

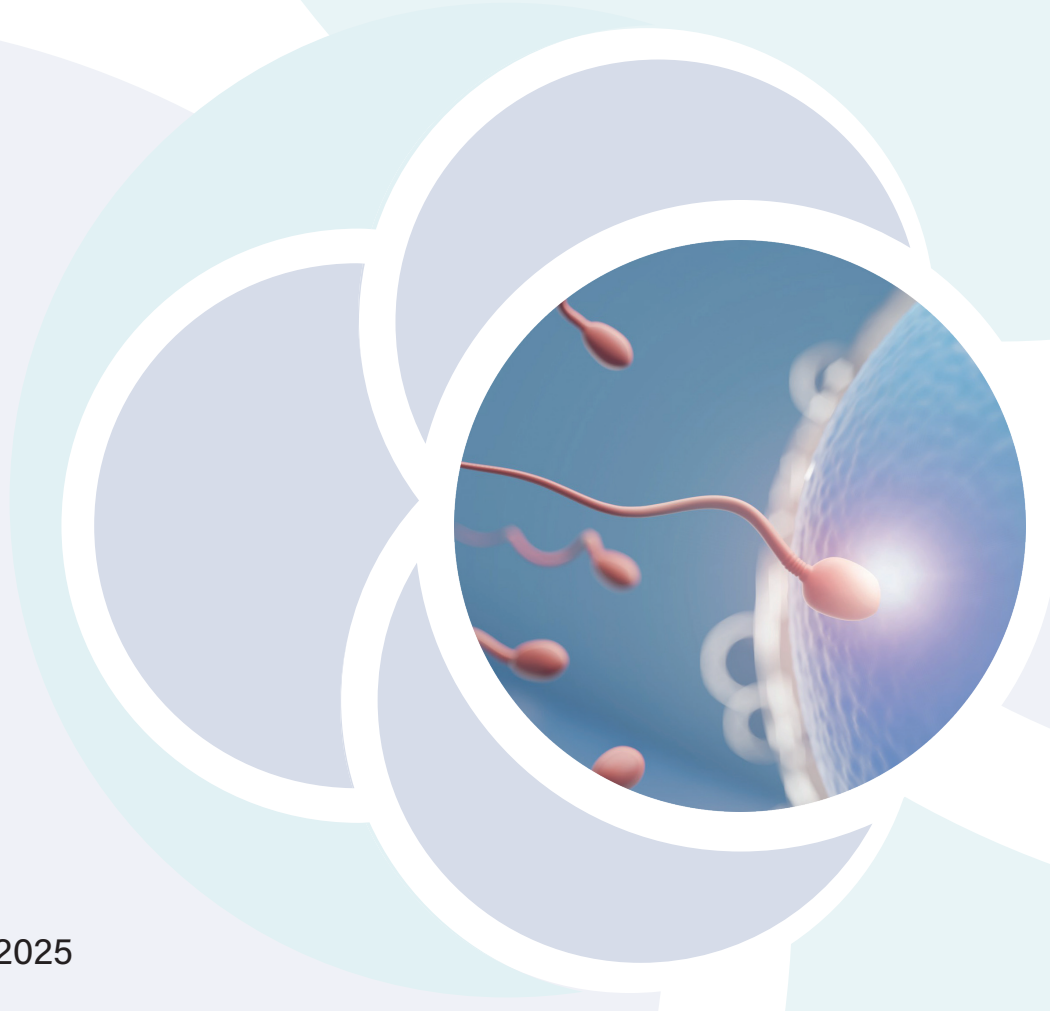
DIAGNOSTYKA I LECZENIE NIEPŁODNOŚCI

Standardy Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii
oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Redakcja

Rafał Kurzawa

Robert Spaczyński



DIAGNOSTYKA I LECZENIE NIEPŁODNOŚCI

Standardy Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii
oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Redakcja

Rafał Kurzawa

Robert Spaczyński

Wszelkie prawa zastrzeżone, szczególnie prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna część tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne niejednokrotnie opinie na temat diagnozowania i leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje.

© Copyright by Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii, Warszawa 2025

© Copyright by Edra Urban & Partner, Wrocław 2025

Redakcja: prof. dr n. med. Rafał Kurzawa, prof. dr n. med. Robert Spaczyński

Koordinacja projektu i przygotowanie do druku: Maria Konieczna

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. Edyta Błazejewska

Redaktor prowadzący: Irena Zaucha-Nowotarska

ISBN 978-83-68527-02-5

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel.: + 48 71 726 38 35

biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Nakład dotowany ze środków Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii.

REDAKCJA

prof. dr n. med. Rafał Kurzawa

Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii
Katedra i Zakład Ginekologii i Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny

prof. dr n. med. Robert Spaczyński

Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości
Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

AUTORZY

Szymon Bakalczuk

Włodzimierz Baranowski

Maciej Brązert

Adam Czyżyk

Marta Górna

Robert Jach

Grzegorz Jakiel

Artur Jakimiuk

Anna Janicka

Piotr Jędrzejczak

Katarzyna Koziół

Waldemar Kuczyński

Joanna Kufel-Grabowska

Rafał Kurzawa

Piotr Laudański

Joanna Liss

Krzysztof Łukaszuk

Hanna Moczulska

Agnieszka Nowak

Leszek Pawelczyk

Grzegorz Polak

Michał Radwan

Iwona Sadowska-Krawczenko

Piotr Sieroszewski

Robert Spaczyński

Rafał Stojko

Radosław Tymiński

Piotr Węgrzyn

Sławomir Wołczyński

Niniejsza publikacja jest efektem współpracy szerokiej grupy ekspertów. Kierujemy wyrazy wdzięczności do osób, które z życzliwością i rzetelnością zweryfikowały merytoryczną treść oraz wspierały nas swoim doświadczeniem na każdym etapie pracy.

SPIS TREŚCI

Wybrane terminy i definicje *ix*

Słownik skrótów *xi*

1. WPROWADZENIE 1

2. WSTĘPNE POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE 3

2.1. Rozpoczęcie diagnostyki i leczenia 3

2.2. Standardowe wstępne postępowanie diagnostyczne 3

3. ZABURZENIA OWULACJI 7

3.1. Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania przyjęta przez WHO 7

3.2. Klasyfikacja zaburzeń owulacji opracowana przez FIGO 8

3.3. Postępowanie 10

4. ENDOMETRIOZA 15

4.1. Epidemiologia endometriozy a niepłodność 15

4.2. Rozpoznawanie endometriozy 15

4.3. Wpływ endometriozy na płodność 16

4.4. Farmakologiczne leczenie endometriozy a płodność 16

4.5. Operacyjne leczenie endometriozy a płodność 16

4.6. Techniki wspomaganego rozrodu u kobiet z endometriozą 19

4.7. Adenomioza 19

5. NIEPŁODNOŚĆ IDIOPATYCZNA (NIEWYJAŚNIONEGO POCHODZENIA) 21

5.1. Definicja 21

5.2. Epidemiologia 21

5.3. Etiologia 21

5.4. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze 22

6. POSTĘPOWANIE OPERACYJNE W LECZENIU NIEPŁODNOŚCI 27

6.1. Czynniki jajowodowy 27

6.2. Mięśniaki macicy 27

6.3. Przegroda w jamie macicy 29

6.4. Zrosty wewnątrzmaciczne 29

- 6.5. Polip endometrialny 30
- 6.6. Zespół policystycznych jajników (PCOS) 30
- 6.7. Defekt w bliźnie po cięciu cesarskim 30
- 6.8. Przeszczep macicy 31
- 6.9. Świadoma zgoda pacjentki na operację 31
- 7. NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA 33**
 - 7.1. Ocena płodności męskiej 33
 - 7.2. Leczenie męskiej niepłodności 37
- 8. METODY WSPOMAGANEGO ROZRODU (ART) 41**
 - 8.1. Prawo reprodukcyjne 41
 - 8.2. Bank komórek rozrodczych i zarodków 45
 - 8.3. Inseminacja domaciczna 48
 - 8.4. Zapłodnienie pozaustrojowe 49
 - 8.5. Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne 51
 - 8.6. Wsparcie fazy lutealnej i transfer zarodka 55
 - 8.7. Diagnostyka przedimplantacyjna 59
 - 8.8. Dawstwo oocytów i zarodków 61
 - 8.9. Procedury dodatkowe 64
 - 8.10. Powikłania metod wspomaganego rozrodu 68
 - 8.11. Nawracające niepowodzenia implantacji 75
 - 8.12. Zarządzanie jakością, zapewnienie jakości i kluczowe wskaźniki sukcesu w medycynie rozrodu 77
- 9. SZCZEGÓLNE SYTUACJE W LECZENIU NIEPŁODNOŚCI 81**
 - 9.1. Zabezpieczenie płodności, w tym u chorych onkologicznych 81
 - 9.2. Naprotechnologia 82
- 10. CIĄŻA I ZDROWIE DZIECI PO LECZENIU NIEPŁODNOŚCI 85**
 - 10.1. Powikłania w ciąży po ART 85
 - 10.2. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań 86
 - 10.3. Zdrowie dzieci urodzonych po leczeniu niepłodności 87
- 11. KOMUNIKACJA LEKARZA Z PACJENTEM – PERSPEKTYWA PACJENTÓW 89**

WYBRANE TERMINY I DEFINICJE

Klasyfikacja endometriozy wg ASRM

Klasyfikacja stosowana w ocenie stopnia zaawansowania endometriozy.

Endometrioza to stan ektopowego występowania endometrium. Adenomioza to stan występowania tkanki błony śluzowej macicy w mięśniówce macicy (inaczej gruczolistość wewnętrzna). Endometrioma to torbiel jajnika zawierająca tkankę endometrialną. Torbiele endometrialne są charakterystyczne dla endometriozy III lub IV stopnia wg ASRM.

Klasyfikacja wg ASRM obejmuje 4 stadia (I–IV), które zależą od liczby, wielkości i lokalizacji ognisk endometrialnych: I – minimalna, pojedyncze i płytkie ogniska endometriozy w otrzewnej; II – łagodna, liczne i głębsze ogniska endometriozy w otrzewnej; III – średnia, głębokie ogniska endometriozy w otrzewnej, zrosty błoniaste i (lub) małe torbiele endometrialne w jajniku lub jajnikach; IV – ciężka, głębokie i naciekające ogniska endometriozy, lite zrosty i większe torbiele endometrialne w jajnikach. Szczegółowa ocena polega na sklasyfikowaniu nasilenia i lokalizacji zmian endometrialnych (ASRM *lesion score*) oraz zrostów (ASRM *adhesion score*). W zależności od sumy punktów przypisane jest odpowiednie stadium choroby.

Konsensus z Wiednia i konsensus z Mariboru

Kluczowe wskaźniki efektywności (*key performance indicators* – KPI) to wymierne parametry pozwalające na obiektywną ocenę jakości leczenia i zadowolenia pacjentów. Jakość pracy laboratoriów ART oceniana jest na podstawie laboratoryjnego KPI ustalonego podczas spotkania w Wiedniu (konsensus z Wiednia z 2017 roku). Natomiast jakość kliniczna leczenia niepłodności oceniana jest kompleksowo na podstawie klinicznych KPI przyjętych podczas spotkania w Mariborze (konsensus w Mariborze z 2021 roku).

Medycyna bazująca na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*)

Praktyka medyczna, która polega na podejmowaniu decyzji leczenia na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych, uwzględniających dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne, a w wybranych sytuacjach opinie ekspertów i doświadczenie pacjentów.

Naprotechnologia (ang. *natural procreative technology*)

Naprotechnologia jest metodą mającą na celu monitorowanie i utrzymywanie zdrowia układu rozrodczego kobiet, która obejmuje również leczenie niepłodności. Naprotechnologia zakłada, że po ustaleniu powodu niepłodności należy zastosować wyłącznie leczenie przyczynowe, zachowawcze lub operacyjne. Oferuje zatem alternatywę dla pacjentów pragnących unikać konwencjonalnych metod MAR, które mogą być sprzeczne z osobistymi lub religijnymi przekonaniami. W związku z powyższym nie przynosi efektów w wielu sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania inseminacji domacicznej lub zapłodnienia pozaustrojowego.

Prawo reprodukcyjne

Zespół przepisów prawnych (określonych dla danego kraju) dotyczących rozrodu człowieka, określających warunki, standardy i dopuszczalność leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie i technikami rozrodu wspomaganego medycznie oraz definiujący sposób ich finansowania.

Procedury ART (ang. *assisted reproductive technology*) i MAR (ang. *medically assisted reproduction*)

Zgodnie z definicją MAR (rozdrod wspomagany medycznie) to wszelkie procedury wykorzystujące interwencję medyczną w celu osiągnięcia ciąży. Natomiast termin ART (techniki rozrodu wspomaganego) obejmuje zabiegi związane z leczeniem niepłodności z wykorzystaniem komórek jajowych lub zarodków. Procedury, w których stosowane są tylko plemniki, takie jak inseminacje domaciczne, nie są objęte definicją ART, natomiast zawierają się w pojęciu MAR.

SŁOWNIK SKRÓTÓW

AFC	(ang. <i>antral follicle count</i>) – liczba pęcherzyków antralnych w USG
AH	(ang. <i>assisted hatching</i>) – wspomagane wykluwanie zarodka
AMH	(ang. <i>anti-Müllerian hormone</i>) – hormon antymüllerowski
Anti-TNF	patrz TNFalfa
AOA	(ang. <i>artificial oocytes activation</i>) – sztuczna aktywacja oocytów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPRP	(ang. <i>autologous platelet-rich plasma</i>) – autologiczne osocze wysokopłytkowe
ARDS	(ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>) – zespół ostrej niewydolności oddechowej
ART	(ang. <i>assisted reproductive technology</i>) – metody wspomaganego rozrodu; patrz MAR
ASRM	(ang. American Society for Reproductive Medicine) – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
AUFI	(ang. <i>absolute uterine factor infertility</i>) – bezwzględny czynnik maciczny niepłodności
AZF	(ang. <i>azoospermia factor</i>) – zespół genów ulokowany na długim ramieniu chromosomu Y, które regulują spermatogenezę
BKRiZ	Banki Komórek Rozrodczych i Zarodków
CASA	(ang. <i>computer assisted sperm analysis</i>) – badanie nasienia metodą komputerową
COH	(ang. <i>controlled ovarian hyperstimulation</i>) – kontrolowana hiperstymulacja jajników
CPR	(ang. <i>clinical pregnancy rate</i>) – odsetek ciąży klinicznych
CrMS	(ang. <i>Creighton Model FertilityCare™ System</i>) – wyznaczanie dni płodnych wg modelu Creightona
DE lub DIE	(ang. <i>deep infiltrating endometriosis</i>) – endometrioza głęboko naciekająca
ED	(ang. <i>egg donation</i>) – zapłodnienie pozaustrojowe z użyciem komórki jajowej dawczyni
EFI	(ang. <i>endometriosis fertility index</i>) – wskaźnik płodności pooperacyjnej u pacjentek poddawanych operacji endometriozy
EIM	(ang. European IVF monitoring) – europejski program monitorowania IVF
ESHRE	(ang. European Society of Human Reproduction and Embryology) – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii
FDA	(ang. Food and Drug Administration) – Agencja Żywności i Leków
FER	(ang. <i>frozen embryo replacement</i>) /FET (ang. <i>frozen embryo transfer</i>) – transfer mrożonych zarodków
FIGO	(fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique) – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
FISH	(ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>) – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FOR	(ang. <i>frozen oocyte replacement</i>) – procedura IVF z wykorzystaniem mrożonych komórek jajowych
FSH	(ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>) – hormon folikulotropowy
G-CSF	(ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>) – czynnik wzrostu kolonii granulocytowej
GM-CSF	(ang. <i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>) – czynnik wzrostu kolonii granulocytarno-makrofagowej
GnRH	(ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>) – gonadoliberyna
HA	(ang. <i>hyaluronic acid</i>) – kwas hialuronowy
HLA	(ang. <i>human leukocyte antigen</i>) – ludzki antygen leukocytarny (antygen zgodności tkankowej)
HRT-FET	(ang. <i>hormone replacement therapy-frozen embryo transfer</i>) – hormonalna terapia zastępcza (HTZ) poprzedzająca transfer zamrożonego zarodka
HSG/HyCoSy	histerosalpingografia/histerosalpingosonografia

HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICSI	(ang. <i>intracytoplasmic sperm injection</i>) – mikroiniekcja plemnika do cytoplazmy komórki jajowej
IMSI	(ang. <i>intracytoplasmic morphologically selected sperm injection</i>) – docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika po selekcji morfologicznej
IUD	(ang. <i>intrauterine device</i>) – wkładka wewnątrzmaciczna
IUI	(ang. <i>intrauterine insemination</i>) – inseminacja domaciczna
IUI-D	(ang. <i>intrauterine insemination using donor's semen</i>) – inseminacja domaciczna z zastosowaniem nasienia dawcy
IUI-H	(ang. <i>intrauterine insemination using husband/partner's semen</i>) – inseminacja domaciczna z zastosowaniem nasienia męża/partnera
IUI-OS	(ang. <i>intrauterine insemination – ovarian stimulation</i>) – inseminacja domaciczna ze stymulacją jajników
IVF	(ang. <i>in vitro fertilization</i>) – zapłodnienie pozaustrojowe
IVF-ET	(ang. <i>in vitro fertilization-embryo transfer</i>) – zapłodnienie pozaustrojowe i transfer zarodków
IVIG	(ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>) – dożylnie podawanie immunoglobulin
IVM	(ang. <i>in vitro maturation</i>) – dojrzewanie komórek jajowych
KIR	(ang. <i>killer-cell immunoglobulin-like receptors</i>) – receptory immunoglobulinowe komórek naturalnie cytotoksycznych
KPI	(ang. <i>key performance indicators</i>) – kluczowe wskaźniki efektywności
LBR	(ang. <i>live-birth rates</i>) – wskaźnik urodzeń żywych
LBW	(ang. <i>low birth weight</i>) – niska masa urodzeniowa
LGA	(ang. <i>large for gestational age</i>) – duża masa płodu w stosunku do wieku ciążowego
LH	(ang. <i>luteinizing hormone</i>) – hormon luteinizujący
LIT	(ang. <i>leucocyte immunization therapy</i>) – immunizacja leukocytami
LMWH	(ang. <i>low-molecular-weight heparin</i>) – heparyna drobnocząsteczkowa
LPD	(ang. <i>luteal phase defect</i>) – niewydolność fazy lutealnej
MACs	(ang. <i>magnetic activating cell sorting</i>) – magnetyczne sortowanie plemników
MAR	(ang. <i>medically assisted reproduction</i>) – rozród wspomagany medycznie
mild-OS	(ang. <i>mild ovarian stimulation</i>) – cykle łagodnie stymulowane
mNC-FET	(ang. <i>modified natural cycle-frozen embryo transfer</i>) – transfer mrożonych zarodków w cyklach naturalnych modyfikowanych
MSOME	(ang. <i>motile sperm organelle morphology examination</i>) – badanie nasienia w dużym powiększeniu
NGS	(ang. <i>next generation sequencing</i>) – sekwencjonowanie następnej generacji
NI	niepłodność idiopatyczna
NICU	(ang. <i>neonatal intensive care unit</i>) – oddział intensywnej terapii noworodków
NK	(ang. <i>natural killers</i>) – komórki naturalnie cytotoksyczne
OHSS	(ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>) – zespół hiperstymulacji jajników
OMWP	ośrodki medycznie wspomaganej prokreacji
OPU	(ang. <i>ovum pick up</i>) – zabieg pobrania komórek jajowych
OR	(<i>odds ratio</i>) – iloraz szans
OTC	(ang. <i>ovarian tissue cryopreservation</i>) – mrożenie fragmentów jajnika
PAS	(ang. <i>placenta accreta spectrum</i>) – spektrum łożyska wrastającego
PBMC	(ang. <i>peripheral blood mononuclear cell</i>) – jednojądrzaste komórki krwi obwodowej
PCOM	(ang. <i>polycystic ovarian morphology</i>) – morfologia policystycznych jajników
PCOS	(ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>) – zespół policystycznych jajników
PE	(ang. <i>preeclampsia</i>) – stan przedzucawkowy
PESA	(ang. <i>percutaneous epididymal sperm aspiration</i>) – przezskórne pobieranie plemników z najądrza
PGT	(ang. <i>preimplantation genetic testing</i>) – przedimplantacyjne badanie genetyczne zarodków
PGT-A	(ang. <i>preimplantation genetic testing for aneuploidy</i>) – przedimplantacyjne badanie genetyczne pozwalające na identyfikację aneuploidii
PGT-M	(ang. <i>preimplantation genetic testing for monogenic disorders</i>) – przedimplantacyjne badanie genetyczne pozwalające na identyfikację chorób jednogenowych
PGT-P	(ang. <i>preimplantation genetic testing for polygenetic conditions</i>) – przedimplantacyjne badanie genetyczne pozwalające na identyfikację chorób poligenowych

PGT-SR	(ang. <i>preimplantation genetic testing for structural rearrangements</i>) – przedimplantacyjne badanie genetyczne pozwalające na identyfikację aberracji strukturalnych chromosomów
PICSI	(ang. <i>physiological intracytoplasmic sperm injection</i>) – docytoplazmatyczne fizjologiczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej
PID	(ang. <i>pelvic inflammatory disease</i>) – zapalenie narządów miednicy mniejszej
PTD	(ang. <i>preterm delivery</i>) – poród przedwczesny
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTMRIe	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii
QA	(ang. <i>quality assurance</i>) – zapewnienie jakości
QF-PCR	(ang. <i>quantitative fluorescent-polymerase chain reaction</i>) – ilościowa fluorescencyjna łańcuchowa reakcja polimerazy
QM	(ang. <i>quality management</i>) – zarządzanie jakością
RIF	(ang. <i>recurrent implantation failure</i>) – nawracające niepowodzenia implantacji
rLIF	(ang. <i>human recombinant leukaemia inhibiting factor</i>) – rekombinowany czynnik hamujący białaczkę
RM	(ang. <i>recurrent miscarriage</i>) – nawracające poronienia
RMT	(ang. <i>residual muscle thickness</i>) – grubość warstwy mięśniowej w bliźnie po cięciu cesarskim
SAH	(ang. <i>subarachnoid haemorrhage</i>) – krwawienie podpajęczynówkowe
SET	(ang. <i>single embryo transfer</i>) – transfer pojedynczego zarodka
SGA	(ang. <i>small for gestational age</i>) – mała masa płodu w stosunku do wieku ciążowego
SMF	(ang. <i>severe male factor</i>) – ciężki męski czynnik niepłodności
SSC	(ang. <i>spermatogonial stem cells</i>) – spermatogonialne komórki macierzyste
TESA/TESE	(ang. <i>testicular sperm aspiration/testicular sperm extraction</i>) – pobieranie plemników bezpośrednio z jąder/najądrzy
TLT	(ang. <i>time lapse technology</i>) – technologia fotografii poklatkowej (wykorzystywana w obrazowaniu zarodka)
tNC-FET	(ang. <i>true natural cycle-frozen embryo transfer</i>) – transfer mrożonych zarodków w cyklach naturalnych
TNFalfa	(ang. <i>tumor necrosis factor</i>) – czynnik martwicy nowotworu
Treg	regulatorowe limfocyty T
TRUS	USG TRUS – ultrasonografia transrektalna (przezodbytnicza)
TSH	(ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>) – hormon tyreotropowy, tyreotropina
uNK	(ang. <i>uterine natural killers</i>) – maciczne komórki naturalnie cytotoksyczne
VEGF	(ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńniowego
WHO	(ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

1. WPROWADZENIE

Niezamierzona bezdzietność stanowi poważny problem medyczny, społeczny i demograficzny. Powszechnie stosowana definicja, sformułowana przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO), opisuje niepłodność jako niemożność uzyskania ciąży przez okres 12 miesięcy, mimo regularnego współżycia płciowego bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Według szacunków problem dotyczy obecnie ok. 12–18% osób w wieku rozrodczym [1,2].

Niepłodność ze względu na swoją skalę i konsekwencje społeczne ma znaczenie nie tylko zdrowotne i psychologiczne. Stanowi również istotny czynnik negatywnie wpływający na demografię i wskaźniki makroekonomiczne, pośrednio więc i na dobrobyt całego społeczeństwa i stan finansów państwa [3–5]. Wydaje się, że mimo rosnącej świadomości społecznej, działań organizacji pozarządowych, stowarzyszeń pacjentów oraz grup wsparcia poziom merytorycznej wiedzy o przyczynach, diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności jest nadal niewystarczający. Co więcej, łatwo dostępne informacje są często niepełne, czasami wręcz nieprawdziwe lub też obciążone balastem ukrytych działań marketingowo-komercyjnych.

Mając na uwadze troskę o jakość opieki nad pacjentami oraz dążąc do maksymalizacji skuteczności prowadzonego leczenia, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) podjęły już w latach 2012 i 2018 decyzję o wypracowaniu własnych standardów postępowania z niepłodną parą. Rekomendacje te powstały na podstawie istniejących wytycznych największych światowych i europejskich towarzystw medycznych oraz organizacji ochrony zdrowia, a także aktualnej literatury przedmiotowej. Źródłem dodatkowej wiedzy były również autorskie badania kliniczne, wnioski z wieloletniej praktyki klinicznej, uwarunkowania społeczne oraz obserwacje członków PTMRIE wynikające ze specyfiki postępowania z niepłodną parą w Polsce.

Opracowany dokument jest trzecią wersją wspomnianych Rekomendacji. Został on zaktualizowany na podstawie najnowszych wyników badań przeprowadzonych w zgodzie z koncepcją medycyny bazującej na dowodach naukowych. Rekomendacje zostały również uzupełnione o nowe treści dotyczące prawa reprodukcyjnego, kontroli jakości leczenia niepłodności, postępowania u par z nawracającymi niepowodzeniami rozrodu, onkopłodności oraz specyfiki ciąży i zdrowia dzieci po leczeniu niepłodności.

Mimo istotnych aktualizacji i wprowadzenia niezbędnych uzupełnień, dokument ten nie definiuje w sposób jednoznaczny i ostateczny obowiązujących algorytmów, pozostawiając każdorazowo wybór ścieżki terapeutycznej lekarzom i pacjentom. Sposób prowadzenia pary powinien być uwarunkowany przede wszystkim jej indywidualną sytuacją: obrazem klinicznym, kwestiami światopoglądowymi i uwarunkowaniami socjoekonomicznymi, a także podyktowany wynikami badań diagnostycznych. Standardy mają na celu określenie ramowych zasad postępowania na etapie diagnostyki i leczenia, a także wyposażenie specjalistów zajmujących się zagadnieniem niepłodności w odpowiednie narzędzia, wiedzę na temat dobrych praktyk oraz wskazówki mogące indukować wyższą skuteczność podejmowanych działań.

