

**Algorytmy diagnostyczno-lecznicze**  
**w zastosowaniu do niepłodności**  
**pod redakcją**  
**prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego,**  
**dr n. med. Michała Radwana**

***Autorzy:***

- *Prof. Leszek Bablok* *Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii*
- *Prof. Mariusz Bidziński* – *Klinika Ginekologii Onkologicznej Instytut Onkologii Warszawa*
- *Dr Jan Domitrz;* *Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej UM w Białymstoku*
- *Prof. Grzegorz Jakiel;* *Klinika Ginekologii i Położnictwa CMKP Warszawa*
- *Prof Piotr Jędrzejczak;* *Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM w Poznaniu*
- *Prof. Wojciech Hanke* – *Instytut Medycyny Pracy Łódź*
- *Prof. Waldemar Kuczyński;* *Klinika Ginekologii UM w Białymstoku*
- *Prof. Rafał Kurzawa;* *UM w Szczecinie – Klinika Medycyny Rozrodu i Ginekologii*
- *dr Marcin Korman* *Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM w Poznaniu*
- *Prof. Leszek Pawelczyk* *Uniwersytet Medyczny w Poznaniu Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu*
- *Prof. Lechosław Putowski;* *II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie*
- *Dr Michał Radwan;* *Klinika leczenia Niepłodności „Gameta” w Łodzi*
- *dr Paweł Radwan;* *Klinika leczenia Niepłodności „Gameta” w Łodzi*
- *Prof. Jacek Szamatowicz;* *Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej UM w Białymstoku*
- *Prof. Sławomir Wołczyński* *Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej UM w Białymstoku*

**Opracowane w ramach zadania 3.2.1 projektu badawczego  
zamawianego**

**NCBR K/140/PO1/2007**

**„Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce - wielośrodkowe,  
prospektywne badania kohortowe”**

**Kierownik projektu - prof. Wojciech Hanke**

## Spis treści

- 1. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności - skrót**
- 2. Diagnostyka niepłodności**
- 3. Zalecenia w sprawie oceny płodności męskiej.**
- 4. Indukcja monoowulacji**
- 5. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia**
- 6. Diagnostyka i leczenie endometriozy związanej z niepłodnością**
- 7. Rekomendacje postępowania przy azoospermii**
- 8. Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności**
- 9. Inseminacja domaciczna (ID)**
- 10. Bank nasienia**
- 11. Przedwczesne wygasanie czynności jajników i dysgenezyja jajników**
- 12. Zabezpieczenie możliwości prokreacji u chorych onkologicznych**
- 13. Wytyczne dotyczące genetycznych aspektów leczenia niepłodności**
- 14. Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do pozaustrojowego zapłodnienia**

# **1. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności - skrót**

Opracował zespół :

Prof. Marian Szamatowicz Klinika Ginekologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. Stanisław Radowicki Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Prof. Ryszard Poręba Klinika Ginekologii i Położnictwa Śląski Uniwersytet Medyczny

Prof. Przemysław Oszukowski Centrum Zdrowia Matki Polki

Prof. Sławomir Wolczyński – Klinika Rozrodczości Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. Leszek Pawelczyk – Klinika Rozrodczości i Endokrynologii

Prof. Waldemar Kuczyński; Klinika Ginekologii UM w Białymstoku

Prof. Rafał Kurzawa; UM w Szczecinie – Klinika Medycyny Rozrodu i Ginekologii

## **Wstęp**

Niepłodność definiowana jest jako niezdolność do osiągnięcia ciąży w czasie 1 roku niezabezpieczonego współżycia. Zjawisko to dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku reprodukcyjnym, w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej połowa z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, prowadzonego przez przygotowaną do tego kadrę w ośrodkach stosujących właściwe metody postępowania i procedury.

W nowoczesnym podejściu do medycyny wszystkie procedury medyczne powinny być „zwalidowane” tzn: oceniona musi być ich skuteczność oraz określone ryzyko w odniesieniu do całości leczonych, bądź też do specyficznych grup pacjentów. Dotyczy to zarówno diagnostyki, jak i użycia najbardziej efektywnych metod leczenia (BAT - Best Available Technology). Zadanie to jest realizowane przez instytucje nadzorcze (np. w Polsce - AOTM

- Agencja Oceny Technologii Medycznych) względnie profesjonalne ciała eksperckie o zasięgu krajowym lub międzynarodowym. Opracowują one standardy postępowania medycznego (rekomendacje oraz wytyczne) realizując koncepcję „medycyny opartej o dowody naukowe” (EBM- Evidence Based Medicine). Zakłada ona wykorzystanie danych medycznych o najwyższym stopniu wiarygodności, uzyskanych w wyniku prospektywnych randomizowanych badań klinicznych (RCT, metanalizy).

Postępy w rozumieniu przyczyn niepłodności oraz doświadczenia płynące ze stosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART) uświadomiły trudności i ograniczenia takiej metodologii działania. Wynika ona z ograniczonej liczby wiarygodnych badań klinicznych oraz faktu, że dostępne dane zostały uzyskane w różnym czasie, przy zastosowaniu niejednorodnych strategii terapeutycznych, zróżnicowanego zakresu wykorzystania nowych metod laboratoryjnych oraz wyników o typie follow-up. Nie biorą one również pod uwagę uwarunkowań geograficznych, kulturowych, socjoekonomicznych oraz standardów ogólnej opieki medycznej. Są to główne przyczyny małego upowszechnienia rekomendacji oraz ich implementacji do codziennej praktyki medycznej.

Z tego względu eksperci w dziedzinie rozrodu, skupieni wokół polskich organizacji naukowych (SPIN i PTMR) podjęli próbę opracowania krajowych rekomendacji w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności. Mając świadomość, że nie ma rzeczy całkowicie uniwersalnych, w tym również procedur medycznych, przyjęto założenie wykorzystania rzetelnych danych uzyskanych w wyniku badań klinicznych o największej wartości, nie zaniebując jednak wiedzy płynącej z nauk podstawowych oraz doświadczenia ekspertów. W rozumieniu autorów, rekomendacje nie powinny zawierać ścisłych „recept” na postępowanie w każdej sytuacji klinicznej, a raczej na wskazanie argumentów oraz źródeł wiedzy przemawiających za określonym rozwiązaniem problemu. Wybór postępowania powinien być autonomiczną decyzją lekarza, co pozwala zapewnić indywidualne podejście do każdego pacjenta w ramach wyznaczonych przez rekomendacje możliwości. Takie postępowanie realizuje koncepcję zapewnienia pacjentowi najlepszej jakości opieki medycznej poprzez aktywne zaangażowanie

profesjonalistów w rozwiązanie indywidualnych potrzeb pacjenta i ochronę interesu społecznego.

## **1. Niepłodność – diagnostyka.**

Roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów. W uzasadnionych medycznie przypadkach okres ten może ulec skróceniu. Wcześniejsze wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, amenorrhea, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodno oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.

U kobiety powinno zostać przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe.

Diagnostyka funkcji jajnika powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej oraz badanie ultrasonograficzne). Ze względu na trudności metodologiczne i/lub niską specyficzność nie rekomenduje się rutynowego stosowania metody wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego ani pomiarów podstawowej temperatury ciała. U kobiet regularnie miesiączkujących nie zaleca się także oznaczania stężeń prolaktyny ani wykonywania testu metoklopramidowego.

Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodno u kobiety (bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniach dodatkowych) są ultrasonografia oraz histerosalpingografia (HSG) lub histerosalpingosonografia kontrastowa (HyCoSy). Przy klinicznym podejrzeniu zmian jajowodowych, celem ich weryfikacji, metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych - histeroscopia.

Test postkoitalny (PCT) jest badaniem trudnym do standaryzacji, jego rutynowe stosowanie nie zmienia postępowania i jako taki nie powinien być

stosowany. Podobnie, brak jest dowodów potwierdzających celowość wykonywania biopsji i histologicznego datowania endometrium oraz wykonywania badań immunologicznych.

## **2. Zaburzenia jajczkowania i stymulacja monoowulacji**

Klinicznie zaburzenia owulacji manifestują się zaburzeniami rytmu krwawień miesięcznych o typie oligo-, poli- lub amenorrhoe oraz krwawień czynnościowych.

Brak owulacji w danym cyklu może zostać potwierdzony poprzez oznaczanie stężeń progesteronu w surowicy krwi (poniżej 2ng/ml). Oznaczanie stężenia gonadotropin, AMH, androgenów, prolaktyny i TSH w surowicy krwi służy do różnicowania przyczyn obserwowanych zaburzeń. Potencjał reprodukcyjny jajników (tzw. rezerwę jajnikową) ustala się na podstawie oznaczeń hormonalnych – FSH (w wybranych sytuacjach LH) i estradiolu (w 2-5 dniu cyklu) lub AMH (niezależnie od dnia cyklu) oraz badania USG (ocena ilości pęcherzyków antralnych na początku cyklu).

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zajść w ciążę wskazana jest farmakologiczna indukcja monoowulacji. Przed przystąpieniem do stymulacji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika oraz unormowania masy ciała pacjentki. Konieczna jest również weryfikacja drożności jajowodów oraz ocena nasienia partnera.

Stymulacja owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania. U pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora dopaminy (D2). U pacjentek z zespołem PCO stosujemy cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy może być wskazane podanie metforminy. Inne preparaty, takie jak: tamoksifen, inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji. U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hypogonadyzm hypogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH.

Stymulację monitoruje się za pomocą badania ultrasonograficznego. Gdy w jajniku obecny jest dojrzały pęcherzyk (jednak nie więcej niż 3) o wymiarach 18 – 20 mm rekomenduje się podanie hCG.

Regulacja krwawień miesięcznych poprzez zastosowanie progestagenów jest działaniem wyłącznie objawowym i nie jest metodą służącą leczeniu niepłodności.

### **3. Endometrioza - diagnostyka i leczenie endometriozy związanej z niepłodnością**

Endometrioza definiowana jest jako obecność ognisk endometrium położonych poza jamą macicy. Klasycznymi jej objawami są bóle podbrzusza, bolesne miesiączkowanie, bolesne stosunki płciowe oraz niepłodność. W badaniu ginekologicznym można spodziewać się tyłozgięcia macicy i jej ograniczonej ruchomości, obecności zmian w przydatkach oraz zgrubień i nierówności w sklepieniach pochwy.

Metodą z wyboru w diagnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej jest laparoscopia w połączeniu z badaniem histopatologicznym. Badania laboratoryjne nie mają większego znaczenia z powodu braku specyficznego markera biochemicznego endometriozy.

W I lub II stopniu endometriozy laparoskopowe usunięcie jej ognisk oraz ewentualnych zrostów poprawia płodność oraz zwiększa odsetek porodów. Gdy wskazaniem do operacji jest endometrioma, do zabiegu nie należy kwalifikować pacjentek z torbielami mniejszymi niż 4 cm, ponieważ zabieg zmniejsza rezerwę jajnikową nie zwiększając szansy na ciążę.

Po laparoskopii, u młodszych pacjentek z I lub II stopniem endometriozy i współistniejącą niepłodnością, rekomendowanym postępowaniem jest stymulacja jajczkowania i inseminacje domaciczne, natomiast u kobiet po 35 roku życia zalecana jest indukcja owulacji połączona z inseminacjami domacicznymi lub program zapłodnienia pozaustrojowego.

W przypadku zaawansowanej endometriozy (III i IV stopnia) wskazane jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu widocznych ognisk



endometriozy oraz przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych. Pacjentki ze znacznie zaawansowaną endometriozą, które nie zaszły w ciążę po operacji oraz pacjentki z niedrożnymi jajowodami lub po 35 roku życia powinny być leczone z zastosowaniem programu zapłodnienia pozaustrojowego.

Nie ma wiarygodnych dowodów, że leczenie farmakologiczne endometriozy (izolowane lub po zabiegu operacyjnym) poprawia płodność, dlatego też u kobiet starających się o dziecko nie powinno być stosowane.

#### **4. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia**

Niepłodność idiopatyczna definiowana jest jako niemożność zajścia w ciążę bez uchwytnej przyczyny w rutynowych badaniach klinicznych. Postępowanie zależy od wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności.

W grupie wiekowej <30 roku życia, gdy czas trwania niepłodności nie przekracza 2-3 lat należy rozważyć stymulację owulacji cytrynianem klomifenu do 6 cykli. Przy niepowodzeniu tej terapii, zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 6 cykli). Następnym etapem jest leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

W grupie wiekowej 30-35 lat postępowanie wyczekujące, wsparte wyłącznie stymulacją cytrynianem klomifenu, nie jest wskazane. Zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 6 cykli). Przy braku ciąży po tym okresie rekomenduje się leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego. W grupie wiekowej 35-39 lat zalecane jest wykonanie maksymalnie 4 inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami. Gdy wiek pacjentki przekracza 39 lat, od razu rekomenduje się leczenie w programie zapłodnienia pozaustrojowego.

Nie rekomenduje się regulacji krwawień miesięcznych gestagenami, immunoterapii, stosowania agonistów dopaminergicznych, leczenia empirycznego domniemanej endometriozy ani antybiotykoterapii

domniemanych zmian zapalnych. Brak jest dowodów, że stosowanie tych metod poprawia wskaźniki ciąży u par z niepłodnością idiopatyczną.

## **5. Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności**

Przy podejrzeniu patologii jajowodów, jamy macicy (mięśniaki, zrosty, przegroda jamy macicy), endometriozy rozważa się postępowanie operacyjne. W celu utrwalenia efektu leczenia operacyjnego u wszystkich pacjentek rekomenduje się postępowanie przeciwzrostowe oraz estrogenizację.

### *5.1 Czynniki jajowodowy*

Korekta operacyjna istniejącej patologii jajowodów zalecana jest u młodych pacjentek z błoniastymi zrostami lub niewielkimi zmianami morfologii jajowodów (po wykluczeniu czynnika męskiego). Pacjentka powinna zostać poinformowana, że po leczeniu operacyjnym zmienionych chorobowo jajowodów, występuje zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej.

Przy braku ciąży w ciągu 12 miesięcy od przeprowadzonej plastyki jajowodów oraz u pacjentek niepłodnych w starszym wieku reprodukcyjnym z patologią proksymalnego i (lub) dystalnego odcinka jajowodów zaleca się wykonanie zapłodnienia pozaustrojowego.

W celu zwiększenia skuteczności procedury zapłodnienia pozaustrojowego usunięcie wodniaka (wodniaków) jajowodu uznawane jest za postępowanie z wyboru. W przypadku trudnych warunków anatomicznych w miednicy mniejszej, uniemożliwiających usunięcie zmienionego w wodniak jajowodu, zamknięcie jego ujścia macicznego jest równie efektywne w poprawie wyników zapłodnienia pozaustrojowego jak salpingektomia.

### *5.2 Mięśniaki macicy*

Wpływ mięśniaków, które nie deformują jamy macicy na płodność, nie jest jednoznacznie określony. Przyjmuje się, że wpływ negatywny mają mięśniaki śródścienna przekraczające 4 cm. Myomektomia jest procedurą względnie bezpieczną, jednak zaleca się staranną technikę operacyjną z zastosowaniem szwów zamiast elektrokoagulacji.

Mięśniaki podśluzówkowe zniekształcające i wpuklające się do jamy macicy przynajmniej w 50% ich objętości powinny być usuwane na drodze histeroskopii. Po rekonwalescencji można rozważyć wtórną histeroskopię diagnostyczną. Myomektomia z następową stymulacją jajczkowania połączoną z inseminacją są rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi dla kobiet z podśluzówkowymi, zniekształcającymi jamę macicy mięśniakami macicy i nieznaną inną przyczyną niepłodności.

### *5.3 Przegroda jamy macicy*

Histeroskopowe usunięcie przegrody jest zalecane u kobiet z nawracającymi poronieniami oraz jeżeli wcięcie w dnie przekracza 10 mm. Podobnie, histeroskopię zaleca się u kobiet z podejrzeniem zrostów wewnątrzmacicznych i zaburzeniami miesiączkowania. Po zabiegach rozważyć można wtórną histeroskopię diagnostyczną.

### *5.4 Polip endometrialny*

Nie wykazano, by polipy endometrialne o wielkości do 2 cm stwierdzone de novo w cyklu terapeutycznym znacząco zmniejszyły szansę na ciążę. Zaleca się ich usunięcie w przypadku stwierdzenia ich obecności przed leczeniem lub w przypadku niepowodzenia leczenia.

### *5.5 Torbiele endometrioidalne jajników*

W przypadku stwierdzenia torbieli o średnicy < 4cm, ich usunięcie nie polepsza wyników leczenia niepłodności, a sam zabieg może zmniejszyć potencjał reprodukcyjny kobiety (rezervę jajnikową). U pacjentek leczonych w programie zapłodnienia pozaustrojowego nie należy rutynowo wykonywać punkcji torbieli endometrioidalnych, a gdy do tego dojdzie należy podać profilaktyczną dawkę antybiotyku o szerokim spektrum działania.

### *5.6 PCOS*

Laparoskopowe leczenie zespołu policystycznych jajników (elektrokauteryzacja, laserowy drilling lub częściowa klinowa resekcja jajników) powinno być stosowane wyłącznie u kobiet, u których jajniki nie odpowiadają na stymulację farmakologiczną.

## **6. Niepłodność męska**

### *6.1 Zalecenia w sprawie oceny płodności mężczyzn*

Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO (V edycja). Specjalistyczne testy nasienia (po ejakulacyjnym badaniu moczu, test po stosunku, testy żywotności plemników, test penetracji oocyta chomika (zona-free hamster oocyte test), testy na przeciwciała przeciwplemnikowe, test na liczebność leukocytów w nasieniu) nie są wymagane do diagnozowania męskiej niepłodności. Komputerowa analiza nasienia (CASA) nie znalazła powszechnego zastosowania w podstawowej ocenie nasienia, jednak obiektywność pomiaru oraz możliwość dokumentacji wyników stanowi o ich przydatności w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych.

Ocena endokrynologiczna pacjenta i badanie USG powinny być wykonane po stwierdzeniu odchyleń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i (lub) badaniu nasienia. Minimum diagnostyczne stanowią pomiary stężeń gonadotropin, prolaktyny i testosteronu w surowicy.

Przed zapłodnieniem pozaustrojowym metodą ICSI u mężczyzn z nieobstrukcyjną azoospermia lub ciężką oligoastenoteratozoospermia wykonuje się kariotyp i zaleca analizę delecji chromosomu Y. Testy genetyczne na obecność mutacji genu CFTR powinny być zalecone partnerce mężczyzny z rozpoznaniem obustronnym wrodzonym brakiem nasieniowodów (CBAVD). Gdy ich wyniki są nieprawidłowe, testy wykonuje się także u tego mężczyzny.

W celu rozpoznania azoospermii potrzebne jest dwukrotne badanie nasienia. Postępowaniem z wyboru jest metoda mikroiniekcji plemników pobranych z jąder lub z najądrzy. Przy braku plemników w jądrach lub najądrzach niepłodne pary powinny mieć możliwość skorzystania z inseminacji nasieniem dawcy.

### *6.2 Leczenie męskiej niepłodności*

Skuteczność leczenia hormonalnego niewyjaśnionej niepłodności męskiej przy pomocy gonadotropin FSH, hMG, hCG, androgenów, antyestrogenów

(klomifen, tamoksifen) agonistów receptora dopaminowego D2 , steroidów nie została potwierdzona w żadnym badaniu klinicznym.

Do zaburzeń hormonalnych poddających się leczeniu przyczynowemu zaliczamy: (a) hypogonadyzm hypogonadotropowy – preparatami gonadotropin i hCG; (b) hyperprolaktinemię – agonistami dopaminy.

Operacje usunięcia żyłaków mogą poprawiać płodność u mężczyzn z klinicznymi żyłakami powrózka (klinicznie jawne żyłaki powrózka nasiennego oraz współistniejące zaburzenia w spermiogramie), ale potwierdzić to w pełni mogą dopiero dalsze badania naukowe. Brak jest dowodów na poprawę płodności u mężczyzn poddanych operacji usunięcia żyłaków powrózka nasiennego z prawidłowymi wynikami spermiogramu oraz u mężczyzn z subklinicznymi żyłakami powrózka nasiennego.

Nie wykazano, aby leczenie stanów zapalnych poprawiało płodność mężczyzn. Dowody o poprawie płodności mężczyzn leczonych preparatami o działaniu antyoksydacyjnym i N-acetylokarnityną są słabe.

## **7. Bank nasienia**

Zastosowanie nasienia dawcy zaleca się w przypadku azoospermii, znacznego stopnia patologii nasienia i braku ciąży po wielokrotnych niepowodzeniach ICSI. Skorzystanie z banku nasienia powinno być rozważone przy istniejących przeciwwskazaniach do ICSI lub przy wysokim ryzyku przeniesienia choroby genetycznej partnera. Przed wykonaniem zabiegu konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody od obojga partnerów. Obowiązuje restrykcyjny dobór dawców nasienia. Materiał musi pochodzić z banków nasienia licencjonowanych zgodnie z wymogami dyrektywy Unii Europejskiej. Dawca nasienia powinien być zgodny z biorcą w zakresie grupy krwi i czynnika Rh oraz, o ile to możliwe, odpowiadać cechom partnera pacjentki (potencjalnego przyszłego ojca) w zakresie rasy, grupy etnicznej, wzrostu, masy i typu budowy ciała, koloru oczu i włosów.

## **8. Inseminacja domaciczna**

Wskazania do zabiegu obejmują: niepłodność idiopatyczną, endometriozę I lub II stopnia, oraz łagodny czynnik męski niepłodności (w tym zaburzenia ejakulacji). Warunkiem niezbędnym jest ocena budowy anatomicznej narządu rodnego i miednicy mniejszej kobiety, w zależności od sytuacji klinicznej metodą hysterosalpingografii lub laparoskopii.

W przypadku młodych pacjentek z prawidłową owulacją lub, kiedy wskazaniem do wykonania zabiegu jest izolowany czynnik męski, należy rozważyć inseminację w cyklu spontanicznym. W innych sytuacjach stymulacja owulacji przed inseminacją zwiększa szansę na ciążę. Podstawowym lekiem stosowanym w tym celu jest cytrynian klomifenu, a w przypadku braku reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz gdy wiek pacjentki przekracza 37 lat rekomenduje się stosowanie gonadotropin (rFSH lub hMG). Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej nie powinno przekraczać 4-6 cykli. Podawanie progestagenów po inseminacji nie ma uzasadnienia.

## **9. Zapłodnienie pozaustrojowe**

### *9.1 Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury*

Procedura zapłodnienia pozaustrojowego ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod rozrodu wspomaganego.

Wskazania do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego obejmują czynnik jajowodowy, oporność na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedź na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe) oraz brak efektów inseminacji. ICSI stosuje się przy czynniku męskim niepłodności, w endometriozie, w niepłodności idiopatycznej i niepowodzeniu klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego.

Zapłodnienie pozaustrojowe u płodnych par wskazane jest, gdy jedno z partnerów jest nosicielem wirusa HIV lub HCV, gdy para jest nosicielem zmian genetycznych powodujących ciężkie, nieodwracalne zmiany u potomstwa, a diagnostyka preimplantacyjna pozwala uniknąć decyzji o przerwaniu ciąży lub też, gdy partnerka rozpoczyna ograniczające płodność leczenie przeciwnowotworowe.

Zgodnie z obowiązującymi dyrektywami Unii Europejskiej, u obojga partnerów w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy przed zapłodnieniem pozaustrojowym, wykonuje się testy serologiczne w kierunku infekcji: wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, HIV. Dodatkowo rekomenduje się badania w kierunku chlamydiozy i kiły.

### *9.2 Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne*

Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury.

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest protokół krótki z agonistami GnRH, protokół długi z agonistami GnRH lub protokół z antagonistami GnRH. Nie ma obecnie jednoznacznych danych wskazujących na wyższość konkretnego typu protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet o gorszym rokowaniu (starsze, z małą rezerwą jajnikową, palące) lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH. Niezależnie od grupy pacjentek, dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonatropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG.

Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie. Celem stymulacji jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. hCG należy podać po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17 mm i odpowiedniego do liczby pęcherzyków stężenia estradiolu w surowicy (200 – 300 pg/ml w przeliczeniu na każdy pęcherzyk dominujący).

### *9.3 Przeniesienie zarodka do macicy i suplementacja fazy lutealnej*

W grupie młodych pacjentek zaleca się przeniesienie do jamy macicy jednego lub dwóch zarodków. Jedynie w wyjątkowych sytuacjach dopuszczalne jest przeniesienie 3 zarodków (dotyczy to kobiet w wieku ponad 40 lat). Pozostałe

zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być kriokonserwowane.

Po stymulacji mnogiego jajczkowania zalecana jest suplementacja fazy lutealnej. Gestageny stosuje się od pierwszego dnia po pobraniu komórek jajowych do dnia testu ciążowego, wykonanego 14 dni po punkcji. Preparaty dopochwowe zawierające mikronizowany progesteron są równie skuteczne jak domięśniowe podawanie progesteronu. Nie wykazano, aby przedłużanie czasu podaży gestagenów zwiększało odsetek porodów, czy też zmniejszało ryzyko poronienia. Brak jest dowodów na większą skuteczność leczenia po dodatkowym stosowaniu estradiolu, kwasu acetylosalicylowego i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej.

#### *9.4 Mrożenie zarodków*

Pozostałe zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być kriokonserwowane – metodą mrożenia wolnego albo witrifikacji. Program mrożenia zarodków zwiększa skumulowana częstość urodzeń oraz umożliwia realizację programu transferu jednego zarodka.

#### *9.5 Leczenie niepłodności u pacjentek z dysgenezją gonad lub przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników*

Realną szansą na zajście w ciążę w tej grupie pacjentek jest podarowanie komórek jajowych lub adopcja zarodka. Dawcą komórki jajowej może być pacjentka stymulowana w programie pozaustrojowego zapłodnienia, która uzyska pełną informację o tej szczególnej procedurze i świadomie wyrazi zgodę na podarowanie anonimowo kilku komórek innej pacjentce. Zarodki przenosi się do jamy macicy po substytucyjnym przygotowaniu endometrium do implantacji.

## **10. Naprotechnologia**

Celem metody jest identyfikacja przyczyny niepłodności oraz jej leczenie z uwzględnieniem naturalnej gospodarki hormonalnej kobiety, przy użyciu powszechnie stosowanych metod diagnostycznych.



W terapii nie dopuszcza się stosowania inseminacji i zapłodnienia pozaustrojowego, tym samym metoda ta nie jest w stanie pomóc m. in. kobietom z niewydolnością jajników, niedrożnością jajowodów oraz w męskim czynniku niepłodności. Naprotechnologia nie ma dowodów literaturowych o celowości i skuteczności takiego sposobu postępowania.

Z tych powodów naprotechnologia nie może być postępowaniem rekomendowanym w leczeniu niepłodności.

### **Piśmiennictwo:**

1. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 338–43.
2. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 258–63.
3. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987; 47: 597–602.
4. British Andrology Society. British Andrology Society guidelines for the screening of semen donors for donor insemination (1999). *Hum Reprod* 1999; 14: 1823–6.
5. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 441–5.
6. Burton G, Abdalla HI, Kirkland A, Studd JW. The role of oocyte donation in women who are unsuccessful with in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1992; 7: 1103–5.
7. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2271–4.
8. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433–45.
9. Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 265–77.

10. Empeaire JC, Gauzere-Soumireu E, Audebert AJM. Female fertility and donor insemination. *Fertil Steril* 1982; 37: 90–3.
11. Farquhar C, Vandekerckhove P, Arnot M, Lilford R. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001122. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001122.
12. Gillett WR, Clarke RH, Herbison GP. First and subsequent pregnancies after tubal microsurgery: evaluation of the fertility index. *Fertil Steril* 1997; 68: 1033–42.
13. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13–8.
14. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13–8.
15. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 157–62.
16. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BCJM. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1 66–73.
17. Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71: 785–95.
18. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000056.
19. Human Fertilisation and Embryology Authority. Human Fertilisation and Embryology Authority Eleventh Annual Report and Accounts. London: HFEA; 2002.

20. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16: 696–702.
21. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001398.
22. Kornilov NV, Shlykova SA, Loginova JA, Tomas C, Ashorn RG. Comparison of four different gonadotropins for ovarian stimulation in IVF treatment. Abstracts of, 11th World Congress of In Vitro Fertilization and Human Reproductive Genetics, Sydney, Australia, 9–14 May, 1999. p. 379–83.
23. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 359–65.
24. Le Lannou D, Lansac J. Artificial procreation with frozen donor semen: experience of the French Federation CECOS. *Hum Reprod* 1989; 4: 757–61.
25. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175–82.
26. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7: 597–600.
27. Machado MG, Borges de Souza MC, Oliveira JBA, Henriques CA, Mancebo ACA. Highly purified gonadatropin and recombinant gonadotropin: study in IVF cycles. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 (Supl 13): Abstract no. FC-51.
28. Manassiev NA, Davies WAR, Leonard T, Pavlovich B, Philips A, Tenekedjiev K. Initial results from the comparison of recombinant FSH and urinary FSH in an IVF programme. 13th Annual Meeting of the ESHRE, 22–25 June 1997, Edinburgh, Scotland. Abstract no. P-256. *Hum Reprod* 1997;12 (Abstract Book 1): 526–6.
29. Marana R, Quagliarello J. Proximal tubal occlusion: microsurgery versus IVF – a review. *Int J Fertil* 1988; 33: 338–40.
30. Miller KF, Falcone T, Goldberg JM, Attaran M. Previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization is associated with poor outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998; 69: 242–5.

31. Mol BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bossuyt PM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1237–42.
32. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 741–8.
33. Patton PE, Williams TJ, Coulam CB. Microsurgical reconstruction of the proximal oviduct. *Fertil Steril* 1987; 47: 35–9.
34. Preutthipan S, Amso N, Curtis P, Shaw RW. Effect of maternal age on clinical outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *J Med Assoc Thai* 1996; 79: 347–52.
35. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 2287–99.
36. Raoul-Duval A, Bertrand-Servais M, Letur-Konirsch H, Frydman R. Psychological follow-up of children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1097–101.
37. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985; 43: 351–2.
38. Rosenlund B, Sjoblom P, Tornblom M, Hultling C, Hillensjo T. In-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in the treatment of infertility after testicular cancer. *Hum Reprod* 1998; 13: 414–8.
39. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997; 49: 435–40.
40. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982; 306: 404–6.
41. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 1239–44.
42. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Female infertility: treatment options for complicated cases. *Hum Reprod* 1997; 12: 1191–6.

43. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119–22.
44. Tomazevic T, Ribic-Pucelej M. Microsurgery and in vitro fertilization/embryo transfer for infertility resulting from distal tubal lesions. *J Reprod Med* 1991; 36: 527–30.
45. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000221.
46. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998; 351: 1085–90.
47. Westrom L, Wolner-Hanssen P. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *Genitourin Med* 1993; 69: 9–17.
48. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69: 486–91.

# **Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności**

## **1. Diagnostyka niepłodności**

### **Wskazania do rozpoczęcia diagnostyki**

Roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki niepłodności. Krótszy czas oczekiwania na rozpoczęcie diagnostyki a nawet rozpoczęcia leczenia należy rozważyć, jeżeli:

- Wiek kobiety przekracza 35 lat.
- Wywiad wskazuje na zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo/amenorrhea.
- Wywiad lub badanie wskazuje na patologię macicy, jajowodów lub endometriozę.
- Wykonane poprzednio badania wskazują na istniejący poważny czynnik męski.

