do obumarcia jednego zarodka, są też głosy krytykujące tę teorię.<sup>15,16</sup>

### Procedura docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika do komórki jajowej (ICSI)

W 1990 roku wprowadzenie procedury ICSI zrewolucjonizowało leczenie męskiej niepłodności. Podczas zabiegu plemnik, w drodze mikromanipulacji, wstrzykiwany jest cienką igłą przekłuwającą błonę komórkową oocyty bezpośrednio do cytoplazmy komórki jajowej, co pozwala przewyciężyć dysfunkcje plemników niepozwalające na samoistne zapłodnienie.<sup>17</sup> W 2007 roku w 52% cykli IVF zastosowano procedurę ICSI mimo braku czynnika męskiego niepłodności, co wskazuje na duży entuzjazm towarzyszący tej metodzie i być może jej nadużywanie.<sup>1</sup> Wyniki leczenia przy zastosowaniu ICSI oraz klasycznego IVF są porównywalne. Paradoksalnie przy braku czynnika męskiego niepłodności zastosowanie procedury ICSI zmniejsza szansę na uzyskanie ciąży.

### Transfery zarodków mrożonych i zarodków po donacji

W porównaniu z transferami świeżych zarodków transfery zarodków po mrożeniu dają mniejszą szansę na skuteczne leczenie. U kobiet wykorzystujących zarodki pochodzące z własnych komórek jajowych wskaźnik LB/ET wynosi 29%, a częstość ciąż wielopłodowych 24%.<sup>1</sup> Część pacjentek decyduje się na transfer mrożonych zarodków pochodzących od innych par, w tych przypadkach LB/ET wynosi 32%.

Dawstwo zarodków jest opcją cieszącą się coraz większą popularnością (są to nadliczbowe zarodki par leczonych z powodu niepłodności metodą IVF). Chociaż wyniki leczenia metodą transferu podarowanych zarodków nie są uwzględniane w analizach SART, jego skuteczność powinna być porównywalna z transferami własnych mrożonych zarodków i zależy przede wszystkim od wieku kobiety, od której pochodzą zarodki. Chociaż kosztem takiego leczenia jest brak pokrewieństwa biologicznego, transfer podarowanych zarodków jest mniej kosztowną

procedurą w porównaniu z pełnym programem IVF pozwalającą kobiecie zrealizować marzenie o macierzyństwie.

Dobrze znana jest zależność naturalnej płodności kobiety od jej wieku, jednak cykle, w których wykorzystuje się podarowane oocyty, nie poddają się temu wpływowi.<sup>18</sup> Wskaźniki ciąży u kobiet 40- i 50-letnich po programie IVF w dawstwie komórek jajowych są porównywalne do osiąganych u młodszych kobiet, co wskazuje, że mimo starszego wieku receptywność endometrium i potencjał implantacyjny macicy są zachowane.<sup>19</sup> Wskaźnik LB/ET w przypadku transferu świeżych zarodków po donacji oocytów wynosi 54%, przy czym 38% porodów jest wynikiem ciąży wielopłodowych.<sup>1</sup> W przypadku transferów mrożonych zarodków powstałych z podarowanych oocytów LB/ET wynosi 32%.

## Diagnostyka przedimplantacyjna

Od 1990 roku pacjenci będący nosicielami choroby genetycznej (np. mukowiscydozy i niedokrwiłości sierpowawatokrwinkowej) mają możliwość badania przesiewowego zarodków pod kątem nosicielstwa defektu genetycznego będącego przyczyną choroby. Biopsja zarodka i przedimplantacyjna diagnostyka genetyczna (preimplantation genetic diagnosis, PGD) umożliwiają wybór zdrowych zarodków do transferu i uniknięcie przeniesienia choroby na potomstwo. Choć przypadki PGD nie są ujmowane w statystykach CDC, wydaje się, że zastosowanie diagnostyki przedimplantacyjnej obniża wskaźnik ciąży, najprawdopodobniej z powodu ograniczonej liczby zarodków do transferu pozbawionych wady genetycznej.<sup>20</sup> Obiecującą metodą oceny całego kariotypu zarodka jest porównawcza hybrydyzacja genomowa (comparative genome hybridization, CGH) oraz technologia mikromacierzy, które być może przyczynią się do zwiększenia odsetka implantacji oraz zmniejszenia liczby poronień.