Stosowanie wymienionych w niniejszych Rekomendacjach leków jest w zdecydowanej większości sytuacji klinicznych bezpieczne i efektywne, lecz niezależnie od tego należy pamiętać, że przepisanie jakiegokolwiek produktu leczniczego wymaga zarówno ustalenia wskazań, jak i wykluczenia przeciwwskazań do jego stosowania. Oznacza to, że przepisanie konkretnego produktu leczniczego powinno być poprzedzone zindywidualizowaną oceną wskazań i przeciwwskazań występujących u danego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. *National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys*. PLoS Med 2012;9:e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356.
2. Janicka A, Spaczynski R, Koziol K, Radwan M, Kurzawa R. *Assisted reproductive medicine in Poland, 2013-2016: Polish Society of Reproductive Medicine and Embryology (PTMRiE) and Fertility and Sterility Special Interest Group of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians (SPiN PTGiP) report*. Ginekol Pol. 2021;92:7-15. doi: 10.5603/GPa.2020.0142.
3. Boivin J, Takefman J, Braverman A. *The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties*. Hum Reprod. 2011;26:2084-91. doi:10.1093/humrep/der171.
4. *Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2023 r. Stan w dniu 31 grudnia*. GUS, Warszawa 2024.
5. Wang Y, Wang W, Li H, Du Q. *Trends in the burden of female infertility among adults aged 20-49 years during 1990-2019: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2019*. BMJ Open. 2024;14:e084755. doi: 10.1136/bmjopen-2024-084755.

2. WSTĘPNE POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

2.1. Rozpoczęcie diagnostyki i leczenia

Okres bezskutecznych starań o ciążę, po którym para powinna skorzystać ze specjalistycznej konsultacji, zależy od wieku kobiety, przebiegu jej cykli, wywiadu medycznego, wielkości rezerwy jajnikowej oraz planów prokreacyjnych partnerów. U pacjentek młodych (poniżej 35. roku życia) bez obciążeń w wywiadzie rozpoczęcie diagnostyki w kierunku niepłodności wskazane jest po roku regularnego współżycia, u kobiet po 35. roku życia po 6 miesiącach, zaś u pacjentek po 38. roku życia jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych [1,2]. W przypadku jednak stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu podmiotowym lub przedmiotowym kobiety albo mężczyzny, a zwłaszcza przy:

- występowaniu zaburzeń miesiączkowania,
- podejrzeniu nieprawidłowości macicy i (lub) jajowodów,
- przebytych rozległych operacjach jamy brzusznej i miednicy mniejszej,
- podejrzeniu endometriozy,
- podejrzeniu obniżonej rezerwy jajnikowej lub hipogonadyzmu u mężczyzny,
- stwierdzeniu dysfunkcji seksualnych,

niezależnie od wieku pacjentów zaleca się wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki niepłodności [2,3].

Należy podkreślić, że diagnostyka i leczenie niepłodności wymagają holistycznego podejścia do problemu. Ze względu na stres, jaki dotyka niepełną parę w okresie oczekiwania na dziecko, należy rozważyć konsultację psychologiczną. Istotne jest również zalecenie zdrowego trybu życia obojgu partnerom, a przede wszystkim wyeliminowanie szkodliwych czynników (tj. choroby otyłościowej, niewłaściwej diety, używek, w tym tytoniu, narkotyków i nadmiaru alkoholu) [4,5]. Jednocześnie trzeba pamiętać, że postępowanie z niepełną parą obejmuje działania ukierunkowane na osiągnięcie jednoznacznie określonego celu. Głównym zadaniem zespołu medycznego jest doprowadzenie do uzyskania ciąży i urodzenia zdrowego dziecka.

2.2. Standardowe wstępne postępowanie diagnostyczne

Celem diagnostyki jest ustalenie przyczyn bezdzietności oraz opracowanie i wdrożenie optymalnego, zindywidualizowanego leczenia. Diagnostyka powinna obejmować ocenę czynności jajników, anatomii żeńskiego układu rozrodczego oraz badanie nasienia.

2.2.1. Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet

W diagnostyce kobiety, obok szczegółowo zebranego wywiadu uwzględniającego jej wiek, czas trwania niepłodności, przebyte choroby i operacje, zasadniczymi badaniami są badanie podmiotowe (ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych) i przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym. W zależności od sytuacji klinicznej powinny być wykonane wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe [2,3,6–12].

Do rekomendowanych testów diagnostycznych u kobiet z nieregularnymi krwawieniami miesięcznymi lub ich brakiem należą badania hormonalne: oznaczenie stężenia hormonu antymüllerowskiego (ang. *anti-Müllerian hormone* – AMH), hormonu folikulotropowego (ang. *follicle-stimulating hormone* – FSH), hormonu luteinizującego (ang. *luteinizing hormone* – LH), estradiolu, tyreotropiny (ang. *thyroid-stimulating hormone* – TSH), testosteronu i prolaktyny.

Do zalecanych badań obrazowych narządu rodnego należą USG lub USG 3D w celu rutynowej oceny stanu anatomicznego. W przypadku podejrzenia wad narządu rodnego lub endometriozy można rozważyć dodatkowe wykonanie rezonansu magnetycznego w uzupełnieniu do wykonanych już USG lub USG 3D.

Do oceny drożności jajowodów stosuje się badania kontrastowe – histerosalpingosonografię kontrastową (HyCoSy/HyFoSy) lub histerosalpingografię (HSG). Oba badania zalecane są u pacjentek bez obciążeń w badaniach podmiotowym i przedmiotowym. Prawidłowe wyniki HyCoSy/HyFoSy lub HSG są porównywalne z obserwowanymi w laparoskopii z chromotubacją oraz histeroskopii i dlatego są zalecane jako badania pierwszorutowe. Natomiast nieprawidłowe i niejednoznaczne wyniki tych badań mogą stanowić wskazanie do laparoskopii i (lub) histeroskopii. Laparoscopia z chromoskopią i (lub) histeroskopią mogą być również zaproponowane, gdy w wywiadzie istnieje podejrzenie występowania: zrostów wewnątrztrzewnowych po przebytych stanach zapalnych lub operacjach w obrębie jamy brzusznej, endometriozy, obecności wodniaków jajowodów lub nieprawidłowości jamy macicy [13].

Dobłą praktyką lekarską jest ocena stężenia TSH, której należy dokonać u wszystkich pacjentek niezależnie od diagnostyki niepłodności, w ramach opieki prekoncepcyjnej.

Zlecając badania diagnostyczne u kobiety, nie wolno zapomnieć o diagnostyce ewentualnej niepłodności męskiej. Ocena nasienia partnera powinna być zawsze zalecana na początku procesu diagnostycznego (szczegółowe zalecenia dotyczące oceny płodności męskiej znajdują się w rozdziale 7.1 Rekomendacji).

Do uzupełniających badań rekomendowanych w określonych stanach klinicznych należą [2,3,6–12,14]:

- badanie stężenia AMH metodą automatyczną w celu wykluczenia niskiej rezerwy jajnikowej lub uprawdopodobnienia rozpoznania zespołu PCOS (ang. *polycystic ovary syndrome*);
- badania w kierunku aktywnej lub przebytej infekcji *Chlamydia trachomatis* (odpowiednio PCR w wymazie z kanału szyjki macicy i IgG w surowicy krwi), gdy istnieje podejrzenie niedrożności jajowodów. Z uwagi na często bezobjawowy przebieg infekcji *Chlamydia trachomatis*, badanie przeciwciał klasy IgG można rozważyć u wszystkich pacjentek jako metodę przesiewową czynnika jajowodowego niepłodności;
- badania w kierunku celiakii rekomendowane są u kobiet z objawami klinicznymi choroby i u wybranych pacjentek z niepłodnością idiopatyczną. Rola celiakii w tej grupie pacjentek jest nadal przedmiotem badań [15] (temat niepłodności idiopatycznej został rozwinięty w rozdziale 5 Rekomendacji).

Do **nierekomendowanych** wstępnych badań diagnostycznych należą [2,3,6–12]:

- badania potwierdzające owulację, takie jak monitorowanie USG, ocena piku LH czy pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej u pacjentek regularnie miesiączkujących (co 21–35 dni). Badania te wykonuje się wtedy, gdy istnieje uzasadnione podejrzenie braku jajczkowania;
- oznaczanie stężenia prolaktyny przy regularnych cyklach miesięczkowych i braku innych objawów klinicznych hiperprolaktynemii;
- test z metoklopramidem niezależnie od sytuacji klinicznej;
- oznaczenie przeciwciał przeciwtrzczykowych, gdy stężenie TSH jest prawidłowe (< 2,5 mIU/l);
- badanie obecności przeciwciał przeciwplemnikowych, fragmentacji DNA plemników oraz badanie bakteriologiczne nasienia, gdy wynik badania nasienia jest prawidłowy;
- badanie w kierunku trombofilii wrodzonej, gdy u badanej kobiety lub w rodzinie brak jest w wywiadzie obecności trombofilii lub choroby zakrzepowo-zatorowej;
- ocena kariotypów partnerów bez uzasadnionych wskazań klinicznych;
- wykonywanie testów immunologicznych.

Piśmiennictwo

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Definition of Infertility: a committee opinion*. Fertil Steril. 2023;120(6):1170.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion*. Fertil Steril. 2021;116(5):1255-1265. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.038.

3. Garolla A, Pizzozol D, Carosso AR, Borini A, Ubaldi FM, Calogero AE, et al. *Practical clinical and diagnostic pathway for the investigation of the infertile couple*. *Front Endocrinol*. 2021;11:591837. doi:10.3389/fendo.2020.591837.
4. Wootton RE, Lawn RB, Magnus MC, Treu JL, Corfield EC, Njostad PR, et al. *Association between health behaviours, fertility and reproductive outcomes: triangulation of evidence in the Norwegian mother, father and child cohort study (MoBa)*. *BMC Medicine*. 2023;21:125. doi.org/10.1186/s12916-023-02831-9.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Tabacco or marijuana use and infertility: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2024;121,(4):589-603. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.12.029.
6. The Guideline Group on Unexplained Infertility. *Evidence-based guideline: unexplained infertility*. *Hum Reprod*. 2023;38(10):1881. doi.org/10.1093/humrep/dead150.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2020;113:533–535.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Optimizing natural fertility: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2022;117(1):53–63. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.10.007.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *American Society for Reproductive Medicine position statement on qualifications for providing ultrasound procedure in reproductive medicine*. *Fertil Steril*. 2022;118,(4):668–670. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.07.014.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline*. *Fertil Steril*. 2023;121(5):765–782. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.12.038.
11. Alcázar JL, Martínez A, Duarte M, Welly A, Marín A, Calle A, Garrido R, Pascual MA, Guerriero S. *Two-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography compared to three/four-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography for the assessment of tubal occlusion in women with infertility/subfertility: a systematic review with meta-analysis*. *Hum Fertil (Camb)*. 2020;25:43–55.
12. The members of the Endometriosis Guideline Core Group. *ESHRE guideline: endometriosis*. *Hum Reprod Open*. 2022; 1–26. doi.org/10.1093/hropen/hoac009.
13. Tomassetti C, Bafort C, Vanhie A, Meuleman C, Fieuws S, Welkenhuysen M, Timmerman D, Van Schoubroeck D, D’Hooghe T. *Estimation of the Endometriosis Fertility Index prior to operative laparoscopy*. *Hum Reprod*. 2021 March;36(3):636–646. https://doi.org/10.1093/humrep/deaa346.
14. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. *Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients*. *Fertil Steril*. 2013;99:1644–53. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.12.048.
15. Glimberg I, Haggård L, Lebwohl B, Green PHR, Ludvigsson JF. *The prevalence of celiac disease in women with infertility-A systematic review with meta-analysis*. *Reprod Med Biol*. 2021 Mar 22;20(2):224–233. doi: 10.1002/rmb2.12374. PMID: 33850456; PMCID: PMC8022102.

3. ZABURZENIA OWULACJI

Zaburzenia owulacji są najczęstszą przyczyną niepłodności. Klinicznie manifestują się brakiem miesiączek (*amenorrhea*), miesiączkami pojawiającymi się rzadko i nieregularnie (*oligomenorrhea*) lub często (*polimenorrhea*). U kobiet miesiączkujących rzadziej niż co 35 dni i częściej niż co 21 dni z dużym prawdopodobieństwem nie występuje owulacja [1].

Brak owulacji może być stały, częsty, czasowy lub epizodyczny. Progesteron jest wydzielany przez ciało żółte po owulacji, a jego stężenie w połowie fazy lutealnej $> 30 \text{ nmol/l}$ ($> 10 \text{ ng/ml}$) sugeruje dokonaną owulację. Ustalenie, kiedy pobrać krew w celu pomiaru stężenia progesteronu, może być trudne, jeśli pacjentka ma nieregularny cykl menstruacyjny lub nie miesiączkuje. W celu potwierdzenia braku owulacji można wykonać kilkakrotną ocenę ultrasonograficzną cyklu.

3.1. Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania przyjęta przez WHO

W 1973 roku WHO przyjęła klasyfikację zaburzeń miesiączkowania używaną przez blisko 50 lat [2]. Klasyfikacja bazowała na oznaczeniach prolaktyny, teście progesteronowym, teście estrogenowo-progesteronowym, oznaczeniach FSH i na ograniczonych wtedy możliwościach obrazowania. Przyjęcie określonego algorytmu postępowania pozwalało zakwalifikować pacjentki do określonych grup.

Klasyfikacja WHO wyróżniała siedem grup powodujących zaburzenia miesiączkowania:

- grupa I: niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa;
- grupa II: dysfunkcja układu podwzgórzowo-przysadkowego;
- grupa III: pierwotna niedoczynność jajników;
- grupa IV: wrodzone lub nabyte schorzenia dróg rodnych;
- grupa V: hiperprolaktynemia wywołana guzem;
- grupa VI: hiperprolaktynemia bez obecności guza;
- grupa VII: guzy hormonalnie nieczynne okolicy podwzgórzowo-przysadkowej;

oraz trzy grupy zaburzeń owulacji:

- grupa I: niskie stężenie gonadotropin i estradiolu obejmujące hipogonadyzm hipogonadotropowy, niewydolność przysadki, hiperprolaktynemię;
- grupa II: prawidłowe stężenie gonadotropin i estradiolu – dysfunkcja układu podwzgórzowo-przysadkowego;
- grupa III: wysokie stężenie gonadotropin i niskie stężenie estradiolu – niewydolność jajników.

Powyższa klasyfikacja jest nadal w użyciu.

3.2. Klasyfikacja zaburzeń owulacji opracowana przez FIGO

W 2022 roku Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) opracowała nową klasyfikację zaburzeń owulacji bazującą na modelu anatomicznym i wydzieliła odrębną grupę zespołu policystycznych jajników (PCOS) [3,4]. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań hormonalnych, badań obrazowych lekarz diagnozujący rozpoznaje miejsce anatomicznego pochodzenia zaburzeń (podwzgórze, przysadka mózgowa i jajnik). W tych grupach pacjentek, na kolejnym etapie diagnostyki, należy rozpoznać przyczynę (genetyczną, autoimmunologiczną, jatrogeną, nowotworową, zakaźną i zapalną, pourazową lub naczyniową, fizjologiczną, idiopatyczną i endokrynologiczną). W diagnostyce mają znaczenie przede wszystkim: oznaczenia stężenia gonadotropin, AMH, prolaktyny, 17-OH progesteronu, TSH i ewentualnie androgenów w surowicy krwi, badanie ultrasonograficzne narządu rodowego, a u wybranych pacjentek badania genetyczne i obrazowanie układu podwzgórzowo-przysadkowego metodą rezonansu magnetycznego [2–6].

PRZYCZYNY	PODWZGÓRZE PRZYSADKA JAJNIK	GENETYCZNE AUTOIMMUNOLOGICZNE JATROGENNE NOWOTWOROWE	GAIN
		FUNKCJONALNE INFEKCJE I ZAPALENIE POURAZOWE I NACZYNIOWE	FIT
		FIZJOLOGICZNE IDIOPATYCZNE ENDOKRYNOLOGICZNE	PIE
	ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW		PCOS

Schemat 1. Ogólny podział zaburzeń owulacji w zależności od przyczyny. GAIN – *genetic autoimmune iatrogenic neoplasm*; FIT – *functional infections and inflammatory trauma and vascular*; PIE – *physiologic idiopathic endocrine*.

Tabela 1. Przyczyny zaburzeń owulacji

Podwzgórze H	
Genetyczne	Mutacje genów zaangażowanych w wędrówkę neuronów GnRH i neuronu węchowego – najczęstsze mutacje: ANOS1, CHD7, FGF8, FGFR1, PROKR2, PROKR2 Mutacje genów zaangażowanych w aktywację neuronów GnRH – mutacje kisspeptyny, receptora kisspeptyny, neurokininy B
Jatrogenne	Steroidy, analogi GnRH, narkotyki, napromienianie okolicy podwzgórza, operacje neurochirurgiczne w okolicy podwzgórza
Nowotwory	Czaszkogardlak, glejak, nowotwór germinalny (zarodkowy)
Funkcjonalne	Ekstremalny stres emocjonalny, ostra lub przewlekła utrata wagi, przewlekła choroba, forsowny wysiłek fizyczny
Infekcje, zapalenia	Sarkoidoza, gruźlica

Tabela 1. Przyczyny zaburzeń owulacji – cd.

Podwzgórze H	
Uraz, przyczyna naczyniowa	Urazy ośrodkowego układu nerwowego – wpływ na połączenia z przysadką mózgową Reakcja autoimmunologiczna po urazie i uszkodzenie podwzgórza, zmiany naczyniowe, zaburzenia funkcji podwzgórza po udarze
Fizjologiczne	Ciąża, karmienie piersią
Idiopatyczna	Diagnostyka nie wyjaśnia przyczyny hipogonadyzmu pochodzenia podwzgórzowego
Endokrynologiczne	Zaburzenia funkcji tarczycy i hiperandrogenizm innego pochodzenia niż PCOS

Przysadka P	
Genetyczne	Mutacje receptora GnRH; mutacje prowadzące do zaburzeń rozwoju przedniego płata przysadki – najczęstsze mutacje: POU1F1, PRO1, LHX3, LHX4 i HESX1
Autoimmunologiczne	Autoimmunologiczne zapalenie przysadki
Jatrogenne	Farmakologiczna hiperprolaktynemia: antagoniści receptora H2, leki antydepresyjne, antypsychotyczne, przeciwwymiotne, narkotyki, leki obniżające ciśnienie; steroidy; immunoterapia; napromienianie; chirurgia
Uraz OUN i zmiany naczyniowe	Uszkodzenie przysadki bezpośrednio, pośrednio, w wyniku niedokrwienia lub zawatu, zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego; krwawienie podpajęczynówkowe (<i>subarachnoid haemorrhage</i> – SAH)
Fizjologiczne	Ciąża, laktacja

Jajnikowe przyczyny zaburzeń jajczkowania O	
Genetyczne	Kariotyp 45,X, mozaiki 46,XX/45,X/ 47,XXX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XX/47,XXX; delecje w chromosomie X w regionie krytycznym na ramieniu długim, Xq13 – Xq26, premutacja FMR, mutacje receptora FSH, rodzinna przedwczesna niewydolność jajników, mutacje licznych genów włączonych w naprawę DNA, rekombinację i mejozę
Autoimmunologiczne	Ogólnoustrojowe choroby autoimmunologiczne, obecność przeciwciał przeciwjajnikowych, przeciw enzymom steroidogennym
Jatrogenne – trwałe i przejściowe	Chemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne, embolizacja naczyń macicy
Urazy i zaburzenia naczyniowe	Urazy miednicy małej
Nowotwory łagodne lub złośliwe	Guzy uszkodzające funkcję jajnika, guzy wirylizujące
Funkcjonalne	Zespół niepękniętego pęcherzyka
Fizjologiczne	Po menopauzie
Niewyjaśnione	Przedwczesna niewydolność jajników o nieznannej etiologii
Endokrynologiczne	Wpływ innych schorzeń endokrynologicznych na funkcję jajnika

3.2.1. Odrębna grupa PCOS w klasyfikacji FIGO

Odrębną grupą w klasyfikacji jest grupa z zespołem PCOS z rozpoznaniem według kryteriów rotterdamskich (2003), według których powinny być spełnione dwa z następujących trzech kryteriów:

- oligoowulacja i (lub) brak owulacji;
- hiperandrogenizm (kliniczny i (lub) biochemiczny);
- obraz ultrasonograficzny policystycznych jajników, tj. obecność 20 lub więcej pęcherzyków o wymiarach poniżej 10 mm lub objętość jajnika powyżej 10 ml (stwierdzenie tych cech tylko w jednym jajniku wystarczy do postawienia rozpoznania jajnika policystycznego (ang. *polycystic ovarian morphology* – PCOM; morfologia policystycznych jajników) [7].

W 2023 roku zostały opublikowane najnowsze rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu PCOS [8]. W zaleceniach tych, w rozpoznawaniu PCOS, uwzględniając trzy kryteria diagnostyczne z uzgodnień w Rotterdamie, zwraca się znaczną uwagę na obecność hiperandrogenizmu biochemicznego, niezależnie od obrazu klinicznego, jak również na możliwość zastosowania oceny stężenia AMH w uzupełnieniu diagnostyki PCOM (czyli morfologii jajników charakterystycznej dla tego zespołu) [8].

Przyjmując stanowisko FIGO, że PCOS powinno być odrębną kategorią i że podłożem zespołu jest dysfunkcja jajników, należy uważać, że temu zespołowi towarzyszą zaburzenia genetyczne, epigenetyczne, podwzgórzowe, przysadkowe, jajnikowe, metaboliczne oraz endokrynologiczne. PCOS obejmuje zatem zbiór różnych cech tworzących spektrum zaburzeń od łagodnego przebiegu do poważnych zaburzeń rozrodu i zaburzeń metabolicznych [9].

3.3. Postępowanie

Po ustaleniu rozpoznania i przyczyn – gdy jest to możliwe – powinno się podjąć ewentualną próbę leczenia przyczynowego. Należy ustalić, czy obserwowane zaburzenia są incydentalne, czy występują często, czy też stale. W przypadku uzasadnionego podejrzenia, że przyczyna niepłodności może być związana z chorobą otyłościową, a nie innymi czynnikami, zaleca się:

- edukację pacjentki w zakresie znaczenia redukcji masy ciała dla stanu zdrowia, w tym płodności i ciąży;
- poinformowanie pacjentki o możliwości rozpoczęcia leczenia farmakologicznego metforminą, analogami GIP i GLP-1, a także o możliwości wykonania operacji bariatrycznej;
- skierowanie pacjentki na konsultację diabetologiczną, dietetyczną lub do poradni leczenia otyłości.

Leczenie niedoczynności tarczycy i wrodzonego przerostu nadnerczy może przywrócić owulację bez konieczności stosowania leków stymulujących wzrost pęcherzyków jajnikowych.

Indukując jajczkowanie, należy monitorować jego przebieg w celu oceny, czy jest ono skuteczne i jaka liczba pęcherzyków się rozwija. Indukcja jajczkowania może powodować wzrost nadmiernej liczby pęcherzyków (ryzyko ciąży wielopłodowej), dlatego musi być ona monitorowana ultrasonograficznie. Monitorowanie pozwala uniknąć wystąpienia ciąży wielopłodowych i powikłań perinatalnych. Dodatkowo w szczególnych sytuacjach mogą być pomocne oznaczenia stężenia estradiolu, progesteronu i LH w surowicy krwi. Maksymalna liczba pęcherzyków dojrziałych (≥ 17 mm) w przypadku indukcji nie powinna przekraczać trzech. Przy braku naturalnego piku LH, należy podać preparat hCG w celu wywołania zastępczego piku owulacyjnego.

Według aktualnej wiedzy niepłodność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia inwazyjnego raka jajnika, endometrium i piersi. Leki stymulujące owulację nie zwiększają tego ryzyka. Brak ciąży po indukcji lub próbie indukcji przez 6 owulacyjnych cykli jest wskazaniem do zmiany strategii leczenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po 35. roku życia, u których brak ciąży już po 3 owulacyjnych cyklach jest wskazaniem do zmiany metody leczenia [3,10–19].

Indukcja jajczkowania u pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym pochodzenia podwzgórzowego:

- jeżeli jest to możliwe, stosuje się pulsacyjne podawanie GnRH przy użyciu pompy;
- jeśli GnRH nie jest stosowany, podanie gonadotropin FSH i LH rozpoczyna się od dawki 150 IU FSH i 75 IU LH, przy czym obowiązuje ściśle monitorowanie przebiegu indukcji. W razie braku efektu w postaci wzra-

stania pęcherzyków jajnikowych, należy sukcesywnie zwiększać dawki leków, najczęściej o 75 IU, z reguły co 7 dni;

- przy rozwoju wielu (powyżej 3) pęcherzyków jajnikowych proponowana jest konwersja do IVF (ang. *in vitro fertilization* – zapłodnienie pozaustrojowe) [20–22].

Indukcja jajczkowania u pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym pochodzenia przysadkowego:

- podawanie gonadotropiny FSH i LH rozpoczyna się od dawki 150 IU FSH i 75 IU LH – obowiązuje ścisłe monitorowanie przebiegu indukcji, a w razie braku efektu w postaci wzrastania pęcherzyków jajnikowych, należy sukcesywnie zwiększać dawki leków, najczęściej o 75 IU, z reguły co 6–7 dni;
- przy rozwoju wielu (powyżej 3) pęcherzyków jajnikowych proponowana jest konwersja do IVF [21,22].

Indukcja jajczkowania w przypadku hiperprolaktynemii:

- stosowane są leki z grupy agonistów receptora dopaminergicznego D2, do których należą bromokryptyna, kabergolina, chinagolid. Po osiągnięciu normalizacji stężenia prolaktyny uzyskuje się wysokie odsetki ciąży;
- u pacjentek z guzem prolaktynowym (*macroprolactinoma*), przed decyzją o zajściu w ciążę, niezbędna jest dłuższa farmakoterapia w celu redukcji masy guza;
- u pacjentek niereagujących na leki z grupy agonistów receptora dopaminergicznego D2 należy rozważyć leczenie operacyjne [23–26].

Przedwczesna niewydolność jajników:

- w tej grupie pacjentek nie są znane sprawdzone metody terapeutyczne umożliwiające im posiadanie własnego genetycznego dziecka;
- ciąża samoistna jest jednak możliwa;
- udowodnioną opcją skutecznie zwiększającą szansę na ciążę jest zastosowanie u tych pacjentek podarowanych komórek jajowych lub zarodków;
- podejmowane są badania eksperymentalne w celu aktywacji resztkowych jajnikowych pęcherzyków związkowych zatrzymanych w rozwoju [27].