### **Celem przeprowadzanej diagnostyki powinno być:**

- Ustalenie przyczyn niemożności zajścia w ciążę
- Ustalenie rokowania, co do możliwości ciąży samoistnej.
- Ustalenie planu postępowania terapeutycznego.

Diagnostyka niepłodności powinna zawsze dotyczyć równocześnie obu partnerów. Należy pamiętać, że może występować kilka przyczyn obniżających szansę na wystąpienie ciąży. W postępowaniu diagnostycznym należy dokonać:

- analizy tych elementów zdrowia reprodukcyjnego, które wpływają na skuteczność rozrodu (wiek partnerki, uprzednia płodność, okres starań o dziecko, intensywność pożycia seksualnego, choroby współistniejące, nawyki żywieniowe i używki);

- oceny zdolności do rozrodu poszczególnych partnerów (efektywność w zakresie wytwarzania prawidłowych komórek rozrodczych żeńskich i męskich);
- oceny potencjału rozrodczego danej pary (prawdopodobieństwo zaistnienia ciąży w przeliczeniu na cykl miesięczny kobiety).

**Postępowanie diagnostyczne powinno udzielić odpowiedzi na szczegółowe pytania:**

- Czy jajowody są drożne?
- Czy jajniki są funkcjonalne?
- Jaka jest rezerwa jajnikowa?
- Czy cykle są owulacyjne?
- Czy nasienie rokuje zapłodnienie?
- Czy macica jest prawidłowa?
- Czy zmiany wywołujące niepłodność nie spowodują niekorzystnych zmian u potomstwa?
- Jaka jest realna szansa na samoistną ciążę lub ciążę po leczeniu?

**Należy wyraźnie podkreślić, że:**

- Nieliczne badania diagnostyczne ostatecznie określają przyczynę braku ciąży i prognozują szansę na samoistną ciążę;
- Leczenie przyczynowe niepłodności można zastosować tylko w bardzo małej grupie pacjentów;
- Spośród bardzo wielu proponowanych metod leczenia niepłodności tylko nieliczne (leczenie operacyjne wybranych zmian anatomicznych, indukcja jajczkowania, inseminacja domaciczna, pozaustrojowe zapłodnienie) zwiększają odsetki ciąż ponad te obserwowane bez leczenia, w danej grupie pacjentów.

**Podział badań diagnostycznych ze względu na ich wartość**

- Badania, których wyniki korelują z prawdopodobieństwem zajścia w ciążę,
- Badania, których wyniki nie korelują bezpośrednio z prawdopodobieństwem zajścia w ciążę,

- Badania, których wyniki wydają się nie korelować z prawdopodobieństwem zajścia w ciążę.

## **Metody diagnostyczne**

### *1. Wywiad*

Jest bardzo pomocny w ustaleniu przyczyn i kierunkuje postępowanie diagnostyczne.

Elementy z wywiadu pomocne w diagnostyce:

- wiek pacjentów,
- czas trwania niepłodności,
- wiek pierwszej miesiączki,
- długość cyklu,
- objawy owulacji,
- występowanie bolesnego miesiączkowania,
- wcześniejszy wywiad położniczy,
- występowanie wrodzonych chorób w rodzinie,
- liczba partnerów seksualnych,
- przebycie stanów zapalnych przydatków, jąder, aktualnych lub przebytych poważnych chorób ogólnoustrojowych, chorób przenoszonych drogą płciową,
- stosowanie używek i występowanie uzależnień.

Dane z wywiadu takie jak: wiek pacjentki, czas trwania związku, przyczyna niepłodności, przebyte zapalenia przydatków, przebyte zabiegi operacyjne w jamie brzusznej pozwalają ustalić szansę na samoistną ciążę lub od razu ukierunkować na diagnostykę i leczenie.

### *2. Badanie fizykalne kobiet powinno obejmować:*

- ocenę masy ciała,
- objawy hiperandrogenizacji,
- ocenę klinicznych objawów niedoczynności tarczycy,
- wielkość i położenie macicy,
- obecność guzów, zgrubień w okolicach przydatków, zatoki Douglasa.



### *3. Diagnostyka funkcji jajnika*

Regularnie miesiączkująca kobieta w rytmie od 21 do 35 dni z bardzo dużym prawdopodobieństwem ma cykle jajeczkowe. Obecność cykli jajeczkowych sugerują:

- występowanie obfitego, wodnistego śluzu szyjkowego na 16 - 14 dni przed miesiączką
- poboiewania w dole brzucha na 16 – 14 dni przed miesiączką
- dwufazowy zapis krzywej podstawowej temperatury ciała.

Dodatkowych informacji dostarcza badanie ultrasonograficzne, w którym stwierdza się obecność w jajniku rosnącego pęcherzyka i osiągającego wymiary w okresie okołoowulacyjnym od 16 do 22 mm, oznaczenie stężenia estradiolu w okresie okołoowulacyjnym (150 – 300 pg/ml), oznaczenie stężenia progesteronu w surowicy krwi na siedem dni przed spodziewaną miesiączką (powyżej 10 ng/ml).

Zgodnie ze stanowiskiem ESHRE spośród wszystkich badań hormonalnych tylko oznaczenie progesteronu w środkowej fazie lutealnej wnosi informacje, czy cykl jest owulacyjny.

Inne badania takie jak: metody wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego, pomiary podstawowej temperatury mają małą czułość i specyficzność w wykrywaniu, czy cykl jest owulacyjny czy nie.

W diagnostyce cyklu rekomendujemy tylko oznaczenie stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej jako oznaczenie, które wnosi istotne informacje o tym czy cykl jest owulacyjny. Pozostałe badania nie są rekomendowane.

### *Diagnostyka zaburzeń jajczkowania*

Zaburzenia jajczkowania są odpowiedzialne za wystąpienie niepłodności u około 15% par. Klinicznie manifestują się zaburzeniami rytmu krwawień miesięcznych (oligo/amenorrhea, krwawienia czynnościowe, polimenorrhea). Przyczynami zaburzeń mogą być schorzenia tarczycy, nadmierna masa ciała, nadmierna utrata masy ciała, intensywne uprawianie sportu, zespół policystycznych jajników, niewydolność układu podwzgórzowo – przysadkowego, hiperprolaktynemia.

Do zaburzeń jajczkowania prowadzą:

1. Hiperprolaktynemia
2. Hypogonadyzm hypogonadotropowy nabyty i wrodzony
3. Dysfunkcje układu podwzgórzowo – przysadkowego

Przewlekły brak jajczkowania rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego:

- nieregularnego rytmu krwawień miesięcznych,
- braku miesiączki,
- kilkakrotnie stwierdzanego charakterystycznego obrazu ultrasonograficznego jajnika - z obecnymi w jajniku pęcherzykami o wymiarach poniżej 10 mm,
- krzywej podstawowej temperatury ciała,
- występowania dodatkowych objawów takich jak np. mlekotok.

Brak owulacji potwierdza oznaczanie stężeń progesteronu w surowicy krwi (poniżej 2 ng/ml).

Oznaczenia stężeń gonadotropin LH i FSH, testosteronu, 17 OH progesteronu oraz prolaktyny i TSH w surowicy służą do różnicowania przyczyn obserwowanych zaburzeń.

U pacjentek z brakiem miesiączek oznaczenie PRL i stwierdzenie wysokich stężeń pozwala rozpoznać hiperprolaktynemię a obrazowanie w rezonansie magnetycznym precyzuje przyczynę.

### *Ocena rezerwy jajnikowej*

Pojęcie rezerwy jajnikowej pojawiło się wraz z rozwojem medycyny rozrodu. W sensie klinicznym pojęcie to określa, ile potencjalnie pęcherzyków jajnikowych odpowie na stymulację gonadotropinami. Na podstawie rezerwy jajnikowej można prognozować, jak długo jajnik będzie funkcjonował.

U kobiet regularnie miesiączkujących z badań hormonalnych znaczenie ma oznaczanie FSH w trzecim dniu cyklu w celu oceny rezerwy jajnikowej. Wartości powyżej 10 mIU/ml wskazują na obniżoną rezerwę jajnikową i duże

prawdopodobieństwo słabej odpowiedzi na stymulację. Wartości powyżej 20 mIU/ml wskazują na konieczność odstąpienia od stymulacji jajczkowania. Do oceny rezerwy jajnikowej można zastosować również oznaczanie AMH i inhibiny B; nie ma jednak dowodów na wyższość tych badań nad oceną liczby pęcherzyków antralnych oraz oceną stężenia FSH. Pewnych dowodów na celowość oceny rezerwy jajnikowej w fazie początkowej diagnostyki niepłodności nie ma.

#### **4. Ultrasonografia jajnika**

Badanie ultrasonograficzne jest metodą użyteczną w ocenie struktury jajnika, liczby pęcherzyków antralnych (pęcherzyków o wymiarach 2-6mm) i wzrostu pęcherzyka u pacjentek z zaburzeniami owulacji albo kwalifikowanych do leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie. Badanie ultrasonograficzne pozwala wstępnie ocenić rezerwę jajnikową.

#### **5. Badania endoskopowe**

Badaniami o ustalonym znaczeniu w diagnostyce stanu anatomicznego narządu rodno u kobiety są: ultrasonografia, histerosalpingografia, laparoscopia i histeroscopia.

HSG pozwala rozpoznać, czy jajowody są drożne lub podejrzewać, że występują zrosty okołojajowodowe. HSG dostarcza także informacji, jaki jest kształt jamy macicy, czy występują w niej zmiany np.: przegroda, mięśniaki. Przy podejrzeniu braku wypływania kontrastu z jajowodów, utrudnienia wypływania, wypływania do przestrzeni ograniczonej zrostami metodą z wyboru w celu weryfikacji zmian jest laparoscopia z podaniem błękitu.

Złotym standardem w ocenie drożności jajowodów jest laparoscopia, ale:

- Procedura jest droga.
- Nie jest pozbawiona ryzyka powikłań.
- Nie ma 100% czułości w rozpoznawaniu niedrożności jajowodów.

Laparoscopia powinna być zatem wykonywana u pacjentek z nieprawidłowym wynikiem histerosalpingografii, albo nieprawidłowym wynikiem badania klinicznego.

Przy podejrzeniu zmian wewnątrzmacicznych metodą weryfikującą jest histeroscopia.

Rutynowe wykonywanie histeroskopii u wszystkich niepłodnych pacjentek nie ma uzasadnienia. Badanie to powinno wykonywać się u pacjentek z objawami

klinicznymi lub zmianami stwierdzanymi w badaniu USG lub HSG oraz po niepowodzeniach implantacji prawidłowych zarodków.

**Zgodnie z licznymi publikacjami nie rekomenduje się wykonywania:**

- Intensywnej, powtarzanej, kilkumiesięcznej diagnostyki ultrasonograficznej i biochemicznej w kierunku wykrywania subtelných zaburzeń owulacji, zespołu LUF
- ustalania czasu owulacji,
- powtarzania przez kilka cykli monitorowania wzrostu pęcherzyka,
- testu postkoitalnego PC-testu,
- oznaczenia stężenia prolaktyny u kobiet regularnie miesiączkujących,
- testu z metoklopramidem,
- oznaczenia rytmów dobowych prolaktyny,
- biopsji endometrium i histologicznego datowania endometrium,
- badań immunologicznych.

**Taka diagnostyka nie ma uzasadnienia klinicznego i przynosi tylko błędne informacje.**

### ***Wniosek***

Diagnostyka niepłodności powinna być uzasadniona racjonalnie tak, aby wyniki z jej przeprowadzenia pomogły wskazać domniemaną przyczynę i określić prawdopodobieństwo ciąży samoistnej oraz wskazać na sposoby postępowania leczniczego.

## **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 347-58.
2. Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil Steril* 1981; 36: 729-33.
3. Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, et al. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 3-7.
4. Belisle S, Collins IA, Burrows EA, et al. The value of laparoscopy among infertile women with tubal patency. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1996; 18: 326-36.
5. Brosens I, Boeckx W, Delathin P, et al. Salpingoscopy: a new preoperative diagnostic tool in tubal infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 768-73.
6. Campbell S, Bourne TH, Tan SL. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future within the investigation of infertility in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 245-53
7. Chamberlain G, Brown IC. Gynaecological laparoscopy - the report of the working party of the confidential enquiry into gynaecological laparoscopy. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1978.
8. Collins JA, Burrows EA & Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility and Sterility* 1995; 64: 22e28.
9. Conway DI, Glazener CMA, Kelly NJ, et al. Routine measurements of thyroid hormones and FSH in infertility not worthwhile. *Lancet* 1985; 1: 977-8.
10. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15:723-32.
11. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R et al. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertility and Sterility* 1994; 61: 44e52.
12. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines to

- the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 1996; 11: 1775-807.
13. Fayed IA, Mutie G, Schneider PI. The diagnostic value of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertility investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 558-60.
  14. Friedman CI, Kim MH. Obesity and its effect on reproductive function. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 645-63.
  15. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* 1988; 50: 721-6.
  16. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 615-20.
  17. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Human Reproduction* 1994; 9: 2306e2310.
  18. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996; 66: 679-89.
  19. Inoue M, Kobayashi Y, Honda I, et al. The impact of endometriosis on the reproductive outcome of infertile patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 157: 278-82
  20. Iurkovic D, Geipel A, Grubeck N, et al. Three dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital uterine anomalies. A comparison with hysterosalpingography and two dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 228-32.
  21. Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, Raine-Fenning N. The cohort of antral follicles measuring 2–6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*, 94, 5, 2010, 1775-1781.
  22. Karamardian LM, Grimes DA. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1391-8.
  23. Kerin IF, Williams DB, San Roman GA, et al. Falloposcopic classification and treatment of fallopian tube lumen diseases. *Fertility Sterility* 1992; 57: 731-41.

24. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and Sterility* 2000; 74: 1063e1070.
25. Kyei-Mensah A, Maconochie N, Zaidi J, et al. Transvaginal three-dimensional ultrasound: reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements. *Fertil Steril* 1996; 66: 718-22.
26. Landgren BM, Uden AL, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. *Acta Endocrinol* 1980; 94: 89-98.
27. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with or without polycystic ovaries undergoing in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 233-7.
28. Optimal evaluation of the infertile female. <http://www.asrm.org/membersonly/practice/eval`infertile`female.pdf> 2000. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee.
29. Petra de Sutter Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2006 Rational diagnosis and treatment in infertility 20, 5647-664.
30. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, et al. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 2: 870-2.
31. Rasmussen F, Lindequist S, Larsen C, Iustesen P. Therapeutic effect of hysterosalpingography: oil versus water soluble contrast media - a randomized prospective study. *Radiology* 1991; 179: 75-8.
32. Rowe TC, Gomel V, McComb P. Investigations of tuboperitoneal causes of female infertility. In: Insler V, Lunenfeld B, eds. *Infertility: Male and Female*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993: 253-82.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The initial investigation and management of the infertile couple*. London: RCOG, 1998.
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. <http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Fertilityfull.pdf>. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. 2004.
35. Scott Sills S., Alper MM, Walsh APH Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 146, 1, 10, 30-36.

36. Scott RT, Hoffman GE, Oeninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54: 297-302.
37. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1–11.
38. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVE. *Hum Reprod* 2000; 15: 806-9.
39. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 2003; 290: 1767-70.
40. Stacey C, Munday P, Taylor-Robinson D. A longitudinal study of pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 994-9.
41. Stratford GA, Barth JH, Rutherford AJ, Balen AH. Plasma prolactin measurement is not indicated in women in the routine investigation of uncomplicated infertility. *Hum Fertil (Camb)* 1999; 2: 70–1.
42. Swart P, Mol BWJ, van der Veen F, et al. The accuracy of hysterosalpingography and the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 486-91.
43. Templeton AA, Penney GC, Lees MM. Relation between the luteinizing hormone peak, the nadir of the basal body temperature and the cervical mucus score. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 89: 985-8.
44. The European Society of Human Reproduction and Embryology Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15: 723-32.
45. The 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: 41–7.
46. Thonneau P, Ducot B & Spira A. Risk factors in men and women consulting for infertility. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies* 1993; 38: 37e43.
47. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, van der Veen F, Bossuyt PM et al. Should the post-coital test (PCT) be part of the routine fertility work-up? *Hum Reprod* 2004; 19: 1373-9.



48. van Zonneveld P, Koppeschaar HP, Habbema JD et al. Diagnosis of subtle ovulation disorders in subfertile women with regular menstrual cycles: cost-effective clinical practice? *Gynecological Endocrinology* 1999; 13: 42e47.
49. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *BMJ* 1984;288:7–9.
50. Westrom L, Wolner-Hanssen P. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *Genitourin Med* 1993; 69: 9-17.
51. Westrom LV. Chlamydia and its effect on reproduction. *Journal of the British Fertility Society* 1996; 1: 23e30.
52. World Health Organization. WHO manual for standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.

## **2. Zalecenia w sprawie oceny płodności męskiej**

Czynnik męski jest bezpośrednio odpowiedzialny za niepowodzenia rozrodu u około 20% par a wspólnie z innymi przyczynami w kolejnych 30-40%. Nieprawidłowy wynik analizy nasienia jest podstawową przesłanką do stwierdzenia udziału męczyzny w etiopatogenezie niepłodności małżeńskiej, ale prawidłowy obraz nasienia nie wyklucza jego udziału. Męska niepłodność może być spowodowana różnymi przyczynami. Niektóre z nich są możliwe do zidentyfikowania i odwracalne, podczas gdy inne są wprawdzie możliwe jedynie do identyfikacji, ale nieodwracalne. Przy braku uchwytnej przyczyny występowania czynnika męskiego mówimy o męskiej niepłodności idiopatycznej.

### **Standardowa ocena płodności męczyzny**

Wstępna ocena partnera w niepłodnej parze powinna zawierać:

- wywiad dotyczący niepłodności,
- dwie analizy nasienia przeprowadzone w odstępie miesiąca,
- badanie fizykalne.

### **Wywiad lekarski**

Wywiad powinien być ukierunkowany na zidentyfikowanie czynników ryzyka i zachowań, które mogłyby mieć znaczący wpływ na płodność męczyzny. Z wywiadu należy uzyskać informacje odnoszące się do:

- czasu trwania związku i częstotliwości stosunków płciowych,
- całkowitego okresu niepłodności i wcześniejszej płodności męczyzny,
- przebytych chorób wieku dziecięcego i wywiadu rozwojowego,
- chorób przebytych i obecnych, w tym ogólnoustrojowych (np. cukrzyca), przebytych operacji oraz stosowanych terapii,
- przebytych chorób przenoszonych drogą płciową,
- ekspozycji gonad na czynniki toksyczne, w tym podwyższoną temperaturę.

Udokumentowana uprzednia płodność w wywiadzie nie zwalnia z obowiązku badania nasienia, gdyż nie można wykluczyć nabytych nowych lub wtórnych czynników niepłodności. Mężczyzna z wtórną niepłodnością powinien być oceniony w taki sam sposób jak mężczyzna, który nigdy nie był ojcem (pierwotna niepłodność).

### **Badanie nasienia**

Podstawowym testem diagnostycznym w określeniu płodności mężczyzny jest standardowa ocena nasienia. Ma ona na celu określenie aktualnego stanu płodności oraz identyfikację problemów seminologicznych, jeśli są obecne. Nasienie uznane w badaniu za prawidłowe, jedynie w wyjątkowych przypadkach nie posiada potencjału rozrodczego.

Badanie nasienia musi być wykonane zawsze, gdy parze nie udaje się uzyskać ciąży w ciągu jednego roku pożycia.

Ocena taka powinna być wykonywana przed upływem roku, jeśli:

- znane są czynniki ryzyka męskiej niepłodności, np.: obustronne wnetrostwo obecne w wywiadzie, przebycie ostrych chorób zakaźnych z odczynem w jądrach, zabiegi chirurgiczne na jądrach i powrózkach nasiennych,
- występują czynniki ryzyka ze strony kobiety, wliczając zaawansowany wiek partnerki (powyżej 35 rż),
- para chce ocenić swój potencjał rozwojowy celem zaplanowania przyszłości reprodukcyjnej,
- mężczyzna chce sprawdzić swoją płodność, pomimo braku aktualnie partnerki.

Badanie nasienia jest podstawą laboratoryjnej oceny płodności mężczyzny. Powinno być ono przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO. Przed badaniem należy udzielić pacjentowi instrukcji w celu maksymalnej standaryzacji oceny. Należy poinformować że:

- zdefiniowany okres abstynencji płciowej powinien trwać kilka dni;
- nasienie może być oddane drogą masturbacji lub przy współżyciu z zastosowaniem specjalnych prezerwatyw nie zawierających substancji szkodliwych dla pozyskanego nasienia;

- materiał może być oddany w domu lub w laboratorium; w razie transportu powinien być przechowywany w temperaturze pokojowej lub w temperaturze ciała i zbadany w przeciągu godziny od oddania.

W celu standaryzacji badania oraz zapewnienia odpowiedniej jakości, laboratorium oceniające parametry nasienia powinno mieć program zapewnienia jakości dla badania nasienia, który spełnia krajowe lub międzynarodowe standardy w tym zakresie.

Zgodnie z zaleceniami WHO, podstawą oceny męskiej płodności jest standardowe badanie nasienia. Aktualnie obowiązujące minimalne wartości spermiogramu, uznane za prawidłowe przedstawiono w tabeli

Parametry	Najniższe parametry dopuszczalne
Objętość nasienia (ml)	1.5 (1.4–1.7)
Liczba plemników w ejakulacie 10 <sup>6</sup>	39 (33–46)
Liczba plemników w ml 10 <sup>6</sup>	15 (12–16)
Ruchliwość % (PR+NP, %)	40 (38–42)
Ruch postępowy	32 (31–34)
Odsetek żywych plemników	58 (55–63)
Odsetek prawidłowych form (%)	4 (3.0–4.0)
pH	≥ 7.2
Leukocyty 10 <sup>6</sup>	< 1.0

Proponowana wartość graniczna 4% prawidłowych plemników dla nasienia prawidłowego nie została do końca potwierdzona. Klasyfikacja ta jest stosowana głównie do identyfikacji pacjentów, którzy mają małą szansę na zapłodnienie standardową metodą IVF lub też większą szansę na zapłodnienie metodą ICSI. Kryteria WHO z 1987 i 1992 roku, które klasyfikują morfologię bardziej liberalnie są szeroko używane w rutynowej ocenie nasienia.

Interpretacja wyników spermogramu dostarcza znacznych problemów. Należy pamiętać, że wartości referencyjne WHO zostały ustalone na podstawie faktu, że zaledwie 5% mężczyzn o udowodnionej płodności wykazuje niższe wartości od wymienionych, natomiast aż 16% mężczyzn z małżeństw bezdzietnych. Dobrze udokumentowane przykłady ojcostwa mężczyzn z upośledzoną gametogenezą, niekiedy bardzo znacznie sugerują, iż płodność może być zachowana pomimo krytycznie niskich wartości spermogramu. W aspekcie możliwości oferowanych przez zaawansowane techniki wspomaganego rozrodu (ART) azoospermia nie powinna być zdiagnozowana dopóki materiał nie zostanie zagęszczony poprzez wirowanie (3000 obr. przez 15 min) i nie zostanie szczegółowo przebadany osad nasienia.

### **Badanie fizykalne**

Badanie fizykalne jest integralną częścią oceny męskiej niepłodności w trakcie którego szczególną uwagę powinno się zwrócić na charakterystykę II-rzędowych cech męskich, włącznie z budową ciała, rozmieszczenie owłosienia i rozwój sutków oraz ocenę narządów płciowych męskich, uwzględniając:

- badanie penisa z opisem lokalizacji cewki moczowej;
- badanie palpacyjne jąder z pomiarem ich wielkości;
- obecność i konsystencję nasieniowodów i najądrzy;
- obecność żyłaków powrózka nasiennego.

Każda nieprawidłowość stwierdzona w badaniu fizykalnym wymaga konsultacji z lekarzem specjalistą w dziedzinie medycyny rozrodu lub urologiem.

### **Rekomendacje:**

Wstępna przesiewowa ocena płodności mężczyzny pozostającego w bezdzietnym związku powinna być wykonana, jeśli nie dochodzi do ciąży po roku starań.

Wcześniejsza ocena musi być rozpoczęta, jeśli istnieją znane czynniki ryzyka męskiej lub żeńskiej niepłodności lub, jeśli mężczyzna chce sprawdzić swój potencjał reprodukcyjny.

Ocena męskiego czynnika niepłodności powinna obejmować wywiad dotyczący prokreacji, dwa prawidłowo wykonane badania nasienia. Konsultacja przez specjalistę w zakresie męskiej rozrodczości powinna być wykonana, jeśli wstępna ocena przesiewowa wykazuje nieprawidłowy wywiad lub nieprawidłowe wyniki badania nasienia i powinna być uzupełniona o badanie fizykalne ze szczególnym uwzględnieniem budowy narządów płciowych.

Dalsza ocena partnera powinna być rozważona u par z niewyjaśnioną przyczyną niepłodności oraz w przypadkach nieskutecznego leczenia czynnika żeńskiego.

W tych przypadkach możliwe jest wykonanie dodatkowych procedur i testów w celu wyjaśnienia problemów wykrytych we wcześniejszej ocenie. Testy te mogą polegać na wykorzystaniu zaawansowanych metod oceny nasienia i plemników, ocenie endokrynologicznej, badaniu moczu po ejakulacji, ultrasonografii oraz badaniach przesiewowych genetycznych.

## **Ponadstandardowe procedury i testy stosowane w diagnostyce męskiej niepłodności**

### **Ocena endokrynologiczna**

Zaburzenia hormonalne dotyczące funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-jądra są dobrze rozpoznawalne, chociaż bardzo rzadko są przyczyną męskiej niepłodności (poniżej 1%). Zaburzenia endokrynologiczne są wyjątkowo rzadkie u mężczyzn z prawidłowymi parametrami nasienia. Ocena endokrynologiczna powinna być przeprowadzona jeśli stwierdza się:

- nieprawidłowe badanie nasienia, szczególnie, kiedy koncentracja plemników jest mniejsza niż 10 mln/ml,
- występuje osłabienie funkcji seksualnych,
- objawy kliniczne sugerują specyficzną endokrynopatię,
- małą objętość lub brak ejakulatu.

Minimum diagnostyczne w zakresie oceny hormonalnej powinno obejmować pomiar stężenia FSH i testosteronu w surowicy. Jeśli stężenie testosteronu jest niskie powinno się powtórzyć pomiary oraz oznaczyć stężenia LH i prolaktyny w surowicy. Chociaż stężenia gonadotropin w surowicy są zróżnicowane z powodu ich pulsacyjnego wydzielania, pojedynczy pomiar jest zazwyczaj wystarczający do określenia stanu endokrynologicznego pacjenta. Korelacja pomiędzy testosteronem, LH, FSH i prolaktyną pomaga zidentyfikować sytuację kliniczną. Wielu mężczyzn z nieprawidłową spermatogenezą ma prawidłowe wyniki FSH, ale znaczące podwyższenie poziomu FSH w surowicy jasno wskazuje na nieprawidłowości w spermatogenezie.

### **Rekomendacje:**

Wstępna ocena endokrynologiczna powinna obejmować co najmniej stężenie testosteronu i FSH w surowicy. Powinny być przeprowadzone, jeśli występuje:

1. nieprawidłowo niska koncentracja plemników, szczególnie poniżej 10 mln/ml;
2. osłabienie funkcji seksualnych;
3. inne badania kliniczne sugerujące specyficzną endokrynopatię.

### **Poejakulacyjne badanie moczu**

Mała objętość lub brak ejakulatu sugeruje:

- wytrysk wsteczny,
- brak ejakulacji,
- niedrożność nasieniowodu,
- hypogonadyzm,
- wrodzony brak nasieniowodów (CBAVD).

Aby zdiagnozować wytrysk wsteczny, należy wykonać poejakulacyjne badanie moczu każdemu mężczyźnie, którego ilość ejakulatu jest mniejsza niż 1ml i który nie ma rozpoznanego hypogonadyzmu lub CBAVD. Ważne jest, aby upewnić się, czy mała objętość ejakulatu nie jest spowodowana nieprawidłowym lub niecałkowitym

zebraniem nasienia lub też zbyt krótkim okresem abstynencji płciowej (mniej niż jeden dzień).

Poejakulacyjne badanie moczu wykonuje się przez wirowanie moczu przez 10 min przy minimum 300 g. i oglądaniem osadu pod mikroskopem w powiększeniu 400-krotnym. Obecność jakiegokolwiek plemnika w tym badaniu u pacjenta z azoospermią lub aspermią sugeruje obecność ejakulacji wstecznej.

### **Rekomendacje:**

Badanie poejakulacyjne moczu powinno być przeprowadzone u pacjentów z objętością ejakulatu mniejszą niż 1 ml, z wyjątkiem pacjentów z obustronną agenezją nasieniowodów i klinicznymi oznakami hypogonadyzmu.

### **Ultrasonografia transrektalna (TRUS)**

Prawidłowe pęcherzyki nasienne są mniejsze niż 1,5 cm w wymiarze przednio-tylnym. Stwierdzenie ich poszerzenia lub obecności poszerzonych przewodów wyprowadzających nasienie i/lub pęcherzykowej struktury gruczołu krokowego w linii pośrodkowej ciała w badaniu (TRUS) sugeruje obecność całkowitej lub częściowej niedrożności dróg wyprowadzających nasienie. Pacjenci z całkowitą niedrożnością produkują nasienie w małej objętości, fruktozo-negatywne, kwaśne i azoospermiczne. Chorzy z CBAVD mogą mieć też podobne wyniki, ponieważ często mają atroficzne pęcherzyki nasienne lub nie mają ich wcale.

### **Rekomendacje:**

Ultrasonografia transrektalna jest wskazana u azoospermicznych pacjentów z wyczuwalnymi palpacyjnie nasieniowodami i niską objętością ejakulatu w celu ustalenia, czy drogi wyprowadzające nasienie są drożne.

### **Ultrasonografia moszny**

Większość patologii moszny jest dostępnych w badaniu palpacyjnym, wliczając w to: żylaki powrózka nasiennego, wodniaki powrózka nasiennego, brak nasieniowodów, zwłóknienie najądrzy, czy guzy jąder. Ultrasonografia moszny umożliwia



identyfikację żyłaków powrózka nasiennego, chociaż te w większości sytuacji wydają się nie być istotne klinicznie. USG moszny może być użyteczne do wyjaśnienia niejednoznacznych wyników badania fizykalnego, takich, które mogą pojawiać się u pacjentów z jądrami umieszczonymi w górnej części moszny, małymi workami mosznowymi czy innymi nieprawidłowościami anatomicznymi utrudniającymi badanie fizykalne.

### **Rekomendacje:**

Ultrasonografia moszny jest wskazana u tych pacjentów, u których badanie fizykalne moszny jest trudne lub wątpliwe lub, u których podejrzewa się guzy jąder.

### **Specjalistyczne testy kliniczne, badania nasienia i plemników**

U niektórych pacjentów analiza nasienia nie pozwala na precyzyjne prognozowanie szansy na ciążę spontaniczną. Dlatego poszukiwano nowych testów dla ulepszenia oceny męskiej płodności. Generalnie, specjalistyczne testy kliniczne powinny być zarezerwowane tylko dla tych pacjentów, u których identyfikacja przyczyny męskiej niepłodności będzie miała wpływ na dalsze leczenie.