## Nowe horyzonty

Pierwsze dziecko poczęte metodą IVF w cyklu naturalnym przyszło na świat ponad 30 lat temu. Od czasu tego nadzwyczajnego osiągnięcia medycyny metody wspomaganego rozrodu rozwijały się gwałtownie, aby obecnie oferować pacjentom opcje mrożenia nadliczbowych zarodków powstałych w jednym cyklu stymulacji do wykorzystania w przyszłości, zapładniania komórek jajowych plemnikami uzyskanymi w drodze biopsji jądra i ICSI, hodowli zarodków do stadium blastocysty przy użyciu udoskonalonych systemów podłoży laboratoryjnych, biopsji zarodków w celu PGD w kierunku chorób monogenowych, co umożliwi uniknięcie przeniesienia choroby na potomstwo, dawstwa komórek jajowych, matki zastępczej, mrożenia gamet w celu zabezpieczenia płodności u pacjentów leczonych onkologicznie i, ostatnio, analizę kariotypu zarodków metodą CGH i mikromacierzy, co potencjalnie może zmniejszyć liczbę poronień i poprawić odsetek uzyskiwanych ciąży, szczególnie u kobiet w końcowych latach okresu rozrodczego.

Choć potencjalny związek z wadami wrodzonymi oraz ryzyko ciąży wielopłodowej pozostają głównymi problemami, na których koncentruje się uwaga specjalistów medycyny rozrodu, dzięki ART na świat przyszły setki tysięcy dzieci, dając szansę na rodzicielstwo parom, które w innym przypadku pozostałyby bezdziejne, a ich jedyną opcją na stworzenie pełnej rodziny byłaby adopcja. Wciąż aktualnym celem leczenia są narodziny zdrowego, donoszonego noworodka z ciąży pojedynczej uzyskanej przy użyciu możliwie najmniejszej liczby leków i transferowanych zarodków.

Contemporary OB/GYN, Vol. 51, No. 11, November 2010, p. 47. The state of ART.

## PIŚMIENICTWO

1. US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary

and Fertility Clinic Reports 2007. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.

2. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New Engl J Med.* 1995;333(23):1517-1521.

3. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.* 2009;24(2):360-366.

4. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: Final Data for 2006. *National Vital Statistics Reports.* Vol 57. No 7. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.

5. Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1995;10(1):199-203.

6. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996;66(1):1-12.

7. Chin HY, Chen FP, Wang CJ, Shui LJ, Liu YH, Soong YK. Heterotopic pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;86(3):411-416.

8. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(3):323-330.

9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1518-1519.

10. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril.* 2008;90(5 suppl):S163-S164.

11. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):45-55.

12. Hershlag A, Paine T, Cooper GW, Scholl GM, Rawlinson K, Kvapil G. Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertil Steril.* 1999;71(1):144-146.

13. Verpoest W, Van Landuyt L, Desmytere S, Cremers A, Devroey P, Liebaers I. The incidence of monozygotic twinning following PGD is not increased. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2945-2950.

14. Chang HJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Impact of blastocyst transfer on offspring sex ratio and the monozygotic twinning rate: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2381-2390.

15. Silver RK, Helfand BT, Russell TL, Ragin A, Sholl JS, MacGregor SN. Multifetal reduction increases the risk of preterm delivery and fetal growth restriction in twins: a case-control study. *Fertil Steril.* 1997;67(1):30-33.

16. Antsaklis AJ, Drakakis P, Vlazakis GP, Michalakis S. Reduction of multifetal pregnancies to twins does not increase obstetric or perinatal risks. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1338-1340.

17. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of a single spermatozoan into an oocyte. *Lancet.* 1992;340(8810):17-18.

18. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30(5):465-493.

19. Sauer MV. Extending reproductive potential in the older woman. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects.* New York: Raven Press; 1994:35-46.

20. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril.* 2008;90(5 suppl):S136-S143.

## KOMENTARZ

*Prof. dr hab. n. med.  
Sławomir Wołczyński  
Klinika Rozrodczości  
i Endokrynologii  
Ginekologicznej, Uniwersytet  
Medyczny w Białymstoku*

**M**etoda pozaustrojowego zapłodnienia na trwałe weszła do kliniki leczenia niepłodności i już od wielu lat jest rutynowo stosowanym sposobem leczenia. Zapewne długo będzie to podstawowa i najskuteczniejsza metoda leczenia niepłodności, chyba że dokona się jakiś zasadniczy przełom w tej dziedzinie, szczególnie w leczeniu niepłodności spowodowanej czynnikiem męskim lub endometriozą.