Indukcja jajczkowania u pacjentek z zespołem policystycznych jajników:

- podstawą są interwencje dotyczące zmiany stylu życia – przy nadwadze lub otyłości – zmniejszenie masy ciała, metformina, analogi GLP1 i GIP lub operacje bariatryczne. Zastosowanie innych metod leczenia otyłości niż zmiana stylu życia lub podawanie metforminy wymaga odroczenia starań prokreacyjnych;
- lekiem pierwszego rzutu do indukcji jajczkowania jest preparat z grupy inhibitorów aromatazy – letrozol (2,5–5 mg dziennie przez 5 dni). Alternatywnie może to być cytrynian klomifenu (50–100 mg dziennie przez 5 dni), jednak rola tego leku maleje. Indukcję jajczkowania monitoruje się pod kątem liczby rozwijających się pęcherzyków, a w przypadku cytrynianu klomifenu także ewentualnych efektów antyestrogennych (niekorzystny wpływ na grubość endometrium oraz małą ilość lub brak śluzu w szyjce macicy). Indukcja jajczkowania powoduje, że około 30–40% pacjentek zachodzi w ciążę;
- w drugim rzucie (przy braku odpowiedzi na letrozol lub cytrynian klomifenu) można zastosować gonadotropiny w tzw. protokole *step-up*, tzn. wzrastających dawek. Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 37,5–50 IU FSH i jest stosowana przez 6 dni. Obowiązuje ścisłe ultrasonograficzne monitorowanie indukcji jajczkowania (wielkości pęcherzyków i ich liczby). Jeżeli po 6 dniach pęcherzyk jajnikowy osiąga wymiary równe lub większe od 12 mm, dawkę leku należy utrzymać do osiągnięcia wymiaru 20 mm. Natomiast przy braku wzrostu pęcherzyka zaleca się zwiększanie dawki FSH o 25 IU lub też utrzymanie dotychczasowej w kolejnych 6 dniach. W przypadku dalszego braku wzrostu pęcherzyka należy sukcesywnie zwiększać dawkę w kolejnych odstępach czasowych co 6 dni, do uzyskania efektu;
- leczenie chirurgiczne celem uzyskania cykli owulacyjnych (kauteryzacja jajników lub klinowa resekcja jajników) może być rozważone u pacjentek opornych na cytrynian klomifenu i (lub) letrozol. Należy poinformować pacjentkę o możliwym zmniejszeniu rezerwy jajnikowej po leczeniu chirurgicznym. Preferowanym leczeniem jest jednak zapłodnienie pozaustrojowe;
- stosowanie samodzielne metforminy i (lub) inozytoli nie ma naukowo dobrze udowodnionego miejsca w indukcji jajczkowania u pacjentek z PCOS [4,6,8,10–12,15–19,28–33].

Piśmiennictwo

1. World Health Organization Task Force Investigators. *Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone*. Am J Obstet Gynecol. 1980;138(4):383–390.
2. *Advances in methods of fertility regulation: report of a WHO scientific group*. World Health Organ Tech Rep Ser. 1973; 1–42.
3. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, Henry L, Edgar Mocanu, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. *The FIGO Ovulatory Disorders Classification System*. Hum Reprod. 2022 Sep 30;37(10):2446–2464.
4. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaitė K. *A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders*. Hum Reprod Updat. 2024 May 2;30(3):355–382.
5. Cedars MI. *Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing*. J Clin Endocrinol Metab. 2022 May 17;107(6):1510–1519.
6. van der Ham K, Laven JSE, Tay CT, Mousa A, Teede H, Louwers YV. *Antimüllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2024 Jun 27;S0015–028.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004). *Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*. Human Reproduction. 2004;19,41–47.
8. Teede HJ, Tay ChT, Lavuen J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT et al. *Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Hum Reprod. 2023;38,(9):1655–1679. doi.org/10.1093/humrep/dead156; Fertil Steril. 2023;120,(4):767–793. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025; Eur J Endocrinol. 2023;189,(2):G43–G64. doi.10.1093/ejendo/ivad096.
9. Escobar-Morreale H. *Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment*. Nat Rev Endocrinol. 2018,14, 270–284.
10. Forslund M, Melin J, Piltonen T. *New update of the international PCOS guideline – Focus on evidence-based medicine in the treatment of PCOS*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024 Aug;103(8):1682.
11. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. *Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Hum Reprod. 2023;38(9):1655–1679.
12. Johnson NP, Amer SA, Vegetti W, Palomba S, Falbo A, Özmen Ü, Nazik H, Williams CD, Federica G, Lord J, Sahin Y, Bhattacharya S, Norman RJ, van Wely M, Mol BW. *Reproductive Medicine Network+; International Ovulation Induction. IPDMA Collaboration. First line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2019 Nov 5;25(6):717–73.
13. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. *Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. Thyroid. 2017;27:315–89.
14. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. *The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance*. Hum Reprod Update. 2016;22:687–708.
15. Balen AH. *Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome*. Mol Cell Endocrinol. 2013;373:77–82.
16. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. *Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(10):2447–2469.
17. Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. *No.362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome*. J Obs Gynaecol Can. 2018;40:978–87.
18. Siamashvili M, Davis SN. *Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Sep;14(9):1081–1089.
19. Moran LJ, Hutchison SK, Norman R, Teede HJ. *Lifestyle changes in women with PCOS*. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16 (2) CD7506.
20. Dubourdieu S, Freour T, Dessolle L, Barriere P. *Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome*. Eur J Obs Gynecol Reprod Biol. 2013;168:45–8.
21. Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. *Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/ human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols*. J Endocrinol Invest. 2012 Dec;35(11):996–1002. Clinical Trial.
22. Wang R, Li W, Bodewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, Gao J, Morin-Papunen L, Homburg R, König TE, Moll E, Kar S, Huang Zhang CM, Zhang H, Yang R, Chen LX, Liu P, Li R, Qiao J, Wang Y. *The Reproductive Outcome of Women with Hypogonadotropic Hypogonadism in IVF*. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 6;13:8501.
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffmann AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:273–88.
24. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. *Advances in the treatment of prolactinomas*. Endocr Rev. 2006;27:485–534.
25. Del Dotto P, Bonuccelli U. *Clinical pharmacokinetics of cabergoline*. Clin Pharmacokinet. 2003;42:633–45.
26. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. *Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study*. Press Med. 1995;24:753–7.

27. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. *European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency*. Hum Reprod. 2016;31:926–37.
28. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris CH et al. *NICHD Reproductive Medicine Network Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):119–29.
29. Legro RS. *Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016 Nov;37:152–159.
29. Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. *Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. Gynecol Endocrinol. 2015;31:917–21.
30. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. *No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology*. Hum Reprod. 2017;32:125–32.
31. Eftekhar M, Deghani Firoozabadi R, Khani P, Ziaei Bideh E, Forghani H. *Effect of Laparoscopic Ovarian Drilling on Outcomes of In Vitro Fertilization in Clomiphene Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome*. Int J Fertil Steril. 2016;10:42–7.
32. Nahuis MJ, Oude Lohuis E, Kose N, Bayram N, Hompes P, Oosterhuis GJ, et al. *Longterm follow-up of laparoscopic electrocautery of the ovaries versus ovulation induction with recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: an economic evaluation*. Hum Reprod. 2012;27:3577–82.

4. ENDOMETRIOZA

Endometrioza jest przewlekłym estrogenozależnym schorzeniem zapalnym wywołanym obecnością ognisk endometrium poza jamą macicy, które objawia się bólami podczas miesiączki, stosunków płciowych, bólami podbrzusza niezwiązanymi z cyklem miesiączkowym oraz niepłodnością, a w przypadku lokalizacji w innych narządach czasami nietypowymi objawami, np. płucną odmą w czasie miesiączki, niedrożnością przewodu pokarmowego przy zwężeniu światła jelita i niewydolnością nerek przy zwężeniu moczowodu.

4.1. Epidemiologia endometriozy a niepłodność

Częstość występowania endometriozy towarzyszącej niepłodności ocenia się na około 20–30% [1]. W badaniach kliniczno-kontrolnych u kobiet z rozpoznaną endometriozą sześciokrotnie częściej potwierdzano wywiad w kierunku niepłodności. Około 30–50% kobiet z rozpoznaną endometriozą jest niepłodnych [1]. Płodność kobiet chorujących na endometriozę jest obniżona i odsetek ciąż przypadający na naturalny cykl miesięczny wynosi około 2–10% [2]. W przypadku potwierdzenia występowania wywiadu rodzinnego w kierunku endometriozy u krewnej pierwszego stopnia ryzyko rozwoju choroby może wzrastać od 2 do 7 razy [3].

4.2. Rozpoznawanie endometriozy

U pacjentek z endometriozą podczas badania ginekologicznego można stwierdzić ograniczenie ruchomości macicy, jej bolesność przy poruszaniu, obecność zmian w jajnikach, a także zgrubienia i bolesność w okolicy więzadeł krzyżowo-maciczych i (lub) w sklepieniach pochwy [4].

U kobiet z podejrzeniem endometriozy należy wykonać badanie obrazowe: ultrasonografię dopochwową i (lub) transrektalną lub rezonans magnetyczny (zwłaszcza w przypadku podejrzenia endometriozy głęboko naciekającej [DE lub DIE – ang. *deep endometriosis*; *endometrioza głęboka*], nawet jeżeli w badaniu klinicznym nie ma odchyłeń od stanu prawidłowego). Te dwa ostatnie badania są też wskazane u nastolatek, u których wykonanie przezpochwowego badania USG jest niemożliwe [5,6]. Obecnie nadal nie dysponujemy markerem biologicznym i nieinwazyjnym testem diagnostycznym, który mógłby w jednoznaczny i wiarygodny sposób wykluczyć bądź potwierdzić obecność tej choroby [7]. Laparoscopia z pobraniem materiału do badania histopatologicznego nie jest zalecana jako rutynowa metoda diagnostyczna. Operację laparoskopową można rozważyć w przypadku nieskutecznego leczenia empirycznego lub niewidocznienia ognisk endometriozy. Podczas zabiegu zaleca się pobranie wycinków do badania histopatologicznego, jednak negatywny wynik biopsji nie wyklucza obecności choroby.

Zaleca się, aby postępowanie po rozpoznaniu endometriozy z towarzyszącą niepłodnością było uzależnione od stopnia zaawansowania endometriozy, wieku kobiety, rezerwy jajnikowej, stanu jajowodów, skuteczności wcześniejszego leczenia, oceny Indeksu Płodności Endometriozy (ang. *Endometriosis Fertility Index* – EFI) – zwalidowanego wskaźnika opisującego prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę u niepłodnych kobiet po operacji z powodu endometriozy w okresie 3 lat [8], oraz parametrów nasienia partnera.

4.3. Wpływ endometriozy na płodność

W przypadku zaawansowanej endometriozy powstałe nieprawidłowości anatomiczne (rozległe zrosty i uszkodzone, niedrożne jajowody) mogą stanowić oczywistą mechaniczną przyczynę upośledzającą transport gamet [1,2,9]. Podczas procedury zapłodnienia pozaustrojowego u chorych z endometriozą wiele badań dokumentuje zaburzone zapłodnienie komórki jajowej i zagnieżdżenie zarodka. Badania te wskazują, że endometrioza może niekorzystnie wpływać na: jakość komórki jajowej, zapłodnienie oocytu, jakość zarodka, środowisko płynu pęcherzykowego i otrzewnowego oraz prawidłową embriogenezę [9].

4.4. Farmakologiczne leczenie endometriozy a płodność

Wykazano, że leczenie farmakologiczne endometriozy (tabela 2), które hamuje jajczkowanie, nie poprawia płodności i nie powinno być stosowane u kobiet starających się o dziecko [10]. Mimo sprzecznych danych dotyczących terapii pooperacyjnej endometriozy, nie zaleca się takiego postępowania u kobiet planujących koncepcję, jeśli jedynym celem jest zwiększenie szansy na uzyskanie ciąży. Przy braku bezpośrednich planów rozrodczych można zaproponować pooperacyjne leczenie farmakologiczne celem zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz ryzyka nawrotu choroby [11]. Nie wykazano również korzystnego działania leczenia przeciwzapalnego i antyestrogennego na poprawę płodności [12].

Tabela 2. Farmakologiczne leczenie endometriozy

Niesterydowe leki przeciwzapalne
Dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna
Progestageny
Agonisty gonadoliberyny
Antagonisty gonadoliberyny
Inhibitory aromatazy (pozarejestryjnie)

4.5. Operacyjne leczenie endometriozy a płodność

W przypadku endometriozy minimalnej i łagodnej (I i II stopień według klasyfikacji ASRM; głównie endometrioza otrzewnowa) usunięcie ognisk endometrialnych prawdopodobnie zwiększa szansę na zajście w ciążę w porównaniu z laparoskopią diagnostyczną [13,14]. Z dostępnych badań klinicznych i metaanaliz wynika jednak, że do uzyskania jednej dodatkowej ciąży, w porównaniu z postępowaniem wyczekującym, wymagane jest przeprowadzenie od 8 do 25 operacji laparoskopowych. Dlatego też nie zaleca się rutynowego przeprowadzania laparoskopii u chorych z podejrzeniem endometriozy I/II stopnia, gdyż nie poprawia to efektywności leczenia niepłodności [11]. O stosunkowo niskiej skuteczności postępowania operacyjnego oraz o możliwym leczeniu alternatywnym pacjentka powinna zostać poinformowana przed decyzją o operacji [15]. W celu określenia zaawansowania endometriozy klasyfikacja ASRM jest najpowszechniejszym systemem klasyfikacji, jednak została ustalona w dość arbitralny sposób i nie koreluje najlepiej z prawdopodobieństwem uzyskania ciąży. Dlatego też podczas operacji rekomenduje się ocenę według EFI, który prognozuje szansę na uzyskanie ciąży w sposób naturalny w okresie 3 lat po operacji [8] (więcej na ten temat można znaleźć w rozdziale 5 Rekomendacji).

Na EFI, który jest zwalidowanym, wielowymiarowym indeksem (0–10 punktów), opisanym w 2010 roku [8], składają się wskaźniki wymienione w tabeli 3.

Tabela 3. Wskaźniki składające się na indeks EFI

Elementy wywiadu opisujące chorobę (0–5 punktów wg EFI)		
Wiek	< 35 lat 36–39 lat > 40 lat	2 pkt wg EFI 1 pkt wg EFI 0 pkt wg EFI
Długość okresu niepłodności	≤ 3 lat > 3 lat	2 pkt wg EFI 0 pkt wg EFI
Uprzednia ciąża	Tak Nie	1 pkt wg EFI 0 pkt wg EFI
Śródoperacyjna ocena zmian (0–5 punktów wg EFI)		
Śródoperacyjny opis zmian przeprowadzony zgodnie z klasyfikacją ASRM (0–2 punkty wg EFI)		
ASRM – nasilenie zmian endometrialnych*	< 16 pkt ≥ 16 pkt	1 pkt wg EFI 0 pkt wg EFI
ASRM – wynik całkowity*	< 71 pkt ≥ 71 pkt	1 pkt wg EFI 0 pkt wg EFI
Śródoperacyjna wzrokowa ocena czynności obu przydatków (jajowodów, strzępków jajowodów i jajników na podstawie roboczej skali Least Function Score – LFS) (0–3 punkty wg EFI)		
Obustronnie prawidłowe przydatki		8 pkt LFS
Obustronna łagodna dysfunkcja		6 pkt LFS
Obustronna średnia dysfunkcja		4 pkt LFS
Obustronna poważna dysfunkcja		2 pkt LFS
Obustronny brak prawidłowej czynności przydatków		0 pkt LFS
LFS 7–8 pkt		3 pkt wg EFI
LFS 4–6 pkt		2 pkt wg EFI
LFS 0–3 pkt		0 pkt wg EFI

* Zob. też Wybrane terminy i definicje.

Śródoperacyjną ocenę zmian można alternatywnie przedstawić w sposób uproszczony (należy wybrać opis najlepiej odpowiadający rzeczywistości):

- łagodna endometrioza i prawidłowe jajowody bez zrostów – 5 pkt wg EFI;
- umiarkowana endometrioza z prawidłowymi jajowodami i usuniętą endometriozą oraz wszystkimi zrostami – 4 pkt wg EFI;
- umiarkowana endometrioza z lekko uszkodzonymi jajowodami i usuniętą całą endometriozą i zrostami – 3 pkt wg EFI;
- ciężka endometrioza ze zdrowymi jajowodami, bez dużych torbieli endometrialnych i z usuniętymi wszystkimi zrostami – 2 pkt wg EFI;

- ciężka endometrioza z dużymi torbielami endometrialnymi, lekko uszkodzonymi jajowodami i usuniętą większością zrostów – 1 pkt wg EFI;
- ciężka endometrioza, poważne uszkodzenie jajowodów i duże endometriomy z wieloma pozostałymi zrostami – 0 pkt wg EFI.

W przeglądzie systemowym i metaanalizie z 2020 roku wykazano, że prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę po operacji endometriozy jest wyższe u kobiet z wyższą punktacją według EFI [16]. Na podstawie analizy 17 badań (4598 operowanych kobiet) wykazano, że w ciągu 3 lat po operacji prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (bez stosowania metod wspomaganego rozrodu) wynosiło:

- 10% dla przedziału EFI 0–2 pkt;
- 18% dla przedziału EFI 3–4 pkt;
- 44% dla przedziału EFI 5–6 pkt;
- 55% dla przedziału EFI 7–8 pkt;
- 69% dla przedziału EFI 9–10 pkt [16].

Leczenie operacyjne w zaawansowanych stadiach endometriozy (III i IV stopień według klasyfikacji ASRM) może prowadzić do odtworzenia prawidłowej anatomii w miednicy mniejszej, jednak nie dysponujemy wiarygodnymi danymi oceniającymi efektywność takiego postępowania. Operacja może również zmniejszyć dolegliwości związane z towarzyszącym zespołem bólowym miednicy mniejszej.

Wpływ obecności izolowanej torbieli endometrialnej w jajniku na płodność nie jest do końca wyjaśniony, ale istnieją dane, że endometrioma może prowadzić do zmniejszenia gęstości pęcherzyków jajnikowych, włóknienia i utraty prawidłowego zrębu jajnika, a w konsekwencji do obniżenia rezerwy jajnikowej. Dostępne dane wskazują jednak, że operacja torbieli endometrialnej najprawdopodobniej nie zwiększa szans na uzyskanie ciąży w cyklach samoistnych i w programach zapłodnienia pozaustrojowego (ang. *in vitro fertilization-embryo transfer* – IVF-ET). W największej i najnowszej pracy przeglądowej i metaanalizie (8 badań, 550 pacjentek) wykazano, że wyluszczenie torbieli nie poprawiało płodności w porównaniu z: IVF-ET, operacją i IVF-ET oraz aspiracją lub skleroterapią zmiany i IVF-ET [17].

W wielu badaniach udowodniono natomiast, że usunięcie torbieli endometrialnej prowadzi do destrukcji zdrowej kory jajnika oraz obniżenia rezerwy jajnikowej i tym samym może nawet zmniejszać skuteczność leczenia w programach IVF-ET [18].

Wszystkie aktualne rekomendacje zalecają daleko idącą rozważę przy podejmowaniu decyzji o operacji torbieli endometrialnej. Rutynowe usuwanie torbieli endometrialnych nie jest rekomendowane [11]. Planowanie postępowania chirurgicznego powinno uwzględniać wiek chorej, przebyte dotychczas operacje, rezerwę jajnikową, dolegliwości bólowe, dynamikę wzrostu guza oraz rokowanie oparte na podstawie np. EFI. Indeks Płodności Endometriozy pozytywnie koreluje z prawdopodobieństwem zajścia w ciążę po operacji i może stanowić narzędzie do planowania dalszego leczenia [16]. Usunięcie torbieli endometrialnej można rozważać tylko w przypadku torbieli dużych rozmiarów, znacznych dolegliwości bólowych, podejrzenia nowotworu złośliwego oraz trudności z dostępem do zmienionego jajnika podczas punkcji w procedurze IVF [11]. W metaanalizie przeprowadzonej na podstawie kilku prac wykazano, że wycięcie torbieli i usunięcie jej torebki (stripping) daje lepsze wyniki niż tylko opróżnienie torbieli z następową ablacją łoży [19]. Przed operacją chora powinna być szczegółowo poinformowana o potencjalnych konsekwencjach i powikłaniach leczenia operacyjnego. Jeśli chora z endometriozą zdecyduje się na leczenie operacyjne, należy dążyć do przeprowadzenia jednej radykalnej interwencji chirurgicznej, gdyż każda kolejna operacja może zmniejszać szansę pacjentki na ciążę.

Bezpieczną alternatywą dla cystektomii torbieli endometrialnej może być skleroterapia etanolem, która charakteryzuje się niskim odsetkiem powikłań oraz nawrotów choroby [20]. Skleroterapia torbieli endometrialnych ma minimalny wpływ na rezerwę jajnikową, a odsetki uzyskanych ciąż po terapii są porównywalne z leczeniem operacyjnym. Procedurę tę można zastosować w przypadku przewidywanych trudności przed punkcją pęcherzyków jajnikowych w trakcie zapłodnienia pozaustrojowego oraz w celu złagodzenia dolegliwości bólowych [20].

Leczenie operacyjne endometriozy głębokiej (DE) u niepłodnych kobiet powinno być rozważane tylko w przypadku bardzo nasilonych dolegliwości bólowych. Dostępne przeglądy systemowe prac o słabej jakości wskazują na potencjalną możliwość, że leczenie operacyjne może poprawić naturalną płodność [21]. Ze względu na brak zaleceń dotyczących optymalnego sposobu operacji niepłodnych kobiet z DE, należy poinformować pacjentkę o planowanej rozległości operacji oraz o ryzyku powikłań operacyjnych.

4.6. Techniki wspomaganego rozrodu u kobiet z endometriozą

Zastosowanie inseminacji domacicznych (ang. *intrauterine insemination* – IUI) w cyklach stymulowanych zwiększa płodność i odsetek ciąż u kobiet z minimalną i łagodną endometriozą (I i II stopień wg ASRM) oraz dobrym rokowaniem [22]. Postępowanie takie powinno być jednak zalecane maksymalnie w 3 cyklach, gdyż kolejne IUI cechują się istotnie niższą skutecznością terapeutyczną.

W przypadku nieskutecznego leczenia, a zwłaszcza przy złym rokowaniu lub po 35. roku życia, należy zastosować leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego (IVF-ET). Najnowsze dostępne przeglądy systemowe i metaanalizy wskazują na niższe odsetki zapłodnień i ciąż klinicznych u kobiet z endometriozą leczonych IVF-ET, które jednak nie skutkują obniżonym odsetkiem żywych urodzeń. Dalsza analiza subpopulacji kobiet z endometriozą wykazała, że tylko u kobiet w III i IV stopniu zaawansowania choroby (wg ASRM) zaobserwowano istotnie niższe odsetki implantacji ciąż klinicznych oraz żywych urodzeń [23,24].

Wybór protokołu stymulacji jajczkowania u kobiet z endometriozą nie wpływa na skuteczność programów IVF-ET. U kobiet z endometriozą przed programem IVF-ET nie rekomenduje się już przedłużonej desensybilizacji analogiem GnRH w celu poprawy wyników, gdyż brak jest danych potwierdzających korzyści z takiego postępowania [25]. Podczas punkcji jajników należy unikać aspiracji treści torbieli endometrialnej. W przypadku jej nakłucia trzeba wycofać igłę punkcyjną, przepłukać ją i zmienić strzykawkę.

U kobiet z endometrialnymi torbielami jajnika można stosować profilaktykę antybiotykową w czasie pobierania oocytów, chociaż ryzyko powstania ropnia jajnika po punkcji jajników jest niskie.

Dostępne publikacje nie wskazują ani na wzrost ryzyka nawrotu endometriozy, ani na nasilenie bólu u kobiet leczonych metodami IVF-ET [26].

4.7. Adenomioza

Adenomioza jest definiowana jako obecność ektopowego endometrium (zrębu endometrium i gruczołów) w obrębie mięśnia macicy. Charakteryzuje się ogniskami tkanki endometrium naciekającymi mięśniówkę na głębokości co najmniej 2,5 mm od warstwy podstawnej błony śluzowej macicy i może występować w postaci rozproszonej, ogniskowej lub torbielowatej.

Adenomioza jest niezależną jednostką chorobową, która może występować jako postać izolowana lub współistnieć z endometriozą (65–70% przypadków) oraz mięśniakami macicy (35–55% przypadków). Niezależnie od endometriozy może powodować obfite krwawienia miesięczkowe i międzymiesiączkowe, bolesne miesiączkowanie, zespół bólowy miednicy mniejszej i niepłodność. Ponadto adenomioza wiąże się z wyższą częstością występowania lęku oraz depresji. U około jednej trzeciej kobiet z adenomiozą nie stwierdza się objawów choroby.

Udokumentowanymi czynnikami ryzyka rozwoju adenomiozy są: wielorództwo, wiek powyżej 40 lat oraz przebyte cięcia cesarskie lub operacja macicy. Choroba coraz częściej jest diagnozowana u młodszych kobiet cierpiących na niepłodność. O ile rozpoznanie adenomiozy bardzo przybliżają wystandaryzowane badania obrazowe (USG lub NMR) [27], o tyle ostateczne rozpoznanie tej choroby można postawić wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego. Z tego powodu częstość występowania choroby waha się od 5 do nawet 70% [28].

Dostępne nieliczne badania o ograniczonej sile dowodów wykazały, że obecność adenomiozy ma negatywny wpływ na wskaźniki: implantacji, ciąż klinicznych na cykl, ciąż klinicznych na transfer zarodka, ciąż trwających oraz odsetek żywych urodzeń wśród kobiet leczonych IVF-ET. Wykazano także wyższy odsetek poronień u kobiet z adenomiozą [28]. Wydaje się, że efekt ten jest niezależny od postaci tej choroby. Niejasny jest mechanizm, w jakim adenomioza zaburza płodność. Sugeruje się, że obecność ognisk adenomiozy zaburza kurczliwość mięśnia macicy, wpływa negatywnie na transport plemników oraz zniekształca jamę macicy. Adenomioza może także zaburzać procesy implantacji poprzez efekt endokryny i indukcję stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego [29].

Żadna z dostępnych metod stosowanych w celu łagodzenia objawów adenomiozy (antykoncepcja hormonalna, progestageny, agonisty i antagonisty GnRHs, inhibitory aromatazy) nie pozwala jednocześnie na poczęcie. Leki te łagodzą objawy choroby i powodują regresję ognisk adenomiozy. Ograniczone dane sugerują, że leczenie agonistą GnRH z dodatkiem terapii add-back może poprawić wskaźniki implantacji ciąż uzyskanych w sposób naturalny po leczeniu. Sugerowanym postępowaniem u kobiet z adenomiozą, poddanych procedurze IVF-ET, jest transfer zarodka mrożonego, poprzedzony przygotowaniem endometrium za pomocą agonisty GnRH przez okres od 1 do 4 miesięcy przed kriotransferem, co wiąże się z wyższym odsetkiem implantacji, ciąż klinicznych i trwających. W ostatnich trzech latach pojawiły się również badania pilotażowe z zastosowaniem antagonisty GnRH w leczeniu adenomiozy przed planowanym kriotransferem [30,31].

Chirurgiczne leczenie niepłodności związanej z adenomiozą pozostaje kwestią kontrowersyjną i nie powinno być zalecane u kobiet z planami rozrodczymi.