### **Liczebność leukocytów w nasieniu**

Podwyższona liczba białych krwinek w nasieniu ma związek z nieprawidłowościami funkcji i ruchomości plemników. W standardowym obrazie mikroskopowym, leukocyty i niedojrzałe komórki szeregu spermatogenezy wyglądają podobnie i są prawidłowo nazywane „komórkami okrągłymi”. Wiele laboratoriów nieprawidłowo ocenia wszystkie „komórki okrągłe” jako białe krwinki. Klinicysta musi być pewien, że te dwa typy komórek zostały odróżnione. Dostępne są różne metody analizy do odróżnienia leukocytów od niedojrzałych komórek zarodkowych. Zaliczamy do nich tradycyjne barwienie cytologiczne i techniki immunohistochemiczne. Pacjenci z prawdziwą pyospermią (więcej niż 1 mln leukocytów na 1 ml) powinni być ocenieni w kierunku infekcji układu moczowo-płciowego lub zapalenia.

### **Testy na przeciwciała przeciwplemnikowe**

Płodność może być zmniejszona przez obecność przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA) w nasieniu. Do czynników ryzyka pojawienia się ASA należą: niedrożność przewodów, wcześniejsze infekcje narządów płciowych, urazy jąder oraz operacyjne leczenie jąder, najądrzy lub nasieniowodu. Badanie przeciwciał przeciwplemnikowych powinno być ograniczone do nasienia z izolowaną asthenospermią oraz prawidłową koncentracją nasienia, widoczną dużą aglutynacją plemników lub nieprawidłowym wynikiem testu po stosunku. Oznaczanie ASA nie jest potrzebne, jeśli planowane jest leczenie metodą ICSI.

### **Testy żywotności plemników**

Żywotność plemników może być zbadana przez dodanie do świeżego nasienia barwników przyżyciowych, takich jak eozyna czy błękit trypanu, albo z użyciem testu pęcznienia w środowisku hypoosmotycznym (HOS). Żywe, chociaż nieruchome plemniki mają nienaruszoną błonę komórkową, wobec czego nie wybarwiają się w testach barwienia przyżyciowego natomiast pęcznią w teście HOS. Nieruchome, ale żywe plemniki, ocenione testem HOS, mogą być z powodzeniem wykorzystane do ICSI.

### **Test po stosunku (PC-Test)**

Test po stosunku jest mikroskopową oceną plemników w śluzie szyjkowym. Przeprowadza się go krótko przed spodziewaną owulacją. Ocenia się obecność ruchomych plemników w śluzie. Jest to tradycyjna metoda identyfikacji czynników przyczynowych niepłodności o znaczeniu historycznym. Wobec licznych kontrowersji dotyczących techniki, standaryzacji, czasu wykonania i interpretacji wyników, rutynowe wykonywanie „testu po stosunku” jest niezasadne.

### **Test fragmentacji DNA**

Wysoki stopień fragmentacji DNA może być dodatkowym parametrem świadczącym o upośledzeniu funkcji zapładniającej nasienia. Test może mieć pewne znaczenie w ocenie zdolności do naturalnego poczęcia i wyników pozaustrojowego zapłodnienia.

Wysoki odsetek fragmentacji spotyka się także u mężczyzn z prawidłowym morfologicznie nasieniem.

### **Zona-Free Hamster Oocyte Test**

Usunięcie osłonki przejrzystej z oocytów chomika umożliwia ludzkim plemnikom interakcje z oocytem, jego penetrację oraz dekondensację w ooplazmie. Uważa się, że jedynie plemniki zdolne do kapacytacji i reakcji akrosomalnej są w stanie penetrować oolemmę i wniknąć do ooplazmy. Test ten jest często nazywany również testem penetracji plemnika (sperm penetration assay – SPA). W chwili obecnej dzięki możliwościom ICSI znaczenie tego testu ma charakter historyczny i test nie powinien być stosowany rutynowo.

### **Komputerowa analiza nasienia**

Badanie nasienia wspomagane komputerowo (computer-aided sperm analysis - CASA) wymaga użycia zaawansowanych instrumentów do oceny liczebności plemników dokonanej z obrazu mikroskopowego. CASA może być używana w celu obiektywnego pomiaru liczby, ruchliwości i morfologii plemników. Instrumenty do CASA są najbardziej przydatne klinicznie do pomiaru ruchliwości plemników i oceny parametrów ruchu. Z racji na wysokie koszty aparatury, CASA nie znalazła powszechnego zastosowania w podstawowej ocenie nasienia, jednak obiektywność pomiaru oraz możliwość dokumentacji wyników stanowi o ich przydatności w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych.

### **Test fragmentacji DNA**

Wysoki stopień fragmentacji DNA może być dodatkowym parametrem świadczącym o upośledzeniu funkcji zapładniającej nasienia. Test może mieć pewne znaczenie w ocenie zdolności do naturalnego poczęcia i wyników pozaustrojowego zapłodnienia. Wysoki odsetek fragmentacji spotyka się także u mężczyzn z prawidłowym morfologicznie nasieniem.

## **Rekomendacje:**

Specjalistyczne testy nasienia nie są wymagane do diagnozowania męskiej niepłodności. Mogą być pomocne w małej grupie pacjentów, dla zdiagnozowania czynnika niewyjaśnionej męskiej niepłodności lub do wybrania sposobu leczenia, takiego jak techniki wspomaganego rozrodu.

### **Badania przesiewowe genetyczne**

Zaburzenia genetyczne mogą powodować niepłodność przez wpływ na produkcję lub transport plemników. Trzy najbardziej powszechne czynniki genetyczne mające związek z męską niepłodnością to:

- mutacje genu mukowiscydozy CFTR powiązane z wrodzonym brakiem nasieniowodu;
- nieprawidłowości chromosomalne powodujące zaburzenia spermatogenezy jąder;
- mikrodelecje chromosomu Y związane z izolowanymi nieprawidłowościami spermatogenezy.

Ograniczenie płodności mężczyzny może wiązać się ze zmianami genetycznymi. W przypadkach nieobturacyjnej azoospermii i ciężkiej oligospermii istnieje podwyższone ryzyko występowania aberracji chromosomowych lub mikrodelecji chromosomu Y. Pacjenci z azoospermią spowodowaną CBAVB są w dużym odsetku obarczeni mutacjami w genie CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductor). Wykrycie tych zaburzeń wymaga konsultacji genetycznej a w przypadkach zakwalifikowanych do leczenia powinno uzyskać się wyraźną świadomą zgodę z akceptacją ryzyka zdrowotnego dla potomstwa.

### **Mutacje genu mukowiscydozy (cystic fibrosis)**

Istnieje silny związek pomiędzy CBAVD i mutacją genu CFTR, który jest zlokalizowany na chromosomie 7. Prawie wszyscy mężczyźni z kliniczną mukowiscydozą wykazują obecność CBAVD. Odwrotnie, w przybliżeniu dwie trzecie mężczyzn z CBAVD ma udokumentowane mutacje genu CFTR. Niewykrycie zaburzeń CFTR u mężczyzn z CBAVD nie wyklucza ich obecności w związku, z czym przed zastosowaniem leczenia ICSI należy ocenić partnerkę mężczyzny z CBAVD na okoliczność nosicielstwa mutacji CFTR. Podobnie należy postąpić w przypadkach azoospermii u mężczyzn z wrodzoną obustronną obstrukcją najądrzy lub z jednostronną agenezją nasieniowodu.

## **Nieprawidłowości kariotypu**

Nieprawidłowości chromosomalne obserwowane w leukocytach obwodowych są obecne u około 7% mężczyzn z problemami płodności. Częstość nieprawidłowości chromosomalnych jest odwrotnie proporcjonalna do liczby plemników i występuje z częstotliwością 10-15% u azospermicznych pacjentów, około 5% u oligospermicznych mężczyzn i mniej niż 1% u normospermicznych. Aneuploidia chromosomów płciowych (zespół Klinefeltera) występuje w ok. 2/3 wśród nieprawidłowości chromosomalnych obserwowanych u niepłodnych mężczyzn. Nieprawidłowości strukturalne chromosomów autosomalnych, takie jak inwersje czy translokacje są także częściej obserwowane u niepłodnych mężczyzn, w porównaniu z ogólną populacją. W parze, w której mężczyzna ma nieprawidłowości chromosomowe, para ma zwiększone ryzyko na poronienia i potomstwo z defektami chromosomowymi i wadami wrodzonymi. Wykonanie kariotypu powinno być zaproponowane mężczyznom z nieobstrukcyjną azospermią i ciężką oligospermią (< 5 mln plemników w 1 ml nasienia) przed przygotowaniem do przeprowadzenia zapłodnienia metodą ICSI ich nasieniem.

## **Mikrodelecje chromosomu Y**

Mikrodelecje fragmentów chromosomu Y są obecne u 10-15% mężczyzn z azospermią lub ciężką oligospermią. Ich wykrycie wymaga użycia technik biologii molekularnej (PCR). Większość delecji powodujących azospermię czy oligospermię występuje na ramieniu długim chromosomu Y (Yq11). Regiony te są oznaczone jako: AZFa (proksymalny), AZFb (centralny) i AZFc (dystalny). Wydaje się, że te regiony i prawdopodobnie inne regiony chromosomu Y, zawierają geny odpowiedzialne za spermatogenezę. Gen DAZ (deleted in azospermia), który koduje czynnik transkrypcyjny obecny u mężczyzn z zachowaną płodnością jest zlokalizowany w regionie AZFc. Specyficzne miejsca delecji wzdłuż chromosomu Y mogą znacząco wpływać na spermatogenezę. Jeśli brakującym regionem chromosomu Y jest AZFc, wielu pacjentów będzie mogło produkować nasienie z obecnością plemników w ejakulacie, ale z ciężką oligospermią. Inni pacjenci z delecją regionu AZFc będą manifestować azospermię, ale z zachowaną produkcją plemników możliwych do uzyskania drogą biopsji jąder. Obecność delecji regionu AZFb oraz AZFa rzadko kiedy umożliwia uzyskanie plemników. Potomstwo męskie nosicieli mikrodelecji

będzie je dziedziczyć i prawdopodobnie ujawni się w tych przypadkach problem niepłodności. W świetle aktualnej wiedzy nie wydaje się, aby mikrodelecje chromosomu Y były związane z innymi problemami zdrowotnymi. Poradnictwo genetyczne wobec nosicieli mikrodelecji musi uwzględniać fakt, że występują one również u mężczyzn całkowicie płodnych lub z obniżoną płodnością, posiadających własne dzieci. Analiza chromosomu Y powinna być proponowana mężczyznom z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligospermią przed planowanym leczeniem metodą ISCI z użyciem ich nasienia.

### **Rekomendacje:**

Mężczyźni z nieobstrukcyjną azoospermią i ciężką oligospermią (mniej niż 5 mln plemników/ml) powinni być poinformowani o potencjalnych nieprawidłowościach genetycznych mogących być przyczyną tej sytuacji. Wykonanie kariotypu i analiza chromosomu Y powinny być zaproponowane mężczyznom z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligospermią przed przygotowaniem do programu in vitro metodą ICSI. Testy genetyczne na obecność mutacji genu CFTR powinny być zalecone również partnerce mężczyzny z rozpoznaniem CBAVD przed rozpoczęciem leczenia z użyciem nasienia partnera. Poradnictwo genetyczne powinno uwzględniać fakt ograniczeń metodologicznych w zakresie diagnostyki oraz występowanie mutacji oraz mikrodelecji u mężczyzn płodnych. Świadoma zgoda na leczenie metodą ICSI musi zawierać informację szczegółowo opisującą te zagadnienia.

### **Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny**

Wynikiem postępowania diagnostycznego u mężczyzny powinno być zakwalifikowanie pacjentów do specyficznej kategorii diagnostyczno-terapeutycznej oraz wyznaczenie dalszej strategii postępowania. Postępowanie to prowadzi do identyfikacji:

- normospermii
- stanów braku lub ograniczenia potencjału rozrodczego, potencjalnie podlegających korekcji farmakologicznej. Pozwala to na wdrożenie celowanego leczenia odwracalnych czynników w celu odzyskania lub zwiększenie potencjału reprodukcyjnego mężczyzny. Ułatwia to lub umożliwia

rozdrod drogą naturalną bądź wspomaganą medycznie (inseminacja, zapłodnienie pozaustrojowe). Należy pamiętać, że nawet pacjenci z azoospermią (hypogonadyzm hypogonadotropowy) mogą produkować aktywne plemniki, a nawet uzyskać prawidłowe nasienie po indukcji lekami (antyestrogeny, gonadotropiny)

- stanów ograniczenia potencjału rozrodczego nie podlegających korekcji farmakologicznej.

Wykrycie takich sytuacji klinicznych (obustronna atrofia jąder wtórna do wirusowego zapalenia jąder czy urazów, powikłań leczenia chirurgicznego) oszczędzi „czas reprodukcyjny” pacjentów oraz przyspieszy wdrożenie efektywnego leczenia za pomocą technik wspomaganego rozrodu.

Wśród pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leczenia zachowawczego, w zależności od jakości nasienia, należy wyodrębnić następujące grupy terapeutyczne:

- stany nieodwracalne, w których możliwe jest zastosowanie mniej zaawansowanych technik wspomaganego rozrodu z użyciem nasienia partnera (inseminacja domaciczna);
- stany nieodwracalne, w których możliwe jest zastosowanie tylko i wyłącznie zapłodnienia pozaustrojowego ( ICSI, MESA, TESA);
- stany nieodwracalne, w których niemożliwe jest zastosowanie ART z użyciem nasienia partnera i gdzie możliwą opcją jest inseminacja nasieniem dawcy lub adopcja;
- stany zagrożenia życia lub zdrowia przeważające nad niepłodnością i wymagające interwencji medycznej w celu leczenia choroby zasadniczej (nowotwory jąder, guzy przysadki). Należy pamiętać o konieczności kriokonserwacji nasienia w przypadkach ryzyka utraty potencjału rozrodczego po leczeniu zasadniczym;
- stany ograniczenia płodności towarzyszące nieprawidłowościom genetycznym, mogące wpływać na zdrowie potomstwa. Umożliwia to udzielenie rzetelnej informacji o potencjalnej możliwości transmisji



nieprawidłowości genetycznych, które mogłyby wpłynąć na zdrowie potomstwa.

Dalsze postępowanie w zakresie powyższych grup należy indywidualizować, uwzględniając zakaźność pacjentów, dostępność nasienia, uwarunkowania socjalne oraz osobniczą zmienność jakości nasienia w czasie.

#### **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril* 2005; 84: 850–3.
2. Andersen AG, Jørgensen N, Andersson AM, Carlsen E, Skakkebaek NE, Jensen TK, Keiding N, Swan SH. Serum levels of testosterone do not provide evidence of selection bias in studies of male reproductive health. *Epidemiology* 2000; 11: 232–234.
3. Andersen AG, Ziebe S, Jørgensen N, Petersen JH, Skakkebaek NE, Andersen AN. Time to pregnancy in relation to semen quality assessed by CASA before and after sperm separation. *Hum Reprod* 2002; 17: 173–177.
4. Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod* 1999; 14: 731–735.
5. Ashok S, Sigman M. Bioavailable testosterone should be used for the determination of androgen levels in infertile men. *J Urol* 2007; 177(4): 1443–6.
6. Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Suominen J, Toppari J, Vierula M, Jouannet P. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. *Hum Reprod* 2001; 16: 2710–2717.\*
7. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281–285.
8. Barratt CL, Dunphy BC, Thomas EJ, Cooke ID. Semen characteristics of 49 fertile males. *Andrologia* 1988; 20: 264–269.
9. Barratt CL, Naeeni M, Clements S, Cooke ID. Clinical value of sperm morphology for in-vivo fertility: comparison between World Health Organization criteria of 1987 and 1992. *Hum Reprod* 1995; 10: 587–593.

10. Bartoov B, Eltes F, Pansky M, Lederman H, Caspi E, Soffer Y. Estimating fertility potential via semen analysis data. *Hum Reprod* 1993; 8: 65–70.
11. Berling S, Wolner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod* 1997; 12: 1002–1005.
12. Berman NG, Wang C, Paulsen CA. Methodological issues in the analysis of human sperm concentration data. *J Androl* 1996; 17: 68–73.
13. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T, Giwercman A, Olsen J, Skakkebaek NE. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352: 1172–1177.
14. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int J Fertil* 1983; 28: 91–95.
15. Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieusset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ* 1996; 312: 471–472.
16. Cagnacci A, Maxia N, Volpe A. Diurnal variation of semen quality in human males. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 106–9.
17. Castilla JA, Alvarez C, Aguilar J, Gonza'lez-Varea C, Gonzalvo MC, Martinez L. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod* 2006; 21: 847–51.
18. Check JH, Bollendorf A, Press M, Blue T. Standard sperm morphology as a predictor of male fertility potential. *Arch Androl* 1992; 28: 39–41.
19. Chia SE, Tay SK, Lim ST. What constitutes a normal seminal analysis? Semen parameters of 243 fertile men. *Hum Reprod* 1998; 13: 3394–3398.
20. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995; 332: 1475–80.
21. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 73–82.
22. Cohn BA, Overstreet JW, Fogel RJ, Brazil CK, Baird DD, Cirillo PM. Epidemiologic studies of human semen quality: considerations for study design. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 664–671.

23. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, Chinea B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod* 1997; 12: 2186–91.
24. Cooper TG, Atkinson AD, Nieschlag E. Experience with external quality control in spermatology. *Hum Reprod* 1999; 14: 765–769.
25. Cooper TG, Björndahl L, Vreeburg J, Nieschlag E. Semen analysis and external quality control schemes for semen analysis need global standardization. *Int J Androl* 2002; 25: 306–311.
26. Cooper TG, Jockenhoevel F, Nieschlag E. Variations in semen parameters from fathers. *Hum Reprod* 1991; 6: 859–866.
27. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 231–245.
28. Cooper TG, Yeung CH. Computer-aided evaluation of assessment of ‘grade a’ spermatozoa by experienced technicians. *Fertil Steril* 2006; 85: 220–224.
29. Cummins JM & Jecquier AM. Treating male infertility needs more clinical andrology, not less. *Hum Reprod* 1994; 9: 1214–1219.
30. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 669–77.
31. Dohle GR, Halley DJJ, Van Hemel JO et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 13–16.
32. Dybkaer R, Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *Clinica Chimica Acta* 1987; 170: S33–S42.
33. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 447–54.
34. Eustache F, Auger J, Cabrol D, Jouannet P. Are volunteers delivering semen samples in fertility studies a biased population? *Hum Reprod* 2004; 19: 2831–2837.
35. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9372): 1849–52.

36. Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 1996; 65: 1009–1014.
37. Foresta C, Moro E & Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 226–239.
38. Gao J, Gao ES, Yang Q, Walker M, Wu JQ, Zhou WJ, Wen SW. Semen quality in a residential, geographic and age representative sample of healthy Chinese men. *Hum Reprod* 2007; 22: 477–484.
39. Gao J, Gao ES, Walker M, Yang Q, Wu JQ, Zhu QX, Wen SW. Reference values of semen parameters for healthy Chinese men. *Urol Int* 2008; 81: 256–262.
40. Garrett C, Liu DY, Clarke GN, Rushford DD, Baker HW. Automated semen analysis: ‘zona pellucida preferred’ sperm morphometry and straight-line velocity are related to pregnancy rate in subfertile couples. *Hum Reprod* 2003; 18: 1643–1649.
41. Glezerman M, Bernstein D, Zakut C, Misgav N, Insler V. Polyzoospermia: a definite pathologic entity. *Fertil Steril* 1982; 68: 605–608.
42. Gunalp S, Onculoglu C, Gurgan T, Kruger TF, Lombard CJ. A study of, m semen parameters with emphasis on sperm morphology in a fertile population: an attempt to develop clinical thresholds. *Hum Reprod* 2001; 16: 110–114.
43. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima S, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345: 1388–1393.
44. Hadziselimovic F. Cryptorchidism, its impact on male fertility. *Eur Urol* 2002; 41(2): 121–3.
45. Handelsman DJ. Optimal power transformations for analysis of sperm concentration and other semen variables. *J Androl* 2002; 23: 629–634.
46. Hargreave TB. Varicocele: overview and commentary on the results of the WHO varicocele trial. In: Waites GM, Frick J, Baker GW, editors. *Current Advances in Andrology. Proceedings of the VIth International Congress of Andrology; Salzburg, Austria. Bologna, Monduzzi Editore* 1997; 31–44.
47. Haugen TB, Egeland T, Magnus O. Semen parameters in Norwegian fertile men. *J Androl* 2006; 27: 66–71.

48. Hauser R, Godfrey-Bailey L, Chen Z. Does the potential for selection bias in semen quality studies depend on study design? Experience from study conducted within an infertility clinic. *Hum Reprod* 2005; 20: 2579–2583.
49. Holm M, Høie-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol* 2003; 170: 1163–7.
50. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003; 18: 1660–5.
51. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 557 men in Scotland over 11 years. *Br Med J* 1996; 312: 467–471.
52. Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T, Tanaka SN, Naka M, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod* 2006; 21: 760–765.
53. Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Berthelsen JG, Keiding N, Christensen K, Petersen JH, Knudsen LB, Skakkebaek NE. Poor semen quality may contribute to recent decline in fertility rates. *Hum Reprod* 2002; 17: 1437–1440.
54. Jensen TK, Slama R, Ducot B, Suominen J, Cawood EH, Andersen AG, Eustache F, Irvine S, Auger S, Jouannet P et al. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2001; 16: 2697–2704.\*
55. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil* 1985; 3: 21–36.
56. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998; 70: 397–411.
57. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001; 75(2): 237–48.
58. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 9–23.
59. Lombardo F, Gandini L, Dondero F & Lenzi A. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 450–456.

60. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility, IV. Sperm morphology in fertile and infertile marriage. *Fertil Steril* 1951; 2: 394–414.
61. Marmar JL. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 461–472.
62. McClure RD, Khoo D, Jarvi K, et al. Subclinical varicocele: the effectiveness of varicocelectomy. *J Urol* 1991; 145: 789–91.
63. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3): 1013–24.
64. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993; 59: 393–7.
65. Menkveld R, Kruger TF. Advantages of strict (Tygerberg) criteria for evaluation of sperm morphology. *Int J Androl* 1995; 18(Suppl 2): 36–42.
66. Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod* 2001; 16: 1165–1171.
67. Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, Agarwal A. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. *Fertil Steril* 2006; 85: 629–634.
68. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998; 13: 2147–50.
69. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am* 2002; 29(4): 965–73.
70. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 1–12.
71. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994; 15: 1–8.
72. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* 2008; 40(2): 72–5.
73. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, et al. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165(3): 837–41.
74. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999; 162(5): 1618–20.

75. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing. *Fertil Steril* 2006; 86: S35–7.
76. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 725–30.
77. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993; 16: 1–13.
78. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press 2000, 91 p.
79. Schoor RA, Elhanby S, Niederberger CS, et al. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002; 167: 197–200.
80. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990; 21: 239–45.
81. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Köhn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000; 15: 1364–8.
82. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 873–82.
83. Skakkebak NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome; an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod* 2001; 16: 972–8.
84. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jørgensen N, Brown EH, Baker HWG. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod* 2009; 24: 1561–1568.
85. Swan SH. Do environmental agents affect semen quality? *Epidemiology* 2003; 14: 261–262.
86. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 811–6.
87. van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11(Suppl 4): 1–24.

88. WHO. World Health Organization Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva: World Health Organization 2010.
89. 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. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517–21.
90. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 5th edition. Cambridge: Cambridge University Press 2010.
91. Yarborough MA, Burns JR, Keller FS. Incidence and clinical significance of subclinical scrotal varicoceles. *J Urol* 1989; 141: 1372–4.
92. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems Clinical Guideline February 2004 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Funded to produce guidelines for the NHS by NICE Clinical <http://www.nice.org.uk/>



## 4. Indukcja monoowulacji

Wskazaniem do farmakologicznej indukcji monoowulacji są przewlekłe stany braku jajczkowania u pacjentek zamierzających zachodzić w ciążę.

### Farmakologiczna indukcja jajczkowania

Celem farmakologicznej indukcji jajczkowania jest zwiększenie stężenia gonadotropin powyżej progu wrażliwości pęcherzyka na gonadotropiny tak, aby jego dalszy rozwój odbywał się w fazie gonadotropowo - zależnej lub usunięcie przyczyny wywołującej obniżone wydzielanie FSH. Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy podjąć próbę regulacji masy ciała, jeżeli jest ona nieprawidłowa i usunąć zewnętrzne czynniki potencjalnie zaburzające funkcje rozrodcze.

W farmakologicznej indukcji jajczkowania stosujemy:

- Cytrynian kломifenu
- Gonadotropiny rekombinowane
- Wysokooczyszczone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych.

Inne preparaty takie jak:

- Tamoksifen
- Naltrokson
- Inhibitory aromatazy

nie są zarejestrowane do indukcji jajczkowania i nie mogą być stosowane.

W końcu lat 90. pojawiła się koncepcja zastosowania do indukcji jajczkowania inhibitora aromatazy - letrozolu. Inhibitory aromatazy hamują konwersję androgenów do estrogenów i znoszą hamujące działanie estradiolu na oś podwzgórzowo – przysadkową. Efekt działania inhibitorów aromatazy na układ podwzgórzowo – przysadkowy jest podobny do efektów działania kломifenu – wzrost wydzielania FSH. Kломifen wywołuje ten efekt blokując receptor estrogenowy a letrozol zmniejsza ilość

ligandu zdolnego do pobudzenia receptora. Krótki półokres trwania letrozolu i brak efektów hamowania ekspresji receptora estrogenowego potencjalnie czynią ten lek bardzo atrakcyjną alternatywą do klomifenu. W badaniach randomizowanych wykazano, że letrozol częściej w porównaniu do klomifenu indukuje monoowulację. Letrozol również indukuje owulację w grupie pacjentek opornych na klomifen i po niepowodzeniach po stymulacji klomifenem. Według producenta letrozol nie powinien być stosowany do indukcji jajczkowania ze względu na jego działanie teratogenne. Dotychczasowe dane o ryzyku wystąpienia wad u dzieci po stymulacji letrozolem są sprzeczne. Obecnie trwają badania kliniczne 2 fazy i do czasu opracowania wyników letrozol nie powinien być stosowany do indukcji jajczkowania.

Gestageny mogą być stosowane tylko do regulacji rytmu krwawień miesięcznych. Gestageny nie zwiększają częstości owulacji, przez to nie zwiększają szansy na ciążę. Gestageny nie są rekomendowane w leczeniu niepłodności u kobiet z zaburzeniami owulacji jako leki przyczynowe.

**Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy:**

- u otyłych pacjentek zalecić zmniejszenie masy ciała,
- u pacjentek z niedowagą podjąć próbę zwiększenia masy ciała,
- wykonać badanie nasienia,
- potwierdzić drożność jajowodów.

**Para podejmująca leczenie powinna być poinformowana o:**

- celach stymulacji,
- ryzyku ciąży wielopłodowej,
- możliwości powikłań w czasie stymulacji.

**Klomifen**

Klomifen jest pochodną niesteroidową trifenylenoetyleny i działa jak selektywny modulator receptora estrogenowego. W efekcie długiego okresu związania się z receptorem estrogenowym klomifen hamuje sprzężenie zwrotne estrogenów na

wydzielanie gonadotropin. W mechanizmie działania klomifenu występują zarówno efekty działania agonistycznego, jak i antagonistycznego.

#### **Wskazania do stosowania klomifenu:**

- brak owulacji u pacjentek z dysfunkcją układu podwzgórzowo – przysadkowego.

Zaburzenia owulacji z towarzyszącymi innymi endokrynopatiami: cukrzyca, choroby tarczycy, hyperprolaktynemia, wrodzony późny przerost nadnerczy wymagają korekty tych zaburzeń. Stosowanie klomifenu można zalecać tylko po niepowodzeniach leczenia podstawowego, korygującego pierwotną przyczynę zaburzeń.

#### **Sposób podawania klomifenu:**

Podawanie klomifenu rozpoczynamy od dawki 50 mg raz dziennie przez pięć dni od 2, 3, 4, 5 dnia cyklu. Dzień rozpoczęcia stymulacji nie wpływa na wyniki leczenia. Skuteczna dawka indukująca owulację waha się od 50 - 250 mg. Dawki powyżej 150 mg dziennie nie są zalecane. Większość kobiet - 52% owuluje w odpowiedzi na dawkę 50 mg, 22% w odpowiedzi na dawkę 100 mg, 12% po 150 mg, 7% po 200 mg, 5% – po 250 mg. Około 20 - 30% kobiet nie odpowiada na klomifen. Nie poleca się stosowania klomifenu dłużej niż sześć – osiem cykli. Wraz ze wzrostem dawki, mimo uzyskania owulacji, zmniejsza się szansa na ciążę.

#### **Monitorowanie stymulacji przy indukcji jajczkowania klomifenem**

##### **Cel:**

Celem monitorowania jest potwierdzenie:

1. Czy klomifen stymuluje wzrost pęcherzyków (wzrost podstawowej temperatury ciała, USG, testy owulacyjne LH, oznaczanie stężenia progesteronu w surowicy krwi)?
2. Kiedy dochodzi do owulacji (najczęściej między 5 a 12 dniem po zakończeniu przyjmowania klomifenu)?
3. Jak silne są efekty antyestrogenne (polega na ocenie: grubości endometrium, ilości i jakości śluzu szyjkowego)?

## **Podawanie klomifenu w połączeniu z innymi lekami:**

### **Klomifen i leki zmniejszające insulinooporność i hiperinsulinizm**

Metformina – podawana przez 3 miesiące w dawce 1000 – 2000 mg dziennie przed stymulacją klomifenem w badaniach obserwacyjnych zwiększała skuteczność klomifenu. Badania randomizowane nie potwierdzają skuteczności tego typu terapii.

### **Klomifen i glikokortykoidy**

U niektórych pacjentek opornych na klomifen dodatek deksametazonu 0,5 mg lub prednizonu 5 mg do klomifenu może spowodować stymulację jajczkowania.

### **Klomifen i bromergon:**

Nie wykazano żadnych korzyści w porównaniu do samego klomifenu.

### **Klomifen i gonadotropiny (FSH)**

Dołączenie gonadotropin do stymulacji klomifenem zwiększa skuteczność leczenia w grupie pacjentek klomifenoopornych. Przy stymulacji klomifenem i gonadotropinami w większości sytuacji należy kwalifikować parę do inseminacji domacicznej.

### **Klomifen i ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG)**

hCG stosowane jest do wywołania piku owulacyjnego w celu zaprogramowania czasu wykonania inseminacji domacicznej. hCG podawane jest w dniu, w którym pęcherzyk osiągnął wymiary 19 – 30 mm. W badaniach randomizowanych wykazano, że podawanie hCG nie ma przewagi nad wykrywaniem samoistnego piku owulacyjnego. Również wykonywanie inseminacji nie ma większej skuteczności w cyklach z lub bez hCG.