Niepłodność jest poważnym problemem zdrowotnym młodych ludzi i zrozumiałe, że wymaga postępowania zgodnego z zasadami współczesnej wiedzy i dobrej praktyki lekarskiej. Jedynym źródłem takich zasad są opracowania naukowe, krajowe rejestry danych i ich szczegółowe analizy. Właśnie tak skonstruowana jest praca Trolice'a „Metody rozrodu wspomaganego medycznie – aktualny stan wiedzy”. Praca analizuje podstawowe dane przedstawione przez CDC. Oczywiście czytając pracę, nietrudno zauważyć, że wyniki i cała filozofia postępowania wynikają z typowego amerykańskiego podejścia do problemu, innego niż w Europie, ale, co pozytywne, zmieniającego się w kierunku rozwiązań europejskich.

Komentując pracę, warto zwrócić uwagę na kilka aspektów i próbować dokonać interpretacji, odnosząc się do sytuacji w Europie i naszym kraju. Problem niepłodności jest wrażliwy i wymagający bardzo rozważnego postępowania, ale nie może być tematem drażliwym, uniemożliwiającym wprowadzenie sensownych rozwiązań prawnych i administracyjnych.

Niestety, my jako kraj jesteśmy daleko w tyle i nie mam na myśli wyni-

ków leczenia, a brak analizy zarówno potrzeb zdrowotnych w zakresie medycyny rozrodu, jak i postępowania w niepłodności. W Stanach Zjednoczonych ustawa z 1992 roku nałożyła obowiązek certyfikacji laboratoriów embriologicznych i prowadzenie rejestru danych. W Polsce próba regulacji prawnej metody wywołała burzę polityczną, światopoglądową, która jak dotychczas nie doprowadziła do jakiegokolwiek rezultatu pragmatycznego i racjonalnego. Niekończąca się dyskusja, próby wmawiania, że istnieje alternatywna i lepsza metoda leczenia niepłodności – naprotechnologia, wprawdzie nie zahamowały rozwoju polskiej medycyny rozrodu, ale spowodowały, że nie ma obowiązku akredytacji centrów leczenia niepłodności, akredytacji laboratoriów embriologicznych, rejestru procedur leczenia itd. Mamy właściwie tylko dobrowolne zgłaszanie liczby wykonanych procedur do IFFES i ESHRE oraz szacunkowego odsetka ciąż po leczeniu, a szkoda, że sytuacja zdrowotna w zakresie zdrowia rozrodczego, analiza sposobów diagnostyki i leczenia, a przede wszystkim wyników leczenia, wymagają nadzoru i oceny.

Koniecznym należy ustosunkować się do zdania w artykule o zwiększonym ryzyku schorzeń u dzieci z ciążą po leczeniu niepłodności metodą pozaustrojowego zapłodnienia. Analiz jest dużo i ich liczba wzrasta lawinowo, ale wbrew temu, co pisze autor, nie ma żadnych jednoznacznych wniosków. Ten związek jest tylko potencjalny i autor przyznaje to w końcowej części artykułu. Od dawna wiadomo, że niektóre czynniki wywołujące niepłodność, wiek kobiety, ale również ciąża wielopłodowa, są czynnikami predysponującymi do wystąpienia powikłań zarówno wczesnych, jak i późnych u potomstwa. Na całym świecie urodziły się miliony dzieci i specyficznych powikłań ani wzrostu zachorowalności nie stwier-

dzono. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy warunki pozaustrojowe wpływają na przykład na epigenetyczną modulację DNA. Ważnym wyzwaniem współczesnej medycyny rozrodu, i to realizowanym z coraz większym powodzeniem, powinna być identyfikacja czynników odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań u potomstwa i ich usuwanie. Oczywiście ryzyko nigdy nie będzie zerowe.

W pracy wyraźnie podkreślono, że dwa powikłania położnicze wzrastają statystycznie istotnie po leczeniu metodą pozaustrojowego zapłodnienia – zwiększa się odsetek ciąż monozygotycznych i współistniejących ciąż wewnątrzmacicznych i pozamacicznych. Warto odnotować fakt, że prezentowane wyniki nie potwierdzają często powtarzanego twierdzenia o wzroście częstości porodów przedwczesnych u pacjentek po leczeniu tą metodą.

Z przedstawionego opracowania jednoznacznie widać, że takie metody, jak GIFT, ZIFT to już historia.