Piśmiennictwo

1. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. *Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:1–15.
2. Ozkan S, Murk W, Arici A. *Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments*. Ann N Y Acad Sci. 2008;1127:92–100.
3. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. *Epidemiology of endometriosis and its comorbidities*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;209:3–7.
4. Spaczynski RZ, Duleba AJ. *Diagnosis of endometriosis*. Semin Reprod Med. 2003;21(2):193–208.
5. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. *Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis*. Semin Reprod Med. 2017;35(1):5–24.
6. VanBuren W, Feldman M, Shenoy-Bhangle AS, Sakala MD, Young S, Chamie LP, et al. *Radiology State-of-the-art Review: Endometriosis Imaging Interpretation and Reporting*. Radiology. 2024;312(3):e233482.
7. Nisenblatt V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. *Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7(7):Cd012281.
8. Adamson GD, Pasta DJ. *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. Fertil Steril. 2010;94(5):1609–15.
9. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. *Endometriosis*. N Engl J Med. 2020;382(13):1244–56.
10. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. *Ovulation suppression for endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(3):Cd000155.
11. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. *ESHRE guideline: endometriosis*. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009.
12. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. *Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis*. Fertil Steril. 2020;113(2):374–82.e2.
13. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. *Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis*. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med. 1997;337(4):217–22.
14. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. *Laparoscopic surgery for endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):Cd011031.
15. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. *Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis*. Nat Rev Endocrinol. 2019 Nov;15(11):666–682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31488888.
16. Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, Malekiajiagha A, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. *Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis*. BJOG 2020; 127: 800–809.
17. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. *The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Reprod Med Biol. 2019;18(4):312–22.
18. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. *Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2019;25(3):375–91.
19. Dan H, Limin F. *Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Gynecol Obstet Invest. 2013;76(2):75–82.
20. Frankowska K, Dymanowska-Dyjak I, Abramiuk M, Polak G. *The Efficacy and Safety of Transvaginal Ethanol Sclerotherapy in the Treatment of Endometrial Cysts-A Systematic Review*. Int J Mol Sci. 2024;25(2).
21. Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. *Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(6):688–93.
22. 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(1):8–12.
23. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. *Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol. 2015;125(1):79–88.
24. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. *The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis*. Bjog. 2013;120(11):1308–20.
25. Goyri E, Kohls G, Garcia-Velasco J. *IVF stimulation protocols and outcomes in women with endometriosis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2024;92:102429.
26. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P. *Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review*. Reprod Biomed Online. 2019;38(2):185–94.
27. Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. *Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jul;60(1):118–131. doi: 10.1002/uog.24786. PMID: 34587658; PMCID: PMC9328356.
28. Pados G, Gordts S, Sorrentino F, Nisolle M, Nappi L, Daniilidis A. *Adenomyosis and Infertility: A Literature Review*. Medicina (Kaunas). 2023;59(9).
29. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. *Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis*. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(11):666–82.
30. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. *Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility*. Fertility and Sterility. 2023;119(5):727–40.
31. Zhang L, Cai H, Liu X, Xiong Y, Liang X, Shi J. *Comparison of pregnancy outcomes between GnRH antagonist protocol with freeze-all strategy and long-acting GnRH agonist protocol in women with adenomyosis undergoing IVF/ICSI: a propensity-score matching analysis*. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Dec 17;22(1):946. doi: 10.1186/s12884-022-05276-9. PMID: 36528566; PMCID: PMC9758911.

5. NIEPŁODNOŚĆ IDIOPATYCZNA (NIEWYJAŚNIONEGO POCHODZENIA)

5.1. Definicja

Niepłodność idiopatyczną (NI) lub niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia rozpoznaje się u par, u których nie doszło do ciąży po roku regularnego współżycia bez stosowania antykoncepcji, a wykonane badania owulacji, drożności jajowodów i badanie nasienia dały prawidłowe wyniki [1,3,4]. Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (ASRM) zaproponowało następującą definicję: niepłodność u par z prawidłową czynnością jajników, jajowodów, macicy i szyjki macicy oraz z odpowiednią częstotliwością współżycia, jak również z prawidłową czynnością jąder, anatomią układu moczowo-płciowego i prawidłową ejakulacją [2]. Jak wspomniano, rozpoznanie to zależy od dostępnych lub zastosowanych metod diagnostycznych i wielu autorów słusznie zauważa, że niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia w istocie ma swoją niewykrytą jeszcze lub nieokreśloną jednoznacznie przyczynę, zatem teoretycznie każdy przypadek niepłodności idiopatycznej może zostać w przyszłości wyjaśniony [1].

5.2. Epidemiologia

Szacuje się, że u 20–30% niepłodnych par (2,5% całej populacji) nie udaje się ustalić jednoznacznie czynnika odpowiedzialnego za niemożność zajścia w ciążę, wśród których często mogą to być nie do końca poznane uwarunkowania genetyczne [4,5]. W literaturze występują duże rozbieżności dotyczące odsetka niepłodności idiopatycznej i podawane są dane od 5 do nawet 35% [1,7]. Jest to zrozumiałe, jeśli weźmie się pod uwagę różnice dotyczące charakterystyki badanych populacji, takie jak wiek, status socjoekonomiczny, pochodzenie oraz metodologię badań.

5.3. Etiologia

5.3.1. Przyczyny związane z pęcherzykiem jajnikowym

Wśród możliwych przyczyn NI często wymienia się dysfunkcję komórki jajowej, rozumianą jako zaburzenia folikulogenezy i dojrzewania komórki jajowej, nieprawidłowy przebieg procesu zapłodnienia, rozwoju zarodka i jego implantacji oraz zaburzenia czynności ciała żółtego [8–10].

U kobiet w zaawansowanym wieku rozrodczym istotnym problemem związanym z oocytem jest jego biologiczna jakość. Zgodnie z definicją NI rozpoznaje się po wykluczeniu nieprawidłowości w rutynowej diagnostyce niepłodności. Tę z kolei wszczyna się po roku nieskutecznych starań o ciążę u kobiet przed 35. rokiem życia, po pół roku dla grupy w wieku 35–38 lat i bezzwłocznie po 38. roku życia. W rzeczywistości bardzo trudno odróżnić, które

z kobiet mają NI, a które obniżenie płodności związane z wiekiem. Sprawę utrudnia fakt, iż stosowane metody oceny rezerwy jajnikowej korelują z liczbą pęcherzyków jajnikowych, a nie z ich jakością.

5.3.2. Czynniki męski

Niepłodność męska niewyjaśnionego pochodzenia odpowiada za ok. 15–35% niepłodności męskiej [11]. Przyczyny mogą być różne, a wśród nich są to zaburzenia genetyczne oraz stres oksydacyjny. Wśród proponowanych mechanizmów NI są też zaburzenia procesu zapłodnienia: receptorowe, wiązania z otoczką przezroczystą [12] i przebiegu reakcji akrosomalnej [13].

5.3.3. Przyczyny związane z transportem komórki jajowej, zapłodnieniem i implantacją

Kolejną potencjalną przyczyną NI jest obniżona zdolność jajowodu do przyjęcia i transportu komórki jajowej [14], zaburzenia czynności błony śluzowej macicy i nieprawidłowy przebieg implantacji. Może być to spowodowane przez:

- **przewlekłe zapalenie endometrium**, wśród czynników wywołujących wymienia się bakterie, wirusy i zmiany patologiczne macicy, jak polipy, mięśniaki i adenomiozę [15–17];
- **zaburzenia ekspresji genów receptorów steroidów płciowych i wybranych cząsteczek adhezyjnych w endometrium** [18–22];
- **zaburzenia ukrwienia macicy**, szczególnie warstwy podendometrialnej;
- **stan po cięciu cesarskim**: przebycie cięcia cesarskiego może nawet o 10% obniżyć szansę na samoistne zajście w ciążę oraz pogarsza wyniki leczenia z zastosowaniem ART (ang. *assisted reproductive technology*) [23,24]; kliniczne konsekwencje blizny po cięciu cesarskim („niche”) mogą obejmować nieprawidłowe krwawienia maciczne, zespół bólowy miednicy mniejszej, dyspareunię, endometriozę i obniżoną płodność [25].

To zagadnienie omówiono szczegółowo w podrozdziale dotyczącym leczenia operacyjnego.

5.3.4. Przyczyny immunologiczne

Mechanizmy immunologicznej tolerancji odgrywają bardzo dużą rolę w implantacji, a następnie utrzymaniu ciąży. Zaburzenia w tym zakresie mogą prowadzić do niepłodności, nawracających niepowodzeń zapłodnienia pozaustrojowego i nawracających strat ciąży. U podstaw tych zaburzeń mogą leżeć mechanizmy dotyczące odporności komórkowej (równowaga między odpowiedzią immunosupresyjną a cytotoksyczną, rola komórek NK – ang. *natural killers*), humoralnej (np. przeciwciała antyfosfolipidowe) oraz współistniejące choroby autoimmunologiczne (m.in. celiakia, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy).

5.4. Postępowanie diagnostyczno-lecnicze

5.4.1. Postępowanie diagnostyczne

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być uzależnione od wieku pacjentki, czasu trwania niepłodności, rezerwy jajnikowej i przede wszystkim decyzji niepłodnej pary.

Poza badaniami wykonanymi w celu oceny płodności pary, które w części przypadków prowadzą do rozpoznania NI, nadal nie dysponujemy dobrymi możliwościami diagnostycznymi pozwalającymi na stwierdzenie przyczyny niezamierzonej bezdzietności w tej grupie pacjentów.

W związku z wieloczynnikową, złożoną i niejasną etiologią NI w wybranych sytuacjach wskazane może być omówienie z parą potencjalnej roli rozszerzonej diagnostyki genetycznej, molekularnej, immunologicznej i niekiedy zabiegowej. Para musi jednak zostać poinformowana, że rozszerzenie diagnostyki może nie wpłynąć na zmianę postępowania terapeutycznego oraz może nie zwiększyć szansy na urodzenie dziecka [3,6,26]. W obecnej chwili postępowanie takie, z uwagi na brak istotnych dowodów naukowych oraz niską efektywność kosztową, nie jest zalecane. Powyższe zalecenie dotyczy również laparoskopii i (lub) histeroskopii.

Jak wspomniano wyżej, NI można rozpoznać u pary, u której nie wykonywano laparoskopii. Podejście takie może budzić pewne wątpliwości, zwłaszcza że laparoscopia może być jedyną metodą pozwalającą wykluczyć współistnienie endometriozy I lub II stopnia i (lub) zrostów w obrębie miednicy mniejszej. Jedynym sposobem na postawienie takiego rozpoznania jest badanie histopatologiczne. Metody chirurgiczne są jednak inwazyjne, obarczone ryzykiem powikłań, kosztowne i czasochłonne [27]. W praktyce podczas laparoskopii zleconej w celu diagnostyki niepłodności idiopatycznej rzadko rozpoznaje się współistniejącą endometriozę, a jeśli się ją stwierdza, to o małym stopniu nasilenia. W takiej sytuacji usunięcie ognisk endometriozy, w porównaniu z postawą wyczekującą, pozwala osiągnąć tylko jedną dodatkową ciążę na 8–25 zabiegów [3,6,26]. Zakładając optymistycznie, że wykonując laparoskopie diagnostyczne u pacjentek bezobjawowych stwierdzimy minimalną lub łagodną endometriozę u 30% z nich, potrzebna liczba operacji, aby osiągnąć 1 ciążę więcej w stosunku do postawy wyczekującej, rośnie do 24–75 [3,6,26].

5.4.2. Postawa wyczekująca

Rokowanie dotyczące posiadania dziecka w NI jest stosunkowo dobre. Według niektórych badań u par z rozpoznaną NI szanse na zajście w ciążę szacowane są na 2–4% w przeliczeniu na cykl [3,6]. Długoterminowo nawet ponad 40% par z NI pierwotną nie osiąga ciąży naturalnie. Odsetek ten nieco maleje w przypadku NI wtórnej [28]. U par z dobrym rokowaniem (wiek poniżej 35 lat, poniżej 2 lat trwania niepłodności) postawa wyczekująca daje do 30% szans na ciążę po 6-miesięcznej obserwacji i nie wydłuża to istotnie czasu do zajścia w ciążę w stosunku do postępowania polegającego na jak najszybszym leczeniu [3,6]. Warto wiedzieć, że 60% par osiąga samoistną ciążę po ukończonym leczeniu ART [3,6]. W związku z powyższym u par o dobrym rokowaniu zaleca się 6-miesięczną postawę wyczekującą [3,6,26].

5.4.3. Stymulacja jajczkowania i farmakoterapia

W założeniach stymulacja ma zwiększać szanse na zapłodnienie poprzez zwiększenie liczby dostępnych pęcherzyków jajnikowych i komórek jajowych. Metaanaliza badań dotyczących zastosowania cytrynianu klomifenu lub letrozolu w NI nie wykazała ich skuteczności w postaci zwiększenia odsetka żywych urodzeń [29,30]. Stymulację jajczkowania można prowadzić też z zastosowaniem gonadotropin. Nie ma jednak badań dotyczących porównania stymulacji gonadotropinami w stosunku do postawy wyczekującej. W innych badaniach z kolei wykazano brak różnic w skuteczności leczenia w porównaniu z lekami doustnymi (a tylko w niektórych wyższy wskaźnik ciąży), ale dodatkowo znacząco większe ryzyko ciąży wielopłodowej.

Biorąc pod uwagę brak racjonalnych przesłanek (nieskuteczność innych protokołów stymulacji), ryzyko ciąży wielopłodowej, a w przypadku gonadotropin dodatkowo zespołu hiperstymulacji, leczenie takie nie ma uzasadnienia i nie jest rekomendowane [26]. Podobnie nie rekomenduje się podawania gestagenów w drugiej fazie cyklu w celu poprawy domniemanej niewydolności lutealnej.

5.4.4. Inseminacja domaciczna w cyklu naturalnym

W leczeniu NI nie zaleca się wykonywania inseminacji domacicznej (IUI) w naturalnych cyklach. Taka inseminacja jest mniej skuteczna niż stymulacja jajczkowania połączona z IUI i prawdopodobnie nie jest bardziej skuteczna niż postępowanie wyczekujące [31,32].

5.4.5. Inseminacja domaciczna w cyklach stymulowanych

Inseminacje domaciczne połączone ze stymulacją jajczkowania preparatami doustnymi lub gonadotropinami są powszechnie wykorzystywaną strategią w leczeniu niepłodności idiopatycznej. Skuteczność tego postępowania jest uznawana przez zdecydowaną większość rekomendacji eksperckich. Inseminacje domaciczne po stymulacji cytrynianem klomifenu lub letrozolem wiążą się nawet z czterokrotnym wzrostem szans na żywe urodzenie w stosunku do postawy wyczekującej w grupie pacjentek o gorszym rokowaniu [33].

Wiadomo też, że IUI po stymulacji gonadotropinami (z założenia prowadząca do multiowulacji) pozwala osiągnąć wyższy współczynnik żywych urodzeń w stosunku do IUI połączonej ze stymulacją lekami doustnymi, ale postępowanie takie istotnie zwiększa ryzyko ciąży wielopłodowej [26,34]. Co więcej, inseminacja w cyklach stymulowanych gonadotropinami charakteryzuje się wyższym ryzykiem ciąży wielopłodowych niż zapłodnienie pozaustrojowe z transferem pojedynczego zarodka. W przypadku stymulacji gonadotropinami należy się liczyć z możliwością wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników [35].

W cyklach z doustną stymulacją jajczkowania zaleca się wykonanie pojedynczej IUI w czasie od 0 do 36 godzin od podania hCG. Zaleca się, aby pary z NI przeszły zazwyczaj 3 lub 4 cykle stymulacji lekami doustnymi w połączeniu z IUI. W przypadku niepowodzenia takiego postępowania, leczeniem z wyboru jest zapłodnienie pozaustrojowe.

5.4.6. Zapłodnienie pozaustrojowe klasyczne (IVF) i mikroiniekcja plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI) w leczeniu niepłodności idiopatycznej

Zapłodnienie pozaustrojowe jest rekomendowane u par, u których postawa wyczekująca lub inseminacje domaciczne okazały się nieskuteczne. Jest to leczenie z wyboru u pacjentek, których wiek nie przekracza 35. roku życia, już po 2 latach naturalnych starań o ciążę. W bardziej zaawansowanym wieku rozrodczym wskazanie to pojawia się u kobiet powyżej 35. roku życia już po roku starań, a powyżej 38. roku życia od razu [26]. Poza skutecznością leczenia, zaletą IVF jest krótszy czas do uzyskania ciąży i mniejszy skumulowany koszt w stosunku do inseminacji [36].

U par z NI około 5–10% przypadków klasycznego IVF (u co 10.–20. pary) kończy się brakiem zapłodnienia [26]. Teoretycznie podanie plemnika bezpośrednio do komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection* – ICSI) zwiększa liczbę zapłodnień oraz zmniejsza odsetek całkowitego braku zapłodnień u pacjentek z niepłodnością idiopatyczną [37]. Jak dotąd jednak w badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych korzyści klinicznych z zastosowania ICSI w NI w porównaniu z konwencjonalnym IVF [38]. W konsekwencji nie jest rutynowo zalecane w tym rodzaju niepłodności.

5.4.7. Leczenie immunomodulujące

Jak opisano powyżej, jednym z kluczowych elementów dla procesu skutecznej implantacji jest tolerancja immunologiczna. Procesy za to odpowiedzialne nie są w pełni poznane, dlatego terapie immunomodulujące pozostają nadal interwencjami eksperymentalnymi [39,40]. W świetle medycyny opartej na faktach należy stwierdzić, że brak jest przekonujących danych przemawiających za korzyściami wynikającymi z terapii immunomodulujących. Obecnie nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego i glikokortykosteroidów, w tym w cyklach zapłodnienia pozaustrojowego, przy braku wskazań medycznych [40]. Dotyczy to także innych terapii: domacicznego lub systemowego stosowania ludzkiego czynnika wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor* – G-CSF), dożylnych emulsji lipidowych, dożylnego podawania immunoglobulin (ang. *intravenous immunoglobulin* – IVIG), domacicznego podania jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cell* – PBMC), autologicznego osocza bogatopłytkowego (ang. *autologous platelet-rich plasma* – aPRP) lub immunizacji leukocytami (ang. *leucocyte immunization therapy* – LIT). Tak ujęte rekomendacje wskazują na brak skuteczności wymienionych strategii leczenia oraz sygnalizują potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Lobo RA. *Infertility*. Compr Gynecol. 2020;doi:10.1016/B978-0-323-32287-4.00042-9.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S. *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology*. Fertil Steril. 2009;92:1520–1524.
3. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline*. Fertil Steril. 2020;113:305–22.
4. Puzuka A, Alksere B, Gailite L, Erenpreiss J. *Idiopathic Infertility as a Feature of Genome Instability*. Life (Basel). 2021 Jun 29;11(7):628. doi: 10.3390/life11070628. PMID: 34209597; PMCID: PMC8307193.
5. Nieschlag E. *Idiopathic infertility*, in John A.H. Wass, et al. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes, 2 ed, Oxford Textbooks (Oxford, 2011; online edn, Oxford Academic. 2011 Jul 1), <https://doi.org/10.1093/med/9780199235292.003.9102>.
6. ESHRE. The ESHRE Guideline Group on Unexplained Infertility. *Evidence-based guideline: unexplained infertility*. Hum Reprod. 2023;38:1881–1890. doi.org/10.1093/humrep/dead150.
7. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. *The prognosis for live birth among untreated infertile couples*. Fertil Steril. 1995; 64:22–28.
8. Blacker CM, Randolph J, Ginsburg KA, Moghissi KS, Leach RE. *Unexplained infertility: Evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan*. Fertil Steril. 1997;67:437–442.
9. Omland AK, Fedorcák P, Storeng R, Dale PO, Åbyholm T, Tanbo T. *Natural cycle IVF in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility*. Hum Reprod. 2001;16:2587–2592.
10. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA, Diamond MP (1997) *Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: Evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve*. Fertil Steril. 2012;68:413–420.

5. Niepłodność idiopatyczna (niewyjaśnionego pochodzenia)

11. Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarrwal A. *Unexplained male infertility: Diagnosis and management*. Int Braz J Urol. 2012;38:576–594.
12. Liu DY, Liu ML, Garrett C, Baker HWG. *Comparison of the frequency of defective sperm-zona pellucida (ZP) binding and the ZP-induced acrosome reaction between subfertile men with normal and abnormal semen*. Hum Reprod. 2007;22:1878–1884.
13. Liu DY. *Frequency of disordered zona pellucida (ZP)-induced acrosome reaction in infertile men with normal semen analysis and normal spermatozoa-ZP binding*. Hum Reprod. 2001;16:1185–1190.
14. Ahmad-Thabet SM. *The fimbrio-ovarian relation and its role on ovum picking in unexplained infertility: The fimbrio-ovarian accessibility tests*. J Obstet Gynaecol Res. 2000;26:65–70.
15. Bouet P-E, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch I-J, Sylvestre C. *Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis*. Fertil Steril. 2016;105:106–10.
16. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. *Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges*. Int J Fertil Steril. 2020;13:250–256.
17. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. *Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis*. Am J Reprod Immunol. 2013;69:509–517.
18. Nikas G. *Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles*. Hum Reprod. 1999;14:787–792.
19. Lessey BA, Castelbaum AJ, Wolf L, Greene W, Paulson M, Meyer WR, Fritz MA. *Use of integrins to date the endometrium*. Fertil Steril. 2000;73:779–787.
20. Nakajima ST, Gibson M. *Pathophysiology of luteal-phase deficiency in human reproduction*. Clin Obstet Gynecol. 1991;34:167–179.
21. Elnaggar A, Farag AH, Gaber ME, Hafeez MA, Ali MS, Atef AM. *AlphaVbeta3 Integrin expression within uterine endometrium in unexplained infertility: A prospective cohort study*. BMC Womens Health. 2017;90(17). doi:10.1186/s12905-017-0438-3.
22. Dorostghoal M, Ghaffari HOA, Moramezi F, Keikhah N. *Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility*. Int J Fertil Steril. 2018;12:37–42.
23. Vissers J, Sluckin TC, van Driel-Delprat CCR, Schats R, Groot CJM, Lambalk CB, Twisk JWR, Huirne JAF. *Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study*. Hum Reprod. 2020;35:595–604.
24. Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim CP, Cromwell DA, Mahmood TA, Templeton A, van der Meulen JH. *Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 2013;28:1943–1952.
25. Vervoort AJMW, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJK, Brölmann HAM, Mol BWJ, Huirne JAF. *Why do niches develop in caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development*. Obstet Gynecol Surv. 2016;71:83–84.
26. Buckett W, Sierra S. *The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society*. Reprod Biomed Online. 2019;39:633–640.
27. Vercellini P, Facchin F, Buggio L, Barbara G, Berlanda N, Frattaruolo MP, Somigliana E. *Management of Endometriosis: Toward Value-Based, Cost-Effective, Affordable Care*. J Obstet Gynaecol Canada. 2018;40:726–749.e1026.
28. Isaksson R, Tiitinen A. *Present concept of unexplained infertility*. Gynecol Endocrinol. 2004;18:278–290.
29. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V, Burville L, Claman P, Tummou I, Greenblatt E, Fluker M, Thorpe K. *A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency*. Hum Reprod. 2004;19:1105–1109.
30. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. *Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: A systematic review and meta-analysis*. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40:1205–1216.
31. Wang R, Danhof N, Tjon-Kon-Fat R, Ejkemans M, Bossuyt P, Mohtar M, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BW, van Vely M. *Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev. 2019. doi: 10.1002/14651858.CD012692.pub2.www.cochranelibrary.com.
32. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. *Intrauterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2012. doi: 10.1002/14651858.cd001838.pub4.
33. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. *Intrauterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane database Syst Rev. 2020; 3:CD001838.
34. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility*. N Engl J Med. 2015;373:1230–1240.
35. Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A, Shah A, Khan K, Homburg R. *Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial*. Fertil Steril. 2017;107:1329–1335.e2.
36. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. *A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: The fast track and standard treatment (FASTT) trial*. Fertil Steril. 2010;94:888–899.
37. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. *Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2013;100:704–711.
38. Bhattacharya S, Hamilton MPR, Shaaban M, et al. *Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: A randomised controlled trial*. Lancet. 2001;357:2075–2079.
39. Hviid MM, Macklon N. *Immune modulation treatments – where is the evidence?* Fertil Steril. 2017;107:1284–1293.
40. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. *The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline*. Fertil Steril. 2018;110:387–400.

6. POSTĘPOWANIE OPERACYJNE W LECZENIU NIEPŁODNOŚCI

W przypadku podejrzenia zmian patologicznych w jamie macicy (polipy, mięśniaki podśluzówkowe, zrosty i przegródka w jamie macicy), zmian w jajowodach oraz endometriozy należy zaproponować postępowanie operacyjne ze standardową profilaktyką przeciwzrostową.

6.1. Czynniki jajowodowe

Chirurgiczną korektę zmian chorobowych jajowodów można rozważyć w populacji kobiet z dobrym rokowaniem, tj. w grupie kobiet młodych, z krótkim okresem leczenia niepłodności, ze zmianami w odcinku dystalnym jajowodu, które obejmują błoniaste zrosty i (lub) nieznaczne zmiany w strzępkach, z niewielkim poszerzeniem jajowodów, przy cienkich i elastycznych ścianach, z zachowaną drożnością światła jajowodu (zawsze po wykluczeniu czynnika męskiego i innych przyczyn niepłodności) [1]. Liczba doświadczonych ośrodków i chirurgów biegłych w technikach mikrochirurgicznych i laparoskopowych spadła znacząco w ostatnim okresie. Tym samym obserwujemy trend zniżkowy w operacjach mikrochirurgicznych z równoległą rosnącą tendencją leczenia czynnika jajowodowego metodami zapłodnienia pozaustrojowego.

Nie dysponujemy dobrymi badaniami porównującymi skuteczność leczenia operacyjnego jajowodów z zapłodnieniem pozaustrojowym, jednakże IVF charakteryzuje się znacząco wyższym odsetkiem ciąż klinicznych na cykl [1,2]. Pacjentka powinna zostać poinformowana, że po operacjach korekcyjnych jajowodów występuje zwiększone ryzyko ciąż pozamacicznych. U niepłodnych kobiet z gorszym rokowaniem, tj. po 35. roku życia, z patologią odcinka proksymalnego lub średnio ciężkimi zmianami w odcinku dystalnym oraz po uprzedniej operacji korekcyjnej jajowodu i braku ciąży w ciągu 6 miesięcy, zaleca się wykonanie zapłodnienia pozaustrojowego [1].