## **Klomifen i estrogeny**

Rozbieżność między odsetkiem indukowanych owulacji a odsetkiem ciąż spowodowana jest prawdopodobnie antyestrogennym wpływem klomifenu na wiele czynników odpowiedzialnych za zajście w ciążę (endometrium, śluz, przepływy, ciało żółte). Klomifen hamuje ekspresję receptorów estrogenowych. Badania nie potwierdziły, aby dołączenie małych dawek estrogenów zwiększało skuteczność leczenia mierzoną odsetkiem ciąż.

## **Rekomendacje:**

Nie rekomenduje się rutynowego łączenia klomifenu z:

- lekami zmniejszającymi insulinooporność i hiperinsulinizm
- bromergonem
- estrogenami.

W niektórych, szczególnych sytuacjach można rozważyć połączenie klomifenu z glikokortykoidami.

U pacjentek z brakiem odpowiedzi jajników na stymulację samym klomifenem można dołączyć gonadotropiny (FSH/LH). hCG można podawać w celu programowania czasu owulacji.

## **Objawy uboczne w trakcie przyjmowania klomifenu**

- Uderzenia gorąca i poty nocne u około 10% kobiet
- Zaburzenia widzenia u mniej niż 2% kobiet (zaleca się przerwanie stymulacji)
- Napięcie piersi
- Wymioty
- Bóle w dole brzucha, torbiele jajnika.

## **Efekty uboczne klomifenu**

- Zahamowanie wzrostu endometrium (endometrium w dniu owulacji < 6mm)
- Skąpy śluz szyjkowy.

W przypadku wystąpienia efektów ubocznych zaleca się zastosowanie alternatywnych sposobów stymulacji.

Po nieudanym leczeniu klomifenem należy przeanalizować, dlaczego leczenie nie przyniosło efektu. W grupie pacjentek, u których nie uzyskano wzrostu pęcherzyka prawdopodobnie klomifen nie przywrócił prawidłowego wydzielania pulsacyjnego GnRH, nie doprowadził do zwiększenia wydzielania gonadotropin i nie doszło do wyselekcjonowania pęcherzyka dominującego. W grupie, w której owulacja miała miejsce, brak ciąży można wytłumaczyć suboptymalnym rozwojem pęcherzyka i złą jakością owulującej komórki jajowej, uszkadzającym działaniem dużych stężeń LH na rozwijający się pęcherzyk Graafa, antyestrogennym efektem klomifenu na endometrium i śluz szyjkowy, przedwczesną luteinizacją pęcherzyka. Należy też przeanalizować, czy nie ma dodatkowych czynników ograniczających płodność.

### **Wyniki leczenia:**

- Klomifen indukuje owulację u około 70 - 80% właściwie zakwalifikowanych do leczenia pacjentek. Prawdopodobieństwo odpowiedzi jajników zmniejsza się wraz z wiekiem, wzrostem BMI i indeksem wolnych androgenów.
- Odsetek ciąży w jednym cyklu (bez obecności innych czynników zmniejszających płodność) wynosi 15%.
- W ciążę zachodzi około 30% kobiet z zespołem policystycznych jajników po leczeniu klomifenem.
- 75% ciąż obserwuje się w pierwszych trzech cyklach podawania klomifenu.
- Około 12 - 10% ciąż po stymulacji klomifenem to ciążę wielopłodowe.
- Indukcja klomifenem może być odpowiedzialna za wzrost ryzyka wystąpienia wad u płodu.
- Szacowany odsetek poronień po klomifenie nie różni się od odsetka obserwowanego w grupie ciąż spontanicznych.
- Zespół hiperstymulacji (o średnim nasileniu) zdarza się rzadko, a o ciężkim nasileniu - wyjątkowo rzadko.
- Stosowanie klomifenu nie dłużej niż 12 miesięcy nie zwiększa ryzyka raka jajnika.

## Gonadotropiny w indukcji jajczkowania

Gonadotropiny stosowane w indukcji jajczkowania to :

- gonadotropiny rekombinowane FSH i LH
- wysokooczyszczone preparaty moczopochodne zawierające FSH lub FSH i LH (hCG)

Zasadą stosowania gonadotropin w stymulacji jajczkowania powinno być podawanie takiej dawki, która przekroczy indywidualny próg wrażliwości, ale tylko w takim stopniu, aby wyindukować rozwój jednego pęcherzyka. Dawki progowej nie można ustalić na podstawie danych klinicznych i indukcję musimy rozpoczynać od niskich dawek. Początkowa dawka powinna wynosić 37,5 – 50 IU FSH podawana przez 7 dni. Półokres trwania FSH wynosi 30 - 40 godzin. W ustroju dochodzi do kumulacji FSH. Przy podawaniu stałej dawki FSH jego maksymalne stężenie osiągnęte jest w 5 dniu podawania. Oznacza to, że osiągnięte wtedy stężenie FSH w surowicy krwi powinno być wystarczające do wprowadzenia pęcherzyka w tor rozwoju zależny od gonadotropin.

Według piśmiennictwa protokół z małymi wzrastającymi dawkami gonadotropin powinien być protokołem preferowanym. Przy powtarzaniu w kolejnych cyklach stymulacji z gonadotropinami można skorzystać z protokołu step down (dawki zmniejszające). W pierwszym cyklu protokół step up można wykorzystać w celu określenia progu wrażliwości jajnika na FSH, a w następnych cyklach, po nieudanym pierwszym cyklu, protokół step down. Wtedy pierwsza dawka gonadotropin powinna być większa o 25 - 37,5 IU FSH od dawki progowej i po osiągnięciu przez pęcherzyki wymiarów powyżej 10 mm dawkę należy zmniejszyć (krótszy czas stymulacji, odsetek powodzeń i cięż wielopłodowych podobny, jak przy protokole step up).

Stymulacja owulacji gonadotropinami u kobiet jest skuteczną metodą przynoszącą dobre wyniki leczenia niepłodności. Wymaga pewnego doświadczenia w jej stosowaniu, ścisłego monitorowania i nie jest pozbawiona ryzyka powikłań.

Nadzór nad stymulacją jajczkowania gonadotropinami oraz zalecane postępowanie: Oceny przebiegu stymulacji należy dokonać po 7 dniach podawania FSH poprzez ultrasonograficzną ocenę wielkości i liczby pęcherzyków oraz ewentualnie oznaczanie stężenia estradiolu.

Klinicznym wyrazem skuteczności stymulacji będzie przekroczenie przez pęcherzyk wymiarów 10 mm, wzrost wymiarów pęcherzyka i wzrost stężenia estradiolu w surowicy krwi.

Jeżeli:

1. W jajniku obecny jest dojrzały pęcherzyk (lub co najwyżej 3 pęcherzyki) o wymiarach 18 – 20 mm, a stężenie estradiolu w surowicy krwi 150 - 250 pg/ml na każdy dojrzały pęcherzyk. **Sposób postępowania:** należy podać hCG w celu doprowadzenia do owulacji. Owulacja wystąpi w 36 - 44 godzinie po podaniu hCG i między 24 a 32 godziną należy wykonać inseminację lub zalecić odbycie stosunku.
2. W jajniku obecny jest pęcherzyk (lub 2-3 pęcherzyki), którego wymiary przekroczyły 10 mm (wymiary 10 – 16 mm). **Sposób postępowania:** należy utrzymać podawaną dawkę gonadotropin do czasu uzyskania pełnej dojrzałości przez pęcherzyk. Wkroczenie pęcherzyka na tor rozwoju zależy od gonadotropin oznacza, że wymiar pęcherzyka będzie zwiększał się średnio 2 mm na dobę, przy utrzymanej tej samej dawce gonadotropin.
3. W jajniku obecne są pęcherzyki o wymiarach poniżej 10 mm. Oznacza to, że stosowana dawka jest poniżej progu wrażliwości pęcherzyków na gonadotropiny. **Sposób postępowania:**
  - Utrzymanie tej samej dawki przez kolejne 7 dni
  - Podwyższenie dawki nie więcej niż 25 – 37,5 IU FSH
4. W jajniku obecne są liczne pęcherzyki, których wymiary przekroczyły 10 mm i rozwijają się one synchronicznie. Oznacza to, że stosowana dawka pobudziła rozwój wielu pęcherzyków i znacznie przekroczyła próg wrażliwości pęcherzyków na FSH. **Sposób postępowania:**



- Zaprzeszanie podawania gonadotropin, zakończenie stymulacji – podanie leków o składzie antykoncepcyjnym.
- Kontynuacja stymulacji – podanie antagonisty GnRH i skierowanie do ośrodka leczącego metodą pozaustrojowego zapłodnienia.

### **Wyniki leczenia:**

Owulację udaje się wywołać u ponad 70% pacjentek, w tym u ponad 70% pacjentek to cykle monoowulacyjne.

Szansa na zajście w ciążę w przeliczeniu na cykl wynosi 16%, natomiast kumulacyjny odsetek ciąż po czterech cyklach wynosi 47%.

Okolo 10% ciąż to ciążę wielopłodowe.

Nie ma dowodów, aby łączne stosowanie agonistów GnRH i gonadotropin poprawiało odsetki ciąż po stymulacji gonadotropinami. Stosowanie antagonistów przy stymulacji jajczkowania – brak dowodów o poprawie odsetka ciąż. Nie ma dowodów, aby wspomaganie drugiej fazy cyklu progesteronem zwiększało skuteczność leczenia.

### **Hiperprolaktynemia jako przyczyna zaburzeń jajczkowania**

U pacjentek z podwyższonym stężeniem prolaktyny powodującym wtórnie zahamowanie wydzielania gonadotropin należy przywrócić wydzielanie LH i FSH podając agonistów receptora dopaminergicznego D2. Zahamowanie wydzielania prolaktyny powoduje przywrócenie jajczkowania. W indukcji jajczkowania stosuje się preparaty:

bromergonu

cabergoliny

quinagolidu

Skuteczność indukcji jajczkowania po podaniu agonistów receptora D2 w tej grupie pacjentów sięga 90%. Przy braku odpowiedzi zaleca się dołączenie klomifenu lub gonadotropin.

Przy stosowaniu agonistów receptora D2 często występują objawy uboczne ze strony układu naczyniowego i pokarmowego. U pacjentek z makroprolaktinoma przed próbami zachodzenia w ciążę zaleca się kilkumiesięczną terapię w celu zmniejszenia objętości guza przysadki. Nie zaobserwowano aby guzy mikroprolaktinoma zwiększały swoją objętość w ciąży.

**Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa :**

1. Abdel Gadir A, Mowafi RS, Alnaser HMI, Alrashid AH et al. Ovarian electrocautery versus human menopausal gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 585-592.
2. Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946-949.
3. Amer S.A, Li T.C, Metwally M, Emarh M, Ledger W.L. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009, 24, 1, 219–225.
4. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human theca cells. *Fertil Steril* 2001; 76:517-524.
5. Balasch, J., Fabregues, F., Creus, M., et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: A prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2000; 17, 561–565.
6. Balen AH, Braat DO, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Hum Reprod* 1994; 9:1563-1570.
7. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sorensen P, Helmggaard L, ArceJC. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG.* 2006 ;113(10):1195-202.
8. Balen AH. PCOS - Medical or surgical treatment? In: Templeton A, Cooke I, O'Brien PMS, eds. Evidence-based fertility treatment, RCOG Study

- Group. London: RCOG Press, 1998:157-177.
9. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2006 Nov; 86(5): 1447-5.
  10. Bayram N, van Wely M, Kaajik EM, Bossuyt PMM, van der Veen. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. *Br Med J* 2004; 328: 192-195.
  11. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Oxford: Update Software 2001: CD002121.
  12. Ben Rafael Z, Levy T, Schoemaker J. Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone: clinical significance. *Fertil Steril* 1995; 63: 689-70.
  13. Boostanfar R. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertil Steril* 2001; 75: 1024-6.
  14. Boothroyd C; Yazdani A Higher-order multiple pregnancy associated with metformin in women with polycystic ovary syndrome: two cases and review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85, 1, 227.
  15. Brown, J.B. Pituitary control of ovarian function concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust. NZ. J. Obstet. Gynaecol.* 1978; 18, 47-54.
  16. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Ardaens-Boulier K. Antiestrogens as treatment of female and male infertilities. *Horm Res* 1987; 28: 219-29.
  17. Child TJ, Phillips SJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. A comparison of in-vitro maturation and invitro fertilization for women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 665.
  18. Christin-Maitre S, Hugues IN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus the step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626-1631.
  19. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-2712.
  20. Coelingh Bennink HJT, Fauser BCJM, Out HJ. Recombinant follicle-

stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomifene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *Fertil Steril* 1998; 69:19-25.

21. Davy C, Olivennes F. Ovulation induction *Rev Prat*. 2006 Mar 15;56(5):491-9.
22. De Leo V, la Marca A, Ditto A et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-285.
23. Elkind-Hirsch KE, Webster BW, Brown CP, Vernon MW. Concurrent ganirelix and follitropin-beta therapy is an effective and safe regimen for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 603-607.
24. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic 'diathermy' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software 2001: CDOO1122.
25. Franks S, Hamilton Fairley D. Ovulation induction: gonadotrophins. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwacks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. Philadelphia: LipincottRaven 1996.
26. Gerhard I, Runnebaum B. Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation. *Arch Gynecol* 1979; 227: 279-88.
27. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, SieveSmith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 511-519.
28. Gorry A, White DM, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment. *Endocrine* 2006; 30(1): 27-33.
29. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5: 247-250.
30. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982; 37: 161-7.
31. Hamilton-Fairley D, Franks S. Common problems in induction of ovulation. *Balliere Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 609-625.

32. Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Watson H, Sagle M, Franks S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6: 1095-1099.
33. Hayden CJ, Rutherford AJ, and Balen A.H. Induction of ovulation with the use of a starting dose of 50 units of recombinant human follicle-stimulating hormone (Puregon). *Fertil Steril* 1999; 71, 106–108.
34. Hedon B, Hugues IN, Empeiraire JC, Chabaud JJ et al. A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human folliclestimulating hormone in anovulatory infertile women. *Hum Reprod* 1998; 13: 2688-2692.
35. Homburg R, Eshel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS. Combined luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990; 5: 32-37.
36. Homburg R, Howles CM. Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-499.
37. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 729-733.
38. Homburg R, Pap H, Brandes M, Huirne J, Hompes P, Lambalk CB. Endometrial biopsy during induction of ovulation with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006 Sep; 22(9): 506-10.
39. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A minireview. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043-51.
40. Homburg R. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* 2002; 17: 853-856.
41. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000056.
42. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Howles CM; FSH OI Study Group; Amram M, Angelini A, Balen A, Barbereau D, Birkhauser M, Boujenah A, De Leo V, De Placido G, Dessole S, Favrin S, Ferrazi E, Gay C, Germond M, Hedon B, Hocke

- C, Jolly C, Lamarca-Roth E, Lanzone A, Marchand F, Marcolin G, Mascaretti G, Moreau L, Massobrio M, Nappi C, Pardi G, Pennehouat G, Porcu E, Seibert M, Selvaggi L, Thiers D, Venturini P. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21(11): 2817-2.
43. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynaecol Endocrinol* 1987; 1: 235-245.
  44. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomifene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
  45. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER. A nomogram to predict the probability of live birth after clomifene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrhic infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 91-97.
  46. Jakubowicz OJ, Luomo MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-529.
  47. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Anyaoku V et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 1105-1111.
  48. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 359-65.
  49. Legro RS, Barnhart HX, Achlaff WD, Carr BR I wsp Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2007; 356: 551- 66.
  50. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 327: 951-955.
  51. Messinis IE, Nillius SJ. Comparison between tamoxifen and clomiphene for induction of ovulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 377-9.

52. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2688-97.
53. Milsom SR, Gibson G, Buckingham K, Gunn AJ. Factors associated with pregnancy or miscarriage after clomiphene therapy in WHO Group II anovulatory women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 170–5.
54. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to FSH: a potential option for low responders during ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2001; 75: 88-89.
55. Mitwally MF, Casper RF. Potential of Aromatase Inhibitors for Ovulation and Superovulation Induction in Infertile Women. *Drugs*. 2006; 66(17): 2149-2160.
56. Mitwally MF, Casper RF. Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomifene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-309.
57. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139-146.
58. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 24: 1485 - 1492.
59. Naether OGJ, Fischer R. Adhesion formation after laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in polycystic ovary patients. *Fertil Steril* 1993; 60: 95-99.
60. Nestler JE, Jakubowicz OJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomifene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-1880.
61. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jacobwicz DJ. Strategies for the use of insulinsensitizing drugs to treat infertility in women with multifollicular response during ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67: 459-462.
62. Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian

syndrome: an alternative perspective. *Fertil Steril* 2008; 90, 1, 14-16.

63. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; Jan; 87(1): 113-20.



## 5. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

64. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software 2000: CD000410.
65. Palomba, S; Orio, F; Zullo, F Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86, Supplement 1, S26-S27.
66. Pirwany IR, Yates RWS, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999; 14: 2963-2968.
67. Reinblatt SL, Buckett W. In vitro maturation for patients with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008; Jan; 26(1): 121-6.
68. Schoot DC, Coelingh Bennink HJT, Mannaerts BMJL, Lamberts SWJ, Bouchard P, and Fauser BCJM. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75, 1471–1473.
69. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; Nov; 86(5): 1432-7.
70. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001; 75: 505-509.
71. Steinkampf MP, and Banks KS . Stepdown vs conventional FSH treatment in patients with WHO group II amenorrhoea: Results of a U.S. multicenter clinical trial. Annual meeting American Fertility Society, Montreal, Canada 1993; Abstract, S21–S22.
72. Suginami H. A clomiphene citrate and tamoxifen citrate combination therapy: a novel therapy for ovulation induction. *Fertil Steril* 1993; 59: 976–9.
73. Tang T, Hayden C, Glanville J, Balen AH. A prospect randomised

- placebo controlled study of metformin in anovulatory PCOS. *Hum Reprod* 2006; 3: 439-44 .
74. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. WITHDRAWN: Insulin-sensitising drugs for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; Jul 8; (3).
  75. Taymor ML. The use and misuse of ovulation-inducing drugs. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1990; 1: 165–86.
  76. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Female infertility: treatment options for complicated cases. *Hum Reprod* 1997; 12: 1191–6.
  77. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril* 2008; 90, 5, Supplement, S7-S12.
  78. Urman B, Yakin K. Ovulatory disorders and infertility. *J Reprod Med*. 2006 Apr;51(4):267-82.
  79. Van der Meer M, Hompes PGA, Scheele F, et al. Follicle stimulating hormone (FSH) dynamics of low dose step-up ovulation induction with FSH in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9, 1612–1617.
  80. Van der Meer M, Hompes PGA, Scheele F. The importance of endogenous feedback for monofollicular growth in low-dose step-up ovulation induction with FSH in PCOS, a randomized study. *Fertil Steril* 1996; 66: 571.
  81. Van Wely M, Fauser BC, Laven JS, Eijkemans MJ, van der Veen F. Validation of a prediction model for the follicle-stimulating hormone response dose in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; Dec; 86(6): 1710-5.
  82. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310–5.
  83. Vegetti W, Alagna F. FSH and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(6): 684-94. Review.
  84. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovaries reduces hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperandrogenaemia and systolic blood pressure, while facilitating normal

menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-654.

85. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821-3824.
86. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91, 2, 514-521.

## 5. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia rozpoznawana jest u pary, u której rutynowe badania (potwierdzenie owulacji, prawidłowe parametry nasienia, drożne jajowody, brak zmian w jamie macicy) nie wskazały na przyczynę braku ciąży. Nie ma żadnych innych powszechnie uznanych metod, które precyzowałyby przyczynę niepłodności i wносиły informacje, jak należy leczyć niepłodność w tej grupie.

Potencjalnymi przyczynami niemożliwymi do zdiagnozowania w tej grupie par mogą być:

- zaburzenia dojrzewania pęcherzyka Graffa,
- ukryty czynnik męski,
- zaburzenie interakcji pomiędzy plemnikiem a komórką jajową,
- zaburzenia implantacji,
- czynniki immunologiczne.

### **Algorytm postępowania w niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia:**

Postępowanie zależy od wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności

*W grupie wiekowej poniżej 30 roku życia i czasie trwania niepłodności do 2-3 lat*

Oczekiwanie przez kolejne 6 -12 miesięcy może spowodować samoistne pojawienie się ciąży u 1 – 2% par. W związku z tym, po rozmowie z parą i przedstawieniu szans na spontaniczną koncepcję, należy przyjąć postawę wyczekującą lub rozważyć stymulację owulacji cytrynianem kломifenu do 6 cykli

- Brak ciąży po okresie kolejnych 6 miesięcy - zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem kломifenu lub gonadotropinami (max 6 cykli).

- W grupie bez ciąży stymulowanej kломifenem propozycja 3 – 4 maksymalnie 6 cykli stymulowanych gonadotropinami w małych dawkach w protokole step up i inseminacja domaciczna. Oczekiwany miesięczny wskaźnik ciąży 10 – 15% na cykl.
- W grupie bez ciąży po wykonanych inseminacjach leczenie metodą pozaustrojowego zapłodnienia.

*W grupie wiekowej 30-35 lat*

- Oczekiwanie i/lub stymulacja cytrynianem kломifenu nie są wskazane ze względu na bardzo niską szansę na ciążę. Zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem kломifenu lub gonadotropinami (max 6 cykli).
- W przypadku braku ciąży po inseminacjach - leczenie metodą pozaustrojowego zapłodnienia

*W grupie wiekowej 35-39 lat*

- Oczekiwanie i/lub stymulacja cytrynianem kломifenu nie jest wskazane ze względu na bardzo niską szansę na ciążę. Zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem kломifenu lub gonadotropinami (max 4 cykle).

Leczenie w programie pozaustrojowego zapłodnienia:

- W grupie wiekowej powyżej 39 roku życia
- W grupie par z wywiadem niepłodności powyżej 5 lat

Niepłodność trwająca powyżej 5 lat jest złym czynnikiem prognostycznym do uzyskania ciąży poprzez stymulację jajczkowania i inseminację domaciczną, dlatego jej stosowanie w tej grupie pacjentów nie jest zalecane jako standardowa procedura. Bez względu na wiek, jeżeli niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia trwa dłużej niż 5 lat zalecane postępowanie to pozaustrojowe zapłodnienie i transfer zarodka.

W grupie par, w której partnerka ma małą rezerwę jajnikową – leczenie w programie pozaustrojowego zapłodnienia. Jeżeli po stymulacji jajników w tej grupie uzyskuje się małą liczbę złej jakości komórek jajowych należy rozważyć dawstwo oocytów po 3 nieudanych próbach leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia.

Wykazano, że w grupie niepłodnych par z niepłodnością niewyjaśnioną poprawy wskaźnika ciąż nie przynosi:

- Suplementacja gestagenami drugiej fazy cyklu
- Stosowanie agonistów dopaminergicznym
- Leczenie domniemanej endometriozy

#### **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertility and Sterility* 2001; 75, 88–91.
2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2003; 267, 177–188.
3. Balasch J, Ballescá JL, Pimentel C et al. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intrauterine insemination cycles. *Human Reproduction* 1994; 9, 1863–1866.
4. Balasch J, Tur R, Peinado JA. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women: evidence from a large multicenter study in Spain. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1996; 13, 551–556.

5. Cohlen BJ. Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation. In: Templeton A, Cooke I, O'Brien PMS (eds) 1998.
6. Cohlen BJ, Hughes E, te Velde ER. Intra-uterin insemination for unexplained infertility (protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Wiley, Chichester 2004.
7. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ. Is there still a place for intra-uterine insemination as a treatment for male subfertility? *International Journal of Andrology* 1995; 18 (suppl. 2), 72–75.
8. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Human Reproduction* 1998; 13, 1553–1558.
9. Collins JA. Ovulation induction in the treatment of unexplained infertility. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1990; 8, 165–173.
10. Collins JA. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. Current best evidence for the advanced treatment of unexplained subfertility. *Human Reproduction* 2003; 18, 907–912.
11. Dunphy BC, Li TC, Macleod JC et al. The interaction of parameters of male and female fertility in couples with previously unexplained infertility. *Fertility and Sterility* 1990; 54, 824–827.
12. ESHRE Capri Workshop Group 1996 Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Human Reproduction* 1996; 11, 1775–1807.
13. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360, 151–159.
14. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW et al. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male

subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355, 13–18.

15. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility* 1998; 70, 207–213.
16. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Human Reproduction Update* 1999; 5, 493–499.
17. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Human Reproduction* 1997; 12, 1865–1872.
18. Hughes EG. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. ‘Effective treatment’ or ‘not a natural choice’? *Human Reproduction* 2003; 18, 912–914.
19. Hughes EG, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate. *New England Journal of Medicine* 2001; 340, 224–226.
20. Hughes EG, Collins JA, Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Human Reproduction* 1998; 13, 1527–1531.
21. Hull MGR. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Human Reproduction* 1992; 7, 785–796.
22. Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *British Medical Journal* 1985; 291, 1693–1697.
23. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health 2004 *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility*



Problems. Intrauterine insemination. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press, London, pp. 75–80.

24. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y et al. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Human Reproduction* 1999; 14, 349–353.
25. Stewart JA. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. Should the guidelines be changed? *Human Reproduction* 2003; 18, 903–907.
26. Richard H. Reindollar, Meredith M. Regan, Peter J. Neumann, Bat-Sheva Levine, Kim L. Thornton, Michael M. Alper, Marlene B. Goldman A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility and Sterility* 2010; 94, 3, 888-899.

## 6. Diagnostyka i leczenie endometriozy związanej z niepłodnością

Endometrioza wywołana jest obecnością ognisk endometrium położonych poza jamą macicy. Ogniska endometriozy położone są najczęściej na powierzchni otrzewnej miednicy mniejszej i jajnikach, rzadziej na powierzchni jajowodów, w pochwie, drogach moczowych czy przewodzie pokarmowym. Płodność kobiet, u których stwierdzono endometriozę jest mniejsza w porównaniu do kobiet zdrowych, ale jej obecność nie wyklucza spontanicznego zajścia w ciążę.

Czynnikami odpowiedzialnymi za zmniejszenie płodności przy endometriozie są:

1. Zrosty i nieprawidłowe stosunki anatomiczne miednicy mniejszej
2. Zaburzenia środowiska jamy otrzewnej w następstwie nieprawidłowej funkcji układu odpornościowego komórkowego i humoralnego
3. Zaburzenia endokrynych powodujących nieprawidłowy wzrost pęcherzyka Graffa, zaburzenie owulacji i funkcji ciała żółtego
4. Zmniejszenie szansy prawidłowego transportu plemników do jajowodu i ich przeżycia w drogach rodnych
5. Zaburzenie procesu zapłodnienia
6. Zaburzenie rozwoju zarodków w okresie przedimplantacyjnym
7. Zaburzenie prawidłowej funkcji endometrium i procesu implantacji zarodka w jamie macicy
8. Zaburzenie czynności skurczowej macicy

### Diagnostyka

#### 1. *Objawy kliniczne*

Bóle w dole brzucha, bolesne miesiączkowanie, bolesne stosunki płciowe, niepłodność.

#### 2. *Badanie ginekologiczne*

Bolesne badanie ginekologiczne, ograniczona ruchomość macicy, obecność zmian w przydatkach, zgrubienia i nierówności w sklepieniach pochwy.

### 3. *Ultrasonografia*

Jest pomocna w ocenie jajników i podejrzeniu obecności torbieli endometrialnych i określeniu ich wielkości.

### 4. *Laparoskopia*

W połączeniu z badaniem histopatologicznym laparoscopia jest metodą z wyboru w diagnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej. Pozwala również na określenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby. Laparoscopia powinna być wykonywana jedynie u pacjentek z objawami klinicznymi lub podmiotowymi choroby.

### 5. *Diagnostyka biochemiczna*

Nie ma większego znaczenia z powodu braku specyficznego markera biochemicznego endometriozy. U kobiet z endometriozą mogą występować podwyższone stężenia Ca – 125 w surowicy krwi.

## **Leczenie**

### 1. *Chirurgiczne*

U pacjentek z endometriozą w minimalnym i małym stopniu zaawansowania usunięcie ognisk endometriozy sprawia, że pojawia się jedna dodatkowa ciąża na 12 wykonanych zabiegów. Leczenie chirurgiczne endometriozy w średnim i ciężkim stopniu zaawansowania również wydaje się poprawiać płodność. W związku z tym należy rozważyć leczenie chirurgiczne endometriozy po dokładnej analizie wskazań i potencjalnych korzyści. Do leczenia chirurgicznego nie należy natomiast kwalifikować pacjentek z torbielami poniżej 3 cm, ponieważ zabieg zmniejsza rezerwę jajnikową nie zwiększając szansy na ciążę.

### 2. *Farmakologiczne*

Nie ma wiarygodnych dowodów, że leczenie farmakologiczne endometriozy poprawia płodność. W kontrolowanych badaniach randomizowanych nie potwierdzono skuteczności leczenia endometriozy gestagenami, danazolem

czy analogami Gn-RH w aspekcie poprawy płodności. W związku z tym u kobiet starających się o dziecko terapia ta nie powinna być stosowana.

### 3. *Metody rozrodu wspomaganego medycznie*

W leczeniu niepłodności z towarzyszącą endometriozą w badaniach prospektywnych wykazano, że skutecznymi sposobami leczenia poprawiającymi płodność są:

#### a) *Farmakologiczna stymulacja jajczkowania i inseminacja domaciczna.*

Wskazania:

- endometrioza małego i średniego stopnia przed 35 rokiem życia

#### b) *Pozaustrojowe zapłodnienie.*

Wskazania:

- endometrioza małego i średniego stopnia po 35 roku życia
- zaawansowana endometrioza niezależnie od wieku
- nieskuteczne leczenie chirurgiczne i inseminacje domaciczne
- endometrioza ze współistniejącymi innymi przyczynami niepłodności
- długoletnie oczekiwanie na ciążę i obecność ognisk endometriozy

#### **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 371–5.
2. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993; 59: 35–44.

3. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488–504.
4. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148–55.
5. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70: 1176–80.
6. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1335–7.
7. Burns WN, Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 586–610.
8. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, *et al.* Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2271–4.
9. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, *et al.* Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 2399–402.
10. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary–ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 56–66.
11. Cahill DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? Analysis and future prospects. *Hum Reprod* 2002; 17: 1135–40.
12. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, *et al.* Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998; 13: 867–72.
13. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66: 706–11.
14. D’Hooghe T, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006; 86: 283–90.

15. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78: 750–6.
16. Fayez JA, Collazo LM. Comparison between laparotomy and operative laparoscopy in the treatment of moderate and severe stages of endometriosis. *Int J Fertil* 1990; 35: 272–9.
17. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril* 2006; 85: 694–9.
18. Gnoth C, Godehardt C, Godehardt D, Godehardt E, Frank- Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1959–66.
19. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram Jr. VC, Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 822–9.
20. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74: 24–30.
21. Hickman TN. Impact of endometriosis on implantation. Data from the Wilford Hall Medical Center IVF-ET Program. *J Reprod Med* 2002; 47: 801–8.
22. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kenunann E, Seifer DB. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46: 7–10.
23. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000155. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000155.
24. Hughes E, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000069.
25. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59:963–70.