Analiza zbiorczych danych potwierdza dawno znane spostrzeżenia, że skuteczność leczenia zmniejsza się z wiekiem, ale jednocześnie nie ma granicy biologicznej wieku, w którym uzyskanie ciąży jest niemożliwe. Istnieje jednak jeszcze granica sensu logicznego bycia matką i w moim odczuciu ta granica to 45 lat. Oczywiście wyniki potwierdzają, że większość ciąż po 40 roku życia jest uzyskanych dzięki podarowanej komórce jajowej. Procesy społeczne nieodwracalnie zmieniły postawy i potrzeby kobiet i coraz więcej z nich przypomina sobie o ciąży w okresie kończącego się okresu rozrodczego lub, co już bardzo niedobrze, po skończonym okresie rozrodczym.

Wielkim zadaniem edukacyjnym powinno być społeczne uświadomienie oczywistej prawdy, że wraz z wiekiem kobiety bezpowrotnie wygasa funkcja jajnika. Regulacje prawne

w zakresie dawstwa komórek jajowych również muszą być jasno sprecyzowane. Dobrze chociaż, że prawo w Polsce odwołuje się do prawa rzymskiego i matką jest ta kobieta, która urodzi.

Warto odnotować, że również w Stanach Zjednoczonych zaczyna dominować pogląd (obecny w Europie od dawna), że tylko ciąża pojedyncza stanowi prawdziwy sukces leczenia niepłodności i zasadą dobrej praktyki medycznej powinno być minimalizowanie ryzyka ciąży wielopłodowej. Miejmy nadzieję, że już nigdy nie będziemy świadkami doprowadzania do ciąży absurdalnie wielopłodowych, bo nie służy to ani pacjentom, ani ich potomstwu, ani rozwojowi medycyny rozrodu. Mimo tych pozytywnych tendencji uważam, że 32% ciąży wielopłodowych, w tym 6% trojacznych pozostaje absolutnie nie do zaakceptowania.

W wielu krajach europejskich zaczyna obowiązywać strategia przeniesienia do jamy macicy tylko jednego zarodka, a pozostałe kriokonserwujemy, np. witryfikujemy lub mrozimy w protokole wolnym. Odsetki ciąży po transferze zarodków rozmrożonych nie różnią się dziś od wyników po transferze w cyklu stymulowanym. Taki sposób postępowania z jednej strony w pełni zapewnia skuteczne leczenie i duży kumulacyjny odsetek ciąży, a jednocześnie powoduje, że ryzyko powikłań neonatologicznych jest małe. W celu poprawy wyników po transferze pojedynczego zarodka proponuje się albo przeniesienie jednej blastocysty, albo przeniesienie jednego zarodka wczesnego. Blastocysta statystycznie z większym prawdopodobieństwem, w porównaniu do zarodka wczesnego, jest prawidłowa.

Zawsze niezbędne są wtedy metody mrożenia zarodków. Oczywiście natychmiast pojawia się pytanie, jak potoczą się losy polskiej ustawy regulującej leczenie i czy nadal wśród naszych polityków będą panowały nieprawdziwe mity o kriokonserwacji zarodków. Dalsze doskonalenie i dobieranie sposobów stymulacji do indywidualnej pacjentki jest też ciekawą opcją w strategii przenoszenia jednego zarodka. Być może nowe metody oceny jakości komórki jajowej i zarodka zrewolucjonizują metodę pozaustrojowego zapłodnienia. Gdyby na podstawie oznaczeń markerów molekularnych wzgórka jajowego udało się nieinwazyjnie identyfikować prawidłowe komórki jajowe, to można byłoby zapładniać tylko prawidłowe komórki. Mniej byłoby zarodków, ale odsetek ciąży byłoby duży. Takie perspektywy stwarzają również inwazyjne metody oceny ciała kierunkowego lub blastomeru, szczególnie z zastosowaniem porównawczej hybrydyzacji genomowej. Oczywiście takie metody zwiększają znacznie koszty.

W wielu krajach europejskich to płatnik świadczeń zdrowotnych przez swoją politykę refundacyjną tak reguluje sposoby postępowania, aby były one opłacalne, wiązały się z najmniejszymi kosztami zdrowotnymi, ale jednocześnie skutecznie leczyły i były obarczone minimalnym ryzykiem. W Polsce politykom trudno zrozumieć, że leczenie niepłodności jest bardzo opłacalną inwestycją w przyszłość kraju. Mam również poważne obawy, czy zdanie: „Dzięki ART na świat przyszły setki tysięcy dzieci, dając szansę na rodzicielstwo parom, które w innym przypadku pozostałyby bezdzietne” budzi w nich również pozytywne refleksje.