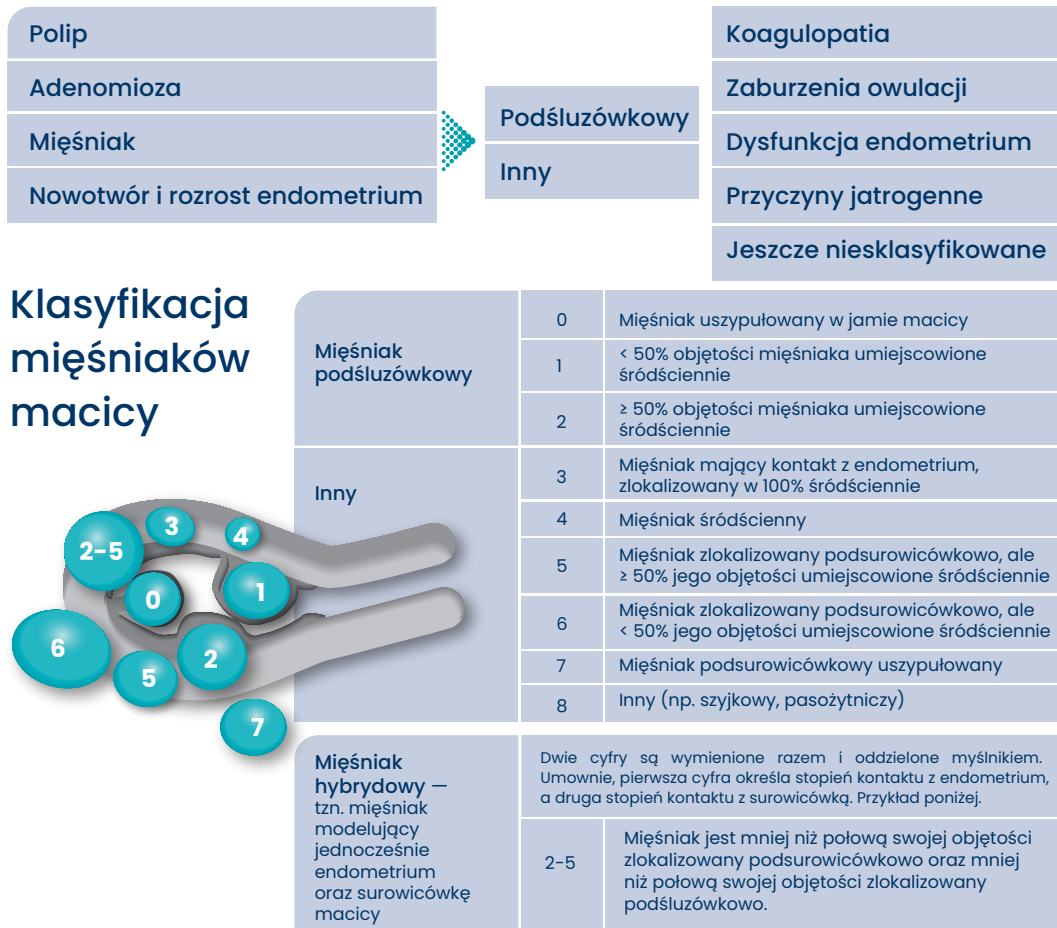
Obecność wodniaka/wodniaków jajowodu może pogarszać skuteczność procedury zapłodnienia pozaustrojowego nawet o około 50%. Przed leczeniem w programie można zalecić usunięcie wodniaka jajowodu, odcięcie wodniaka lub zamknięcie jego ujścia macicznego, gdyż udowodniono, że podnosi to efektywność terapii do poziomu obserwowanego w grupie kobiet bez zmian w jajowodach [2–4]. Udrożnienie zmienionych wodniakowato jajowodów, polegające jedynie na ich nacinaniu, nie jest optymalnym postępowaniem i nie powinno być zalecane [1].

Podczas przedstawiania pacjentce dostępnych metod leczenia czynnika jajowodowego, z dokładnym omówieniem ich skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów, należy uwzględnić preferencje leczonych par, które mogą wynikać m.in. z uwarunkowań ekonomicznych, światopoglądowych oraz etycznych.

6.2. Mięśniaki macicy

Mięśniaki macicy występują u 25% kobiet leczących się z powodu niepłodności, jednak tylko u części z nich są przyczyną zaburzeń rozrodu. Możliwy wpływ mięśniaków na ograniczenie płodności polega na mechanicznym zniekształceniu jamy macicy, zaburzeniach ukrwienia i kurczliwości endometrium i miometrium oraz produkcji czynników para- i endokrynych prowadzących do występowania procesu zapalnego i upośledzonej receptywności endometrium [5].

Obecnie przyjmuje się, że występowanie mięśniaków podsurowicówkowych nie oddziałuje istotnie na płodność (klasy 5, 6, 7 wg klasyfikacji FIGO; patrz schemat 2) [6]. Mięśniaki podśluzówkowe (klasy 0, 1, 2 wg klasyfikacji FIGO) mają jednoznacznie negatywny wpływ na zajście oraz przebieg ciąży i ich usunięcie jest korzystne dla płodności pacjentki. W przypadku mięśniaków podśluzówkowych, które zniekształcają jamę macicy i wpuklają się do jej wnętrza w objętości mięśniaka przekraczającej 50% (klasy 0 i 1 wg klasyfikacji FIGO), rekomenduje się usunięcie zmian za pomocą histeroskopii [7]. W przypadku mięśniaków klasy 2 wg FIGO (wpuklanie do jamy macicy w objętości mniejszej niż 50%) oraz dużych mięśniaków podśluzówkowych można rozważyć przedoperacyjne przygotowanie analogiem/antagonistą GnRH z następową resekcją histeroskopową [5]. Po jedno- lub kilkietapowym usunięciu mięśniaka i okresie rekonwalescencji można rozważyć wykonanie histeroskopii diagnostycznej.



Schemat 2. Schemat lokalizacji mięśniaków wg FIGO.

Kontrowersyjnym tematem pozostaje wpływ mięśniaków śródściennych na płodność. Najnowsze metaanalizy dowodzą niekorzystnego wpływu mięśniaków śródściennych klasy 3 wg FIGO (w kontakcie z endometrium, ale bez modulacji jamy) o średnicy powyżej 2–3 cm oraz mięśniaków hybrydowych (klasa 2–5 z modulacją endometrium) na odsetek implantacji, ciąż klinicznych oraz żywych urodzeń w programach IVF [8,9]. Niektórzy eksperci rekomendują usunięcie ww. typu mięśniaków przed rozpoczęciem procedury IVF [10].

Brakuje jednakże jednoznacznych dowodów naukowych na to, iż usunięcie mięśniaków śródściennych (w tym klasa 4 wg FIGO, bez modulacji jamy macicy i bez kontaktu z endometrium) poprawia szansę na zajście w ciążę oraz jej przebieg [9,11]. Leczenie operacyjne można natomiast rozważyć w przypadku mięśniaków zmieniających warunki anatomiczne w miednicy mniejszej.

Optymalną techniką przy usuwaniu śródściennych mięśniaków dających objawy kliniczne u kobiet pragnących zajść w ciążę wydaje się być laparoscopia, jednak obecne zalecenia nie wykluczają operacji na drodze laparotomii. Przy dużej liczbie mięśniaków lub ich znacznej średnicy, gdy operator uzna, że czas operacji może znacząco się przedłużyć i może wystąpić duża utrata krwi, mięśniaki należy usunąć na drodze laparotomii [11].

Laparoskopia jest korzystniejsza z uwagi na czas trwania hospitalizacji, niższe ryzyko powstawania ewentualnych zrostów oraz mniejsze natężenie bólu pooperacyjnego [12]. Nie udowodniono jednak, aby miomektomia laparoskopowa wiązała się z polepszeniem płodności u kobiet w porównaniu z laparotomią [13].

W celu minimalizacji ryzyka pęknięcia macicy podczas następczej ciąży zaleca się ograniczenie śródoperacyjnej koagulacji na rzecz zakładania wielowarstwowych szwów hemostatycznych. Planując ciążę, po upływie 3 miesięcy po operacji, rekomenduje się wykonanie kontrolnego badania ultrasonograficznego macicy celem oceny gojenia się blizny po miomektomii [14].

Okres do uzyskania pełnego zagojenia rany macicy wynosi prawdopodobnie około 6 miesięcy, a ryzyko pęknięcia macicy po zabiegu jest niskie (0,79%) i porównywalne z operacją na drodze laparotomii i laparoskopii [15]. Ryzyko stwierdzenia zmiany złośliwej w mięśniaku zostało oszacowane na poziomie 1 na 700–2000 (0,05–0,14%) i jest pozytywnie skorelowane z wiekiem pacjentki, przy czym występowanie zmian złośliwych w zmianach mięśniakowatych u kobiet poniżej 40. roku życia jest bardzo rzadkie [16]. Obecnie nie dysponujemy dobrymi testami diagnostycznymi (obrazowymi i biochemicznymi), które pozwalałyby różnicować mięśniaki od mięsaków. Powikłania morcelacji są rzadkie, jednakże laparoskopowa ekstrakcja mięśniaka przeprowadzona w torebce (in-bag) może zapobiegać rozsiewowi i zagubieniu fragmentów usuwanego mięśniaka [16,17]. Obecnie nie rekomenduje się embolizacji, stosowania modulatorów receptora progesteronowego i zogniskowanej wiązki ultradźwięków jako alternatywy leczenia operacyjnego pacjentki z niepłodnością.

6.3. Przegroda w jamie macicy

Przegroda macicy występuje u około 3% kobiet niepłodnych i u około 15–25% kobiet z poronieniami nawracającymi, stanowiąc najczęstszą wadę macicy w obu populacjach [18]. Wykazano, że przegroda macicy ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia poronienia i porodu przedwczesnego oraz że może nieznacznie obniżyć szansę zajścia w ciążę [19]. Metaanalizy badań prospektywnych i retrospektywnych jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ histeroskopowego przecięcia przegrody na prawdopodobieństwo zajścia w ciążę i urodzenie żywego dziecka w populacji kobiet z nawracającymi poronieniami [20].

W najnowszym wieloośrodkowym badaniu kohortowym oraz małym badaniu randomizowanym nie wykazano korzystnego wpływu resekcji przegrody macicy na uzyskanie ciąży w porównaniu z postępowaniem wyczekującym [21,22]. Badania te spotkały się jednak z krytyką wielu ekspertów ze względu na długość trwania (10–20 lat), heterogenność populacji, licznych operatorów oraz metodykę rozpoznawania przegrody prowadzącą do nadrozpoznowalności wady macicy [23].

W świetle powyższych danych resekcja przegrody u kobiet z jednym poronieniem lub udokumentowaną niepłodnością jest postępowaniem wymagającym refleksji klinicznej. Przed planowaną operacją należy szczegółowo przedyskutować z pacjentką potencjalne korzyści i niebezpieczeństwa wynikające z resekcji przegrody [24]. U kobiet bez udokumentowanych starań o ciążę nie zaleca się rutynowego przecinania przegrody macicy.

Nie dysponujemy badaniami porównującymi techniki resekcji przegrody (nożyczki, elektrody mono- i bipolarne, laser), jednak wydaje się, że procedurę należy przeprowadzać w sposób możliwie najmniej traumatyczny, minimalizując użycie elektrokoagulacji. Brak jest jednoznacznych danych, że długość i szerokość przegrody macicy mają wpływ na powikłania położnicze. Okres gojenia się macicy po resekcji przegrody wynosi około 2 miesięcy, ale należy pamiętać, że operacja dużej przegrody może prowadzić do podobnego ryzyka pęknięcia macicy w ciąży jak po miomektomii [24].

6.4. Zrosty wewnątrzmaciczne

Zrosty wewnątrzmaciczne powstają najczęściej (90%) po łyżeczkowaniu ścian jamy macicy po poronieniach i w porożu. Mogą powstać również po urazie endometrium macicy nieciążarnej, najczęściej po histeroskopowej miomektomii kilku mięśniaków. Ryzyko powstania zrostów wewnątrzmacicznych może rosnąć, jeśli urazowi towarzyszy zakażenie [25].

W badaniach obserwacyjnych wykazano, że histeroskopowa resekcja zrostów prowadzi do uzyskania ciąży u 30–60% pacjentek [26], w zależności od stopnia zarośnięcia jamy macicy i rodzaju zrostów. Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest zależne również od obecności prawidłowego endometrium na przynajmniej 50% powierzchni jamy macicy. Najpoważniejszym problemem są rozległe lite zrosty wypełniające prawie całą jamę macicy, które prowadzą do zamknięcia obu ujść macicznych i braku miesiączki (zespół Ashermana) [27]. W takich przypadkach histeroskopowa resekcja zrostów powinna być prowadzona pod kontrolą USG i (lub) laparoskopii, przy minimalnym zastosowaniu energii elektrycznej. Ryzyko wystąpienia wtórnych zrostów po resekcji wynosi 20% i 70%, odpowied-

nio dla zrostów błoniastych oraz masywnych litych [25]. Obecnie nie ma danych, że jakiegokolwiek postępowanie przeciwrostowe skutkuje wyższym odsetkiem ciąż klinicznych lub żywych urodzeń. Udokumentowano natomiast rzadsze występowanie mniej nasilonych zrostów po zastosowaniu preparatów przeciwrostowych [28]. Do innych pooperacyjnych metod zapobiegających powstawaniu zrostów (o słabiej udokumentowanej skuteczności) zaliczamy: wczesne wykonanie second-look histeroskopii (7–14 dni po operacji; nawet do 3–4 operacji), estrogenoterapię oraz środki mechaniczne (ang. *intrauterine device* – IUD; cewnik, balon) [28,29]. U pacjentek z nawracającymi zespołami Ashermana i brakiem prawidłowego endometrium szansę na odtworzenie błony śluzowej macicy stwarza zastosowanie komórek macierzystych ze szpiku kostnego w celu odtworzenia błony śluzowej macicy – obecnie tylko w ramach prowadzonych badań klinicznych [30].

6.5. Polip endometrialny

Polipy endometrialne stanowią najczęstszą nieprawidłowość w obrębie jamy macicy, stwierdzaną u około 5–15% niepłodnych kobiet. Polipy endometrialne mogą upośledzać płodność w mechanizmie zarówno anatomicznym, jak i humoralnym [31]. Są one często bezobjawowe i ich występowanie wzrasta wraz z wiekiem kobiety. Małe polipy (< 1 cm; polipy czynnościowe) mogą ulegać regresji, dlatego konieczna jest weryfikacja ultrasonograficzna obecności polipa w kolejnych cyklach miesięczkowych przed podjęciem decyzji o operacji [32]. Wiadomo, że histeroskopowa polipektomia dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo zajścia w ciążę zarówno w cyklu samoistnym, jak i podczas inseminacji domacicznej [33]. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących efektywności polipektomii przed leczeniem w programie IVF, jednak wydaje się, że polip powinien zostać usunięty przed rozpoczęciem cyklu stymulowanego [32]. Wielkość usuniętego polipa nie ma wpływu na poprawę płodności. Istotną natomiast może być lokalizacja polipa – najbardziej niekorzystny wpływ na płodność mają prawdopodobnie zmiany zlokalizowane w okolicy rogów macicy [33,34].

Podejrzenie polipa endometrialnego w obrazie USG powinno zostać potwierdzone badaniem ultrasonograficznym wykonanym w kolejnym cyklu miesięczkowym, najlepiej we wczesnej fazie folikularnej. Jeśli rozpoznanie zostanie potwierdzone, zaleca się usunięcie zmiany. Jeżeli pacjentka nie zdecyduje się na leczenie operacyjne, należy ponownie zaproponować takie postępowanie w przypadku nawracających niepowodzeń leczenia.

6.6. Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Chirurgiczne leczenie zespołu policystycznych jajników z zastosowaniem laparoskopii (elektrokauteryzacja, laserowy drilling lub częściowa klinowa resekcja jajników) może być rozważane wyłącznie u pacjentek, które nie odpowiadają na farmakologiczną stymulację jajczkowania oraz preferują leczenie operacyjne. W tej subpopulacji chorych z zespołem PCOS postępowanie takie jest bezpieczne i efektywne kosztowo [35]. Przed zabiegiem pacjentka powinna zostać poinformowana o możliwych powikłaniach pooperacyjnych, w tym o ewentualnym obniżeniu płodności.

6.7. Defekt w bliźnie po cięciu cesarskim

W dobie wzrostu liczby cięć cesarskich w Polsce (ponad 50%) defekt blizny („niche” – nisza, *isthmocele*) staje się coraz częstsza i gwałtownie rosnącą nieprawidłowością. Nisza to część niezrośniętej blizny po cięciu cesarskim tworząca przeważnie trójkątną przestrzeń wypełnioną zhemolizowaną krwią, śluzem i fragmentami endometrium. Nagromadzony śluz i krew wywołują przewlekły proces zapalny, zaburzają lokalną immunobiologię i indukują kurczliwość macicy. Nagromadzenie cytotoksycznego żelaza w niszy wpływa niekorzystnie na środowisko mikrobioty, upośledza penetrację plemników oraz zaburza receptywność endometrium, utrudniając zagnieżdżenie zarodka [36]. Nisza może stanowić również mechaniczną przeszkodę dla wykonania prawidłowego transferu zarodka. Objawy kliniczne defektu blizny to plamienia okołomiesięczkowe i dolegliwości bólowe w podbrzuszu, a także niebezpieczeństwo nieprawidłowej placentacji i lokalizacji ciąży w niszy [37]. Najnowsze badania dowodzą, że nisza obniża zarówno naturalną płodność, jak również odsetek ciąż w procedurach transferów mrożonych zarodków [36,37].

W przypadku dużych defektów blizny należy rozważyć leczenie operacyjne uzależnione od grubości zrośniętej części blizny po cięciu cesarskim (ang. *residual myometrial thickness* – RMT). Techniki operacyjne dzielimy na ablastyczne (jak histeroskopia) i rekonstrukcyjne (jak laparoscopia, laparotomia lub przezpochwowa korekta). W przypadku RMT > 3 mm można rozważyć minimalnie inwazyjną histeroskopową resekcję brzegów niszy z koagulacją

naczyń i usunięciem elementów włóknika. Jeśli zrośnięta część blizny jest cieńsza (RMT < 3 mm) i ryzyko perforacji macicy wysokie, przeprowadza się laparoskopową lub otwartą korektę defektu [38]. Badania przeglądowe potwierdzają porównywalną skuteczność w usuwaniu objawów klinicznych obu technik operacyjnych. Pojedyncze badania wskazują na korzystny efekt leczenia operacyjnego niszy na płodność, lecz najnowszy przegląd systematyczny, z następczą metaanalizą, dokumentuje brak jednoznacznych dowodów naukowych na rutynowe korygowanie defektów po cięciu cesarskim w celu poprawy płodności [38,39]. Wskazano na potrzebę przeprowadzenia większych badań prospektywnych oceniających wpływ rekonstrukcji blizny na długoterminowe wyniki leczenia niepłodności oraz pozwalających na scharakteryzowanie subpopulacji, która może odnieść największe korzyści z leczenia operacyjnego.

6.8. Przeszczep macicy

Bezwzględny czynnik maciczny (ang. *absolute uterine factor infertility* – AUI: wrodzony brak macicy – agenezja przewodów Müllera lub stan po operacji usunięcia macicy w młodym wieku z powodów onkologicznych lub innych) uniemożliwia kobiecie zajście w ciążę, skazując ją na surogację lub adopcję. Przeszczep macicy daje tej grupie pacjentek nadzieję na urodzenie dziecka. Do chwili obecnej zarejestrowano na świecie niewiele ponad 100 transplantacji macicy i ponad 50 żywych urodzeń [40]. Operacja przeszczepu jest niezwykle skomplikowana, długa, wymaga współpracy interdyscyplinarnego zespołu i jest bardzo kosztowna, również w okresie po operacji. Macica może zostać pozyskana od żywych lub zmarłych dawczyń z porównywalnymi odsetkami powodzeń i powikłań. Zwraca uwagę wysoki odsetek poważnych powikłań pooperacyjnych (20%) po przeszczepie macicy. Nadal trwają prace badawcze nad poprawą techniki operacyjnej, skróceniem czasu operacji i obniżeniem kosztów [40].

6.9. Świadoma zgoda pacjentki na operację

W świetle polskiego prawa każdy zabieg operacyjny wymaga odebrania świadomej zgody od pacjenta. Zgoda na operację powinna być odebrana w formie pisemnej i zawierać wszystkie niezbędne informacje. Należy pamiętać, że zgoda pisemna jedynie potwierdza omówienie z pacjentką określonych zagadnień, a nie zastępuje rozmowy. Z tego powodu przed kwalifikacją pacjentki do zabiegu i podpisaniem przez nią dokumentu świadomej zgody rekomendujemy szczegółowe omówienie wskazań do konkretnej operacji, korzyści medycznych, które może ona przynieść, oraz ryzyka powikłań z nią związanego. Wyrażając zgodę na operację, pacjentka musi być także świadoma, że wykonanie zabiegu operacyjnego nie gwarantuje jej uzyskania i donoszenia ciąży [41].

Piśmiennictwo

1. *Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion.* Fertil Steril. 2021;115(5):1143–50.
2. Chua SJ, Akande VA, Mol BW. *Surgery for tubal infertility.* Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):Cd006415.
3. Melo P, Georgiou EX, Johnson N, van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, et al. *Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation.* Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):Cd002125.
4. Urman B, Ata B, Gomel V. *Reproductive surgery remains an essential element of reproductive medicine.* Facts Views Vis Obgyn. 2024;16(2):145–62.
5. Donnez J, Taylor HS, Marcellin L, Dolmans MM. *Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management.* Fertil Steril. 2024;122(1):31–9.
6. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. *The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years.* Fertil Steril. 2011;95(7):2204–8, 8.e1-3.
7. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence.* Fertil Steril. 2009;91(4):1215–23.
8. Erden M, Uyanik E, Polat M, Ozbek IY, Yarali H, Mumusoglu S. *The effect of ≤6 cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril. 2023;119(6):996–1007.
9. Pritts TL, Ogden M, Parker W, Ratcliffe J, Pritts EA. *Intramural Leiomyomas and Fertility: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Obstet Gynecol. 2024;144(2):171–9.
10. Dolmans M-M, Isaacson K, Zhang W, Gordts S, Munro MG, Stewart EA, et al. *Intramural myomas more than 3-4 centimeters should be surgically removed before in vitro fertilization.* Fertility and Sterility. 2021;116(4):945–58.
11. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. *Surgical treatment of fibroids for subfertility.* Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):Cd003857.
12. Giannini A, Cuccu I, D'Auge TG, De Angelis E, Laganà AS, Chiantera V, et al. *The great debate: Surgical outcomes of laparoscopic versus laparotomic myomectomy. A meta-analysis to critically evaluate current evidence and look over the horizon.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024;297:50–8.

13. Palomba S, Fornaciari E, Falbo A, La Sala GB. *Safety and efficacy of the minilaparotomy for myomectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials*. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(5):462–81.
14. Tinelli A, Hurst BS, Mettler L, Tsin DA, Pellegrino M, Nicolardi G, et al. *Ultrasound evaluation of uterine healing after laparoscopic intracapsular myomectomy: an observational study*. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2664–70.
15. Bean EM, Cutner A, Holland T, Vashisht A, Jurkovic D, Saridogan E. *Laparoscopic Myomectomy: A Single-center Retrospective Review of 514 Patients*. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(3):485–93.
16. Zullo F, Venturella R, Raffone A, Saccone G. *In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):Cd013352.
17. ACOG Committee Opinion No. 770: *Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas*. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e238–e48.
18. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. *Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(4):371–82.
19. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. *The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review*. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761–71.
20. Carrera M, Pérez Millan F, Alcázar JL, Alonso L, Caballero M, Carugno J, et al. *Effect of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes in Women with Septate Uterus: Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(4):465–75.
21. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker WKH, et al. *Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study*. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1578–88.
22. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. *Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial*. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1260–7.
23. Alonso Pacheco L, Ata B, Bettocchi S, Campo R, Carugno J, Checa MA, et al. *Septate uterus and reproductive outcomes: let's get serious about this*. *Hum Reprod*. 2020;35(11):2627–9.
24. *Evidence-based diagnosis and treatment for uterine septum: a guideline*. *Fertil Steril*. 2024;122(2):251–65.
25. *AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae*. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1–7.
26. Deans R, Vancaille T, Ledger W, Liu J, Abbott JA. *Live birth rate and obstetric complications following the hysteroscopic management of intrauterine adhesions including Asherman syndrome*. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1847–53.
27. Khan Z. *Etiology, Risk Factors, and Management of Asherman Syndrome*. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):543–54.
28. Di Guardo F, Della Corte L, Vilos GA, Carugno J, Török P, Giampaolino P, et al. *Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy*. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(1):55–61.
29. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M, O'Donovan P, Campo R, De Wilde RL. *Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:182–92.
30. Rodríguez-Eguren A, Bueno-Fernandez C, Gómez-Álvarez M, Francés-Herrero E, Pellicer A, Bellver J, et al. *Evolution of biotechnological advances and regenerative therapies for endometrial disorders: a systematic review*. *Hum Reprod Update*. 2024;30(5):584–613.
31. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. *Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization*. *Hum Reprod*. 2010;25(8):1959–65.
32. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. *Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70–7.
33. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. *Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study*. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1632–5.
34. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. *Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients*. *Fertil Steril*. 2008;90(1):180–2.
35. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. *Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):Cd001122.
36. Vissers J, Sluckin TC, van Driel-Delprat CCR, Schats R, Groot CJM, Lambalk CB, et al. *Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study*. *Hum Reprod*. 2020;35(3):595–604.
37. van den Tweel MM, van der Struijs S, Le Cessie S, Boers KE. *The impact of caesarean scar niche on fertility – a systematic review*. *J Obstet Gynaecol*. 2024;44(1):2349714.
38. Donnez O. *Cesarean scar disorder: Management and repair*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;90:102398.
39. Morlando M, Buca D, Timor-Tritsch I, Cali G, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, et al. *Reproductive outcome after cesarean scar pregnancy: A systematic review and meta-analysis*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(10):1278–89.
40. Brännström M, Racowsky C, Carbonnel M, Wu J, Gargiulo A, Adashi EY, et al. *Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future*. *Hum Reprod Update*. 2023;29(5):521–44.
41. Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U. z 2024 r. poz. 581 ze zm.).

7. NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA

7.1. Ocena płodności męskiej

Diagnostyka przyczyn niepłodności powinna być przeprowadzana równolegle u obojga partnerów. U około połowy par za ograniczenie płodności odpowiada czynnik męski i zważywszy na postępujące pogorszenie jakości nasienia na przestrzeni ostatnich lat, jego znaczenie będzie coraz większe [1]. Podstawowym minimum diagnostycznym u pacjenta jest badanie nasienia oraz zebranie wywiadu medycznego ukierunkowanego na zaburzenia rozrodu. W sytuacji nieosiągnięcia wartości referencyjnych nasienia lub stwierdzenia nieprawidłowości w wywiadzie lekarskim niezbędne jest przeprowadzenie dokładniejszej analizy, w tym wykonanie badania klinicznego, badań uzupełniających i co najmniej jednego dodatkowego badania seminologicznego.

W wywiadzie medycznym należy zwrócić uwagę na charakter niepłodności (pierwotny bądź wtórny), częstotliwość współżycia, problemy z ejakulacją, przebyte choroby mogące mieć wpływ na płodność, zażywane leki, w tym steroidy androgenno-metaboliczne, stosowanie używek i występowanie narażenia na czynniki środowiskowe. Powinno się ocenić wiek mężczyzny i poinformować pacjenta o niekorzystnym wpływie zaawansowanego wieku na zdolności rozrodcze, o zwiększeniu ryzyka poronień u partnerki oraz o ryzyku wystąpienia chorób o podłożu genetycznym u potomstwa [2]. Przed wykonaniem badania nasienia warto zweryfikować, czy u pacjenta w okresie trzech miesięcy poprzedzających badanie wystąpiła wysoka gorączka, która mogła mieć wpływ na przejściowe pogorszenie cech nasienia [3].

7.1.1. Badania kliniczne

W badaniu klinicznym szczególnie należy ocenić BMI, zbadać zewnętrzne narządy płciowe, w tym wielkość i położenie jąder, oraz dokonać badania ultrasonograficznego moszny, ponieważ u pacjentów diagnozowanych z powodu niepłodności zdecydowanie częściej wykrywa się nieprawidłowości anatomiczne, w tym nowotwory jąder [4]. Guzy złośliwe jąder na wczesnym etapie nie dają objawów, a ich występowanie wzrasta wraz z pogorszeniem jakości nasienia [5]. Stwierdzenie w wywiadzie jednostronnego niezstąpienia jądra nie powinno wpłynąć na wyraźne pogorszenie jakości nasienia, ale zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów. Występowanie obustronnego nieprawidłowego położenia jąder, poza wspomnianym ryzykiem onkologicznym, obniża szansę na posiadanie potomstwa o ponad 50% oraz zwiększa ryzyko hipogonadyzmu. U tych pacjentów powinno się przeprowadzić ocenę hormonalną w celu wykluczenia hipogonadyzmu i zapobieżenia ewentualnym jego następstwom: zespołowi metabolicznemu, osteoporozie, chorobom sercowo-naczyniowym [6,7]. Pacjenci z istniejącym jedno- lub obustronnym wnetrostwem powinni być skierowani na konsultację urologiczną.