26. Hughes EG. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. 'Effective treatment' or 'not a natural choice'? *Hum Reprod* 2003; 18: 912–4.
27. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865–72.
28. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4 (CD001398).
29. Jha P, Farooq A, Agarwal N, Buckshee K. In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis associated infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 235–7.
30. Karabac O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 38– 42.
31. Kortelahti M, Anttila MA, Hippelainen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in women with endometriosis—a matched case control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 207–12.
32. Kubota T, Ishi K, Takeuchi H. A study of tubo-ovarian and ovarian abscesses, with a focus on cases with endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 421–6.
33. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005; 20: 3130–5.
34. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 64–70.
35. Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 73–83.
36. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–22.

37. Minguez Y, Rubio C, Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, et al. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997; 12: 2282–5.
38. Omland AK, Abyholm T, Fedorcsak P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, et al. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 722–7.
39. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 1996; 65: 791–5.
40. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1205–7.
41. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332–4.
42. Paulson JD, Asmar P, Saffan DS. Mild and moderate endometriosis. Comparison of treatment modalities for infertile couples. *J Reprod Med* 1991; 36: 151–5.
43. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod Suppl* 1995; 2: 91–7.
44. Pritts EA, Taylor RN. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 653–67.
45. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1 (CD004635).
46. Tanahatoe SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod* 2003; 18: 8–11.
47. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73: 344–50.



48. Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000; 355: 1928–9.
49. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 672–7.
50. Witsenbourg Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2005; 84: 99C–107C.
51. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3 (CD003678).

## 7. Rekomendacje postępowania przy azoospermii

Całkowity brak plemników w nasieniu, określany jako azoospermia, pozwala stwierdzić, że badany mężczyzna jest nieplodny. Diagnoza powinna być potwierdzona dwukrotnym badaniem nasienia po odwirowaniu. Częstość występowania azoospermii oceniana jest na 5 – 9% wśród par, u których nieplodność jest spowodowana czynnikiem męskim. Brak plemników w ejakulacie może być spowodowany:

1. niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki (azoospermia obstrukcyjna – ang. Obstructive Azoospermia – OA)
2. zaburzeniami w produkcji plemników (azoospermia nieobstrukcyjna – ang. Non Obstructive Azoospermia – NOA).

Przeprowadzony wywiad oraz badanie kliniczne często sugerują rodzaj azoospermii.

### *Azoospermia obstrukcyjna (OA)*

Badanie andrologiczne:

- oba jądra o prawidłowej wielkości,
- zmieniona konsystencja często powiększonego najądrza,
- niekiedy udaje się stwierdzić również brak nasieniowodów,
- ejakulat ma zazwyczaj małą objętość (poniżej 1,5 mililitra).

Wyniki badań biochemicznych:

- pH płynu nasiennego jest kwaśne
- stężenie fruktozy i karnityny w płynie nasiennym obniżone lub bliskie zeru (badania nie są obowiązkowe).

Oznacznia hormonalne:

- stężenie FSH w surowicy krwi u mężczyzn z OA najczęściej jest prawidłowe i koreluje z obecnością prawidłowej spermatogenezy.

## *Azoospermia nieobstrukcyjna (NOA)*

### Badanie andrologiczne

- brak objawów obstrukcji w badaniu palpacyjnym i/lub ultrasonograficznym (najądrza i nasieniowody prawidłowe),
- jądra prawidłowej wielkości lub pomniejszone.

### Badania biochemiczne płynu nasiennego wykazują:

- prawidłowe pH,
- prawidłowe stężenie fruktozy i karnityny (badania nie są obowiązkowe).

### Oznaczenia hormonalne:

- stężenie FSH w surowicy krwi może być podwyższone lub prawidłowe,
- stężenie testosteronu może być niższe od prawidłowego u pacjentów ze znaczną hipoplazją jąder

Najlepszym czynnikiem prognostycznym dla obecności plemników w jądrach lub w najądrzach jest stężenie FSH w surowicy.

U pacjentów z FSH > 15 mIU/ml szansa na obecność plemników w pobranym materiale wynosi < 20%.

U pacjentów z FSH > 25 mIU/ml szansa na obecność plemników jest bliska zeru. Dodatkowym czynnikiem prognostycznym jest objętość jąder, która wykazuje ujemną korelację ze stężeniem FSH w surowicy. Inne czynniki prognostyczne takie jak: stężenie inhibiny B, hormonu antymullerowskiego (AMH), ocena unaczynienia tkanki jądra za pomocą kolorowego Dopplera, ocena mutacji w AZF nie mają w obecnej chwili na tyle znaczącej przewagi nad pomiarem stężenia FSH, aby wprowadzić je do codziennej praktyki.

### **Sposoby uzyskania plemników z jąder**

Pobranie plemników z jąder drogą chirurgiczną (TESE) może być zastąpione uzyskiwaniem plemników drogą przezskórnej punkcji igłowej (PESA). Według

danych z bazy Cochrane żadna z metod pobierania plemników od mężczyzn z azoospermia nie jest skuteczniejsza od innych.

### **Metody alternatywne dla zastosowania plemników pobranych z jąder**

Chirurgiczne usunięcie objawowych żyłaków powrózka nasiennego, które towarzyszą azoospermii może przynieść poprawę w szczególnych przypadkach. Mikroiniekcja przy użyciu spermatyd odnalezionych w ejakulacie lub w tkance pobranej z jądra są metodami kontrowersyjnymi i nie powinny być obecnie stosowane w codziennej praktyce.

### **Biopsja jąder / najądrzy nie powinna być wykonywana, gdy:**

#### **1. Są obecne pojedyncze plemniki w ejakulacie.**

Nawet pojedyncze plemniki w ejakulacie dają szansę na uzyskanie ciąży metodą ICSI bez pobierania plemników z jąder lub z najądrzy. Zabieg biopsji jest niepotrzebnym ryzykiem dla pacjenta.

#### **2. Postawiono diagnozę hypogonadyzmu hypogonadotropowego**

Mężczyźni z rozpoznaniem hypogonadyzmem hypogonadotropowym powinni być zakwalifikowani do leczenia preparatami FSH i LH, co w większości przypadków inicjuje prawidłową spermatogenezę lub daje szansę na wykorzystanie do rozrodu wspomaganego plemników z ejakulatu.

#### **3. Występuje ejakulacja wsteczna**

Po nieskutecznym leczeniu farmakologicznym do rozrodu wspomaganego powinny być zastosowane plemniki pobrane z moczu

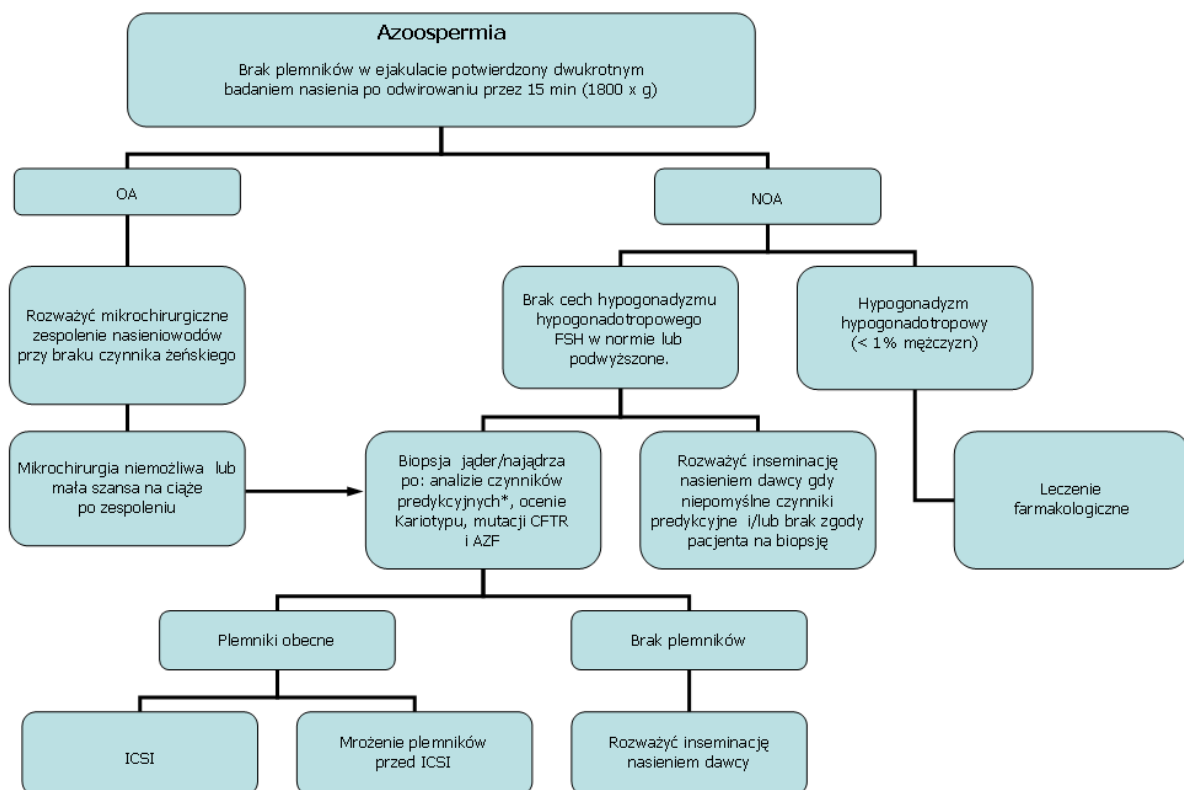
#### **4. Jeżeli nie ma możliwości zamrożenia pobranych plemników**

Pobrany materiał powinien być oceniony i zamrożony celem wykorzystania do ICSI. Zabieg „diagnostyczny” bez możliwości mrożenia plemników niepotrzebnie naraża mężczyznę na ryzyko kolejnego zabiegu tuż przed ICSI.

## Rekomendacje

Postępowaniem z wyboru u większości pacjentów z azospermią jest metoda mikroniekcji plemników pobranych z jąder lub z najądrzy. Przed zabiegiem pobrania plemników z jąder/najądrzy istotne jest określenie szansy na obecność plemników w pobranym materiale. Stężenie FSH w surowicy krwi oraz objętość jąder mają najwyższą wartość predykcyjną. Pomimo pozytywnych czynników predykcyjnych zabieg ten może zakończyć się wynikiem negatywnym (brak plemników). W związku z tym standardem postępowania jest mrożenie plemników pozyskanych podczas biopsji diagnostycznej w celu ich późniejszego zastosowania do metody pozaustrojowego zapłodnienia z mikroniekcją plemnika do komórki jajowej (IVF-ICSI).

Mikroniekcja przy zastosowaniu plemników pobranych z jąder jest zabiegiem dającym szansę na ciążę. Przed przystąpieniem do zabiegu konieczne jest wykonanie badań genetycznych (kariotyp, mutacje CFTR). Analiza AZF powinna być zaproponowana jako diagnostyka dodatkowa. W przypadku braku plemników w jądrach lub najądrzach niepełodne pary powinny mieć przedstawioną propozycję inseminacji nasieniem dawcy.



## Zalecenia przygotowano na podstawie piśmiennictwa:

1. Belker AM, Sherins RJ, Bustillo M, Calvo L. Pregnancy with microsurgical vas sperm aspiration from a patient with neurologic ejaculatory dysfunction. *J Androl* 1994; 15(Suppl): 6S–9S.
2. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991; 145:505–11.
3. Cayan S, Lee D, Conaghan J, Givens CA, Ryan IP, Schriock ED, et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. *Hum Reprod* 2001; 16: 495–9.
4. Donovan JF Jr, DiBaise M, Sparks AE, Kessler J, Sandlow JI. Comparison of microscopic epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection/in-vitro fertilization with repeat microscopic reconstruction following vasectomy: is second attempt vas reversal worth the effort? *Hum Reprod* 1998; 13: 387–93.
5. Fedder J, Gabrielsen A, Petersen K. Pregnancy rates in relation to time intervals between repeat sperm-retrieval procedures. *Arch Androl* 2001; 46: 141–4.
6. Fertility Park YS, Lee SH, Song SJ, Jun JH, Koong MK, Seo JT. Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003; 80: 526–30.
7. Gil-Salom M, M Iniguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remoh\_ı J, Pellicer A. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1995; 10: 3166–70.
8. Habermann H, Seo R, Cieslak J, Niederberger C, Prins GS, Ross L. In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 2000; 73: 955–60.
9. Huang FJ, Lan KC, Lin YC, Tsai MY, Kung FT, Chang SY. Impact of duration of cryopreservation of spermatozoa obtained through testicular sperm extraction on intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81: 1405–7.
10. Janzen N, Goldstein M, Schlegel PN, Palermo GD, Rosenwaks Z, Hariprashad J. Use of electively cryopreserved microsurgically aspirated epididymal sperm with

- IVF and intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2000; 74: 696–701.
11. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62–5.
  12. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996; 56: 1005–7.
  13. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S. Leiden Artificial Reproductive Techniques Follow-up Project. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril* 2008; 90: 289–96.
  14. Kupker W, Schlegel PN, Al-Hasani S, Fornara P, Johannisson R, Sandmann J, et al. Use of frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000; 73: 453–8.
  15. Lewis SEM. The treatment of obstructive azoospermia by intracytoplasmic sperm injection. *Andrologie* 2006; 16: 28–38.
  16. McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, Clements B, McCullough S, Lewis SE. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. *Hum Reprod* 2005; 20: 2795–800.
  17. Mercan R, Urman B, Alatas C, Aksoy S, Nuhoglu A, Isiklar A, et al. Outcome of testicular sperm retrieval procedures in non-obstructive azoospermia: percutaneous aspiration versus open biopsy. *Hum Reprod* 2000; 15: 1548–51.
  18. Moghadam KK, Nett R, Robins JC, Thomas MA, Awadalla SG, Scheiber MD, et al. The motility of epididymal or testicular spermatozoa does not directly affect IVF/ICSI pregnancy outcomes. *J Androl* 2005; 26: 619–23.
  19. Nagy Z, Liu J, Cecile J, Silber S, Devroey P, Van Steirteghem A. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995; 63: 808–15.
  20. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW. Effect of time since vasectomy and maternal age on intracytoplasmic sperm injection success in men with obstructive azoospermia after vasectomy. *Fertil Steril* 2004; 82: 367–73.
  21. Paick JS, Hong SK, Yun JM, Kim SW. Microsurgical single tubular epididymovasostomy: assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000; 74: 920–4.

22. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Erg€un B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 741–8.
23. Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iaconelli A Jr, Ortiz V, Borges E Jr. The efficacy of repeat percutaneous epididymal sperm aspiration procedures. *J Urol* 2003;169: 1779–81.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2008;90:S74–7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl): S264–7.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. New techniques for sperm acquisition in obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 1): S186–93.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Fertility and Sterility* 2006; 86, 5, Supplement 1, 11, S115-S120.
27. Ramos L, Kleingeld P, Meuleman E, van Kooy R, Kremer J, Braat D, et al. Assessment of DNA fragmentation of spermatozoa that were surgically retrieved from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2002; 77: 233.
28. Raviv G, Levron J, Menashe Y, Bider D, Dor J, Ramon J, et al. Sonographic evidence of minimal and short-term testicular damage after testicular sperm aspiration procedures. *Fertil Steril* 2004; 82: 442–4.
29. Schlegel PN, Girardi SK. Clinical review 87: In vitro fertilization for male factor infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 709–16.
30. Schlegel PN, Palermo GD, Alikani M, Adler A, Reing AM, Cohen J, et al. Micropuncture retrieval of epididymal sperm with in vitro fertilization: importance of in vitro micromanipulation techniques. *Urology* 1995; 46: 238–41.
31. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod* 1994; 9: 1705–9.
32. Steele EK, Ellis PK, Lewis SE, McClure N. Ultrasound, antisperm antibody, and hormone profiles after testicular Trucut biopsy. *Fertil Steril* 2001; 75: 423–8.



33. Sukcharoen N, Sithipravej T, Promviengchai S, Chinpilas V, Boonkasemsanti W. No differences in outcome of surgical sperm retrieval with intracytoplasmic sperm injection at different intervals after vasectomy. *Fertil Steril* 2000; 74: 174–5.
34. Tournaye H, Merdad T, Silber S, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. No differences in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. *Hum Reprod* 1999; 14: 90–5.
35. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1996; 155: 1291.
36. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002807.
37. Westlander G, Rosenlund B, Söderlund B, Wood M, Bergh C. Sperm retrieval, fertilization, and pregnancy outcome in repeated testicular sperm aspiration. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 171–7.
38. Wood S, Sephton V, Searle T, Thomas K, Schnauffer K, Troup S, et al. Effect on clinical outcome of the interval between collection of epididymal and testicular spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in obstructive azoospermia. *J Androl* 2003; 24: 67–72.
39. Wood S, Thomas K, Sephton V, Troup S, Kingsland C, Lewis-Jones I. Postoperative pain, complications, and satisfaction rates in patients who undergo surgical sperm retrieval. *Fertil Steril* 2003; 79: 56–62.

## 8. Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności

### 1. Czynniki jajowodowy

Ocenia się, że czynnik jajowodowy jest w około 14% przyczyną zmniejszenia płodności u kobiet, z czego niedrożność bliższego odcinka jajowodu stwierdza się w 10–25%. Termin „czynnik jajowodowy” obejmuje zarówno niedrożność jajowodów jak i zrosty miednicy mniejszej spowodowane przebytych infekcjami, endometriozą lub powstałymi po poprzednich operacjach. Podstawowymi metodami oceny stanu jajowodów jest histerosalpingografia i laparoscopia. Porównanie HSG i laparoskopii w ocenie stanu jajowodów wykazało zarówno większą czułość, jak i specyficzność metody endoskopowej oraz jej korzystniejszy wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia niepłodności. Niewątpliwą zaletą postępowania operacyjnego w wybranej, niewielkiej grupie pacjentek jest możliwość jednoczesnej korekty istniejącej patologii jajowodów. Stopień uszkodzenia jajowodów w znacznym stopniu wpływa na wyniki leczenia. Akceptowalne rezultaty można uzyskać u młodych pacjentek z błoniastymi zrostami lub niewielkimi zmianami morfologii jajowodów (po wykluczeniu czynnika męskiego). Po leczeniu operacyjnym zmienionych chorobowo jajowodów wzrasta ryzyko ciąży pozamacicznej. Wybór odpowiedniej terapii powinien być więc dokonany po indywidualnej ocenie wszystkich czynników oraz angażować leczoną parę w proces decyzyjny. Rozsądne jest rozważenie zakwalifikowania pary do programu zapłodnienia pozaustrojowego w przypadku braku ciąży po 12 do 18 miesięcy od przeprowadzonej plastyki jajowodów.

Kontrowersje budzi wybór metody leczenia ciąży pozamacicznej w odniesieniu do późniejszej płodności. Pacjentki z nagłym, obfitym krwawieniem do jamy brzusznej często wymagają usunięcia jajowodu (rzadziej salpingotomii) na drodze laparotomii. U pacjentek hemodynamicznie stabilnych, z niepękniętą ciążą pozamaciczną, można rozważyć laparoskopową salpingotomię. Wycięcie jajowodu z jajem płodowym skutecznie leczy ciążę ektopową, lecz całkowicie eliminuje możliwość uzyskania ciąży po stronie tego jajowodu. Oszczędzające techniki endoskopowe wiążą się z późniejszą drożnością leczonego jajowodu w 85% przypadków oraz 70 – procentowym odsetkiem uzyskiwanych ciąż. W 80% były to ciążę wewnątrzmaciczne, a w 20% ponownie ektopowe.

## **Rekomendacje:**

- U pacjentek nieplodnych w starszym wieku z patologią proksymalnego i/lub dystalnego odcinka jajowodów - program zapłodnienia pozaustrojowego postępowaniem z wyboru.
- Wraz z rozwojem programów IVF leczenie rekonstrukcyjne jajowodów w znacznym stopniu traci na znaczeniu, szczególnie u kobiet ze złymi czynnikami rokowniczymi. Decyzja o leczeniu rekonstrukcyjnym jajowodów powinna być uzależniona od stopienia zniszczenia jajowodów, jak i masywności zrostów w miednicy. Jednakże ryzyko ciąży ektopowej po operacji rekonstrukcyjnej jest znaczne i wynosi 8% - 23%.
- Wyniki badań randomizowanych wykazują, że stosowanie hydrotubacji po leczeniu rekonstrukcyjnym jajowodów nie poprawia szans na uzyskanie ciąży u tych pacjentek i z tego względu nie jest rekomendowane.
- Obecność wodniaka jajowodu w znaczny sposób zmniejsza szansę na uzyskanie ciąży nawet, jeżeli zmiana występuje jednostronnie. Salpingoneostomia jest jedną z możliwych technik postępowania operacyjnego, jednakże obecność takich cech klinicznych jak wielkość wodniaka powyżej 25 mm, pogubienie ściany jajowodu, brak widocznych strzępek lub lite zrosty okołoprzydatkowe są złymi czynnikami prognostycznymi szansy uzyskania ciąży po salpingoneostomii.
- Usunięcie wodniaka/wodniaków jajowodu uznawane jest obecnie za postępowanie z wyboru, ponieważ zwiększa ono dwukrotnie szanse na uzyskanie ciąży zarówno bez IVF (przy zmianie jednostronnej), jak i po zastosowaniu programu zapłodnienia pozaustrojowego.
- U pacjentek z trudnymi warunkami anatomicznymi w miednicy mniejszej, uniemożliwiającymi usunięcie zmienionego w wodniak jajowodu, zamknięcie jego ujścia bliższego jest równie efektywne w poprawie wyników IVF, jak salpingektomia.
- Laparoskopowa salpingotomia jest wskazana u pacjentek z niepękniętą ciążą pozamaciczną, nie większą niż 5 cm średnicy. Całkowite usunięcie jajowodu może być konieczne w przypadku występowania wcześniejszej patologii jajowodów oraz znanych czynników ryzyka predysponujących do ciąży ektopowej.

## 2. Czynniki maciczny

### A. Mięśniaki macicy

Mięśniaki macicy występują u 20% - 50% kobiet w wieku rozrodczym. Do niedawna uważało się, że tylko mięśniaki podśluzówkowe mogą mieć znaczenie w procesie rozrodczym i zalecano ich usuwanie. Powinno zaś unikać się rutynowego usuwania mięśniaków podsurowiczkowych jak i śródściennych. Współistnienie innych przyczyn niepłodności i czas jej trwania są czynnikami źle prognozującymi podczas, gdy wielkość, ilość i miejsce usytuowania mięśniaków nie wpłynęła znacząco na ilość uzyskiwanych ciąż po myomektomii. Wpływ mięśniaków, które nie deformują jamy macicy na płodność nie jest jednoznacznie określony. Powszechnie uważa się jednak, że mięśniaki śródściennie przekraczające 4 cm mają negatywny wpływ na płodność. Ze względu na opisywane przypadki pęknięcia ciężarnej macicy po laparoskopowej myomektomii należy w celu utrzymania hemostazy stosować szwy zamiast elektrokoagulacji. Nie ma zaleceń co do czasu, jaki powinien upłynąć od usunięcia mięśniaka do planowanej koncepcji. Nie oceniano również wystarczająco starannie wpływu myomektomii na ryzyko poronienia.

### **Rekomendacje:**

- Myomektomia uznawana jest za procedurę względnie bezpieczną, jednakże odsetek zrostów pooperacyjnych jest znaczny. Z tego względu w celu zachowania płodności zaleca się staranną technikę operacyjną oraz stosowanie czynników przeciwzrostowych.
- Nie wykazano także różnic w zakresie odsetka uzyskiwanych ciąż pomiędzy myomektomią brzuszną i laparoskopową, aczkolwiek po laparotomiach obserwowano zwiększoną częstość niskich wartości hemoglobiny oraz wzrostu temperatury w przebiegu pooperacyjnym, jak również dłuższy okres hospitalizacji.
- Mięśniaki podśluzówkowe zniekształcające i wpuklające się do jamy macicy przynajmniej w 50% ich objętości powinny być usuwane na drodze histeroskopii.
- W celu zapobiegania wtórnym zrostom zaleca się podawanie estrogenów przez okres co najmniej 4 tygodnie, z rozważeniem wtórnej histeroskopii diagnostycznej.

- Myomektomia z następową stymulacją jajczkowania połączoną z IUI są rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi dla kobiet z mięśniakami macicy i nieznaną inną przyczyną niepłodności, zwłaszcza w przypadku, gdy mięśniaki są duże, podśluzówkowe oraz zniekształcające jamę macicy. Natomiast w uzasadnionych przypadkach zalecane jest również usuwanie mięśniaków śródściennych.
- Wyniki IVF/ICSI u pacjentek z mięśniakami śródściennymi i podsurowicówkowymi < 4cm niedeformującymi są porównywalne ze zdrową grupą kontrolną i w związku z tym nie należy rutynowo operować takich mięśniaków.

## **B. Przegrody macicy**

Przegroda macicy jest wrodzoną anomalią żeńskich narządów rodnych. Częstość jej występowania u niepłodnych kobiet (2% - 3%) nie różni się w porównaniu do reszty populacji. Natomiast jest częściej stwierdzana u pacjentek z nawracającymi poronieniami oraz z przebytymi porodami przedwczesnymi.

### **Rekomendacje:**

- Histeroskopowe usunięcie przegrody zaleca się, jeżeli wcięcie w dnie przekracza 10 mm.
- Po zastosowanym leczeniu chirurgicznym, jako profilaktyka przeciwzrostowa, wskazana jest estrogenizacja pacjentki przez okres 4 – 6 tygodni z ewentualną wtórną kontrolą histeroskopową. Jedyną metodą rekomendowaną do usunięcia przegrody jest metoda endoskopowa. Wykonanie histeroskopowej resekcji przegrody macicy jest bezwzględnie zalecane u kobiet z nawracającymi poronieniami.

## **C. Zrosty wewnątrzmaciczne**

Zrosty wewnątrzmaciczne występują rzadko i są zazwyczaj wynikiem przebytych łyżeczkowań macicy lub operacji. Płaszczyznowe zrosty ograniczające powierzchnię jamy macicy są zazwyczaj związane z rzadkimi miesiączkami lub wtórnym ich brakiem, natomiast zrosty błoniaste nie dają żadnych objawów klinicznych.

Wykazano, że histeroskopowe usunięcie zrostów przywróciło prawidłowy cykl miesiączkowania u 81% niepłodnych kobiet, 63% zaszło w ciążę, a 37% urodziło żywe dzieci.

### **Rekomendacje:**

- Zaleca się, aby kobietom ze zrostami wewnątrzmacicznymi oraz zaburzeniami miesiączkowania zaproponować histeroskopowe usunięcie zrostów, ponieważ postępowanie takie poprawia szanse na uzyskanie ciąży oraz urodzenie dziecka. Po usunięciu masywnych zrostów wewnątrzmacicznych rekomendowane jest włączenie profilaktycznego postępowania przeciwzrostowego.

### ***Endometrioza***

#### **A. Endometrioza otrzewnowa**

Leczenie farmakologiczne endometriozy nie poprawia płodności. Liczne randomizowane badania wykazały, że zastosowanie gestagenów, danazolu lub analogów GnRH jest nieefektywne w leczeniu niepłodności skojarzonej z endometriozą I i II stopnia. Metaanaliza przeprowadzona dla potrzeb Cochrane Database, porównująca skuteczność leczenia hormonalnego endometriozy w stopniu I/II, w aspekcie poprawienia płodności w stosunku do placebo lub postawy wyczekującej ostatecznie nie wykazała różnic w szansie na uzyskanie ciąży pomiędzy grupami. Powszechnie używane leki hamujące czynność jajników wywołują wiele działań ubocznych, jak zwiększenie masy ciała, uderzenia gorąca czy spadek gęstości kości. Badania randomizowane jak i metaanaliza (Cochrane Review) wykazały, że w I/II stopniu endometriozy laparoskopowe usunięcie ognisk endometriozy oraz ewentualnych zrostów w niewielkim, ale istotnym statystycznie zakresie poprawia płodność, zwiększając odsetek ciąż oraz żywych urodzeń. Jak wynika z analizy, na każde 12 pacjentek, u których wykona się tego typu operację, uzyska się jedną dodatkową ciążę, w porównaniu do grupy, w której nie zastosuje się żadnego leczenia. Wykazano, że zastosowana metoda ablacji czy resekcji nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki leczenia. Korzyści leczenia operacyjnego powinny być

jednak zrównoważone przez ryzyko związane ze znieczuleniem ogólnym jak i powikłaniami pooperacyjnymi w tym powstaniem zrostów wewnątrztrzewnowych. W przypadku zaawansowanej endometriozy (III i IV stopnia) zmienione warunki anatomiczne, rozległe zrosty, unieruchomione, zniszczone, niedrożne jajowody stanowią oczywistą przyczynę obniżenia płodności na drodze zaburzenia uwalniania komórki jajowej, jej wychwyty przez strzępki jajowodu i transportu. Wyniki badań sugerują, że u kobiet z III/IV stopniem endometriozy i brakiem innych znanych przyczyn niepłodności wskazane jest zastosowanie leczenia operacyjnego, które ma zdecydowanie korzystny efekt w zakresie poprawy płodności. Porównując efekty terapeutyczne w zakresie uzyskiwanych ciąż u kobiet z endometriozą III/IV stopnia wykazano, że wyłączone postępowanie operacyjne jest mniej korzystne niż IVF (odsetek ciąż - 24% w ciągu 9 miesięcy wobec 70% po dwóch cyklach IVF). Przy wyborze postępowania terapeutycznego u kobiet z endometriozą należy wziąć pod uwagę wiele czynników takich jak: wiek pacjentki, czas trwania niepłodności, zaawansowanie endometriozy, obecność dolegliwości bólowych. Podczas laparoskopii zaleca się dokładne usunięcie wszystkich widocznych ognisk endometriozy.

### **Rekomendacje:**

- Hormonalna supresja funkcji jajników jako jedyna forma leczenia nie poprawia płodności i w przypadku endometriozy I/II stopnia nie jest zalecana.
- Pacjentki z niepłodnością i współistniejącą endometriozą I/II stopnia powinny być poddane laparoskopowemu leczeniu operacyjnemu polegającemu na elektro- lub laseroablacji czy też wycięciu ognisk endometriozy oraz uwolnieniu zrostów, ponieważ takie postępowanie zwiększa szanse na uzyskanie ciąży.
- U młodszych pacjentek z I/II stopniem endometriozy i współistniejącą niepłodnością rekomendowanym postępowaniem po laparoskopii jest stymulacja jajczkowania i inseminacje domaciczne, natomiast u kobiet po 35 roku życia zalecana jest indukcja owulacji połączona z inseminacjami domacicznymi lub program IVF-ET.
- U kobiet z III/IV stopniem endometriozy w większości przypadków wskazane jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu widocznych ognisk endometriozy oraz przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych.

Pacjentki ze znacznie zaawansowaną endometriozą, które nie zaszły w ciążę po operacji oraz pacjentki po 35 roku życia powinny być leczone z zastosowaniem programu zapłodnienia pozaustrojowego.

- Nie ma uzasadnienia powtórne operowanie pacjentki przed planowanym programem zapłodnienia pozaustrojowego
- Skuteczność pooperacyjnego leczenia farmakologicznego z zastosowaniem danazolu, gestagenów i analogów GnRH nie została udowodniona i nie jest zalecana, ze względu na opóźnienie wdrożenia innych metod leczenia niepłodności oraz utratę czasu reprodukcyjnego.

## **B. Torbiele endometrialne**

Torbiele endometrialne jajników stanowią jedną z form endometriozy i w zależności od wielkości mogą mieć wpływ na efekty leczenia niepłodności. Wykazano, że u kobiet leczonych w programie IVF, obecność torbieli endometrialnych (o średnicy powyżej 3-4 cm) w jajnikach związana była z koniecznością zastosowania wyższych dawek gonadotropin i mniejszą liczbą uzyskiwanych oocytów. Udowodniono, że laparoskopowe usunięcie torbieli endometrialnej jajnika o średnicy większej niż 3-4 cm w sposób znaczący (67% do 24%) poprawia odsetek uzyskiwanych ciąż w porównaniu do fenestracji i następnej koagulacji torebki. Usunięcie torbieli endometrialnych korzystnie zmienia warunki do wykonania punkcji pęcherzyków oraz poprawia odpowiedź na stymulację. Warunkiem skuteczności leczenia jest doszczętne zniszczenie torebki torbieli ponieważ wykazano, że laparoskopowe usunięcie ściany zmiany daje pięciokrotnie większą szansę na zajście w ciążę. Nie należy jednak zapominać o potencjalnym ryzyku uszkodzenia gonady podczas wykonywania tego typu operacji.

### **Rekomendacje:**

- Usuwanie małych torbieli endometrialnych (< 3 cm) przed planowanym IVF nie poprawia wyników leczenia i z tego względu nie jest zalecane.
- Kobiety z torbielami endometrialnymi jajników (o średnicy > niż 3-4 cm) powinny być poddane laparoskopowemu ich usunięciu, ponieważ postępowanie



takie zwiększa szanse na uzyskanie ciąży samoistnej i po IUI, jak również poprawia wyniki IVF.

### **Zespół policystycznych jajników (PCOS)**

Operacyjne leczenie pacjentek z opornym na stymulację cytrynianem klomifenu PCOS, polegające na elektrokauteryzacji, laserowym drillingu lub częściowej klinowej resekcji jajników, skutecznie wywołuje jajczkowanie, przez co zmniejsza ryzyko ciąży wielopłodowej, obniża oporność na standardowe leki do stymulacji jajczkowania oraz poprawia odpowiedź na kontrolowaną stymulację jajników (COH) przed IVF.

Przegląd kontrolowanych badań randomizowanych nie wykazał znaczących różnic pomiędzy laparoskopową elektrokauteryzacją a stymulacją gonadotropinami w odsetku uzyskiwanych ciąż jak i odsetku poronień u opornych na klomifen pacjentek z PCOS. Ponadto odsetek ciąż wielopłodowych był znacząco niższy u kobiet, które zaszły w ciążę po kauteryzacji jajników. W dostępnych badaniach nie wykazano przewagi laparoskopowego leczenia zespołu policystycznych jajników nad postępowaniem farmakologicznym u kobiet ze znaczną otyłością (BMI >35), znacznym hiperandrogenizmem i długim czasem trwania niepłodności (> 3 lat). Ponadto stwierdzono, że u chorych z insulinoopornością leczenie operacyjne w porównaniu do terapii metforminą jest mniej skuteczne w zakresie odsetka uzyskanych ciąż (13,4% wobec 18,6%) i żywo urodzonych płodów (64,5% wobec 82,1%).

Wśród opisanych technik laparoskopowego leczenia PCOS nie wykazano przewagi jednej z nich nad innymi. W retrospektywnej pracy stwierdzono, że trzy nakłucia na jajnik są wystarczające w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Rozsądny jednak wydaje się ostrożny dobór wskazań do leczenia operacyjnego i oszczędzające postępowanie z jajnikami ze względu na potwierdzone ryzyko powstawania zrostów pooperacyjnych, jak również przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników (POF) związanych z działaniem operacyjnym na jajnikach.

### **Rekomendacje:**

- Laparoskopowe leczenie zespołu policystycznych jajników (PCOS) powinno być stosowane u kobiet, które nie odpowiadają na stymulację jajczkowania klomifenem.

#### **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. Acien P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993; 8: 122–6.
2. Ahmad G, Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000221.
3. Ahmad G, Watson AJ, Metwally M. Laparoscopy or laparotomy for distal tubal surgery? A meta-analysis. *Hum Fertil (Cambridge, England)* 2007; 10: 43-7.
4. Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME. Chance of adhesion formation after laparoscopic salpingo-ovariolysis: is there a place for second-look laparoscopy? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 172-6.
5. Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2002; 17: 2851-7.
6. Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod* 2003; 18: 1693-8.
7. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24: 219-25.

8. Ashton D, Amin HK, Richart RM, Neuwirth RS. The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 28–30.
9. Audebert AJ, Pouly JL, Von Theobald P. Laparoscopic fimbrioplasty: an evaluation of 35 cases. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1998; 13: 1496-9.
10. Barri PN. Cost-benefit analysis between IVF and tubal surgery. *References en Gynecologie Obstetrique* 1995; 3: 231–3.
11. Boer-Meisel ME, te Velde ER, Habbema JD, Kardaun JW. Predicting the pregnancy outcome in patients treated for hydrosalpinx: a prospective study. *Fertil Steril* 1986; 45: 23-9.
12. Boutteville C, Querleu D, Brunetaud J M, Crepin G. La coeliochirurgie dans les sterilités tubaires distales. Analyse des résultats. *Contracept Fertil Sex* 1991; 17: 511-5.
13. Bremond A, Rochet Y. Results of microsurgery of tubal sterility. Cooperative studies of French-speaking countries. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1982; 11: 44-52.
14. Brosens I, Boeckx W, Delattin P, Puttemans P, Vasquez G. Salpingoscopy: a new pre-operative diagnostic tool in tubal infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 768-73.
15. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 441–5.
16. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433–45.
17. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, et al. Pregnancy rates after in vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999; 14: 1243–9.
18. Canis M, Mage G, Pouly JL, Manhes H, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic distal tuboplasty: report of 87 cases and a 4- year experience. *Fertil Steril* 1991; 56: 616-21.
19. Cyril Touboul, Hervé Fernandez, Xavier Deffieux, Richard Berry, René Frydman, Amélie Gervaise Uterine synechiae after bipolar

- hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fertil Steril* 2009; 92, 5, 1690-1693.
20. De Bruyne F, Hucke J, Willers R. The prognostic value of salpingoscopy. *Hum Reprod* 1997; 12: 266-71.
  21. Donnez J, Casanas-Roux F. Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril* 1986; 46:200-4.
  22. Dubuisson JB, Chapron C, Morice P, Aubriot FX, Foulot H, Bouquet de Joliniere J. Laparoscopic salpingostomy: fertility results according to the tubal mucosal appearance. *Hum Reprod* 1994; 9: 334-9.
  23. Duffy JM, Johnson N, Ahmad G, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001897.
  24. Duhan N, Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010, 152, 2, 119-125.
  25. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001122.
  26. Feinberg EC, Levens ED, DeCherney AH. Infertility surgery is dead: only the obituary remains? *Fertil Steril* 2008; 89: 232-6.
  27. Filippini F, Darai E, Benifla JL, Renolleau C, Sebban E, Vlastos G et al. Distal tubal surgery: a critical review of 104 laparoscopic distal tuboplasties. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996; 25: 471-8.
  28. Gehlbach DL, Sousa RC, Carpenter SE, Rock JA. Abdominal myomectomy in the treatment of infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1993, 40, 1, 45-50.
  29. Gomel V, Taylor PJ. In vitro fertilization versus reconstructive tubal surgery. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 306-9.
  30. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril* 1993; 60: 766- 70.

31. Grimbizis G, Camus M, Clasen K, Tournaye H, De Munck L, Devroey P. Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions or infertility. *Hum Reprod* 1998;13: 1188–93.
32. Gurgan T, Urman B, Yarali H, Aksu T, Kisnisci HA. Results of Second-Look Laparoscopy Following Removal of Endometriomata. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: S13.
33. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 157–62.
34. Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 311–7.
35. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1–14.
36. Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71: 785–95.
37. Hurst BS, Michelle L, Matthews ML, Marshburn P. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertility and Sterility* 2005, 83, 1, 1-23.
38. Ismajovich B, Neudorfer M, Confino E, Lidor AL, David MP. The role of severe adnexal disease in tubal reconstructive surgery. *Acta Eur Fertil* 1984; 15: 261-4.
39. Johnson NP, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001897.
40. Larsson B. Late results of salpingostomy combined with salpingolysis and ovariolysis by electromicrosurgery in 54 women. *Fertil Steril* 1982; 37: 156–60.
41. Luciano DE, Roy G, Luciano AA. Adhesion reformation after laparoscopic adhesiolysis: where, what type, and in whom they are most likely to recur. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 44-8.
42. Mage G, Pouly JL, de Joliniere JB, Chabrand S, Riouallon A, Bruhat MA. A preoperative classification to predict the intrauterine and ectopic

- pregnancy rates after distal tubal microsurgery. *Fertil Steril* 1986; 46: 807-10.
43. Malik E, Berg C, Sterzik K, Stoz F, Rossmanith WG. Reproductive outcome of 32 patients with primary or secondary infertility and uterine pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 24–6.
  44. Marana R, Quagliarello J. Distal tubal occlusion: microsurgery versus in vitro fertilization – a review. *Int J Fertil* 1988; 33: 107–15.
  45. Marana R, Rizzi M, Muzii L, Catalano GF, Caruana P, Mancuso S. Correlation between the American Fertility Society classifications of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995; 64: 924–9.
  46. Mossa B, Patella A, Ebano V, Pacifici E, Mossa S, Marziani R. Microsurgery versus laparoscopy in distal tubal obstruction hysterosalpingographically or laparoscopically investigated. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32: 169-71.
  47. Oelsner G, Sivan E, Goldenberg M, Carp H, Admon D, Mashiach S. Should lysis of adhesions be performed when invitro fertilization and embryo transfer are available? *Hum Reprod* 1994; 9: 2339-41.
  48. Pabuccu R, Atay V, Orhon E, Urman B, Ergun A. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril* 1997; 68: 1141–3.
  49. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertility and Sterility* 2007; 88, 2, 255-271.
  50. Patton GW Jr. Pregnancy outcome following microsurgical fimbrioplasty. *Fertil Steril* 1982; 37:150-5.
  51. Popovic J, Sulovic V, Vucetic D. Laparoscopy treatment of adnexal sterility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32: 31-4.
  52. Posaci C, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P. Tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: clinical options. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 1: 120–36.
  53. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility* 2009; 91, 4, 1215-1223.

54. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 483–91.
55. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2277–81.
56. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
57. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15: 2663–8.
58. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril* 1991;56:1192–3.
59. Singhal V, Li TC, Cooke ID. An analysis of factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br J Obst Gynaecol* 1991; 98: 628–36.
60. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons Myomas and reproductive function. *Fertility and Sterility* 2008, 90, 5, Suppl 1, S125-S130.
61. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 811-6.
62. Tomazevic T, Ribic-Pucelj M. Microsurgery and in vitro fertilization/embryo transfer for infertility resulting from distal tubal lesions. *J Reprod Med* 1991; 36: 527–30.
63. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58: 1–15.
64. Wallwiener D, Maleika A, Rimbach S, Homann G, Rabe T, Gauwerky J, et al. The value of laparoscopic and laser-assisted techniques in

- reconstruction of distal fallopian tube pathology. *Zentralblatt fur Gynakologie* 1996; 118: 66-72.
65. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000221.
66. Winston RML. Tubal surgery or in vitro fertilization (IVF)? *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 309–11.
67. Woolcott R, Fisher S, Thomas J, Kable W. A randomized, prospective, controlled study of laparoscopic dye studies and selective salpingography as diagnostic tests of fallopian tube patency. *Fertil Steril* 1999; 72: 879–84.
68. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinxon pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 492-9.



## **9. Inseminacja domaciczna (ID)**

Inseminacja domaciczna (IUI) jest uznaną metodą leczenia niepłodności. Wyróżniamy inseminację nasieniem męża/partnera oraz inseminację nasieniem dawcy.

W zależności od miejsca podania nasienia inseminacja może być:

- inseminacja doszyjkową (ICI; intracervical insemination),
- inseminacją domaciczną (IUI; intrauterine insemination),
- inseminacją dojajowodową (Fallopian Sperm Persfusion).

Spośród wyżej wymienionych najczęściej stosowana jest inseminacja domaciczna.

### **Kwalifikacja do inseminacji domacicznej**

Oprócz podstawowego badania ginekologicznego przed przystąpieniem do inseminacji domacicznej należy:

1. Przeprowadzić wywiad obejmujący oboje pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem czynników mogących mieć wpływ na rokowania, co do powodzenia zabiegu.

2. Uzyskać pisemną zgodę obojga partnerów.

3. Przeprowadzić badanie ginekologiczne, (prawidłowy wynik badania cytologicznego nie starszy niż 12 miesięcy, prawidłowe pH pochwy, posiewy w przypadku prawidłowego pH nie są wskazane).

4. Przeprowadzić badanie nasienia a w przypadku nieprawidłowości ewentualne badania dodatkowe według wskazań.

5. Wykonać USG narządu rodnych z oceną liczby pęcherzyków antralnych.

6. Wykonać badania hormonalne u pacjentek wymagających dodatkowej oceny rezerwy jajnikowej.

Badania serologiczne u obojga partnerów powinny być nie starsze niż 6 miesięcy:

1. HCV
2. HbS-Ag
3. HIV
4. WR

## **Wskazania**

Wskazania do inseminacji obejmują:

- czynnik męski,
- endometriozę I/II stopnia;
- niepłodność o niewyjaśnionej przyczynie,
- zaburzenia ejakulacji.

## **Czynnik męski**

Warunkiem zakwalifikowania pary do inseminacji domacicznej jest możliwość uzyskania po przygotowaniu nasienia, co najmniej 1 mln plemników o ruchu prawidłowym. Przy wykonywaniu inseminacji, kiedy liczba plemników jest mniejsza niż 1 mln, odsetek ciąż wynosi poniżej 1% na cykl. Można również za graniczną wartość kwalifikującą do IUI przyjąć 5 mln/ml wszystkich ruchomych plemników. Zastosowanie do oceny parametru morfologii nasienia, w przypadku kwalifikacji do inseminacji domacicznej, budzi kontrowersje. Wykazano, że morfologia nasienia nie koreluje z szansą na ciążę również w przypadku inseminacji. Wartością graniczną jest tu 4% prawidłowych plemników wg kryteriów Krugera. W sytuacjach wątpliwych pomocnym badaniem może być analiza integralności chromatyny plemnikowej (SCSA).

## **Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia**

W parach z niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia zastosowanie inseminacji domacicznej ma podstawy czysto empiryczne. Odsetek uzyskiwanych ciąż sięga od 6% w cyklach spontanicznych do 12-18% w cyklach stymulowanych (klomifen/gonadotropiny). Według bazy Cochrane inseminacja domaciczna ze stymulacją owulacji zwiększa prawdopodobieństwo urodzenia żywego dziecka u par z niewyjaśnioną niepłodnością.

## **Zaburzenia ejakulacji**

Do zaburzeń ejakulacji dochodzi u pacjentów ze spodziectwem, zaburzeniami neurologicznymi, wstecznej ejakulacji, zaburzeniami psychicznymi. U tych pacjentów inseminacja domaciczna powinna być zaproponowana jako metoda z wyboru wraz z leczeniem przyczynowym lub po niepowodzeniach wcześniejszej terapii. U pacjentów z ejakulacją wsteczną można uzyskać plemniki z osadu moczu po jego odwirowaniu. Zazwyczaj jednak słabe parametry ruchu pozwalają na wykorzystanie ich tylko do zapłodnienia pozaustrojowego. U pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego nasienie może być otrzymane poprzez wibrostymulację prącia (PVS; penile vibrostimulation) lub przezodbytniczą elektro-stymulację (EEJ; Electroejaculation).

## **Stymulacja owulacji**

Brak jest dostatecznych dowodów, przemawiających za stymulacją owulacji w parach z izolowanym czynnikiem męskim. Okazuje się, że stymulacja nie poprawia efektywności leczenia a zwiększa odsetek ciąż wielopłodowych. Inseminacje w cyklu spontanicznym należy rozważyć, jeżeli

- Pacjentka jest młoda i prawidłowo owuluje
- Czynniki męski występuje izolowanie
- Stymulacja będzie wiązała się z dużym ryzykiem ciąży wielopłodowej

Stymulacja owulacji przed IUI zwiększa szansę na ciążę i jest zalecana jeżeli:

- występują zaburzenia owulacji
- wiek kobiety jest > 35 roku życia
- poprzednie próby IUI były nieudane
- nie stwierdzono występowania czynnika ograniczającego płodność
- rozpoznano endometriozę I i II stopnia

*Leki stosowane w stymulacji owulacji:*

Klomifen

Gonadotropiny

*Wskazania do stosowania cytrynianu klomifenu przed inseminacją domaciczną:*

- wiek < 37 roku życia
- I – III próba IUI

*Wskazania do zastosowania gonadotropin (rFSH lub hMG) przed inseminacją domaciczną:*

1. Brak reakcji na cytrynian klomifenu lub silne efekty antyestrogenne klomifenu
2. Wiek > 37 roku życia
3. III – IV próba IUI

*Cele stymulacji owulacji przed IUI*

Doprowadzenie do rozwoju 2-3 pęcherzyków o średnicy powyżej 17 mm

Uzyskanie grubości endometrium > 9 mm (endometrium < 7,5 mm zmniejsza szansę na ciążę).

Nie udowodniono, żeby pomiar estradiolu w czasie stymulacji pomógł na podejmowanie decyzji zwiększających szansę powodzenia zabiegu. Przy stymulacji dużej liczby pęcherzyków należy odstąpić od zabiegu lub przed zabiegiem należy wykonać punkcję nadliczbowych pęcherzyków i odaspirować płyn wraz z nadliczbowymi komórkami jajowymi. Można także u tych par przejść do programu pozaustrojowego zapłodnienia. Stymulacja gonadotropinami stwarza większą szansę na ciążę.

Podejmując decyzję o wyborze strategii postępowania należy mieć na uwadze sytuację kliniczną, potencjalne ryzyko ciąży wielopłodowej, koszty stymulacji owulacji oraz możliwości zastosowania metod alternatywnych, jeżeli uzyska się zbyt dużą liczbę pęcherzyków.

Sposób dawkowania leków i zasady stymulacji zostały omówione w rekomendacjach dotyczących stymulacji monoowulacji.

Inseminacja domaciczna jest skuteczna w grupie par spełniających następujące kryteria:

- Wiek kobiety < 30 roku życia
- Cykl stymulowany (gonadotropiny)
- Dwa pęcherzyki > 17 mm
- Endometrium > 9 mm
- Plemniki A+B > 5 mln/ml
- „Miękki” cewnik inseminacyjny

### **Określenie czasu owulacji**

Na powodzenie zabiegu ma wpływ czas jego wykonania. Owulacja zachodzi od 36 - 44 godzin od piku wystąpienia LH w surowicy. Komórka jajowa zdolna jest do zapłodnienia tylko kilka godzin po owulacji. Plemniki żyją w drogach rodnych kobiety nawet do 80 godzin. Najlepsze warunki uzyskuje się, gdy inseminację przeprowadza się w czasie okołowulacyjnym.

*Metody określające czas owulacji:*

- Test owulacyjny - Inseminacja 24 - 48h po pojawieniu się LH w moczu. Strategia ta pozwala na zmniejszenie wizyt zwłaszcza, gdy przeprowadzamy inseminacje w cyklu spontanicznym.
- Pomiar LH w surowicy - Inseminacja 24 - 48 h. Pulsy wydzielania LH występują co 90 minut, co determinuje konieczność częstego powtarzania oznaczenia; związane jest z dodatkową niedogodnością dla pacjentek.

Podanie hCG lub analogu GnRH w małej dawce - Inseminacja 24 - 36 h od iniekcji.

Nie wykazano wyższości żadnej z powyższych strategii w wyznaczaniu daty i godziny inseminacji.

### **Pracownia andrologiczna – przygotowanie nasienia do inseminacji.**

Nasienie pobierane jest metodą masturbacji po 3 - 5-dniowej abstynencji seksualnej do sterylnego pojemnika, najlepiej tuż po opróżnieniu pęcherza moczowego. Oddane nasienie po upłynięciu (30-60 min) badane jest zgodnie ze standardami WHO.

Procedura laboratoryjna przygotowania nasienia ma na celu:

- oddzielenie plemników od plazmy nasienia
- usunięcie z powierzchni plemników substancji hamujących ich zdolność do zapłodnienia
- dokonanie kapacytacji
- wyselekcjonowanie plemników o prawidłowej budowie i ruchu
- usunięcie z nasienia bakterii i wirusów

Obecnie najczęściej stosowane techniki przygotowania nasienia to:

- płukanie nasienia
- metoda migracji wstępującej – „swim up”
- separacja plemników na nieciągłym gradiencie podłoża – density gradient centrifugation (DGC)

Sprzęt niezbędny do przygotowania nasienia:

- mikroskop
- szkiełka do analizy nasienia
- komora do liczenia plemników
- wirówka

- sterylne pipety Pasteura, jałowe probówki 10-15 ml, rękawiczki, ciepłarnia/łaźnia wodna (37°C), strzykawki 1 ml.

Podanie natywnego (świeżego) nasienia bezpośrednio do macicy należy uznać za błąd, ponieważ:

- Nasienie powoduje silną miejscową reakcję macicy, bo płyn nasienny zawiera znaczne ilości prostaglandyn, komórek immunokompetentnych oraz przeciwciał.
- Stwarza ryzyko zakażenia.
- Nie wykazano, żeby substancje takie jak: pentoksyfilina, progesteron, tauryna, kwas hialuronowy, pomimo zachęcających badań in vitro, zwiększały prawdopodobieństwo ciąży po inseminacji domacicznej. Ich stosowanie przy przygotowywaniu nasienia do inseminacji nie jest zalecane.

## **Techniki przygotowania nasienia**

### *Płukanie nasienia*

Metoda ta jest najprostszą techniką przygotowania nasienia. Płukanie nasienia przeprowadza się poprzez dodanie 3-10 ml podłoża do nasienia (najczęściej w proporcji 3:1). Probówkę taką wiruje się z 300-400 g przez 5-10 min. Po zakończeniu wirowania delikatnie usuwa się supernatant, pozostawiając 0,5 ml najniższej warstwy z osadem. Po wymieszaniu gotowa jest do inseminacji domacicznej. Proste płukanie nasienia ma na celu oddzielenie plazmy nasienia. Martwe plemniki i inne komórki pozostają w osadzie.

### *Swim up*

1 ml upłynnionego nasienia jest umieszczany w probówce. Następnie delikatnie nawarstwa się ok. 2 ml podłoża. Probówka przez 60 min powinna być umieszczona w inkubatorze/cieplarni - 37°C. Po upływie ustalonego czasu delikatnie usuwa się supernatant (1-0,5 ml), który może bezpośrednio

być użyty do inseminacji lub też po dodaniu 2-3 ml medium wirowany jest z przyspieszeniem ok. 300 g przez 10 min. Po zakończeniu wirowania delikatnie usuwa się supernatant zostawiając 0,5 ml najniższej warstwy z osadem. Po wymieszaniu nasienie gotowe jest do inseminacji domacicznej. W metodzie tej wykorzystuje się zdolność poruszania się plemników z nasienia (osadu) do podłoża. Tak przygotowane nasienie gotowe jest do inseminacji domacicznej/zapłodnienia pozaustrojowego.

#### *Wirowanie na gradiencie gęstości*

Na dwie warstwy gradientu (2 ml à 80% dolna warstwa/ 2 ml à 40% górna warstwa) w stożkowej probówce nawarstwia się 1-2 ml ml nasienia. Probówkę wiruje się 20 minut z przyspieszeniem 300 g. Po odwirowaniu należy delikatnie usunąć supernatant i górną warstwę gradientu zostawiając najniższą warstwę à 0,3 ml, którą uzupełnia się od 3-5 ml świeżym medium do płukania nasienia. Preparat następnie wiruje się przez 5-10 min z przyspieszeniem 150-200 g. Po odwirowaniu delikatnie usuwa się supernatant pozostawiając 0,5-0,3 ml dolnej warstwy z osadem. Po wymieszaniu tak przygotowanego nasienia gotowe jest do inseminacji/zapłodnienia pozaustrojowego.

Badając odsetek żywych urodzeń nie udowodniono wyższości żadnej z powyższych technik. Biorąc pod uwagę liczbę, ruch plemników i obecność hiperaktywacji wirowanie na nieciąłym gradiencie zapewnia uzyskanie najlepszej frakcji plemników do zapłodnienia.

#### **Technika zabiegu**

Inseminacja domaciczna jest zabiegiem prostym. Przeprowadzana jest w warunkach ambulatoryjnych w gabinecie ginekologicznym. W przypadku trudności z wprowadzaniem cewnika do macicy pomocne może okazać się uwidocznienie dróg rodnych przezbrzuszną sondą aparatu USG (koniecznie wypełniony pęcherz moczowy). Należy unikać używania kulociągu, jak



również dotykania cewnikiem dna macicy. Preferowane są miękkie cewniki. Do macicy podaje się 0,2-0,5 ml przygotowanego nasienia.

### *Liczba inseminacji w jednym cyklu*

Nie udowodniono, że więcej niż jedna inseminacja wykonana w 1 cyklu ma wpływ na skuteczność terapii. W związku z tym nie zaleca się wykonywania więcej niż 1 IUI / cykl.

### **Wyniki**

Największy odsetek powodzeń stwierdza się podczas pierwszych czterech cykli terapii. Skumulowany odsetek ciąż po trzech inseminacjach w grupie młodych pacjentek sięga ok. 30-40%. Powszechnie uważa się, że leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej nie powinno przekraczać 4-6 cykli.

Wyniki leczenia metodą inseminacji domacicznej zależą od:

- etiologii niepłodności
- parametrów nasienia
- wieku pacjentki (wyraźne zmniejszenie szansy na ciążę po 35 r. ż.)
- rodzaju użytych leków i odpowiedzi jajników na stymulację owulacji czasu trwania niepłodności (wyraźne zmniejszenie szansy na ciążę po 3-4 latach niepłodności).

Praktyka wskazuje, że wiek pacjentki > 40 lat jest górną granicą powyżej której skuteczność leczenia metodą IUI jest niska. U tych pacjentek IUI nie powinna być wykonywana; stosowanie tej metody staje się kontrowersyjne. Odsetek ciąż na jeden cykl według danych z EIM (European IVF Monitoring) wynosi 12,6% (ogólna liczba 120613 IUI) w grupie pacjentek do 35 roku życia.

### **Dojajowodowa perfuzja plemników (Fallopian Sperm Persfusion, FSP)**

Celem powyższej metody jest podanie plemników jak najbliżej miejsca zapłodnienia w okresie okołowulacyjnym. Zabieg polega na zamknięciu (uszczelnieniu) szyjki macicy a następnie podaniu do macicy, pod niewielkim ciśnieniem, około 4-5 ml zawiesiny plemników (po preparatyce i rozcieńczeniu). Nie udowodniono wyższości tej metody ponad standardową inseminację domaciczną. W związku z tym obecnie brak przesłanek, aby polecać FSP jako rutynowy zabieg u niepłodnych par.

### **Powikłania po inseminacji**

Powikłania po zabiegu inseminacji zdarzają się bardzo rzadko. Są to:

- krwawienie z szyjki macicy <1%
- zakażenia miednicy mniejszej <1%
- ból 1-3%
- odruch z nerwu błędnego: hipotonia, utrata przytomności <1%
- uszkodzenie macicy < 0, 1%
- powikłania związane ze stymulacją owulacji (ciąża wielopłodowa, zespół, hyperstymulacyjny).

### **Rekomendacje:**

- Inseminacja domaciczna jest bezpieczną metodą leczenia niepłodności szeroko stosowaną od wielu lat;
- Wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: niepłodność idiopatyczną, czynnik męski, endometriozę I i II stopnia, zaburzenia ejakulacji;
- Przed inseminacją pacjentka powinna mieć zweryfikowaną drożność jajowodów. Podczas przygotowania do IUI konieczne jest monitorowanie owulacji za pomocą USG;

- Stymulacja owulacji poprawia wyniki u par z niepłodnością niewyjaśnioną. Celem stymulacji owulacji jest zwiększenie szansy na ciążę poprzez uzyskanie 1-3 dojrzałych pęcherzyków;
- Nie udowodniono wyższości nad innymi żadnej z metod określenia dnia i godziny owulacji oraz inseminacji (iniekcja HCG, testy owulacyjne z moczu, pomiar LH w surowicy);
- Aby zakwalifikować parę, liczba plemników o ruchu progresywnym (A+B) powinna być większa > 1mln/ml;
- Inseminacja domaciczna powinna być wykonywana tylko i wyłącznie nasieniem po preparatyce. Optymalnymi sposobami przygotowania nasienia są:
  - wirowanie na gradiencie gęstości
  - swim up (w przypadku prawidłowego nasienia);
- Wykonanie inseminacji domacicznej „świeżym” nasieniem jest błędem;
- Leczenie metodą IUI powinno trwać od 4-6 cykli;
- Nie wykazano wyższości wykonywania więcej niż 1 inseminacji w cyklu;
- Suplementacja progesteronem w cyklach stymulowanych do IUI jest zbędna

#### **Zalecenia przygotowano podstawie piśmiennictwa:**

1. Aboulghar M, McDonnell J, Goverde AJ, Hompes PG, Lambalk CB. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001; 75: 88-91.
2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 177-88.

3. Allen NC, Herbert CM 3rd, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* 1985; 44: 569-80.
4. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR. Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1994; 61: 314-8.
5. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2009; 91: 777-81.
6. Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 664-72.
7. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 2251-7.
8. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Grefenstette I, Chouraqui A, Serkine AM, Abirached F et al. Intra-uterine insemination: ovarian stimulation or not? *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 871-6.
9. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000360.
10. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034-41.
11. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004507.
12. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996; 11: 732-6.

13. Cantineau AE, Cohlen BJ, Al-Inany H, Heineman MJ. Intrauterine insemination versus fallopian tube sperm perfusion for non tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001502.
14. Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000317.
15. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-7.
16. Check JH, Bollendorf A, Zaccardo M, Lurie D, Vetter B. Intrauterine insemination for cervical and male factor without superovulation. *Arch Androl* 1995; 35: 135-41.
17. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 1553-8.
18. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000360.
19. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 3-13.
20. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 93-102.
21. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod* 1994; 9: 1112-8.
22. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083-8.

23. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999; 71: 684-9.
24. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373-84.
25. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58: 28-31.
26. Gallot-Lavallee P, Ecochard R, Mathieu C, Pinzaru G, Czyba JC. Clomiphene citrate or hMg: which ovarian stimulation to chose before intra-uterine inseminations? A meta-analysis. *Contracept Fertil Sex* 1995; 23: 115-21.
27. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13-8.
28. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Rizos D. Pregnancy rates in gonadotrophin stimulated cycles with timed intercourse or intrauterine insemination for the treatment of male subfertility. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol* 1996; 64: 213-6.
29. Guzick DS Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-13.
30. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-83.
31. Haim D Leniaud L, Porcher R, Martin-Pont B, Wolf JP, Sifer C. Prospective evaluation of the impact of sperm characteristics on the

- outcome of intra-uterine insemination. *Gynecol Obstet Fertil* 2009; 37: 229-35.
32. Helmerhorst FM, van Vliet HA, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA. Intrauterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:402-14.
  33. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-72.
  34. Kerin JF, Kirby C, Peek J, Jeffrey R, Warnes GM, Matthews CD et al. Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984; 1: 533-5.
  35. Nan PM, Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Eimers JM, van Zonneveld P et al. Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994; 9: 2022-6.
  36. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 780-6.
  37. Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P et al. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod* 1997; 12: 1458-63.
  38. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1992; 820: 1-111.
  39. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM et al. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 2004; 19: 2263-6.
  40. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of

outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6 Pt 1): 1522-34.