7.1.2. Badania seminologiczne

Najważniejszym badaniem diagnostycznym jest badanie nasienia. Wykonywane jest ono po 2–7-dniowym okresie abstynencji seksualnej [8]. Najlepiej jest przeprowadzić oddanie nasienia w pomieszczeniu sąsiadującym z laboratorium, lecz jeśli jest to niemożliwe, dopuszczalne jest oddanie nasienia w domu, przy czym transport próbki powinien odbywać się w temperaturze zbliżonej do temperatury ciała i nie przekraczać 60 minut [9]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2021 roku wydała zalecenia określające standardy prawidłowego badania nasienia. Rekomenduje się przeprowadzenie oceny metodą manualną według standardów WHO lub komputerową (ang.

computer assisted sperm analysis – CASA) przez diagnostów z odpowiednim przygotowaniem do wykonywania tego rodzaju badań [8,10].

U mężczyzn z nieprawidłowymi parametrami nasienia badanie należy powtórzyć po okresie minimum miesiąca, a po potwierdzeniu nieprawidłowości w powtórnym badaniu seminologicznym powinno się przeprowadzić dokładniejszą diagnostykę męczyzny [11]. Pacjent z wynikami seminogramu poniżej wartości referencyjnych powinien zostać poinformowany, że obniżenie parametrów nie oznacza niepłodności, ale istotnie statystycznie zmniejsza szansę na poczęcie potomstwa. Ponadto należy pamiętać, że jednoczesna analiza kilku parametrów nasienia zwiększa predykcję wystąpienia ciąży u partnerki [12–14]. Czas oczekiwania na ciążę jest dodatkowym istotnym parametrem brany pod uwagę w ocenie wpływu czynnika męskiego na ograniczenie płodności [12,14].

Według WHO wartości poszczególnych parametrów nasienia, które u mężczyzn z analogicznymi wynikami znacznie częściej skutkowały zapłodnieniem partnerki w okresie do 12 miesięcy, wynoszą:

- koncentracja plemników: ≥ 16 mln/ml lub ≥ 39 mln/ejakulat;
- ruchliwość plemników: $\geq 30\%$ plemników o ruchu postępowym;
- morfologia plemników: $\geq 4\%$ plemników o prawidłowej budowie;
- przeżywalność plemników: $\geq 54\%$ żywych plemników;
- pH: $\geq 7,2$;
- objętość ejakulatu: $\geq 1,4$ ml [8].

7.1.3. Diagnostyka uzupełniająca

Wywiad, badanie przedmiotowe, badanie nasienia i dodatkowa diagnostyka powinny mieć na celu rozpoznanie przyczyny niepłodności i wdrożenie leczenia przyczynowego. Wśród znanych czynników w diagnostyce różnicowej należy rozważyć przyczyny przedjądrowe (zaburzenia wydzielania lub działania gonadotropin przysadkowych, hormonów steroidowych, tarczycowych, jak również czynniki środowiskowe i nieodpowiedni tryb życia), jądrowe (wrodzone lub nabyte zaburzenia budowy i funkcji jąder, wnetrostwo, nowotwory, zapalenie jąder, uraz mechaniczny jąder, skręt powrózka nasiennego i długotrwałe niedokrwienie gonad), pozajądrowe (niedrożność dróg wyprowadzających nasienie, niedorozwój najądrzy, nasieniowodów, zapalenie najądrzy, gruczołów dodatkowych, tj. stercza, pęcherzyków nasiennych, urazy mechaniczne najądrzy, nasieniowodów, cewki moczowej, podwiązanie nasieniowodów) oraz zaburzenia seksualne (brak wzwodu, brak wytrysku, np. wytrysk wsteczny, i zaburzenia budowy prącia uniemożliwiające współżycie płciowe) [8].

Obecność żyłaków powrózka nasiennego może skutkować pogorszeniem potencjału zapładniającego mężczyzny. Żyłaki powrózka nasiennego ocenia się podczas badania klinicznego, lecz badanie dopplerowskie jest pomocne w ocenie rozległości tego procesu chorobowego [15].

Przeprowadzenie oceny endokrynologicznej pacjenta rekomendowane jest po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i (lub) badaniu nasienia. W takiej sytuacji – szczególnie u pacjentów, u których w badaniu stwierdza się brak plemników lub bardzo znacznie obniżone parametry nasienia (< 5 mln/ml), atrofię gonad, a także u których występują zaburzenia seksualne, stwierdza się obniżenie libido lub jest podejrzenie wystąpienia chorób endokrynologicznych – standardowym postępowaniem diagnostycznym powinien być pomiar stężenia gonadotropin (FSH i LH), TSH, estradiolu, prolaktyny i testosteronu [11].

U pacjentów, u których stwierdzono objętość ejakulatu poniżej 1 ml, należy wykluczyć hipogonadyzm, stres towarzyszący badaniu, niedrożność dróg wyprowadzających nasienie, obustronny brak nasieniowodów czy ejakulację wsteczną. W celu wykluczenia ejakulacji wstecznej należy po masturbacji zbadać mocz na obecność plemników [16].

W przypadku podejrzenia azoospermii obturacyjnej (brak plemników, objętość ejakulatu poniżej 1 ml, niskie pH ejakulatu, prawidłowa wielkość jąder, poszerzone najądrza, niewyczuwalne nasieniowody) należy pogłębić diagnostykę urologiczną, w tym o ultrasonografię transrektalną (TRUS) [17].

Pacjentom z azoospermia obstrukcyjną (obturacyjną), w tym z obustronnym lub jednostronnym brakiem nasieniowodów, należy także zlecić badania w kierunku obecności mutacji genu *CFTR*. Przy obecności tej mutacji u mężczyzny analogicznej diagnostyce genetycznej powinna zostać poddana jego partnerka. Decyzja o ewentualnym przystąpieniu do terapii niepłodności za pomocą metod wspomaganego rozrodu ART powinna być poprzedzona konsultacją z genetykiem klinicznym. Pacjenci powinni otrzymać informację o potencjalnym ryzyku dla potomstwa oraz możliwości ograniczenia tego ryzyka poprzez zastosowanie diagnostyki preimplantacyjnej [24,25].

Badanie kariotypu oraz testy w kierunku mikrodelecji w regionie AZF (ang. *azoospermia factor*) są zalecane u pacjentów z azoospermia lub u których koncentracja plemników w nasieniu nie przekracza 5 mln/ml, szczególnie jeżeli towarzyszy temu zmniejszenie wielkości jąder i podwyższone stężenie FSH w surowicy krwi [24,26,27]. Najczęściej stwierdzanym zaburzeniem genetycznym jest zespół Klinefeltera (obecność dodatkowego chromosomu X). Wykrycie takiego zespołu jest niezwykle istotne, gdyż wdrożenie odpowiedniego leczenia substytucyjnego może zapobiec

wystąpieniu wielu zaburzeń chorobowych w wieku późniejszym (hipogonadyzm, zespół metaboliczny, trombofilia czy niektóre typy nowotworów) [28,29]. W sytuacji azoospermii i wykrycia mikrodelecji AZF jedynie wystąpienie delecji typu AZFc daje szansę na pozyskanie plemników podczas biopsji jądra. Należy poinformować parę, że w takich przypadkach w wyniku ciąży uzyskanej metodą IVF niepełność zostanie odziedziczona przez potomka płci męskiej oraz może wzrosnąć ryzyko wystąpienia aneuploidii chromosomów płciowych [18,30].

Badania kariotypu powinno się zaproponować także wszystkim pacjentom (niezależnie od wyników badania nasienia), jeżeli w wywiadzie uzyskano informację o poronieniach nawracających lub jeżeli materiał genetyczny z poronienia wskazuje na możliwość nosicielstwa zmiany genetycznej u rodziców [24,26,31,32].

Biopsja jądra stanowi najbardziej dokładną metodę ustalenia przyczyny zaburzeń spermatogenezy oraz daje możliwości pozyskania gamet męskich. Powinna być wykonywana tylko wtedy, gdy możliwa jest jednoczesna kriokonserwacja pozyskanych gamet męskich [11,18]. Przed przystąpieniem do zamrożenia plemników niezbędne jest przeprowadzenie badań ustawowo wymaganych u pacjentów przed zabiegami wspomaganą prokreacją. W związku z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wczesnych postaci nowotworu jądra (ang. *testicular intraepithelial neoplasia*) u chorych z zaburzeniami spermatogenezy biopsji powinna zawsze towarzyszyć ocena histopatologiczna pobranego fragmentu tkanki [33].

Zaburzenia erekcji występują zdecydowanie częściej u mężczyzn diagnozowanych z powodu niepełności niż w populacji ogólnej [34]. Utrzymanie prawidłowej sztywności prącia jest niezbędne dla naturalnej koncepcji oraz często warunkuje możliwość przeprowadzenia zabiegów wspomaganą prokreacją. Impotencja na tle organicznym wiąże się ze zmniejszeniem dopływu krwi do prącia lub dysfunkcją jego unerwienia [35]. Zaburzenie erekcji może być objawem wielu chorób, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie, niewydolność serca czy hipogonadyzm lub depresja [36]. Z tego względu w ocenie pacjenta ważne jest oznaczenie ciśnienia tętniczego krwi, BMI, stężenia glukozy, analiza lipidogramu czy testosteronu. Trudności z zachowaniem potencji rosną wraz z wiekiem. O psychogennym tle zaburzeń wzrodu możemy mówić, gdy istnieje prawidłowe ukrwienie i unerwienie prącia, lecz erekcja nie występuje, szczególnie podczas współżycia ukierunkowanego na wystąpienie ciąży u partnerki [35].

7.1.4. Badania nierekomendowane w rutynowej diagnostyce

Posiew bakteriologiczny nasienia nie jest zalecanym rutynowym badaniem, a jest wskazany jedynie w sytuacji, gdy w badaniu nasienia są kliniczne wykładniki infekcji męskiego układu moczowo-płciowego lub koncentracja leukocytów w ejakulacie (mierzonej na przykład metodą peroksydazową) przekroczy 1 mln/ml [11,18].

Badanie autoprzeciwciał przeciwplemnikowych w surowicy krwi pacjentki nie jest zalecane. Badanie autoprzeciwciał w nasieniu, w którym stwierdza się aglutynację plemników, może być wykonywane, chociaż obecność przeciwciał jest wyjątkowo rzadką przyczyną niepełności i nie zmienia postępowania terapeutycznego [19,20].

Ocena fragmentacji DNA plemników nie jest rekomendowana w rutynowym, podstawowym postępowaniu diagnostycznym, szczególnie przy braku standaryzacji testu [8,11]. Pomiar fragmentacji DNA plemników może natomiast być zalecany w sytuacji planowanych zabiegów ART, w przypadkach nawracających poronień u partnerki lub w przypadku niepełności mimo spełnionych wartości referencyjnych w badaniu nasienia [21,22].

Stres oksydacyjny jest uważany za kluczowy czynnik w niepełności męskiej, wpływając na jakość nasienia, jego funkcję, a także integralność chromatyny plemników. Plemniki są podatne na stres oksydacyjny i mają ograniczoną zdolność do naprawy uszkodzonego DNA. Stres oksydacyjny jest generalnie związany z niewłaściwym stylem życia i narażeniem środowiskowym, a zatem schematy antyoksydacyjne i interwencje dotyczące stylu życia mogą zmniejszyć ryzyko fragmentacji DNA i poprawić jakość nasienia. Chociaż wolne rodniki tlenowe mogą być mierzone za pomocą różnych testów, nie są dostępne wystarczająco dobrze znormalizowane metody testowania i dlatego pomiary stresu oksydacyjnego nie powinny być wykonywane rutynowo [23].

Piśmiennictwo

1. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I et al. *Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis*. Hum Reprod Update. 2017 Nov 1;23(6):646–659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
2. Kaltsas A, Moustakli E, Zikopoulos A, Georgiou I, Dimitriadis F, Evangelos N et al. *Impact of Advanced Paternal Age on Fertility and Risks of Genetic Disorders in Offspring*; Genes (Basel). 2023 Feb 14;14(2):486. doi: 10.3390/genes14020486.
3. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE. *History of febrile illness and variation in semen quality*. Hum Reprod. 2003 Oct;18(10):2089–92. doi: 10.1093/humrep/deg412.
4. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. *Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples*. Fertil Steril. 2016;105: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.027, 322–8.e1.
5. Barbonetti A, Martorella A, Minaldi E, et al. *Testicular cancer in infertile men with and without testicular microlithiasis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies*. Front Endocrinol. 2019;10:164. http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00164.
6. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. *Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility*. Endocrine. 2017;55:914–24. http://dx.doi.org/10.1007/.

7. Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM, Li R. *Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: a systematic review*. J Pediatr Surg. 2020;55:1201-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019>.
8. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth edition, WHO 2021.
9. Anawalt B. *Approach to the male with infertility*. UpToDate. 2024. <https://www-1uptodate-1com-1oaxng-srh1f46.han.ump.edu.pl/contents/approach-to-the-male-with-infertility>.
10. Talarczyk-Desole J, Berger A, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Jedrzejczak P. *Manual vs. computer-assisted sperm analysis: can CASA replace manual assessment of human semen in clinical practice?* Ginekol Pol. 2017;88:56–60. doi:10.5603/GPa2017.0012.
11. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ et al. *Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I*. Fertil Steril. 2021; 115: 54–61.
12. Jedrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. *Prediction of spontaneous conception based on semen parameters*. Int J Androl. 2008;31:499–507. doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00799.x.
13. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P et al. *Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men*. N Engl J Med. 2001;345:1388.
14. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, Cazzaniga W, Candela L, Pozzi E et al. *Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting*. Andrologia. 2021 Fe- b;53(1):e13861. doi: 10.1111/and.13861. Epub 2020 Oct 30.
15. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J et al. *Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading*. Eur Radiol. 2020;30:11–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06280-y>.
16. Mehta A, Jarow JP, Maples P, Sigman M. *Defining the “normal” postejaculate urinalysis*. J Androl. 2012;33:917–20. doi:10.2164/jandrol.111.015974.
17. Sihag P, Tandon A, Pal A, Bhatt S, Sinha A, Sumbul M. *Sonography in male infertility: a useful yet underutilized diagnostic tool*. J Ultrasound. 2022 Sep;25(3):675–685. doi: 10.1007/s40477-021-00646-z. Epub 2022 Jan 17.
18. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC et al. *European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health. 2021 Update on Male Infertility*; European Urology. 2021;80, 603–620.
19. Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, Al-Hathal N, Kotb A. *Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 2011 Jun;26(6):1288–95. doi: 10.1093/humrep/der074.
20. Sanyal D, Arya D, Nishi K, Balasinor N, Singh D. *Clinical Utility of Sperm Function Tests in Predicting Male Fertility: A Systematic Review*. Reprod Sci. 2023 Nov 27. doi: 10.1007/s43032-023-01405-7.
21. Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Kumar M, Selvam P, Cho CL et al. *Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians World*. J Mens Health. 2020 Oct;38(4):412–471.
22. Yifu P, Lei Y, Shaoming L, Yujin G, Xingwang Z. *Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis*. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020; 26:101740.
23. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST et al. *Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility*. World J Mens Health. 2019 Sep;37(3):296–312. doi: 10.5534/wjmh.190055.
24. McLachlan RI, O'Bryan MK. *State of the Art for Genetic Testing of Infertile Men*. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1013–24. doi:10.1210/jc.2009-1925.46.
25. Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Giménez J, Segura A et al. *Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens*. Hum Reprod. 2000. doi:10875853.
26. Flannigan R, Schlegel PN. *Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;44:26–37. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2017.05.002
27. Dohle GR. *Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia*. Hum Reprod. 2002;17:13–6. doi:10.1093/humrep/17.1.13.
28. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. *Klinefelter syndrome – a clinical update*. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:20–30. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2382>.
29. Kanakis GA, Nieschlag E. *Klinefelter syndrome: more than hypogonadism*. Metabolism. 2018;86:135-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.017>.
30. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouché F, Krausz C, McElreavey K. *Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions*. Lancet. 2002 Oct 19;360(9341):1222–4. doi: 10.1016/s0140- 6736(02)11248-7.
31. Tempest HG, Martin RH. *Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men*. Curr Opin Obs Gynecol. 2009;21:223–7. doi:10.1097/GCO.0b013e32832947c2.
32. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. *Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:152–6. doi:10.1210/jc.2004-1469.
33. Eisenberg M, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. *Increased risk of cancer among azoospermic men*. Fertil Steril. 2013; 100: 681–685.
34. Shindel AW, Nelson CJ, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. *Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction*. J Urol. 2008;179:1056–9.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. *Diagnostic evaluation of sexual dysfunction in the male partner in the setting of infertility: a committee opinion*. Fertil Steril. 2023; 120, 967–971.
36. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. *A Prospective Study of Risk Factors for Erectile Dysfunction*. J Urol. 2006;176.

7.2. Leczenie męskiej niepłodności

Zmiana stylu życia poprzez propagowanie takich nawyków, jak stosowanie zdrowej diety, ruch czy zaprzestanie palenia, powinny być zawsze rekomendowane pacjentom diagnozowanym z powodu niezamierzonej bezdzietności [1,2].

7.2.1. Leczenie przyczynowe

Warunkiem indukcji spermatogenezy u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jest podanie gonadotropin. Zazwyczaj w początkowym etapie zalecane jest hCG, które po okresie 3–6 miesięcy może być uzupełnione o FSH. Leczenie charakteryzuje się dużą skutecznością, lecz może trwać do 18 miesięcy. Korzystniejsze jest rozpoczęcie takiego leczenia w młodszym wieku, po okresie pokwitania i ewentualne zamrożenie nasienia na przyszłość [3].

U pacjentów, u których wykryto wyraźnie podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy krwi, po wykluczeniu zażywania leków mających wpływ na jej wzrost oraz niedoczynności tarczycy, zaleca się przeprowadzenie dodatkowej diagnostyki obrazowej i podjęcie leczenia w zależności od istniejącej przyczyny [4–6].

U mężczyzn z zachowaną czynnością osi podwzgórze-przysadka-jądra, lecz obniżonymi stężeniami testosteronu w surowicy krwi pomocne w zakresie poprawy spermatogenezy może być zastosowanie antyestrogenów, hCG lub inhibitorów aromatazy [4].

U pacjentów z niewyjaśnioną niepłodnością nie powinno się stosować preparatów androgennych z uwagi na ich hamujący wpływ na podwzgórze i przysadkę [7]. Dotychczasowe dane dotyczące leczenia w tej grupie mężczyzn za pomocą FSH, antyestrogenów czy inhibitorów aromatazy nie są jednoznaczne i mogą opóźnić podjęcie terapii za pomocą bardziej efektywnych metod, jakimi są procedury wspomaganej prokreacji [4,8].

Brakuje jednoznacznych dowodów naukowych na poprawę płodności u mężczyzn z prawidłowymi wynikami spermogramu, u których wykonano zabiegi usunięcia żyłaków powrózka nasiennego. Doniesienia naukowe nie potwierdzają także, by usunięcie subklinicznych żyłaków powrózka nasiennego skutkowało poprawą płodności mężczyzn [9]. Wyjątek stanowi grupa pacjentów, u których wyczuwalne są zmiany podczas badania klinicznego i jednocześnie stwierdza się nieprawidłowe parametry nasienia. Leczenie operacyjne żyłaków powrózka nasiennego powinno być zarezerwowane jedynie do tych szczególnych przypadków [4,10]. Stosowanymi metodami terapeutycznymi są: korekta chirurgiczna, mikrochirurgiczna, laparoskopowa lub embolizacja przezskórna [11–13]. Wybór odpowiedniej metody zależy od preferencji pacjenta i doświadczenia ośrodka przeprowadzającego leczenie. Na efekt poprawy parametrów nasienia czeka się zazwyczaj kilka miesięcy, dlatego przed ostatecznym podjęciem decyzji o zabiegu ważna jest wnikliwa ocena płodności partnerki, w tym jej rezerwy jajnikowej. Brak w tej chwili jednoznacznych dowodów, aby w pełni rekomendować warikocelektomię przy występowaniu klinicznie stwierdzanych żyłaków powrózka nasiennego i nieobturacyjnej azoospermii (jakkolwiek istnieją doniesienia potwierdzające możliwość pojawienia się plemników w ejakulacie po takim postępowaniu) [14–16].

W sytuacji wystąpienia infekcji męskich narządów płciowych należy podjąć leczenie w zależności od przyczyny oraz przeprowadzić diagnostykę u partnerki. Prowadzone badania naukowe nie wykazały jednoznacznie poprawy płodności mężczyzn po antybiotykoterapii [1]. Istnieją dane potwierdzające skuteczne zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w przypadkach przewlekłych stanów zapalnych męskich narządów płciowych [17].

Dowody na korzystny wpływ leczenia preparatami o działaniu antyoksydacyjnym są na chwilę obecną niejednoznaczne, aczkolwiek istnieje potencjał w tym sposobie leczenia u wyselekcjonowanej grupy pacjentów [18].

Warto podkreślić, że przed podjęciem leczenia mężczyzny z powodu niepłodności, każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie, biorąc pod uwagę rokowanie co do możliwości poprawy płodności, przewidywany czas terapii, wiek partnerki czy preferencje pary. W przypadku braku skuteczności polepszenia jakości nasienia należy pamiętać, że metoda docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI) daje możliwość zapłodnienia komórki jajowej nawet pojedynczymi męskimi komórkami rozrodczymi.

7.2.2. Leczenie w przypadku azoospermii

Azoospermia obturacyjna jest wskazaniem do pobrania plemników z najądrzy lub do podjęcia próby ich pozyskania bezpośrednio z jąder. W kolejnym etapie możliwe jest przeprowadzenie procedury ICSI lub poddanie uzyskanego materiału kriokonserwacji. W niektórych sytuacjach (stan po podwiązaniu nasieniowodów lub niedrożności przewodów ejakulacyjnych) można rozważyć chirurgię rekonstrukcyjną w ośrodkach mających duże doświadczenie w tej terapii. W takich sytuacjach niezbędna jest ocena rezerwy jajnikowej partnerki [1]. W przypadku azoospermii nieobturacyjnej jedynie pobranie plemników bezpośrednio z jądra daje szansę na uzyskanie ciąży u pary. Wówczas męskie komórki rozrodcze można zastosować bezpośrednio w ramach zabiegu ICSI lub poddać kriokonserwacji

[19]. Najlepsze efekty w pozyskaniu gamet dają metody oparte na biopsjach otwartych jąder, także z wykorzystaniem mikroskopu operacyjnego (TESE lub micro-TESE) [20]. W ocenie predykcji pozyskania plemników takie badania, jak: oznaczenie wielkości gonad, stężenia FSH, inhibiny B czy AMH w surowicy krwi mogą mieć znaczenie pomocnicze [20–24]. Brak jest jednoznacznych danych wskazujących, że wcześniejsza terapia inhibitorami aromatazy, antyestrogenami lub hCG zwiększa szanse na pozyskanie plemników z jąder u pacjentów z azoospermią nieobturacyjną [4]. Obecnie nie ma przekonujących dowodów co do skuteczności metod ART z wykorzystaniem plemników pozyskanych bezpośrednio z jąder przy istniejącej wysokiej fragmentacji DNA gamet męskich w ejakulacie [1,25]. Terapię taką można rozważyć przy braku powodzenia po użyciu plemników pochodzących z ejakulatu [26].

W przypadku azoospermii i braku możliwości pozyskania plemników z najądrzy lub jąder postępowaniem z wyboru jest wykonanie inseminacji domacicznej z wykorzystaniem nasienia dawcy [27–29].

Wytrysk wsteczny jest wskazaniem do leczenia farmakologicznego za pomocą sympatykomimetyków lub leków antycholinergicznymi [30]. Przy braku oczekiwanego efektu zaleca się wykonanie inseminacji lub ICSI wyselekcjonowanymi plemnikami uzyskanymi z moczu, po poprzedniej jego alkalizacji [31].

U pacjentów, u których występuje brak ejakulacji, możliwe jest zastosowanie wibro- lub elektrostymulacji w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem bądź też uzyskanie komórek rozrodczych w wyniku biopsji jąder [32].

7.2.3. Leczenie zaburzeń potencji

W leczeniu zaburzeń potencji pomocne mogą być odpowiednia dieta, ruch, zmniejszenie masy ciała, psychoterapia i leczenie chorób współistniejących [33]. W terapii farmakologicznej braku erekcji kluczową rolę odgrywają inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Zazwyczaj stosuje się następujące leki: sildenafil, tadalafil, wardenafil bądź awanafil (tabela 4) [34]. Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy jest na ogół bezpieczne i efektywne, lecz przeciwwskazane u pacjentów stosujących azotany, u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna, u pacjentów z niekontrolowaną arytmią czy niedociśnieniem. Przy braku efektu stosuje się niekiedy: iniekcje preparatów wazoaktywnych do ciał jamistych prącia, pompki próżniowe czy fale uderzeniowe [35,36]. Z kolei w leczeniu przedwczesnej ejakulacji, obok terapii behawioralnej, pomocne bywają podawane przed stosunkiem: miejscowo działające kremy zawierające lignokainę lub stosowana doustnie dapoksetyna będąca wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny [37].

Tabela 4. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 w leczeniu zaburzeń erekcji

Rodzaj leku	Sugerowana dawka
Sildenafil	50–100 mg
Tadalafil	5–20 mg
Wardenafil	10–20 mg
Awanafil	50–200 mg

Piśmiennictwo

- Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC et al. *European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility*; European Urology. 2021;80,603–620.
- Tokuc E, Özturk M. *Nonsurgical Treatment of Male Infertility: Non-Specific Therapy*. Duzce Medical Journal. 2022 Supplement, Vol. 24, p26–29. 4p. DOI: 10.18678/dtfd.1182340.
- Fraietta R, Suslik Zylberstejn D, Esteves S.C. *Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited*, Clinics. 2013(Sup01)09: 81–88.
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. *Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II*. Fertil Steril. 2021;115,62–69.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. *Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia*. Neuroendocrinology. 2019;109:7.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:273.
- Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World health organization task force on methods for the regulation of male fertility*. Lancet. 1990;336:955.