41. Tanahatoc SJ, McDonnell J, Goverde AJ, Hompes PG, Lambalk CB. et al. Total fertilization failure and idiopathic subfertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:3.
42. Tartagni M, Cicinelli E, Schonauer MM, Causio F, Petruzzelli Loverro G. Males with subnormal hypo-osmotic swelling test scores have lower pregnancy rates than those with normal scores when ovulation induction and timed intercourse is used as a treatment for mild problems with sperm count, motility, or morphology. *J Androl* 2004; 25: 781-3.
43. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1: S160-3.
44. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8-12.
45. Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15: 359-64.
46. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 75: 661-8.
47. 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.
48. Van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW et al. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 612-20.



49. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001838.
50. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergčre M, Lombroso R et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004; 19: 2060-5.
51. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69: 486-91.

## 10. Bank nasienia

### Wskazania do inseminacji nasieniem dawcy:

- Brak plemników u partnera (azoospermia)
- Znacznego stopnia obniżenie jakości nasienia i braku ciąży po zastosowaniu pozaustrojowego zapłodnienia z mikroiniekcją plemnika do komórki jajowej IVF – ICSI).
- Przeciwwskazania do IVF - ICSI u pacjentów z teratospermią 100%
- Niebezpieczeństwo przeniesienia chorób genetycznych ze strony partnera
- Znacznego stopnia immunizacja w zakresie czynnika Rh

### Kwalifikacja

Kryteria kwalifikacji obejmują zarówno dawcę jak i biorców nasienia. W związku z potencjalnym ryzykiem przeniesienia choroby zakaźnej z dawcy na biorcę, przed pojawieniem się dodatnich odczynów serologicznych, u dawcy konieczny jest 180 - dniowy okres karencji nasienia przed inseminacją. Alternatywnie, można wykonać badania technikami biologii molekularnej. Wówczas należy zachować okres karencji do momentu otrzymania prawidłowych wyników badań.

### Badania kwalifikacyjne u biorców nasienia

Inseminacja nasieniem dawcy powinna być wykonana jako inseminacja domaciczna.

- Kwalifikacja kobiety powinna obejmować identyczny protokół jak do inseminacji domacicznej nasieniem partnera
- Badania w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B i C, wirusa HIV, kiły, dwoinki rzeżączki i chlamydii
- Ocena grupy krwi i czynnika Rh obojga partnerów
- Przed inseminacją konieczna jest pisemna zgoda obojga partnerów.

## **Badania kwalifikacyjne dawcy nasienia**

- Dobry stan zdrowia
- Brak wad wrodzonych
- Wiek 18 - 40 lat
- Parametry nasienia
  - Objętość ejakulatu: > 2 ml
  - Liczba plemników ruchomych: > 25 mln/ml
  - Prawidłowa morfologia
  - Po rozmrożeniu: zachowane > 50% parametrów ruchu
- Badania w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B i C, wirusa HIV, kiły, dwoinki rzeżączki i chlamydii powinny być wykonane przed użyciem nasienia po 180 dniach karencji.

(Powyższa zasada nie obowiązuje w przypadku badań technikami biologii molekularnej)

- Badania genetyczne dawcy: kariotyp i ocena mutacji CFTR
- Potwierdzona płodność nie jest konieczna
- Pisemna zgoda dawcy
- Anonimowość dawcy

## **Dyskwalifikacja dawcy**

- narkomania
- kontakty z osobami wysokiego ryzyka chorób przenoszonych drogą płciową < 12 miesięcy
- kontakt z materiałem zakaźnym
- przepustka z zakładu karnego
- kiła, rzeżączka < 12 miesięcy
- tatuaże, body piercing, akupunktura

- biorcy narządów, tkanek, czynników krzepnięcia
- przebyte w przeszłości choroby wirusowe: wirusowe zapalenie wątroby typu B, typu C
- opryszczka płciowa
- choroby i wady genetyczne: rozszczep podniebienia, rozszczep kręgosłupa, wrodzona wada serca, wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego, stopa końsko-szpotawa, bielactwo, hemofilia, wrodzona hypercholesterolemia, hemoglobinopatie, choroba Recklinghausena, stwardnienie guzowate, padaczka, cukrzyca młodzieńcza, psychozy, wysoka krótkowzroczność.
- choroby genetyczne u krewnych pierwszego stopnia:

1. autosomalnie dominujące związane z chromosomem X, jak choroba Huntingtona

2. autosomalnie dominujące z niepełną penetracją, jak Choroba Alporta, zespół Marfana

3. autosomalnie recesywne o dużym rozpowszechnieniu w populacji, jak mukowiscydoza

### **Dobór dawcy nasienia**

Dawca nasienia pod względem poniższych cech powinien odpowiadać partnerowi pacjentki (potencjalnemu przyszłemu ojcu):

- rasa, grupa etniczna
- grupa krwi i czynnik Rh
- wysokość
- masa
- typ budowy ciała
- kolor oczu
- kolor włosów

## **Rekomendacje**

Kryteria kwalifikacji pary do inseminacji domacicznej nasieniem dawcy są podobne jak przed zabiegiem inseminacji nasieniem partnera. Na pierwszym miejscu należy mieć na uwadze bezpieczeństwo pacjentki, które może być zapewnione przez restrykcyjny dobór dawców, szczegółowe badania serologiczne oraz obowiązkowy 180 - dniowy okres karencji nasienia, jeżeli nie ma możliwości wykonania badań technikami biologii molekularnej.

## **Zalecenia przygotowano na podstawie piśmiennictwa :**

1. Bradshaw KD, Guzick DS, Grun B, Johnson N, Ackerman G. Cumulative pregnancy rates for donor insemination according to ovulatory function and tubal status. *Fertil Steril* 1987; 48: 1051–4.
2. British Andrology Society. British Andrology Society guidelines for the screening of semen donors for donor insemination (1999). *Hum Reprod* 1999; 14: 1823–6.
3. ESHRE Task Force on Ethics and Law. III. Gamete and embryo donation. *Hum Reprod* 2002; 17: 1407–8.
4. Guidelines for gamete and embryo donation The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology . *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S38 –50.
5. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 342–8.
6. Matorras R, Diez J, Corcostegui B, Gutierrez de Teran G, Garcia JM, Pijoan JI, et al. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor because of severe male infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;7 0: 175–8.
7. Olatunbosun OA, Chizen DR, Pierson RA. Screening of potential semen donors for sexual transmitted diseases. *West Afr J Med* 1998; 17: 19–24.

8. Peek JC, Godfrey B, Matthews CD. Estimation of fertility and fecundity in women receiving artificial insemination by donor semen and in normal fertile women. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1019–24.
9. Schover LR, Thomas AJ, Miller KF, Falcone T, Attaran M, Goldberg J. Preferences for intracytoplasmic sperm injection versus donor insemination in severe male factor infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1996; 11: 2461–4.
10. Subak LL, Adamson GD, Boltz NL. Therapeutic donor insemination: a prospective randomized trial of fresh versus frozen sperm. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1597–604.
11. Wortley PM, Hammett TA, Fleming PL. Donor insemination and human immunodeficiency virus transmission. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 515–8.

## **11. Przedwczesne wygasanie czynności jajników i dysgeneza jajników**

### **Definicja**

1. Dysgeneza gonad jest to wrodzony brak germinatywnie hormonalnej funkcji jajników spowodowany defektem rozwojowym jajnika na podłożu genetycznym lub niewyjaśnionym.
2. Przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników (POF) to zakończenie germinatywnej i hormonalnej funkcji jajnika spowodowane wyczerpaniem puli pęcherzyków związkowych przed wiekiem typowym dla fizjologicznej menopauzy.

### **Główne objawy:**

- Niepłodność
- Pierwotny lub wtórny brak miesiączek
- W dysgenезji gonad brak cech dojrzewania płciowego
- Występowanie objawów wypadowych.

### **Patogeneza**

1. Dysgeneza gonad:
  - Kariotyp 45 XO,
  - translokacje chromosomu X zrównoważone
  - Zespół Sweyera kariotyp 46 XY
2. Zespół przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajnika:
  - Choroby autoimmunologiczne
  - Galaktozemia
  - Choroby infekcyjne wirusowe
  - Przebyte operacje na jajnikach
  - Przebyta chemioterapia

W większości przypadków przyczyna POF pozostaje niewyjaśniona.

## **Diagnostyka**

Wstępna diagnoza może zostać postawiona na podstawie wywiadu lekarskiego i badań dodatkowych:

- Podwyższone stężenie gonadotropin (FSH powyżej 20 mIU/ml).
- Stężenie estradiolu poniżej 20 pg/ml.

Według obecnych zaleceń nie należy wykonywać laparoskopii i pobierać wycinka do postawienia rozpoznania. Wskazane jest wykonanie kariotypu.

U pacjentek z dysgenezją gonad i kariotypem 46 XY należy usunąć gonady z powodu dużego ryzyka rozwoju procesu nowotworowego.

## **Leczenie**

Celem leczenia jest :

1. Substytucyjne wyrównanie niedoborów hormonów steroidowych i zniesienie niekorzystnych objawów ich niedoborów.
2. Leczenie niepłodności

W grupie z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajnika bardzo rzadko odnotowuje się sporadyczne owulacje i zajście w ciążę. Mechanizm nie jest znany; być może pozostaje pula pęcherzyków, która w szczególnie korzystnych, ale bliżej nieokreślonych okolicznościach może kontynuować rozwój. Sytuacje takie obserwuje się w trakcie podawania estradiolu. Szanse posiadania potomstwa w tej grupie oblicza się na 5 - 10%. Stosowanie leków indukujących jajczkowanie nie ma uzasadnienia.

Realną szansą na zajście w ciążę jest skorzystanie z komórek jajowych dawczyni lub adopcja zarodka.

Kryteria kwalifikacyjne dawczyni komórek jajowych powinny być określone w oddzielnych rekomendacjach. Pacjentki leczone w programie



pozaustrojowego zapłodnienia i mające dużą liczbę komórek jajowych mogą podarować nieodpłatnie komórki.

Przeprowadzenie leczenia z zastosowaniem dawstwa oocytów wymaga zsynchronizowania cyklu płciowego dawczyni i biorczyni lub mrożenia zarodków i transferu rozmrożonego zarodka w cyklu substytucyjnym.

Biorczyni jest zwykle przygotowywana w cyklu z hormonalną terapią zastępczą w celu uzyskania odpowiedniej grubości endometrium. Walerianian estradiolu najczęściej stosuje się w schemacie:

- 1 - 5 dzień cyklu po 2 mg
- 6 - 9 dzień cyklu po 2 – 4 mg
- 10 -12 dzień cyklu po 4 – 6 mg.

Droga podania nie ma wpływu na wyniki leczenia. Przygotowanie endometrium oceniane jest za pomocą badania ultrasonograficznego. Minimalną grubością endometrium jest 6 - 7 mm. W celu przygotowania fazy lutealnej pacjentka powinna otrzymać progestagen

- Dydrogesteron 3 x 20 mg doustnie |
- Mikronizowany progesteron 300 – 600 mg dopochwowo.

Przeniesienie zarodka/zarodków do macicy powinno mieć miejsce w dniu odpowiadającym zaawansowaniu rozwoju embrionalnego i odpowiednio do zaawansowania rozwoju endometrium. Test ciąży należy wykonać po dwóch tygodniach od dnia transferu.

### **Piśmiennictwo:**

1. Andersen AN, Gianaroli L, Felderbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. The European IVF-monitoring programme (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2005; 20: 1158–76.

2. Budak E, Garrido N, Soares SR, Melo MA, Meseguer M, Pellicer A, et al. Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril* 2007; 88: 342–9.
3. Cano F, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995; 64: 584–9.
4. Guidelines for gamete and embryo donation The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S38 –50.
5. Moomjy M, Cholst I, Mangieri R, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights into implantation. *Fertil Steril* 1999; 71:15–21.
6. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001; 76: 92–7.
7. Remohi J, Gartner B, Gallardo E, Yalil S, Simon C, Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril* 1997; 67: 717–23.
8. Remohi J, Gutierrez A, Cano F, Simon C, Pellicer A. Long estradiol replacement in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995; 6: 1387–91.
9. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, De los Santos MJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725– 9.
10. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simon C, Remohí J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4399–404.
11. Söderström-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 28–32.

12. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the US national experience, 1996–1998. *Fertil Steril* 2002; 78: 1038–45.
13. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003; 80: 336–40.
14. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 1819–24.

## **12. Zabezpieczenie możliwości prokreacji u chorych onkologicznych**

W ostatnich 30-40 latach nastąpił zauważalny postęp w leczeniu chorób nowotworowych. Konsekwencją zwiększonej liczby osób, które odbyły z sukcesem kurację przeciwnowotworową jest konieczność działania na rzecz możliwości realizacji ich zamierzeń prokreacyjnych. Uszkodzenie zdolności prokreacyjnych może nastąpić w drodze bezpośredniego zniszczenia narządów płciowych przez proces chorobowy, bądź jako konsekwencja zastosowanego leczenia.

### **Chemioterapia**

Jajniki są szczególnie wrażliwe na działanie niszczące leków cytotoksycznych. Zniszczenie może dotyczyć zarówno komórek produkujących steroidy (komórek ziarnistych tekalnych), jak i komórek jajowych. Różne cytostatyki dają różne ryzyko uszkodzeń gonad.

- Wysokie ryzyko uszkodzenia: cyclophosphamid, chlorambucil, melphalan, busulfan, procarbacin
- Średnie ryzyko: cisplatyna, adriamycyna
- Niskie ryzyko lub ryzyko nieudowodnione: methotrexat, 5-Fluorouracil, winkrystyna, bleomycyna, aktynomycyna B

Kobiety starsze mają większe ryzyko utraty funkcji gonad w porównaniu do kobiet młodszych. Kobiety, u których funkcja jajnika nie została zaburzona lub samoistnie powróciła po leczeniu są narażone na wczesne wygaśnięcie funkcji jajnika w przyszłości.

### **Radioterapia**

Efekt naświetlania promieniami jonizującymi jest dobrze znany. Stwierdzono także efekt pośredni, kiedy gonada jest poza bezpośrednim polem ekspozycji. Efekt niszczący pęcherzyki jajnikowe jest zależny od przyjętej dawki promieniowania: dawka powyżej 6 Gy jest zwykle przyczyną trwałego

uszkodzenia płodności. Dawka jednorazowa jest bardziej toksyczna niż dawki frakcjonowane.

Zależnie od płci i wieku chorych możliwe są różne metody postępowania mającego na celu zachowanie płodności.

### Kobiety

Opcje postępowania zgodnie ze zmodyfikowanymi rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Metoda	Definicja	Komentarz	Zastrzeżenia i uwagi
Zamrożenie zarodków	Pobranie komórek po kontrolowanej hyperstymulacji, zapłodnienie in vitro nasieniem partnera, zamrożenie zarodków do późniejszego użycia	Technika stosowana z dobrymi wynikami	Wymaga przeprowadzenia przed podjęciem leczenia onkologicznego, zalecane protokoły stymulacji z użyciem tamoxifenu, letrozolu
Zamrażanie oocytów	Pobieranie zamrażanie niezapłodnionych oocytów	Potwierdzona skuteczność ok. 2-5%	Zastrzeżenia jak wyżej
Zamrażanie i transplantacja tkanki jajnikowej	Pobieranie skrawków jajnika i przeszczep po leczeniu zarówno w miejsce typowe jak inne	Metoda bez szerokiego potwierdzenia klinicznego – kilka zakończonych porodem cięż na świecie	Konieczność oceny ryzyka przerzutu do tkanki przeszczepionej, oczywiste wykluczenie raka jajnika
Ośłona jajników w momencie naświetlania	Redukcja dawki	Opisane serie przypadków	Nie eliminuje efektu pośredniego
Przemieszczenie jajników	Chirurgiczne przemieszczenie poza pole naświetlane	W publikowanych pracach ok. 50% sukcesu	Metoda ograniczona do grupy chorych zakwalifikowanych do radioterapii. Musi być wykonane tuż przed podjęciem

			naświetlań, konieczna procedura in vitro po leczeniu
Supresja jajników przy użyciu agonistów i antagonistów GnRH	Zablokowanie jajnika, co chroni tkankę jajnikową przed uszkodzeniem	Małe badania randomizowane, duży trial w toku	Leczenie równoległe z onkologicznym lub wyprzedzające o 14 dni (jeśli tylko agoniści)

Ryzyko przerzutów do przeszczepionej tkanki jajnika zależne jest od typu nowotworu. Nowotwory z niskim ryzykiem: guz Wilma, mięsak Swinga, rak sutka (stopień I-III), naciekający rak przewodowy, chłoniak niehodgkinowski, chłoniak Hodgkina, rhabdomiosarcoma pozagenitalna, mięsak kostny, rak płaskonabłonkowy szyjki macicy.

Nowotwory z umiarkowanym ryzykiem: rak gruczołowy szyjki macicy, rak jelita grubego, rak sutka (stopień IV), naciekający rak zrazikowy.

Nowotwory z wysokim ryzykiem: białaczka, neuroblastoma, chłoniak Burkitta.

### *Mężczyźni*

Metodą z wyboru u mężczyzn po okresie dojrzewania jest zamrożenie nasienia, uzyskanego drogą masturbacji przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku braku możliwości uzyskania ejakulatu lub niskich parametrów nasienia można rozważyć punkcję jąder lub elektrostymulację w celu uzyskania wytrysku. Punkcja może być wykonana, jeśli nowotwór nie jest zlokalizowany w jądrze.

### *Dzieci*

U dziewczynek przed pokwitaniem jajniki są hormonalnie nieczynne, więc prawdopodobieństwo uszkodzenia ich poprzez chemioterapię i promienie jonizujące jest mniejsze niż u kobiet w wieku rozrodczym. Jako opcja aktywnej ochrony płodności może być rozważane pobranie tkanki jajnikowej i zamrożenie oraz wykorzystanie do późniejszego przeszczepu. Brak doświadczeń klinicznych użycia

tej metody. U chłopców przed pokwitaniem brak potwierdzonej metody zachowania płodności.

### **Zalecenia przygotowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev* 1995; 9: 93-116.
2. Azem F, Hasson J, Cohen T, Shwartz T, Mey-Raz N, Almog B, et al. Retrieval of immature oocytes after chemotherapy for Hodgkin's disease and prolonged ovarian down-regulation with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2009; 92: 828.1-2.
3. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 29-33.
4. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008; 89: 166-73.
5. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 543-52.
6. Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 523-8.
7. Borini A, Bianchi V, Bonu MA, Sciajno R, Sereni E, Cattoli M, et al. Evidence-based clinical outcome of oocyte slow cooling. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 175-81.
8. Borini A, Cattoli M, Bulletti C, Coticchio G. Clinical efficiency of oocyte and embryo cryopreservation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127: 49-58.

9. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Lailla JM, Balasch J. Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4489-94
10. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 1: 884-6.
11. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10.
12. Edgar AB, Wallace WH. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1890-4.
13. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 1622-8.
14. Fabbrì R, Porcu E, Marsella T, Primavera MR, Seracchioli R, Ciotti PM, et al. Oocyte cryopreservation. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 4): 98-108.
15. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10: 770-5.
16. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril* 2004; 81:243-57.
17. Gook DA, McCully BA, Edgar DH, McBain JC. Development of antral follicles in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting. *Hum Reprod* 2001; 16: 417-22.
18. Gosden RG. Prospects for oocyte banking and in vitro maturation *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 60-3.
19. IARC Working Group. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. *IARC Working Group reports* 2007; 3: 29.



20. Isachenko V, Isachenko E, Woriedh W, Lapidus I, Weiss JM. Vitrification and conventional freezing of human ovarian tissue: follicles formation, hormone production and gene expression. *Hum Reprod* 2009; 24: i6.
21. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 902-11.
22. Kim SS, Hwang IT, Lee HC. Heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue as a strategy to restore ovarian function. *Fertil Steril* 2004; 82: 930-2.
23. Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril* 2006; 85: 1-11.
24. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-31
25. Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R. Fertility preservation for young female cancer patients. *In Vivo* 2009; 23: 123-30.
26. Minasi M, Iacobelli M, Casciani V, Colasante A, Rubino P, Scarselli F, et al. Oocyte cryopreservation is an efficient alternative, to embryo freezing. *Hum Reprod* 2009; 24: i89.
27. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003; 18: 90-5.
28. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4347-53.

29. Quintans CJ, Donaldson MJ, Bertolino MV, Pasqualini RS. Birth of two babies using oocytes that were cryopreserved in a choline-based freezing medium. *Hum Reprod* 2002; 17: 3149-52.
30. Stachecki JJ, Cohen J, Garrisi J, Munne S, Burgess C, Willadsen SM. Cryopreservation of unfertilized human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2006;13: 222-7.
31. Talevi R, Orlando G, Scarica C, Pisaturo V, Barbato V, De Iorio S, et al. Choline-based slow freezing improves human ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod* 2009; 24: i14.
32. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-18.
33. West ER, Zelinski MB, Kondapalli LA, Gracia C, Chang J, Coutifaris C, et al. Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 289-95.
34. Yoon TK, Kim TJ, Park SE, Hong SW, Ko JJ, Chung HM, et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2003; 79: 1323-6.

### **13. Wytyczne dotyczące genetycznych aspektów leczenia niepłodności**

Zaburzenia prokreacji u człowieka mogą mieć u niektórych pacjentów podłoże genetyczne. Rozwój cywilizacji zwiększa narażenie na czynniki modyfikujące materiał genetyczny.

W postępowaniu diagnostycznym niepłodnej pary należy zawsze rozważyć:

1. Czy niepłodność nie jest uwarunkowana zmianami genetycznymi?
2. Czy leczenie niepłodności nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań uwarunkowanych genetycznie u potomstwa?

Właściwa diagnostyka ukierunkowana na rozpoznanie czynnika genetycznego i odpowiednie poradnictwo genetyczne są ważnymi elementami postępowania z niepłodną parą. Podstawowym elementem diagnostyki genetycznej w niepłodności jest prawidłowo zebrany wywiad.

#### **Genetyczne przyczyny niepłodności**

U kobiet tło genetyczne należy podejrzewać, jeżeli występuje:

1. wrodzony hypogonadyzm hypogonadotropowy
2. pierwotny brak miesiączki uwarunkowany brakiem funkcji jajników
3. przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika
4. zaburzenia rozwoju narządów płciowych
5. nieprawidłowy rozwój trzeciorzędowych cech płciowych
6. wrodzone zmiany fenotypowe
7. nawracające straty ciąży

U kobiet z dysgenezą gonad, przedwczesnym wygaśnięciem funkcji jajnika przed 30 rokiem życia oraz nawracającymi stratami wczesnych ciąży rekomenduje się wykonanie kariotypu. U kobiet z innymi zmianami decyzja o wykonaniu badań genetycznych powinna zależeć od obrazu klinicznego i być podjęta po konsultacji z genetykiem.

U mężczyzn tło genetyczne należy podejrzewać, jeżeli stwierdza się:

1. azoospermię
2. znacznego stopnia oligoastenoazoospermię (liczba plemników niższa niż 5 mln/ml)
3. nawracające straty ciąży u partnerki.

Zalecanym badaniem jest ocena kariotypu.

Mężczyźni z oligoastenoazoospermią oraz azoospermią (zachowane nasieniowody) powinni być poinformowani o możliwym tle genetycznym, spowodowanym mikrodelecją w regionie AZF chromosomu Y. Obecność delecji wiąże się ze 100% ryzykiem przeniesienia niepłodności męskiej na synów. Zaleca się wykonanie badań molekularnych identyfikujących delecje w regionie AZF.

U mężczyzn z azoospermią i brakiem obydwu lub jednego nasieniowodu nie zaleca się wykonywania badania kariotypu i mutacji AZF, gdyż ryzyko wystąpienia jest na poziomie populacyjnym. Można zalecić wykonanie badania w kierunku mutacji CFTR, ale obligatoryjne jest zalecenie badania u partnerki. Wykluczenie mutacji u partnerki zmniejsza ryzyko urodzenia dziecka chorego na mukowiscydozę. Brak potwierdzenia mutacji CFTR u mężczyzny nie zwalnia z konieczności wykonania tego badania u kobiety.

Należy poinformować parę o dużej liczbie występujących mutacji CFTR w tym mutacji rzadkich lub jeszcze nieopisanych i o ryzyku urodzenia dziecka chorego na tę chorobę, mimo ujemnego wyniku badania panelu mutacji podstawowych u partnerki.

Ze względu na rozpowszechnienie mutacji CFTR w populacji rasy kaukaskiej ok. 4% badanie przesiewowe w kierunku występowania tej mutacji może być włączone do panelu badań podstawowych u par starających się o potomstwo, ale decyzję co do jego wykonania lub nie powinni podejmować partnerzy po uzyskaniu rzetelnej informacji o istniejącym ryzyku populacyjnym wystąpienia tej choroby u ich potomstwa (u niezdiagnozowanej pary 1:2500). Nie zaleca się wykonywania innych badań genetycznych u par podejmujących starania o dziecko.

U par z bardzo znacznie upośledzoną spermatogenezą zaleca się poinformowanie o wzroście ryzyka urodzenia potomka, u którego może w przyszłości wystąpić podobny problem, jak i poinformowanie o wzroście ryzyka wystąpienie innych wad ponad ryzyko populacyjne.

Diagnostyka genetyczna w programie leczenia niepłodności metodą pozaustrojowego zapłodnienia

1. Nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych genetycznych zarodków
2. Diagnostykę przedimplantacyjną zaleca się:
  - u par nosicieli translokacji zrównoważonych
  - u par, w którym jeden z partnerów jest nosicielem mutacji dominującej powodującej chorobę
  - u par, w których obaj partnerzy są nosicielami mutacji recesywnych powodujących chorobę.

Metoda PGD stwarza szansę na urodzenie zdrowego dziecka.

Pary kierowane do procedury IVF PGD muszą być poddane starannej kwalifikacji. Powinni zostać poinformowani o charakterze metody, jej kosztach i skuteczności.

Niezbędna jest weryfikacja procedury PGD poprzez amniopunkcję i ocenę kariotypu płodu lub wykonanie stosowanych badań molekularnych w przypadku chorób uwarunkowanych mutacjami.

W grupie pacjentów obarczonych defektami genetycznymi skuteczną alternatywą jest zastosowanie dawstwa nasienia lub komórki jajowej.

### **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa :**

1. Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. Arch Androl 2006; 52: 269–74.
2. Cram DS, Ma K, Bhasin S, Arias J, Pandjaitan M, Chu B, et al. Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through

- intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertil Steril* 2000; 74: 909–15.
3. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 6: 245–50.
  4. De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: risk analysis and epigenetic inheritance. *Hum Reprod* 2002; 17: 2487–94.
  5. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 13–6.
  6. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection II (May 2000). *Hum Reprod* 2000; 15: 2673–2683.
  7. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002; 17: 233–246.
  8. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 762–70.22.
  9. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 734–45.
  10. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22: 226–39.
  11. Geraedts J, Collins J, Gianaroli L, Goossens V, Handyside A, Harper J, Montag M, Repping S, Schmutzler A. What next for preimplantation genetic screening? A polar body approach! *Hum Reprod* 2010; 25: 575–577.
  12. Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, Crippa A, Capoti A, Resta S, Robles F, Ferraretti AP. Predicting aneuploidy in human oocytes: key

- factors which affect the meiotic process. *Hum Reprod* 2010; 25: 2374–2386.
13. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP. Preimplantation genetic diagnosis. In: Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (eds), *Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction, Report of a Meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters in Geneva, Switzerland, 17–21 September 2001*. Geneva: World Health Organization, 2002, 210–219.
  14. Goossens V, De Rycke M, De Vos A, Staessen C, Michiels A, Verpoest W, Van Steirteghem A, Bertrand C, Liebaers I, Devroey P et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2008; 23: 481–492.
  15. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998; 70: 397–411.
  16. Katagiri Y, Neri QV, Takeuchi T, Schlegel PN, Megid WA, Kent-First M, et al. Y chromosome assessment and its implications for the development of ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 307–18.
  17. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003; 26: 70–5.
  18. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, de Boer KA, Jansen RP. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil Steril* 2005; 84: 1628–1636.
  19. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: A review *Fertility and Sterility* 2010; 93, 1, 1, 1-12.

20. Soini S, Ibarreta D, Anastasiadou V, Ayme´ S, Braga S, Cornel M. The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive,Technology and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a practice committee opinion. *Fertil Steril* 2008; 90: S136–S143.
21. Thompson JG, Kind KL, Roberts CT, Robertson SA, Robinson JS. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: short- and long-term consequences for the health of children conceived through assisted reproduction technology: more reason for caution? *Hum Reprod* 2002; 17: 2783–6.
22. Van de Velde H, De Vos A, Sermon K, Staessen C, De Rycke M, Van Assche E, Lissens W, Vandervorst M, Van Ranst H, Liebaers I et al. Embryo implantation after biopsy of one or two cells from cleavage-stage embryos with a view to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 2000 ;20: 1030–1037.
23. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 111–6.
24. Verlinsky Y, Rechitsky S, Cieslak J, Ivakhnenko V, Wolf G, Lifchez A, Kaplan B, Moise J, Walle J, White M et al. Preimplantation diagnosis of single gene disorders by two-step oocyte genetic analysis using first and second polar body. *Biochem Mol Med* 1997; 62: 182–187.
25. Vogt PH. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 81–93.



## 14. Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do pozaustrojowego zapłodnienia

Pozaustrojowe zapłodnienie w leczeniu niepłodności stosuje się od wielu lat. Leczenie tą metodą ma udowodnioną i najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod rozrodu wspomaganego, ponieważ umożliwia pokonanie wielu barier ograniczających płodność.