8. Chehab M, Madala A, Trussell JC. *On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility*. Fertil Steril. 2015;103(3):595-604.
9. Kim HJ, Seo JT, Kim KJ, et al. *Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: Systematic review and meta-analysis*. Andrologia. 2016;48:654.
10. Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. *Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Korean J Urol. 2013;54:703-9. <http://dx.doi.org/10.4111/kju.2013.54.10.703>.
11. Wang J, Xia SJ, Liu ZH, et al. *Inguinal and subinguinal micro varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: A metaanalysis*. Asian J Androl. 2015;17:74.
12. Johnson D, Sandlow J. *Treatment of varicoceles: techniques and outcomes*. Fertil Steril. 2017 Sep;108(3):378-384.
13. Neves da Silva H, Meller RL, Ogundipe EA, Rochon P. *Varicoceles: Overview of Treatment from a Radiologic and Surgical Perspective*. Semin Intervent Radiol. 2022 Dec 20;39(5):490-497.
14. Kaltsas A, Markou E, Zachariou A, Dimitriadis F, Mamoulakis C, Andreadakis S, Giannakis I, Tsounapi P, Takenaka A, Sofikitis N. *Varicoceles in Men With Non-obstructive Azoospermia: The Dilemma to Operate or Not*. Front Reprod Health. 2022; 4: 811487.
15. Elbardisi H, El Ansari W, Majzoub A, Arafa M. *Does varicocelectomy improve semen in men with azoospermia and clinically palpable varicocele?* Andrologia. 2020 Mar;52(2) <https://doi.org/10.1111/and.13486>.
16. Esteves S, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. *Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis*. Asian J Androl. 2016 Mar-Apr;18(2):246-53. doi: 10.4103/1008-682X.169562.
17. Haidl G, Haidl F, Allam JP, Schuppe HC. *Therapeutic options in male genital tract inflammation*. Andrologia. 2019 Apr;51(3):e13207. doi: 10.1111/and.13207. Epub 2018 Nov 26.
18. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. *Antioxidants for male subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019:CD007411. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
19. Esteves SC. *Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia*. Asian J Androl. 2015;17:459-70. doi:10.4103/1008-682X.148719.
20. Corona G, Minhas S, Giwercman A, et al. *Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2019;25:733-57. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz028>.
21. Zhu ZG, Zhao ZG, Pang QY, et al. *Predictive significance of serum inhibin B on testicular haploid gamete retrieval outcomes in nonobstructive azoospermic men*. Asian J Androl. 2019;21:137-42. http://dx.doi.org/10.4103/aja.aja_94_18.
22. Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. *Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction*. J Urol. 2014;191:175-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.065>.
23. Pozzi E, Raffo M, Negri F, Luca Boeri L, Sacca P, Belladelli F, Cilio S, Ventimiglia E, d'Arma A, Pagliardini L, Vigano P, Pontillo M, Luciano R, Maurizio Colecchia M, Montorsi F, Alfano M, Salonia A. *Anti-Müllerian hormone predicts positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia – findings from a multi-centric cross-sectional study*. Human Reproduction. 2023, 38(8), 1464-1472.
24. Li J, Yang F, Dong L, Chang D, Yu X. *Seminal plasma biomarkers for predicting successful sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia: a narrative review of human studies*. Basic Clin Androl. 2023 Apr 20;33(1):9.
25. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. *Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2017;108: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.018>, 456-467.e1.
26. O'Neill CL, Parrella A, Keating D, Cheung S, Rosenwaks Z, Palermo GD. *A treatment algorithm for couples with unexplained infertility based on sperm chromatin assessment*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2018;35:1911-1917, <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1270-x>.
27. Jarvi K, Lo K, Fischer A, Grantmyre J, Zini A, Chow V, et al. *CUA Guideline: The workup of azoospermic males*. Can Urol Assoc J. 2010;4:163-7.
28. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. *An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]*. Clin (Sao Paulo). 2011;66:691-700.
29. Berookhim BM, Schlegel PN. *Azoospermia due to spermatogenic failure*. Urol Clin North Am. 2014;41:97-113. doi:10.1016/j.ucl.2013.08.004.
30. Chen T, Evan, Mulloy EA, Eisenberg ML. *Medical Treatment of Disorders of Ejaculation*. Urologic Clinics of North America. 2022, 49: 219-230.
31. Mehta A, Sigman M. *Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation*. Fertil Steril. 2015;104:1074-81. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.024.
32. Gat I, Maman E, Yerushalmi G, Baum M, Dor J, Raviv G, et al. *Electroejaculation combined with intra-cytoplasmic sperm injection in patients with psychogenic anejaculation yields comparable results to patients with spinal cord injuries*. Fertil Steril. 2012;97:1056-60. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.01.129.
33. Najari BB, Kashanian JA. *Erectile dysfunction*. Jama. 2016;316(17):1838. doi: 10.1001/jama.2016.12284.
34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. *Diagnostic evaluation of sexual dysfunction in the male partner in the setting of infertility: a committee opinion*. Fertil Steril. 2023;120, 967-971.
35. Raheem OA, Natale C, Dick B, Reddy AG, Yousif A, Khera M, et al. *Novel treatments of erectile dysfunction: Review of the current literature*. Sex Med Rev. 2021;9(1):123-32. doi: 10.1016/j.sxmr.2020.03.005.
36. Wang CM, Wu BR, Xiang P, Xiao J, Hu XC. *Management of male erectile dysfunction: From the past to the future*. Front. Endocrinol. 2023;14:1148834. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148834>.
37. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, et al. *Disorders of orgasm and ejaculation in men*. J Sex Med. 2010;7:1668-86.

8. METODY WSPOMAGANEGO ROZRODU (ART)

8.1. Prawo reprodukcyjne

W Polsce obowiązuje Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.). Procedury zapłodnienia pozaustrojowego mogą być prowadzone przez ośrodki medycznie wspomaganey prokreacji (OMWP) na podstawie pozwolenia Ministerstwa Zdrowia. Przechowywanie komórek rozrodczych i zarodków może być prowadzone przez banki komórek rozrodczych i zarodków (BKRIZ) na podstawie oddzielnego pozwolenia.

Prowadzenie ww. działalności bez wymaganego pozwolenia lub wbrew warunkom określonym w pozwoleniu podlega:

- grzywnie,
- karze ograniczenia wolności lub
- pozbawieniu wolności do roku.

Pozwolenia wydawane są na okres 5 lat. Kontrola Ministerstwa przeprowadzana jest w każdym przypadku wystąpienia istotnego zdarzenia/reakcji niepożądaney, jednak nie rzadziej niż raz na dwa lata. Aktualny wykaz OMWP i BKRIZ znajduje się w centralnym rejestrze na stronie: <https://roib.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/>.

Stosowanie procedur niewymagających mrożenia gamet i (lub) zarodków przez podmioty lecznicze wykonujące działalność leczniczą, w rodzaju stacjonarnych i całodobowych świadczeń zdrowotnych, nie wymaga pozwolenia Ministerstwa Zdrowia. Tym samym inseminacje domaciczne (IUI) z niekonserwowanym nasieniem męża/partnera mogą być wykonywane przez ośrodki, których nie ma w rejestrze centralnym.

Ośrodki medycznie wspomaganey prokreacji oraz banki komórek rozrodczych i zarodków prowadzące działalność na podstawie przepisów ww. Ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności są zobowiązane do przestrzegania przepisów wynikających z ww. ustawy oraz jej aktów wykonawczych [1,2], w tym m.in. do:

- niezwłocznego (do 14 dni) informowania ministra właściwego do spraw zdrowia o każdym przypadku zaistnienia lub podejrzenia zaistnienia istotnego zdarzenia niepożądanego lub istotnej niepożądaney reakcji oraz przesyłania sprawozdania rocznego w ww. zakresie;
- przekazywania danych do rejestru dawców komórek rozrodczych i zarodków;
- corocznego przekazywania ministrowi właściwemu do spraw zdrowia informacji na temat liczby komórek rozrodczych i zarodków;
- przekazywania ministrowi właściwemu do spraw zdrowia danych o dokonanym przywozie albo wywozie komórek rozrodczych lub zarodków, jeśli transport odbywa się z lub do państwa niebędącego członkiem Unii Europejskiej;
- zapewnienia obowiązkowych szkoleń wstępnych, ustawicznych i uaktualniających dla personelu medycznego i embriologicznego.

Wykonanie procedury medycznie wspomaganey prokreacji możliwe jest wyłącznie za zgodą pary. Zgoda musi być wyrażana każdorazowo przed rozpoczęciem procedury ART, w obecności lekarza, z zachowaniem formy pisemnej lub z zastosowaniem podpisu kwalifikowanego.

Tabela 5. Regulacje prawne w zakresie leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.)

	Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności
1. Procedury ART <ul style="list-style-type: none"> • IVF/ICSI • IVF/ICSI-SD (nasienie dawcy) • ICSI-OD (ocyty dawczyni) • Dawstwo zarodków • Surogacja • Zabezpieczenie płodności 	<ul style="list-style-type: none"> • DOZWOLONE • DOZWOLONE, ANONIMOWE • DOZWOLONE, ANONIMOWE • DOZWOLONE, ANONIMOWE • NIEDOZWOLONA • DOZWOLONE
2. Diagnostyka preimplantacyjna (PGT)	DOZWOLONA (ze wskazań medycznych, wymagana konsultacja genetyczna)
3. Wskazania do <i>in vitro</i>	≥1 rok leczenia innymi metodami (medyczne starania o dziecko) <1 rok w przypadku braku możliwości uzyskania ciąży innymi metodami
4. Dla kogo?	<ul style="list-style-type: none"> • Związki małżeńskie – TAK • Związki partnerskie heteroseksualne – TAK • Związki homoseksualne – NIE • Osoby samotne – NIE
5. Liczba zapładnianych komórek jajowych <ul style="list-style-type: none"> • Maks. 6 oocytów <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie oocyty 	<ul style="list-style-type: none"> • <35 r.ż. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • ≥35 r.ż. • 2 nieudane próby <i>in vitro</i>, bez względu na wiek • inne wskazania medyczne (patrz: tabela 6)
6. Wiek pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> • Brak regulacji prawnych
7. Mrożenie <ul style="list-style-type: none"> • Gamet • Zarodków 	<ul style="list-style-type: none"> • DOZWOLONE, NIEOGRANICZONE CZASOWO • DOZWOLONE, OGRANICZONE DO 20 LAT¹
8. Liczba transferowanych zarodków	<ul style="list-style-type: none"> • Brak regulacji prawnych • Standardowo 1–2 zarodki (99,4% transferów w Polsce)
9. Procedury zabronione	<ul style="list-style-type: none"> • Niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju • Tworzenie zarodków w celach innych niż procedura ART • Manipulacje genetyczne na zarodkach • Stosowanie gamet ze zwłok ludzkich
10. Przechowywanie dokumentacji medycznej dotyczącej procedur ART	<ul style="list-style-type: none"> • 90 LAT

¹ Po 20 latach przechowywania zarodki przechodzą do dawstwa zarodka.

Tabela 6. Stanowisko PTMRIe i PTGiP w kwestii wskazań medycznych uzasadniających zapłodnienie więcej niż sześciu komórek jajowych u kobiet przed 35 r.ż.

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną takimi wskazaniami są:
1. Istotny czynnik męski
2. Choroba ogólnoustrojowa o istotnym znaczeniu klinicznym i potencjalnie ciężkim przebiegu, która może istotnie wpłynąć na skuteczność leczenia lub ulec pogorszeniu w wyniku jego prowadzenia, zwłaszcza: <ol style="list-style-type: none"> endometrioza III i IV stopnia choroby nowotworowe ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej choroby układowe tkanki łącznej i inne choroby o podłożu autoimmunologicznym
3. Zabezpieczenie płodności na przyszłość
4. Niska jakość komórek jajowych lub zarodków w poprzednim cyklu leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego
5. Nieadekwatna do wieku, niska rezerwa jajnikowa
6. Wskazania do diagnostyki przedimplantacyjnej zarodków
7. Zwiększone ryzyko powikłań w związku z kontrolowaną hiperstymulacją jajników lub pobraniem komórek jajowych
8. Depresja
9. Inne choroby współistniejące z niepłodnością, które według lekarza mogą mieć istotny wpływ na obniżenie skuteczności leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego
Uzasadnienie decyzji należy odnotować w dokumentacji medycznej.

W przypadku procedur z gametami anonimowego dawcy dodatkowo konieczne jest złożenie oświadczenia przed kierownikiem urzędu stanu cywilnego przez mężczyznę, z którym pacjentka pozostaje we wspólnym pożyciu, o uznaniu ojcostwa (art. 75(1) par. 1 ustawy z dnia 25 lutego 1964 r. – Kodeks rodzinny i opiekuńczy, t.j. Dz.U. z 2023 r., poz. 2809 ze zm.) oraz potwierdzenie tego oświadczenia przez pacjentkę, że ojcem dziecka będzie ten mężczyzna. Złożenie przez mężczyznę oświadczenia o uznaniu ojcostwa musi nastąpić przed rozpoczęciem procedury medycznie wspomaganego prokreacji. Potwierdzenie przez matkę może nastąpić już po przeprowadzeniu tej procedury, jednakże nie później niż w ciągu trzech miesięcy od dnia oświadczenia mężczyzny.

8.1.1. Raportowanie

Dane dotyczące liczby przeprowadzonych procedur wspomaganego rozrodu, ich skuteczności i najczęstszych powikłań są gromadzone w ramach międzynarodowego projektu – *European IVF Monitoring (EIM)*, a następnie udostępniane Europejskiemu Towarzystwu Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE) i co roku publikowane na stronie www.ptmrie.org.pl oraz w miesięczniku „Human Reproduction”.

Udział w raportowaniu EIM jest dobrowolny, dane przekazywane są w sposób anonimowy, retrospektywny i nie podlegają weryfikacji zewnętrznej. Mimo tych ograniczeń wysoka frekwencja klinik w raportowaniu świadczy o odpowiedzialności i trosce OMWP o utrzymanie wysokich standardów leczenia niepłodności.

Dane zawarte w raporcie obejmują następujące sposoby leczenia niepłodności:

- klasyczne zapłodnienie pozaustrojowe (IVF) oraz zapłodnienie pozaustrojowe z docytoplazmatyczną iniekcją plemnika do komórki jajowej;
- transfer przechowywanych zarodków (ang. *frozen embryo replacement* – FER);

- diagnostykę preimplantacyjną (ang. *preimplantation genetic testing* – PGT);
- dojrzewanie komórek jajowych *in vitro* (ang. *in vitro maturation* – IVM);
- procedury z wykorzystaniem mrożonych komórek jajowych (ang. *frozen oocyte replacement* – FOR);
- zapłodnienie pozaustrojowe z użyciem komórki jajowej dawczyni (ang. *egg donation* – ED);
- transfer zarodków pochodzących od innej pary (*embryo donation*);
- inseminację domaciczną z zastosowaniem nasienia męża/partnera (ang. *intrauterine insemination using husband/partner's semen* – IUI-H) lub nasienia dawcy (ang. *intrauterine insemination using donor's semen* – IUI-D).

8.1.2. Rejestr ART

Zgodnie z Ustawą z dnia 15 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.) każdy ośrodek medycznie wspomaganej prokreacji oraz bank komórek rozrodczych i zarodków jest zobligowany do niezwłocznego, nie później niż w ciągu 14 dni, przekazywania danych do rejestru (anonimowych) dawców komórek rozrodczych i zarodków (dalej: rejestr). Niespełnienie tego obowiązku podlega grzywnie albo karze ograniczenia wolności. Celem rejestru jest identyfikacja dawców i biorczyń gamet lub zarodków przekazanych w celu dawstwa innego niż partnerskie oraz monitorowanie procedur z ich zastosowaniem. Niedopuszczalne jest zastosowanie komórek rozrodczych od anonimowego dawcy, jeśli z jego gamet pobranych w celu dawstwa innego niż partnerskie urodziło się już dziesięcioro dzieci.

Do rejestru przekazuje się następujące dane o dawcy komórek rozrodczych lub dawcach zarodka:

- niepowtarzalne oznakowanie (w przypadku obywateli Polski – numer PESEL);
- rok i miejsce urodzenia;
- informacje na temat stanu zdrowia (wyniki badań lekarskich i laboratoryjnych);
- dane fenotypowe;
- datę pierwszej rejestracji;
- wykaz, niepowtarzalne oznakowanie identyfikujące oraz charakterystykę komórek rozrodczych lub zarodków przekazanych do dawstwa.

Oraz poniższe dane o biorczyni komórek rozrodczych lub zarodków:

- numer PESEL, a w przypadku osoby, która nie ma nadanego numeru PESEL, imię, nazwisko, serię i numer dowodu osobistego, paszportu lub innego dokumentu stwierdzającego tożsamość;
- datę i rodzaj zastosowanej procedury medycznie wspomaganej prokreacji;
- informacje dotyczące przebiegu i wyników procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym informację o liczbie utworzonych lub przeniesionych zarodków;
- informacje o przebiegu ciąży, dacie urodzin, płci i stanie zdrowia dziecka urodzonego w wyniku procedury medycznie wspomaganej prokreacji.

Dane gromadzone w rejestrze są objęte tajemnicą i mogą być udostępniane przez ministra właściwego do spraw zdrowia wyłącznie osobom uprawnionym i w zakresie wynikającym z przepisów ustawy¹.

Rejestr anonimowych dawców komórek rozrodczych i zarodków jest jedynym rejestrem obowiązującym w Polsce. Jednakże ani on, ani raport EIM nie spełniają podstawowych oczekiwań w zakresie rzetelnego i pełnego monitorowania przebiegu procedur medycznie wspomaganej prokreacji. Jak dotąd brak jest krajowego rejestru uwzględniającego wszystkie czynności związane z pobieraniem, testowaniem, przetwarzaniem i przechowywaniem komórek rozrodczych oraz zarodków (zarówno w celu dawstwa partnerskiego, jak i innego niż partnerskie). Jego stworzenie ma fundamentalne znaczenie dla wiarygodnej oceny jakości leczenia niepłodności w Polsce, w tym określenia liczby i zdrowia dzieci narodzonych dzięki ART. PTMRiE podkreśla konieczność utworzenia centralnego rejestru ART od momentu powstania Ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.). Obowiązek ten powinien spoczywać na ministrze właściwym do spraw zdrowia, co zapewniłoby obligatoryjny charakter raportowania przez wszystkie OMWP. W celu zapewnienia najwyższej jakości dane powinny być przekazywane w sposób prospektywny.

¹ Uprawnienia do uzyskania danych: 1) Osoba urodzona w wyniku procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w wyniku dawstwa gamet innego niż partnerskie lub dawstwa zarodka, po osiągnięciu pełnoletności ma prawo do poznania roku, miejsca urodzenia i stanu zdrowia dawcy/dawców. 2) Przedstawiciel ustawowy dziecka w przypadku zagrożenia jego życia lub zdrowia na podstawie wskazań lekarza prowadzącego leczenie dziecka ma prawo do poznania stanu zdrowia dawcy/dawców.

Intencją utworzenia krajowego rejestru ART jest przede wszystkim bezpieczeństwo wykonywania procedur, ocena ich efektywności oraz wiarygodne informowanie społeczeństwa o leczeniu niepłodności w Polsce z zastosowaniem metod *in vitro*.

8.1.3. Certyfikacja PTMRIe

W trosce o wysokie standardy leczenia niepłodności w Polsce, PTMRIe stoi na stanowisku, że należy podjąć działania zmierzające do opracowania wytycznych dotyczących certyfikacji ośrodków medycznie wspomaganą prokreacji posiadających własny bank komórek rozrodczych i zarodków. Certyfikat PTMRIe powinien wyróżniać ośrodki, które w swej działalności klinicznej, embriologicznej, naukowej oraz organizacyjnej kierują się zaleceniami PTMRIe oraz europejskich towarzystw naukowych związanych z medycyną reprodukcyjną, w tym ESHRE, ze szczególnym uwzględnieniem standardów bezpieczeństwa i jakości leczenia, wiedzy medycznej, etyki klinicznej i embriologicznej i prowadzenia działalności leczniczej.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442).
2. Wykaz aktów wykonawczych do ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności:
Rozporządzenie Ministra Zdrowia:
 - w sprawie warunków, jakim powinny odpowiadać pomieszczenia i urządzenia banku komórek rozrodczych i zarodków Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1752;
 - w sprawie warunków, jakim powinny odpowiadać pomieszczenia i urządzenia ośrodka medycznie wspomaganą prokreacji Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1750;
 - w sprawie wywozu z terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i przywozu na to terytorium komórek rozrodczych i zarodków Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1748;
 - w sprawie niepowtarzalnego oznakowania i monitorowania komórek rozrodczych i zarodków Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1747;
 - w sprawie rejestru dawców komórek rozrodczych i zarodków Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1745;
 - w sprawie szkoleń w zakresie pobierania, przetwarzania, przechowywania, testowania i dystrybucji komórek rozrodczych i zarodków przeznaczonych do zastosowania w procedurze medycznie wspomaganą prokreacji Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1740;
 - w sprawie wymagań, jakie powinien spełniać system zapewnienia jakości w ośrodku medycznie wspomaganą prokreacji oraz w banku komórek rozrodczych i zarodków Dz.U. 2015 nr 0 poz. 1727;
 - w sprawie wymagań zdrowotnych dla kandydata na dawcę komórek rozrodczych w celu dawstwa partnerskiego i dawstwa innego niż partnerskie oraz dla biorczyni komórek rozrodczych i zarodków.

8.2. Bank komórek rozrodczych i zarodków

8.2.1. Uwarunkowania prawne bankowania komórek rozrodczych i zarodków

Nowoczesne metody kriokonserwacji pozwalają na bezpieczne i efektywne przechowywanie oocytów, plemników oraz zarodków z możliwością ich późniejszego wykorzystania w procedurach wspomaganą prokreacji. Zasady przechowywania komórek rozrodczych i zarodków, w tym badań, jakimi powinni być poddani pacjenci, oraz organizacja banków w Polsce są obecnie precyzyjnie określone w ustawie o leczeniu niepłodności i rozporządzeniach do ustawy [1–3]. Bankowanie komórek rozrodczych i zarodków może mieć miejsce jedynie w placówkach, które posiadają aktualne pozwolenie Ministra Zdrowia na wykonywanie czynności banku komórek rozrodczych i zarodków, o których mowa w art. 45 Ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.) [1–3].

Jednym z ważnych elementów, który brany jest pod uwagę w procesie bankowania gamet i zarodków, jest ich status infekcyjny w momencie przyjęcia depozytu, dlatego jest ważne, aby był on rzetelnie określony. Komórki rozrodcze i zarodki podlegają ponadto rygorystycznym zasadom znakowania z zastosowaniem międzynarodowych kodów ISBT128 [<https://www.iccbb.org>].

8.2.2. Kriokonserwacja nasienia

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami WHO, dotyczącymi badania i preparatyki nasienia, możliwość kriokonserwacji nasienia powinna być proponowana mężczyznom przed leczeniem cytotoksycznym lub radioterapią, a także wazektomią i w przypadku narażenia na szkodliwe warunki środowiskowe, jak również osobom transseksualnym przed rozpoczęciem terapii hormonalnej [4]. Opcja ta powinna też być rozważana w przypadku pacjentów podejmujących leczenie niepłodności metodami wspomaganego rozrodu, zwłaszcza tych ze stwierdzoną ciężką

oligospermią lub w przypadku przewidywanych problemów z oddaniem próbki nasienia w planowanym dniu pobrania komórek jajowych. Techniki kriokonserwacji nasienia są też powszechnie wykorzystywane w bankowaniu plemników od pacjentów, od których pozyskano plemniki podczas biopsji jądra, oraz od zdrowych dawców nasienia [5–7].

8.2.3. Wykorzystanie nasienia anonimowego dawcy

Wykorzystanie nasienia anonimowego dawcy powinno być rozważane u pacjentów z azoospermią, jeśli nie ma możliwości pozyskania plemników z jąder czy najądrzy, oraz u mężczyzn, u których stwierdza się poważne nieprawidłowości nasienia, a także u par, u których ciąży nie uzyskano, mimo wielokrotnych programów zapłodnienia pozaustrojowego z zastosowaniem procedury ICSI i wyboru plemników o najwyższym potencjale rozrodczym [8].

Wykorzystanie nasienia anonimowego dawcy może też być rozważane w sytuacji zaistnienia ryzyka przeniesienia choroby genetycznej na potomstwo, szczególnie jeśli zostało potwierdzone nosicielstwo choroby genetycznej w rodzinie. W takich jednak przypadkach częściej stosowaną metodą jest zapłodnienie pozaustrojowe nasieniem partnera z zastosowaniem diagnostyki preimplantacyjnej.

Procedura doboru dawców komórek rozrodczych i zarodków oraz badań, którym dawcy powinni być poddani podczas kwalifikacji medycznej, jest precyzyjnie określona w obowiązującej w Polsce Ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.) oraz rozporządzeniach do tego aktu [1–3].

8.2.4. Kriokonserwacja komórek jajowych

Kriokonserwacja daje możliwość przechowania nadliczbowych komórek jajowych uzyskanych w procedurach wspomaganego rozrodu, co pozwala uniknąć dylematów etycznych i światopoglądowych i ograniczyć liczbę przechowywanych zarodków w celu wykorzystania ich w przyszłości. Kriokonserwacja komórek stanowi optymalne rozwiązanie w sytuacji, kiedy pozyskanie nasienia w dniu pobrania oocytów okazuje się nieskuteczne. Umożliwia również kobietom zabezpieczenie płodności – pobrane i zamrożone komórki jajowe mogą zostać wykorzystane w przyszłości do uzyskania ciąży w wyniku zapłodnienia metodą *in vitro*.

Wprowadzenie metod witryfikacji oocytów radykalnie zwiększyło szansę ich przeżywalności z możliwością późniejszego zastosowania w procedurze zapłodnienia *in vitro* [9]. U chorych z chorobą nowotworową należy się liczyć z dużym ryzykiem przedwczesnej niewydolności jajników w konsekwencji podjęcia terapii onkologicznej. Istnieje także szereg schorzeń niezłośliwych, które potencjalnie mogą doprowadzić do stopniowej utraty płodności u kobiet. Z tego względu zastosowanie kontrolowanej stymulacji jajników oraz pobranie i zamrożenie komórek jajowych stanowią efektywne zabezpieczenie możliwości rozrodu na przyszłość [10].

Według polskiego prawa „zabezpieczenie płodności na przyszłość” obejmuje działania medyczne podejmowane w celu zabezpieczenia zdolności płodzenia w przypadku niebezpieczeństwa utraty albo istotnego upośledzenia zdolności płodzenia na skutek choroby, urazu lub leczenia.

Przy czym łącznie powinny być spełnione następujące warunki:

- 1) medyczna zasadność pobrania komórek rozrodczych od określonego dawcy i zastosowania ich w celu dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie została ustalona przez lekarza na podstawie aktualnego stanu wiedzy medycznej;
- 2) stwierdzono w drodze przeprowadzonego z kandydatem na dawcę wywiadu medycznego oraz niezbędnych badań lekarskich i laboratoryjnych, że istnieje małe ryzyko dla dawcy związane z pobraniem komórek (ustawa określa je jako takie, które „nie wykracza poza przewidywane granice dopuszczalne dla tego rodzaju zabiegów i nie upośledzi w istotny sposób stanu zdrowia dawcy”) oraz możliwe jest ograniczenie ryzyka zaistnienia istotnego zdarzenia niepożądanego lub istotnej niepożądanej reakcji u dawcy, biorczyni oraz u dzieci, które mogą się urodzić w wyniku zastosowania tych komórek rozrodczych w procedurze medycznie wspomaganą prokreacji;
- 3) kandydat na dawcę przed wyrażeniem pisemnej zgody został w sposób zrozumiały i szczegółowy poinformowany o konsekwencjach medycznych i prawnych dawstwa komórek (szczegółowy zakres informacji określają odpowiednie przepisy ustawy art. 29 ust. 1 pkt 3, art. 30 ust. 1 pkt 4 itd.);
- 4) kandydat na dawcę oraz biorczyni mają pełną zdolność do czynności prawnych, zostali właściwie poinformowani oraz wyrazili w formie pisemnej zgodę, odpowiednio na oddanie lub przyjęcie komórek.