Decyzję o zastosowaniu w leczeniu niepłodności metody pozaustrojowego zapłodnienia należy rozważyć po analizie:

- 1) Przyczyn niepłodności i szansy na naturalne zajście w ciążę przy istniejącej przyczynie
- 2) Czasu trwania związku i wieku partnerki
- 3) Dotychczasowego leczenia niepłodności
- 4) Sytuacji rodzinnej pary

Wskazania i kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego

- 1) Czynniki jajowodowy\*
  - a. u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów
  - b. u pacjentek zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego
  - c. u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po operacji mikrochirurgicznej i upływie 2 lat bez ciąży; warunkiem zalecenia oczekiwania jest brak innych czynników mogących mieć wpływ na szansę na ciążę (nieprawidłowe nasienie, wiek kobiety > 35 lat, czas trwania niepłodności < 3 lat, endometrioza, zaburzenia jajeczkowania)
- 2) Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia \*\*
  - a. jeżeli trwa > 3 lata
  - b. jeżeli wiek pacjentki > 35 lat - szybciej
- 3) Czynniki męski
  - a. całkowita liczba plemników ruchomych < 1 mln - wskazane ICSI
  - b. liczba plemników ruchomych 1 – 10 mln - w przypadku niepłodności dłuższej niż 2 lata\*\*
  - c. liczba plemników > 10 mln – tak jak w niepłodności idiopatycznej

- 4) Endometrioza
  - a. I, II stopień, tak jak niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia
  - b. III, IV stopień, tak jak czynnik jajowodowy
- 5) Zaburzenia hormonalne\*\*
  - a. 12 cykli stymulowanych bez efektu
- 6) Nieudane próby inseminacji domacicznej
  - a. maksymalnie 6 prób < 35 roku życia
  - b. maksymalnie 4 próby > 35 roku życia

\* wskazane jest usunięcie jajowodu w przypadku wodniaka

\*\* powinno być rozważone wykonanie 4 – 6 inseminacji domacicznych przed IVF/ICSI

- 7) Obecnie leczenie metodą pozaustrojowego zapłodnienia stosuje się również u płodnych par, u których:
  - a. partner jest nosicielem wirusów HIV, HCV, a partnerka nie jest zarażona
  - b. para jest nosicielem zmian genetycznych powodujących ciężkie, nieodwracalne zmiany u potomstwa, a diagnostyka przedimplantacyjna pozwala uniknąć trudnej decyzji o przerwaniu ciąży
  - c. partnerka rozpoczyna leczenie przeciwnowotworowe i stosowane leczenie z dużym prawdopodobieństwem nieodwracalnie uszkodzi jajniki
  - d. przy indukcji jajczkowania uzyskuje się dużą liczbę rozwijających się pęcherzyków i sytuacja ta powoduje duże ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowej.

### **Przygotowanie do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego**

Przed przystąpieniem do programu pozaustrojowego zapłodnienia lub w trakcie leczenia należy przeprowadzić i wykonać :

- 1) Wywiad obejmujący oboje pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem czynników mogących mieć wpływ na bezpieczeństwo zabiegu IVF oraz określenie przybliżonego rokowania co do powodzenia zabiegu.
- 2) Badanie ginekologiczne, prawidłowy wynik badania cytologicznego nie starszy niż 12 miesięcy, pH pochwy (posiewy w przypadku prawidłowego pH nie są wskazane).
- 3) Badanie nasienia, a w przypadku nieprawidłowego wyniku ewentualne badania dodatkowe według wskazań.
- 4) USG narządu rodnych z oceną liczby pęcherzyków antralnych.
- 5) Badania hormonalne u pacjentek wymagających dodatkowej oceny rezerwy jajnikowej.
- 6) Badania podstawowe związane z zabiegiem punkcji jajników oraz znieczuleniem ogólnym według zaleceń ośrodka.
- 7) Badania serologiczne u obojga partnerów nie starsze niż 6 miesięcy:
  - a. HCV; HbS-Ag; HIV; WR.
- 8) Badania męczyzny w przypadku liczby plemników < 5 mln/ml
  - a. Kariotyp
  - b. Mutacje CFTR
  - c. AZF (badanie nieobowiązkowe)

### **Stymulacja jajczkowania, dobór leków i protokołów stymulacyjnych podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia**

Stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia jest postępowaniem z wyboru. Zapewnia to optymalną szansę na ciążę. Pozaustrojowe zapłodnienie w tzw. cyklu naturalnym (poza rzadkimi sytuacjami u pacjentek ze złą odpowiedzią na stymulację) nie powinno być proponowane ze względu na niską szansę powodzenia

### **Typy protokołów stymulacyjnych**

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

- 1) Protokoły z agonistami GnRH
  - a. Protokół krótki
  - b. Protokół długi
- 2) Protokoły z antagonistami GnRH

Nie ma obecnie jednoznacznych danych potwierdzających wyższą skuteczność jednego typu protokołu stymulacyjnego u wszystkich kobiet kwalifikowanych do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną. Przed podjęciem tej decyzji powinny być wzięte pod uwagę następujące czynniki:

- 1) Wiek pacjentki
- 2) Rezerwa jajnikowa
- 3) Świadomość pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu
- 4) Przewidywana szansa na ciążę
- 5) Doświadczenie lekarza prowadzącego
- 6) Chęć i możliwość współpracy pacjentki
- 7) Ewentualne wyniki poprzednich stymulacji
- 8) Czynniki ekonomiczne

Ogólne zasady podczas wyboru protokołu stymulacyjnego i monitorowania leczenia:

- 1) Kobiety o gorszym rokowaniu na zajście w ciążę u których:
  - a. jest mała rezerwa jajnikowa i maleje reaktywność jajnika na gonadotropiny (kobiety powyżej 37 roku życia, palące)
  - b. uzyskuje się mniej prawidłowych komórek jajowych, niższe odsetki zapłodnień oraz mało lub wcale zarodków o prawidłowym potencjale rozwojowym.

U tych kobiet nie poleca się protokołu powodującego nadmierne zablokowanie osi podwzgórze – przysadka – jajnik, ponieważ dawki gonadotropin niezbędne do wystymulowania pęcherzyków mogą być dużo większe od przeciętnych. W powyższej grupie lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z

antagonistami GnRH. U tych kobiet korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin z aktywnością LH.

2) Dawka początkowa gonadotropin może być ustalona na podstawie następujących kryteriów:

- a. Pacjentki niepalące, w wieku 30-35 lat, o prawidłowej masie ciała, z wartościami FSH poniżej 10 mIU/ml, z prawidłową liczbą pęcherzyków antralnych (5-10 w jajniku) - zalecana dawka 150 IU gonadotropin dziennie.
- b. Pacjentki niepalące, w wieku poniżej 30 lat, BMI poniżej 19, powyżej 10 pęcherzyków antralnych w jajniku mogą mieć zmniejszoną początkową dawkę gonadotropin o 20 – 50%
- c. Kobiety starsze, z nadwagą, palące papierosy lub z mniejszą od przeciętnej liczbą pęcherzyków antralnych mogą mieć zwiększoną wyjściową dawkę gonadotropin o 50%.
- d. Dawka gonadotropin może być modyfikowana po 6 -7 dniach stymulacji

3) U pacjentek z endometriozą można rozważyć wcześniejsze (do 3 miesięcy) zablokowanie czynności osi podwzgórze – przysadka - jajnik agonistą GnRH w tzw. protokole ultradługim, a następnie rozpocząć stymulację gonadotropinami. Spowodowany w ten sposób stan hipoestrogenizmu może prowadzić do częściowej regresji ognisk endometriozy, a przez to przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia. Ta opcja stymulacji jajników powinna być szczegółowo przedyskutowana z parą, a decyzja powinna być podjęta indywidualnie ze względu na ryzyko niewystarczającej odpowiedzi jajników na stymulację oraz możliwość zwiększenia kosztów stymulacji. W niektórych szczegółowych analizach nie wykazano wyższej skuteczności tego sposobu postępowania.

4) Monitorowanie stymulacji jajników powinno polegać na:

- a. Ocenie ultrasonograficznej wzrostu pęcherzyków
- b. Monitorowaniu stężenia estradiolu w surowicy (badanie nie zawsze jest konieczne przy każdej wizycie)

5) Zakończenie stymulacji.

Po stwierdzeniu obecności pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17 mm i odpowiedniego do liczby pęcherzyków stężenia estradiolu w surowicy (200 – 300 pg/ml w przeliczeniu na każdy pęcherzyk dominujący) należy podać hCG w celu naśladowania piku owulacyjnego. Alternatywnie, w cyklach z antagonistą GnRH, pik owulacyjny może być wywołany z pomocą agonisty GnRH w dawce 0,1 mg.

- 6) Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacyjnego (OHSS), gdy stężenie estradiolu przekracza 3000 pg/ml i w jajniku są bardzo liczne pęcherzyki, zaleca się przedstawienie parze metod zmniejszających ryzyko wystąpienia OHSS. Metody te mogą polegać na:
- a. odczekaniu - bez podawania gonadotropin, do czasu obniżenia stężenia estradiolu
  - b. podaniu po punkcji antagonistów receptora D2
  - c. odstąpieniu od przeniesienia zarodków do macicy, zamrożeniem blastocyst
  - d. zakończeniu cyklu bez podawania hCG

#### *Leki stosowane w protokołach stymulacyjnych*

W stymulacji stosowane są następujące leki:

- 1) Analogi gonadoliberyny (GnRH)
  - a. preparaty krótko działające (najczęściej jednodniowe)
  - b. preparaty długo działające (najczęściej miesięczne)
- 2) Antagoniści gonadoliberyny
  - a. preparaty jednodniowe
  - b. preparaty działające 4 dni
- 3) Leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach (gonadotropiny)
  - a. uzyskane metodą rekombinacji genetycznej
    - i. preparaty rFSH,
    - ii. preparaty rLH
    - iii. preparaty mieszane rFSH i rLH
  - b. gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie
    - i. FSH
    - ii. mieszane preparaty FSH i o aktywności LH
- 4) Leki wywołujące „farmakologiczny pik LH”

- a. uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (rhCG)
- b. uzyskane z moczu kobiet ciężarnych (hCG)
- c. agoniści GnRH w cyklach z antagonistą GnRH

Podczas stymulacji powinny być zastosowane leki zgodne z wybranym protokołem stymulacyjnym i doświadczeniem lekarza prowadzącego leczenie. Nie wykazano jednoznacznej przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi we wszystkich protokołach stymulacyjnych. W związku z tym podczas wyboru preparatu należy mieć również na uwadze indywidualną sytuację kliniczną, wygodę stosowania i koszty leczenia.

### **Pobranie komórek jajowych**

Komórki jajowe pobiera się igłą aspiracyjną przez pochwę, pod kontrolą sonograficzną, w krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym. Przed punkcją jajników podaje się zwykle profilaktycznie antybiotyki szerokowachlarzowe (np. doksycyklinę). Po pobraniu komórek jajowych należy pobrać plemniki. Najczęściej wykorzystuje się plemniki z ejakulatu. U mężczyzn z azoospermią i zachowaną spermatogenezą w jądrze, plemniki uzyskuje się poprzez punkcję najądrzy (PESA – Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration) lub biopsję aspiracyjną jąder (TESA Testicular Sperm Aspiration) bądź biopsję otwartą (TESE – Testicular Sperm Extraction).

### **Zapłodnienie i rozwój zarodka poza ustrojem**

Klasyczne zapłodnienie pozaustrojowe (IVF) polega na umieszczeniu komórki jajowej w naczyniu z przygotowanymi laboratoryjnie plemnikami po kapacytacji (około 100 tysięcy plemników na komórkę jajową). Plemniki przygotowuje się metodą migracji wstępującej lub wirowania na gradientach. Komórki wzgórka jajonośnego otaczające komórkę jajową selekcionują dostęp plemnika. Plemnik przed wniknięciem do komórki jajowej, w kontakcie z komórkami wzgórka jajonośnego, ulega reakcji akrosomalnej i potem łączy się z osłonką przejrzystą i ją penetruje. Klasyczne zapłodnienie przynosi powodzenie, jeżeli nasienie jest prawidłowe lub wykazuje tylko nieznaczne nieprawidłowości. Przy nieprawidłowych parametrach nasienia zalecaną metodą zapłodnienia jest docytoplazmatyczna iniekcja plemnika

(ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection). Plemnik po immobilizacji zostaje wstrzyknięty bezpośrednio do komórki jajowej. Taką metodę zapłodnienia stosuje się również u par po uprzednich niepowodzeniach klasycznego IVF. Plemniki do mikroiniekcji można wybierać przyżyciowo pod dużym powiększeniem (IMSI – Intracytoplasmic Injection of Morphologically Selected Sperm).

Zapłodnienie i rozwój zarodków należy przeprowadzić w podłożach dostępnych komercyjnie, o sprawdzonych właściwościach i odpowiednim składzie, zapewniającym optymalny rozwój w inkubatorze CO<sub>2</sub>, w temperaturze 37°C.

Prawidłowo zapłodnione komórki wykazują obecność dwóch przedjądrzy. W ocenie prawidłowości zapłodnienia wykorzystuje się:

- Ocena liczby przedjądrzy
- Ocena wielkości przedjądrzy
- Ocena morfologicznego obrazu cytoplazmy
- Ocena ciałek kierunkowych i ich rozmieszczenia

Prawidłowo zapłodnione zygoty rozwijają się w warunkach pozaustrojowych. Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym przenosi się do jamy macicy w 2, 3 lub 5 dniu. Wiadomo, że spośród puli zarodków tylko niektóre z nich są prawidłowe i mogą implantować w jamie macicy. Zaburzenia w dojrzewaniu cytoplazmy i zaburzenia w podziale redukcyjnym gamet mają decydujące znaczenie w zaburzeniach rozwoju zarodka przedimplantacyjnego. Do transferu zarodka / zarodków do jamy macicy oraz kriokonserwacji należy wybierać tylko zarodki prawidłowe.

W ocenie prawidłowości rozwoju zarodka wykorzystuje się ocenę morfologiczną:

- a. Ocena tempa podziałów
- b. Ocena liczby blastomerów
- c. Ocena liczby jąder w blastomerach
- d. Ocena kształtów blastomerów, wielkości, regularności
- e. Ocena stopnia fragmentacji



Dwublastomerowy zarodek pojawia się w 25 - 28 godzinie po zaplemnieniu. Najlepiej rokują zarodki wcześniej wchodzące w pierwszy podział mitotyczny. Czteroblastomerowy zarodek można zaobserwować 42 - 44 godziny po zaplemnieniu a ośmioblastomerowy zarodek 66 - 68 godzin po zaplemnieniu. Zarodki dzielące się asynchronicznie implantują w jamie macicy rzadziej. W 2 dobie około 12 – 27% zarodków ma blastomery wielojądrzaste. Odsetek ten zmniejsza się w 3 dobie. Zaobserwowano, że tylko 16% zarodków z jednym lub więcej blastomerami rozwija się do blastocysty. Zarodki takie 2-krotnie rzadziej implantują, a ryzyko poronienia po implantacji takich zarodków jest dużo większe. Wielojądrzastość blastomerów towarzyszy aneuploidii zarodków. Ważnym parametrem w ocenie jakości zarodka jest kształt, wielkość i regularność blastomerów. Zarodki z nierównymi blastomerami o różnych kształtach źle rokują co do prawidłowego rozwoju i implantacji. Część zarodków w kolejnych dniach rozwoju zatrzymuje się w rozwoju i blastomery nie przechodzą dalszych podziałów. Źle rokują również zarodki hyperaktywne o szybszym podziale i większej liczbie blastomerów niż wynikałoby to z fazy rozwojowej.

Rozwój zarodka w warunkach pozaustrojowych można przeprowadzić do stadium blastocysty – wymaga to stosowania podłoży sekwencyjnych. Rozwój do stadium blastocysty można traktować jako swoistą próbę jakości zarodka, ale stadium to mogą osiągać również zarodki nieprawidłowe. W ocenie jakości blastocysty wykorzystuje się:

- ocenę stopnia rozwoju jamy blastocysty
- liczbę i jakość komórek trofoblastu
- morfologiczną ocenę węzła zarodkowego.

Powszechnym zjawiskiem w zarodkach ludzkich jest zjawisko fragmentacji, czyli tworzenia się bezjądrzastych fragmentów cytoplazmy. Stopień fragmentacji w dużym stopniu koreluje z potencjałem do zagnieżdżenia. Zarodki z dużymi fragmentami mają niższe odsetki rozwoju do blastocysty i bardzo niskie odsetki implantacji w porównaniu do zarodków z drobnymi fragmentami. Stopień nasilenia fragmentacji koreluje z mozaicyzmem chromosomalnym, poliploidią i haploidią; nie koreluje z aneuploidią.

Wraz z wiekiem kobiety fragmentacja zmniejsza się, ale potencjał rozwojowy zarodków jest mniejszy. Fragmentacja jest procesem dynamicznym; niektóre

fragmenty mogą być ponownie włączone do blastomerów. Wraz ze zwiększaniem się stopnia fragmentacji dochodzi do dezorganizacji rozwoju zarodka.

### **Przeniesienie zarodka do macicy (Transfer)**

Zaleca się używanie do transferu zarodków tzw. miękkich cewników, zapewniających mniejszą traumatyczność procedury. Nie wykazano, by transfer zarodków pod kontrolą USG cechował się większą skutecznością. Dobra kontrola sonograficzna jest jednak szczególnie ważna przy skomplikowanych transferach. Preferowane jest wykonywanie tzw. transferów niskich lub pośrednich. Największą skuteczność i najmniejsze odsetki ciąż pozamacicznych obserwuje się przy transferowaniu zarodków na ok. 2 cm od dna macicy. W grupie młodych pacjentek można przenieść do macicy maksymalnie dwa zarodki. Należy dążyć, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w niektórych krajach europejskich, do przeniesienia jednego zarodka o największym potencjale rozwojowym. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowej. Transfer można wykonać w 2 dobie – zarodki 4-blastomerowe, w 3 dobie – zarodki 8-blastomerowe lub w 5-6 dobie – blastocysty.

W grupie pacjentek starszych można rozważyć przeniesienie większej liczby zarodków.

Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym nie przeniesione do jamy macicy muszą być kriokonserwowane. Skuteczny program krioprezerwacji zwiększa skumulowaną częstość żywych urodzeń oraz sprawia, że przeniesienie pojedynczego zarodka przynosi dobre wyniki.

### **Suplementacja fazy lutealnej**

Każdej pacjentce po stymulacji mnogiego jajczkowania, zarówno w cyklach z agonistą, jak i z antagonistą GnRH zalecana jest suplementacja fazy lutealnej. Taki sposób postępowania zwiększa szansę na uzyskanie ciąży.

Progesteron lub dydrogesteron (obowiązkowo) od dnia po pobraniu komórek jajowych aż do dnia testu ciążowego, który powinien być wykonany 14 dni po pobraniu komórek jajowych lub 10 dni po przeniesieniu zarodka do macicy.

Zalecany schemat stosowania leków: Dydrogesteron 3 x 20 mg doustnie lub mikronizowany progesteron 300 – 600 mg dopochwowo.

Nie ustalono, czy podawanie progesteronu z estradiolem zwiększa skuteczność leczenia.

Zalecany wtedy schemat stosowania leków:

Dydrogesteron 3 x 20 mg doustnie lub mikronizowany progesteron 300 - 600 mg dopochwowo

Estradiol 2 x 2 mg doustnie

Nie udokumentowane metody suplementacji

- 1) Kwas acetylosalicylowy 75mg 1 x dziennie doustnie
- 2) Prednizolon 5 mg 1 x dziennie doustnie
- 3) Heparyna drobnocząsteczkowa

Jeżeli:

test ciążowy ujemny: zaprzestanie suplementacji

test ciążowy dodatni: można zaprzestać suplementacji lub kontynuować ją do 8 tygodnia ciąży. Nie wykazano, aby przedłużanie czasu suplementacji od dnia dodatniego wyniku testu zwiększało odsetek donoszonych ciąż, czy zmniejszało odsetek poronień.

#### **Zalecenia opracowano na podstawie piśmiennictwa:**

1. Aboulghar M. Luteal support in reproduction: when, what and how? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009; 21, 279–284.
2. Abou-Setta AM, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4).
3. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European studym comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrotorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrotorelix Study Group. Human Reproduction* 2000; 15, 526–531.

4. Albano C, Grimbizis G, Smitz J et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertility and Sterility* 1998; 70, 357–359.
5. Ali J. Vitrification of embryos and oocytes with 5.5 mol/l ethylene glycol and 1.0 mol/l sucrose. *Human Reproduction* 2001; 16: 1777–9.
6. Alikani M, Cohen J, Tomkin G, Garrisi GJ, Mack C, Scott RT. Human embryo fragmentation in vitro and its implications for pregnancy and implantation. *Fertility and Sterility* 1999; 71, 5, 836-842.
7. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Human Reproduction* 2002; 17, 874–885.
8. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R et al. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Human Reproduction* 2003; 18, 305–313.
9. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Jul 19;3:CD001750.
10. Allahbadia GN, Kadam K, Gandhi G, Arora S, Valliappan JB, Joshi A, et al. Embryo transfer using the SureView catheter-beacon in the womb. *Fertility and Sterility* 2010; Feb; 93(2): 344-50.
11. Alviggi C, Mollo A, Clarizia R, De Placido G. Exploiting LH in ovarian stimulation ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 12, 2, 221-233.
12. Amin A, Milki AA, Hinckley M, Westphal LM, Behr B. Elective single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility* 2004; 81, 6, 6, 1697-1698.
13. Anderson AR, Weikert ML, Crain JL. Determining the most optimal stage for embryo cryopreservation. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 207–11.
14. Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J et al. Outcome from consecutive assisted reproduction cycles in patients treated with recombinant follitropin alfa followed by-

- bioassay and those treated with recombinant follitropin alfa fi lled-by-mass. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 8, 408–413.
15. Biggers JD. Ethical issues and the commercialization of embryo culture media. *Reproductive BioMedicine Online* 1, 74–76. Biggers JD 2002 Thoughts on embryo culture conditions. *Reproductive BioMedicine Online* 2000; 4 (suppl. 1), 30–38.
  16. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Oct; 17; (4): CD002118.
  17. Boomsma CM, Macklon NS. What can the clinician do to improve implantation? *Reprod Biomed Online* 2007; 14 Spec No 1:27-37.
  18. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Human Reproduction* 2000; 15, 1490–1498.
  19. Bouchard P, Fauser BC. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: new tools vs. old habits. *Fertility and Sterility* 2000; 73, 18–20..
  20. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum. Reprod. Update.* 2006; Nov-Dec; 12(6): 685-718.
  21. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; Jan 20;(1).
  22. Brown JB. Pituitary control of ovarian function – concepts derived from gonadotrophin therapy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1978; 18, 46–54.
  23. Chi HJ, Koo JJ, Kim MY, Joo JY, Chang SS, Chung KS. Cryopreservation of human embryos using ethylene glycol in controlled slow freezing. *Human Reproduction* 2002; 17: 2146–51.

24. Chung K, Krey L, Katz J, Noyes N. Evaluating the role of exogenous luteinizing hormone in poor responders undergoing in vitro fertilization with gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertility and Sterility* 2005; 84, 313–318.
25. Cohen J. A short review of ovarian stimulation in assisted reproductive techniques. *Reproductive BioMedicine Online* 2003; 6, 3, 361-36.
26. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertility and Sterility* 2002; 77, 711–714.
27. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 2010; Aug; 25(8): 1851-62.
28. De Placido G, Alviggi C, Perino A et al. Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2005; 20, 390–396.
29. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4): CD007682.
30. Dessolle L, Freour T, Barriere P, Jean M, Ravel C, Darai E, et al. How soon can I be proficient in embryo transfer? Lessons from the cumulative summation test for learning curve (LC-CUSUM). *Human Reproduction* 2010; Feb; 25(2): 380-6.
31. Deutsches IVF Register 2002 Annual report from the Germany IVF Registry 2002, <http://www.deutsches-ivf-register.de>.

32. Devroey P, Palermo G, Bourgain C et al. 1989 Progesterone administration in patients with early pregnancy on the pregnancy outcome after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 85, 1550–1552.
33. Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem A et al. The use of a 100 IU starting dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1998; 13, 565–566.
34. Dorn C. FSH: what is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 11, 555–561.
35. Elder K, Cohen J. Human preimplantation embryo selection. *Informa* 2007.
36. Elizur SE, Aslan D, Shulman A, Weisz B, Bider D, Dor J. Modified natural cycle using GnRH antagonist can be an optional treatment in poor responders undergoing IVF. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2005; Feb; 22(2): 75-9.
37. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Human Reproduction* 2001;16, 644–651.
38. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D et al. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertility and Sterility* 2001; 75, 1136–1140.
39. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z et al. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility* 2000; 73, 761–766.
40. Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 19, Suppl 4, 1-13.
41. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Human Reproduction Update* 2007; 13, 581–590.

42. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14, 236–242.
43. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocrine Reviews* 1997; 18, 71–106.
44. Felberbaum R, Griesinger G, Finas D et al. To agonize or antagonize in gonadotrophin stimulation cycles? *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 10 (Suppl. 3), 33–36.
45. Felberbaum R, Reissmann T, Kupker W et al. Hormone profiles under ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin (hMG) and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone (GnRH)-antagonist Cetrorelix at different dosages. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1996; 13, 216–222.
46. Feldman B, Seidman DS, Levron J et al. In vitro fertilization following natural cycles in poor responders. *Gynecological Endocrinology* 2001; 15, 328–334.
47. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertility and Sterility* 2004; 82, 1521–1526.
48. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86, 337–343.
49. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Human Reproduction* 1999; 14: 1944-8.
50. Fujimoto VY, Browne RW, Bloom MS, Sakkas D, Alikani M. Pathogenesis, developmental consequences, and clinical correlations of human embryo fragmentation. *Fertility and Sterility* 2011; 95, 4, 15, 1197-1200.



51. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoam Z. Textbook of Assisted Reproductive Technologies. Third Edition. Informa 2009.
52. Garzo VG. Embryo transfer technique. Clin. Obstet. Gynecol. 2006; Mar; 49(1): 117-22.
53. Gerris J, Van Royen E, De Neubourg E et al. Impact of single embryo transfer on the overall and twin-pregnancy rates of an IVF/ICSI programme. Reproductive BioMedicine Online 2001; 2, 172–175.
54. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. Hum. Fertil. (Camb) 2009; Jun; 12(2): 95-106.
55. Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction *An ESHRE position paper* <http://www.eshre.eu>
56. Greb RR, Behre HM, Simoni M. Pharmacogenetics in ovarian stimulation—current concepts and future options. Reproductive BioMedicine Online 2005; 11, 589–600.
57. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. Human Reproduction 2005; 20, 2373–2375.
58. Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. Human Reproduction 2005; 20, 1200–1206.
59. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L and IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: results from the Canadian ART Register. Fertility and Sterility 2006; 93, 7, 1 2010, 2189-2201.
60. <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm>
61. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. Fertility and Sterility 2008; 89, 749–758.

62. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Human Reproduction* 2009; Oct; 24(10): 2389-94.
63. *Human Preimplantation Embryo Selection* edited by Elder K, Cohen J. Informa 2008.
64. Kalliopi E, Loutradi, Efstratios M, Kolibianakis, Christos A, Venetis, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2008; 90,1, 186-193.
65. Kirsten Louise Tryde Schmidt K, Ziebe S, Popovic B, Lindhard A, Loft A, Nyboe Andersen A. Progesterone supplementation during early gestation after in vitro has no effect on the delivery rate. *Fertility and Sterility* 2001; 75, 2, 337-341.
66. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertility and Sterility* 2003; 79, 873–880.
67. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2006; Nov-Dec; 12(6): 651-71.
68. Kolibianakis EM, Devroey P. The luteal phase after ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online* 2002; 5 (Suppl. 1), 26–35.
69. Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG et al. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2008; 23, 1346–1354.
70. Kumasako Y, Kumon M, Utsunomiya T, Araki Y. Successful pregnancy after the vitrification of zygotes using commercial vitrification solutions and conventional straws to protect against infections in liquid nitrogen. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2005; 22: 33–5.

71. Kuwayama M, Vajta G, Ieda S, Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination. *Reprod. Biomed. Online* 2005; 11: 608–14.
72. Lauko IG, Rinaudo P, Dashev S. A computational parameter study of embryo transfer. *Ann Biomed. Eng.* 2007; Apr; 35(4): 659-71.
73. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, Lee MS. Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009; Sep. 17; 7: 100.
74. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 1999; 71: 614-8.
75. Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, Braat DD, van Leeuwen FE. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human Reproduction* 2005; Jul; 20: 1867-75.
76. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2001; 265, 175–182.
77. Ludwig M, Keck C. Recombinant gonadotrophins in reproductive medicine: gold standard for ovarian stimulation therapy in the 21st century. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 11, 535–536.
78. Ludwig M, Rabe T, Buhlker K et al. Efficacy of recombinant human FSH in comparison to urinary HMG following a long down-regulation protocol – an analysis of 24,764 ART cycles in Germany. *Journal fur Reproduktionmedizin und Endokrinologie* 2004; 1, 284–288.
79. Ludwig M., Katalinic A., Banz C., Schroder A.K., Loning M., Weiss J.M., Diedrich K.: Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Human Reproduction* 2002; 17: 2842-2846.

80. Lundqvist M, Johansson U, Lundqvist O et al. Does pronuclear morphology and/or early cleavage predict embryo implantation potential? *Reproductive BioMedicine Online* 2001; 2, 12–16.
81. Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, Lappi M, Ruberti A, Farfalli V. Embryo morphology and development are dependent on the chromosomal complement. *Fertility and Sterility* 2007; 87, 3, 534-541.
82. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2010; Aug; 94(3): 785-90.
83. Mansour RT, Rhodes CA, Aboulghar MA, Serour GI, Kamal A. Transfer of zona-free embryos improves outcome in poor prognosis patients: a prospective randomized controlled study. *Human Reproduction* 2000; 15: 1061-4.
84. Marrs R, Meldrum D, Muasher S et al. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 8, 175–182.
85. Munné S. Chromosome abnormalities and their relationship to morphology and development of human embryos. *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 12, 2, 234-253.
86. National Institute for Clinical Excellence. Guidelines on management of infertility. London: NICE, 2004.
87. Nosarka S, Kruger T, Siebert I et al. Luteal phase support in in vitro fertilization: meta analysis of randomized trials. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2005; 60, 67–74.
88. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2002; 17, 357–361.

89. Pacchiarotti A, Mohamed MA, Micara G, Tranquilli D, Linari A, Espinola SM, et al. The impact of the depth of embryo replacement on IVF outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2007; May; 24(5): 189-93.
90. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340, 17–18.
91. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour G, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; Apr 15; (2).
92. Radwan J, Wołczyński S. Niepłodność i rozród wspomagany. Termedia 2011.
93. Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST, Shapiro BS. Quantitative grading of human blastocyst a: optimal inner cell mass size and shape. *Fertility and Sterility* 2001; 76, 6, 1157-1167.
94. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility* 1989; Apr; 51(4): 651-4.
95. Shaw JM, Jones GM. Terminology associated with vitrification and other cryopreservation procedures for oocytes and embryos. *Human Reproduction Update* 2003; 9: 583–605.
96. Stehlik E, Stehlik J, Katayama KP, Kuwayama M, Jambor V, Brohammer R et al. Vitrification demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts. *Reprod. Biomed. Online* 2005; 11: 53–7.
97. Stillman R, Kevin S, Nicole R, Banks N, Graham JR. Elective single embryo transfer: A 6-year progressive implementation of 784 single blastocyst transfers and the influence of payment method on patient choice. *Fertility and Sterility* 2009; 92, 6, 1895-1906.
98. Styer AK, Wright D, Wolkovich A, Veiga Ch. Toth T Single-blastocyst transfer decreases twin gestation without affecting pregnancy outcome. *Fertility and Sterility* 2008; 89, 6, 1702-1708.

99. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology Guidelines on number of embryos transferred. *Fertility and Sterility* 2009; 92, Issue 5, 1518-1519.
100. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology Revised guidelines for human embryology and andrology laboratories. *Fertility and Sterility* 2008; 90, 5, Suppl. 1, 11, S45-S59.
101. van Peperstraten AM, Nelen WL, Hermens RP, Jansen L, Scheenjes E, Braat DD et al. Why don't we perform elective single embryo transfer? A qualitative study among IVF patients and professionals. *Human Reproduction* 2008; Sep; 23(9): 2036-42.
102. Veeck LL. *An Atlas of Human Gametes and Conceptuses*. Parthenon Press 1998, New York.