Należy podkreślić, że szczegółowe wymagania prawne dotyczące dawstwa komórek zostały określone w zależności od rodzaju dawstwa w odpowiednich przepisach ustawy o leczeniu niepłodności (np. dawstwo partnerskie patrz art. 29, dawstwo inne niż partnerskie patrz art. 30, a także art. 31–32) [1].

Kriokonserwacja żeńskich komórek rozrodczych oferuje także możliwość proaktywnego zamrażania oocytów w młodszym wieku, kiedy kobieta nie ma jeszcze sprecyzowanych planów rozrodczych, i wykorzystania ich w wieku późniejszym, kiedy biologiczne zdolności rozrodcze są ograniczone [16].

Zaawansowany wiek rozrodczy – mający konsekwencje zwłaszcza dla pacjentek po ukończonym 35. roku życia – powoduje ograniczenie płodności na drodze zmniejszenia potencjału rozrodczego komórek jajowych oraz zmniejszenia rezerwy jajnikowej. Są to czynniki medyczne istotnie ograniczające płodność kobiet. PTMRIE rekomenduje zatem mrożenie komórek jajowych u kobiet jeszcze przed 35. rokiem życia, aby dzięki temu rodzajowi terapii mogły zachować swój potencjał reprodukcyjny.

8.2.5. Kriokonserwacja zarodków

Kriokonserwacja zarodków, oprócz stworzenia możliwości dla pary na uzyskanie kolejnej ciąży, jest fundamentalnym czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo procedury zapłodnienia *in vitro*. Ograniczenie liczby przenoszonych zarodków do jednego stanowi podstawę uniknięcia ciąży wielopłodowej zwiększającej poważne ryzyko dla ciężarnej i płodu [11]. W sytuacji zagrożenia zespołem hiperstymulacji odstępnie od transferu świeżych zarodków – ich zamrożenie i wykorzystanie w kolejnych cyklach – istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju ciężkiej postaci tego powikłania [12,13].

Strategia mrożenia wszystkich zarodków (ang. *freeze all embryos*) u par, które takiego podejścia nie wymagają, nie przynosi jednoznacznych korzyści [14,15].

Możliwość kriokonserwacji zarodków odgrywa również bardzo ważną rolę w procesie badań preimplantacyjnych, przewyższając ograniczenia czasowe między biopsją a diagnozą.

Kriokonserwacja komórek rozrodczych i zarodków jest procedurą powszechnie stosowaną na świecie, zatem ważne jest, aby pacjenci decydujący się na nią byli poinformowani o konsekwencjach związanych z bankowaniem zarówno komórek rozrodczych, jak i zarodków, a dotyczących m.in. zgód obojga partnerów w celu późniejszego ich wykorzystania. Po spełnieniu swoich planów rozrodczych para może także przekazać swoje zarodki innym pacjentom zmagającym się z problemem bezdzietności, co jest precyzyjnie omówione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.) [1].

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2015 r. w sprawie wymagań zdrowotnych dla kandydata na dawcę komórek rozrodczych w celu dawstwa partnerskiego i dawstwa innego niż partnerskie oraz dla biorczynie komórek rozrodczych i zarodków oraz szczegółowych warunków pobierania komórek rozrodczych w celu zastosowania w procedurze medycznie wspomaganą prokreacji.
3. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8 grudnia 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań zdrowotnych dla kandydata na dawcę komórek rozrodczych w celu dawstwa partnerskiego i dawstwa innego niż partnerskie oraz dla biorczynie komórek rozrodczych i zarodków oraz szczegółowych warunków pobierania komórek rozrodczych w celu zastosowania w procedurze medycznie wspomaganą prokreacji.
4. Boitrelle F, Shah R, Saleh R et al. *The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis*. Life (Basel). 2021;11, DOI: 10.3390/life11121368.
5. Brezina PR, Kutteh WH, Bailey AP, Ding J, Ke RW, Klosky JL. *Fertility preservation in the age of assisted reproductive technologies*. Obs Gynecol Clin North Am. 2015;42:39–54. doi:10.1016/j.ogc.2014.09.004.
6. Williams DH th. *Fertility preservation in the male with cancer*. Curr Urol Rep. 2013;14:315–26. doi:10.1007/s11934-013-0345-6.
7. Borate GM, Meshram A. *Cryopreservation of Sperm: A Review*. Cureus. 2022 Nov 12;14(11):e31402. doi: 10.7759/cureus.31402. eCollection 2022.
8. Goldberg JM, Rodgers AK. *Optimizing success with donor insemination*. Front Biosci (Elite Ed). 2009 Jun 1;1(1):355–66. doi: 10.2741/E34.
9. Coello A, Pellicer A, Cobo A. *Vitrification of human oocytes*. Minerva Ginecol. 2018 Aug;70(4):415–423. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04218-1.
10. Dolmans MM, Donnez J. *Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2021;70: 63–80.
11. D'Alton M, Breslin N. *Management of multiple gestations*. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Jul;150(1):3–9. doi: 10.1002/ijgo.13168.
12. D'Angelo A. *Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos*. Semin Reprod Med. 2010 Nov;28(6):513–8. doi: 10.1055/s-0030-1265679. Epub 2010 Nov 16.
13. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. *An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment*. Hum Reprod. 2011 Oct;26(10):2593–7. doi: 10.1093/humrep/der251. Epub 2011 Aug 9.
14. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. *Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer?* Hum Reprod Update. 2018;24:35–58.
15. Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, Brison D, Child T, Chong HY et al. *Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze)*. Hum Reprod. 2022 Mar 1;37(3):476487. doi:10. 1093/humrep/deab279.

16. Wennberg AL. Social freezing of oocytes: a means to take control of your fertility. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):95–98. doi: 10.1080/03009734.2019.1707332. Epub 2020 Jan.

8.3. Inseminacja domaciczna

Inseminacja domaciczna (IUI) polega na domacicznym podaniu do jamy macicy w okresie okołoowulacyjnym nasienia po specjalnym laboratoryjnym przygotowaniu. To przygotowanie (kapacytacja) ma na celu oddzielenie plemników od pozostałych składników plazmy nasiennej i poprawę ich ruchliwości. Walory terapeutyczne IUI empirycznie mogą polegać na ominięciu szyjki macicy i skróceniu drogi plemników do jajowodów, poprawie parametrów nasienia oraz koincydencji czasowej zabiegu z jajczkowaniem. Owulacja w cyklach stymulowanych (ang. *intrauterine insemination – ovarian stimulation – IUI-OS*) może dotyczyć kilku pęcherzyków jajnikowych. Z tego powodu, w związku z ryzykiem ciąży wielopłodowej, nie należy wykonywać IUI przy obecności więcej niż 3 pęcherzyków przedowulacyjnych. Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej jest w Polsce szczegółowo regulowane prawnie ustawą o leczeniu niepłodności.

8.3.1. Wskazania

Klasyczne wskazania do inseminacji domacicznej obejmują niepłodność idiopatyczną, endometriozę I lub II stopnia wg ASRM, czynnik szyjkowy niepłodności (zaburzenia anatomiczne szyjki macicy), łagodny czynnik męski, zaburzenia ejakulacji (w tym ejakulacja wsteczna), problemy ze współżyciem oraz korzystanie z nasienia dawcy [1–4]. Przeprowadzenie zabiegu wymaga wcześniejszej oceny budowy anatomicznej narządu rodnego, a w tym dobrą praktyką lekarską jest potwierdzenie drożności jajowodów [4,5]. Para powinna być poinformowana o spodziewanej względnie niskiej skuteczności inseminacji nasieniem partnera, która przeciętnie wynosi około 10–15% ciąż klinicznych w przeliczeniu na cykl [6,7].

8.3.2. Postępowanie

Inseminację można wykonać w cyklu naturalnym i stymulowanym. IUI w cyklu naturalnym jest jednak mniej skuteczna niż stymulacja jajczkowania połączona z IUI, a u par z czynnikiem idiopatycznym niepłodności nie jest bardziej skuteczna niż postępowanie wyczekujące [1,2].

Inseminacje domaciczne mogą być połączone ze stymulacją jajczkowania preparatami doustnymi lub gonadotropinami. Skuteczność tego postępowania jest uznawana przez zdecydowaną większość rekomendacji eksperckich. Inseminacje po stymulacji cytrynianem kłomifenu lub letrozolem wiążą się nawet z czterokrotnym wzrostem szans na żywe urodzenie, w stosunku do postawy wyczekującej, w grupie pacjentek z niepłodnością idiopatyczną o gorszym rokowaniu [1,2].

Nieznacznie wyższe wskaźniki ciąży daje inseminacja po stymulacji gonadotropinami, ale postępowanie takie bardzo często zwiększa ryzyko ciąży wielopłodowej [1,2]. Co więcej, w przypadku stymulacji gonadotropinami należy się liczyć z możliwością wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników. Z tych powodów stymulacja jajczkowania, niezależnie od metody, powinna być monitorowana ultrasonograficznie oraz (tak jak już wspomniano powyżej) nie należy wykonywać IUI przy obecności więcej niż 3 pęcherzyków przedowulacyjnych [6,8].

W cyklach z doustną stymulacją jajczkowania zaleca się wykonanie pojedynczej IUI, w czasie od 0 do 36 godzin od podania hCG. Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej powinno być proponowane w maksymalnie 3–4 cyklach. Wykonywanie kolejnych inseminacji może być jednak przeprowadzane na prośbę pacjentów. Należy przy tym poinformować, że kolejne cykle inseminacji mają niższą skuteczność niż pierwsze 3 cykle [9]. Rutynowe podawanie progestagenów po inseminacji prawdopodobnie nie znajduje uzasadnienia. W ostatniej analizie Cochrane Database of Systemic Reviews wykazano jednak niewielkie korzyści wynikające z (dopochwowego) podawania progesteronu, przekładające się na wzrost szans na uzyskanie ciąży klinicznej [3,10,11]. Dotyczyło to wszystkich metod stymulacji jajczkowania. Suplementacja fazy lutealnej nie miała jednak znaczenia w ograniczeniu ryzyka poronienia. W przypadku niepowodzenia IUI, leczeniem z wyboru jest zapłodnienie pozaustrojowe.

Piśmiennictwo

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline.* *Fertil Steril.* 2020;113:305–22.
2. *Evidence-based guideline: unexplained infertility.* The ESHRE Guideline Group on Unexplained Infertility. *Hum Reprod.* 2023;38:1881–1890. doi.org/10.1093/humrep/dead150.

3. Reuben Olugbenga A, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. *Intrauterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3:CD001838. doi: 10.1002/14651858.CD001838.pub6.
4. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. *IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations*. Hum Reprod Update. 2018;24:300–19. doi:10.1093/humupd/dmx041.
5. Armstrong SC, Showell M, Stewart EA, Rebar RW, Vanderpoel S, Farquhar CM. *Baseline anatomical assessment of the uterus and ovaries in infertile women: a systematic review of the evidence on which assessment methods are the safest and most effective in terms of improving fertility outcomes*. Hum Reprod Update. 2017;23:533–47. doi:10.1093/humupd/dmx019.
6. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. *Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial*. Lancet. 2018;391:441–50. doi:10.1016/S0140-736(17)32406-6.
7. Danhof NA, van Wely M, Repping S, Koks C, Verhoeve HR, de Bruin JP, et al. *Follicle stimulating hormone versus clomiphene citrate in intrauterine insemination for unexplained subfertility: a randomized controlled trial*. Hum Reprod. 2018. doi:10.1093/humrep/dey268.
8. Liu J, Li TC, Wang J, Wang W, Hou Z, Liu J. *The impact of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination treatment: an analysis of 8893 cycles*. BJOG. 2016;123 Suppl:70–5. doi:10.1111/1471-0528.14020.
9. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, et al. *Intrauterine insemination: how many cycles should we perform?* Hum Reprod. 2008;23:885–8. doi:10.1093/humrep/den008.
10. Salang L, Teixeira DM, Solà I, Sothornwit J, Martins WP, Bofill Rodriguez M, Lumbiganon P. *Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse*. Cochrane Database Syst Rev. 2022;8:CD012396. doi: 10.1002/14651858.CD012396.pub2.
11. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, et al. *Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2013;100:1373–80. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.034.

8.4. Zapłodnienie pozaustrojowe

8.4.1. Wskazania i kwalifikacja do procedury

Spośród wszystkich metod leczenia niepłodności metoda pozaustrojowego zapłodnienia ma udowodnioną najwyższą skuteczność. Wskazania do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia obejmują wszystkie przyczyny powodujące niepłodność.

Pozaustrojowe zapłodnienie jest metodą z wyboru u par z:

- nieodwracalnie uszkodzonymi jajowodami;
- brakiem jajowodów;
- umiarkowaną i zaawansowaną endometriozą (III i IV stopnia);
- poważnym czynnikiem męskim lub azoospermią przy zachowanej spermatogenezie.

Wskazaniem do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia, jako kolejnego etapu postępowania, jest nieskuteczne leczenie zachowawcze lub operacyjne u par z:

- umiarkowanym czynnikiem męskim;
- endometriozą I i II stopnia;
- niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia;
- czynnikiem jajowodowym;
- zaburzeniami jajeczkowania.

U płodnych par wskazaniem do pozaustrojowego zapłodnienia są:

- odroczone płodność ze wskazań lekarskich (*oncofertility*, postępująca utrata funkcji jajników, inne leczenie uszkadzające jajniki);
- nosicielstwo zmian genetycznych recesywnych przez obu partnerów powodujące ciężkie, nieodwracalne wady lub choroby u potomstwa [1–4].

8.4.2. Przygotowanie do procedury

Zapłodnienie *in vitro* można wykonać metodą klasyczną poprzez dodanie do komórek jajowych przygotowanych plemników lub metodą mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI). Klasyczne zapłodnienie metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosuje się u par, u których partner ma prawidłowe wyniki badania nasienia. Czynnikiem męski

jest podstawowym wskazaniem do zastosowania mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej [5–10]. Mikroiniekcja plemnika (ICSI) jest również wskazana po niepowodzeniach klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego [6,11–13]. ICSI jest jedyną metodą stosowaną w przypadku decyzji o zapłodnieniu komórek jajowych z wykorzystaniem plemników pobranych z jądra lub najądrzy lub też zapłodnienia mrożonych komórek jajowych [14,15] oraz komórek jajowych po dojrzewaniu *in vitro* (IVM). Jest również rutynowo stosowane przy planowaniu preimplantacyjnego badania zarodków (PGT).

Postępowanie z pacjentami z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligoastenoteratozoospermią omówiono w rozdziale 7 Rekomendacji [16–20].

Klasyczne zapłodnienie pozaustrojowe jest coraz częściej zastępowane przez ICSI ze względu na mniejsze ryzyko braku zapłodnień, choć nie zwiększa ono istotnie skuteczności terapii. ICSI nie jest skuteczniejsze w stosunku do klasycznego IVF w przypadku zaawansowanego wieku reprodukcyjnego kobiety, niskiej rezerwy jajnikowej, endometriozy oraz przy zapładnianiu pojedynczej komórki jajowej, pod warunkiem prawidłowych parametrów nasienia [21,22].

Przed przystąpieniem do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego należy ocenić rezerwę jajnikową, aby wybrać indywidualny sposób kontrolowanej hiperstymulacji jajników. Przed procedurą należy ustalić, czy nie ma czynników mogących negatywnie wpływać na skuteczność leczenia, a które można wyeliminować [23].

Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem procedurę zapłodnienia pozaustrojowego powinno poprzedzać wykonanie u obojga partnerów badań szczegółowo określonych w rozporządzeniu do obowiązującej w Polsce Ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.) [24].

8.4.3. Mrożenie zarodków

Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym powstałe w wyniku programu zapłodnienia pozaustrojowego, a niepodane pacjentce podczas transferu, są obligatoryjnie każdorazowo kriokonserwowane metodą powolnego mrożenia albo witrifikacji. Skuteczność kriokonserwacji nie jest zależna od stadium rozwojowego zarodka, lecz jego potencjału rozwojowego. Program transferów mrożonych zarodków zwiększa skumulowany odsetek ciąż [25–38] w odniesieniu do jednego cyklu kontrolowanej hiperstymulacji jajników.

Piśmiennictwo

1. Talbot JM, Lawrence M. *In-vitro fertilization: indications, stimulation and clinical techniques*. Cambridge University Press. 1997; 88–108. doi:10.1017/ CBO9780511570278.008.
2. Bouwmans CA, Grijseels EW, Braat DD, Evers JL, Hemrika DJ. *Indications for in vitro fertilization: comparison of the Dutch guidelines with the published evidence*. Ned Tijdschr Geneesk. 2002;146:2339–42.
3. Coughlan C, Ledger B, Ola B. *In-vitro fertilization*. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2011;21:303–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2011.09.005>.
4. Elzeiny H, Garrett C, Toledo M, Stern K, McBain J, Baker HW. *A randomised controlled trial of intra-uterine insemination versus in vitro fertilisation in patients with idiopathic or mild male infertility*. Aust N Z J Obs Gynaecol. 2014;54:156–61. doi:10.1111/ajo.12168.
5. Steptoe PC, Edwards RG. *Birth after the reimplantation of a human embryo*. Lancet. 1978;2:366.
6. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, et al. *Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial*. Lancet. 2001;357: 2075–9.
7. Palermo GD, Neri QV, Hariprashad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z. *ICSI and its outcome*. Semin Reprod Med. 2000;18:161–9. doi: 10.1055/s-2000–12555.
8. van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. *Intracytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD001301. doi:10.1002/14651858.CD001301.
9. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. *Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection*. JAMA. 2015;313:255–63. doi:10.1001/ jama.2014.17985.
10. 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.
11. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. *High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy*. Hum Reprod. 1995;10:148–52.
12. Krausz C, Chianese C. *Genetic testing and counselling for male infertility*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21:244–50. doi:10.1097/MED.0000000000000058.
13. Hotaling J, Carrell DT. *Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions*. Andrology. 2014;2:339–50. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00200.x.
14. Martin RH. *Cytogenetic determinants of male fertility*. Hum Reprod Updat. 2008;14:379–90. doi:10.1093/ humupd/dmn017.
15. Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D, et al. *A high frequency of Y chromosome deletions in males with non-idiopathic infertility*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3606–12. doi:10.1210/jcem.84.10.6040.
16. Page DC, Silber S, Brown LG. *Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility*. Hum Reprod. 1999;14:1722–6.

17. Balli M, Cecchele A, Pisaturo V, Makieva S, Carullo G, Somigliana E, Paffoni A, Vigano' P. *Opportunities and Limits of Conventional IVF versus ICSI: It Is Time to Come off the Fence*. J Clin Med. 2022 Sep 27;11(19):5722. doi: 10.3390/jcm11195722. PMID: 36233589; PMCID: PMC9572455.
18. Wang Y, Li R, Yang R, Zheng D, Zeng L, Lian Y, et al. *Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation for couples with infertility with non-severe male factor: a multicentre, open-label, randomised controlled trial*. Lancet. 2024 Mar 09; Volume 403, Issue 10430p924-934.
19. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, et al. *Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System*. Fertil Steril. 2010;94:1410–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.986.
20. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.).
21. Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. *Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer*. Fertil Steril. 2015;103:1190–3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.01.045.
22. Stern JE, Lieberman ES, Macaluso M, Racowsky C. *Is cryopreservation of embryos a legitimate surrogate marker of embryo quality in studies of assisted reproductive technology conducted using national databases?* Fertil Steril. 2012;97:890–3. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.050.
23. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. *Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan*. Fertil Steril. 2011;95:1966–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.015.
24. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. *Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy*. Fertil Steril. 2012;98:1490–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1136.
25. Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, et al. *Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2013;99:156–62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003.
26. Riggs R, Mayer J, Dowling-Lacey D, Chi TF, Jones E, Oehninger S. *Does storage time influence post thaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos*. Fertil Steril. 2010;93:109–15. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.084
27. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, et al. *Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data*. Hum Reprod. 2009;24:2158–72. doi:10.1093/humrep/dep125.
28. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. *Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle*. Science. 1981;212:681–2.
29. Niederberger C, Pellicer A. *Introduction: IVF's 40th world birthday*. Fertil Steril. 2018;110:4. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.017.
30. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. *Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans*. Reproduction. 2017;154:F93–110. doi:10.1530/REP-17-0374.
31. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. *Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte*. Lancet. 1992;340:17–8.
32. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2012;98:368–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.019.
33. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. *Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset*. Fertil Steril. 2016;106:1703–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.047.
34. Dunietz GL, Holzman C, Zhang Y, Talge NM, Li C, Todem D, et al. *Assisted Reproductive Technology and Newborn Size in Singletons Resulting from Fresh and Cryopreserved Embryos Transfer*. PLoS One. 2017;12:e0169869. doi:10.1371/journal.pone.0169869.
35. Shi W, Xue X, Zhang S, Zhao W, Liu S, Zhou H, et al. *Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers*. Fertil Steril. 2012;97:1338–42. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.02.051.
36. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. *Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD011184. doi:10.1002/14651858.CD011184.pub2.
37. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. *Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women*. N Engl J Med. 2018;378:126–36. doi:10.1056/NEJMoa1705334.
38. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, et al. *IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries*. N Engl J Med. 2018;378:137–47. doi:10.1056/NEJMoa1703768.

8.5. Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne

Skuteczność leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego zależy również od odpowiednio przeprowadzonej kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. *controlled ovarian hyperstimulation* – COH). Jej celem jest umożliwienie pobrania optymalnej, większej niż w cyklu naturalnym, liczby dojrzałych komórek jajowych [1].

Przeprowadzenie kontrolowanej hiperstymulacji jajników powoduje rozwój wielu pęcherzyków jajnikowych pozwalający na pobranie kilku lub kilkunastu dojrzałych oocytów. Jest to możliwe dzięki farmakologicznemu wyłączeniu endogennej funkcji osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Efekt ten możemy uzyskać, wykorzystując mechanizmy działania leków z grupy analogów antagonistycznych i agonistycznych GnRH oraz działania gestagenów. W przypadku stosowania gestagenów, ze względu na luteinizację endometrium oraz jej asynchronię z cyklem jajnikowym, transfer zarodka musi być odroczone [2–10,11]. Protokoły stymulacji jajczkowania z gestagenami mogą być szczególnie użyteczne przy elektywnym mrożeniu komórek jajowych pochodzących od dawczyń w ramach

programów zachowania płodności oraz u osób wymagających diagnostyki preimplantacyjnej, w tym z powodu nosicielstwa chorób jednogenowych lub translokacji. Najczęściej stosowane są protokoły antagonistyczne (z analogiem antagonistycznym GnRH) oraz „długie” z analogiem agonistycznym GnRH stosowanym od połowy fazy lutealnej cyklu poprzedzającego. Rzadziej prowadzone są protokoły „krótkie” – również z analogiem agonistycznym, ale stosowanym od 1. dnia cyklu [1,2–8].

8.5.1. Przygotowanie i planowanie do COH

Stosowanie progesteronu przed rozpoczęciem stymulacji hormonalnej nie jest rekomendowane z uwagi na brak pozytywnego wpływu na zwiększenie odsetka ciąży i żywych urodzeń. Podobne wyniki uzyskuje się w przypadku stosowania estrogenoterapii w cyklach z analogiem antagonistycznym GnRH, chociaż postępowanie takie może przyczynić się do zwiększenia liczby uzyskanych oocytów i (lub) ułatwić planowanie COH. Podawanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej przed rozpoczęciem właściwej stymulacji jajników w cyklach z analogiem antagonistycznym GnRH również nie zwiększa skuteczności postępowania [12]. Podawanie progestagenów, estrogenów lub estroprogestagenów może być uzasadnione kwestiami organizacyjnymi związanymi z planowaniem stymulacji [2,11,12].

8.5.2. Wybór protokołu stymulacyjnego i ustalenie dawki początkowej gonadotropin

Nie ma obecnie jednoznacznych danych wskazujących na wyższość konkretnego typu protokołu stymulacyjnego, czyli rodzaju zastosowanych gonadotropin i analogów GnRH. Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy gonadotropinami przysadkowymi a rekombinowanymi. Aktywność poszczególnych leków może się jednak znacząco różnić ze względu na ich budowę, dlatego efektywne zastosowanie poszczególnych leków zależy w dużej mierze od doświadczenia klinicysty, a każdorazowe wprowadzenie do terapii preparatów innych niż typowe wymaga zwiększonej uwagi.

Rekomenduje się, aby dążyć do indywidualizacji COH. W wyborze protokołu i ustalaniu dawki początkowej zaleca się uwzględnienie oceny rezerwy jajnikowej, wieku pacjentki, jej BMI, przebiegu poprzednich stymulacji jajczkowania oraz ogólnej sytuacji klinicznej (chorób współistniejących) [9,10,12-18]. W porównaniu z innymi testami określającymi rezerwę jajnikową na najdokładniejsze oszacowanie spodziewanej odpowiedzi jajników na stymulację (słaba odpowiedź lub nadmierna odpowiedź) pozwalają pomiary liczby pęcherzyków antralnych w USG (ang. *antral follicle count* – AFC) i (lub) badanie AMH w surowicy krwi. Ogólne zasady doboru dawki gonadotropin rekomendowane przez ESHRE przedstawiono na schemacie 3. Obecnie, dla lekarzy o mniejszym doświadczeniu, istnieją programy ułatwiające optymalizację początkowej dawki stymulacji.

Należy pamiętać, że kontrolowana hiperstymulacja jajników jest prowadzona w celu pobrania dojrzałych komórek jajowych o prawidłowym potencjale rozrodczym. Decyzja o zakończeniu stymulacji i podaniu leków wywołujących ostateczne dojrzewanie komórek jajowych jest uzależniona od wielu czynników (związanych z przebiegiem samej stymulacji oraz wcześniejszych wyników leczenia, czynników zewnętrznych oraz organizacyjnych) i zazwyczaj podejmowana jest po stwierdzeniu obecności kilku (najczęściej 3) pęcherzyków wiodących o średnicach od 16 do 22 mm.

O prawidłowo przeprowadzonej stymulacji świadczy liczba pobranych komórek jajowych oraz ich dojrzałość. Kluczowe wskaźniki efektywności (ang. *key performance indicators* – KPI) definiujące jakość leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego, w tym stymulacji jajczkowania, przyjęto w ramach konsensusu z Mariboru [19]. Przedstawiono je na schemacie 3. Zgodnie z KPI optymalna liczba pobranych oocytów powinna znajdować się w przedziale 9–15, z czego dojrzałych powinno być co najmniej 75% (w stadium MII).

Przebieg COH monitoruje się głównie ultrasonograficznie. Dodatkowe rutynowe oznaczanie stężenia estradiolu, progesteronu i LH nie zawsze jest konieczne. Po punkcji jajników, o ile planowany jest transfer zarodka, rekomendowane jest wsparcie fazy lutealnej z zastosowaniem gestagenów.

8.5.3. Sytuacje kliniczne

W grupie kobiet z przewidywaną prawidłową odpowiedzią na stymulację zalecany jest protokół z analogiem antagonistycznym GnRH, z zastosowaniem konwencjonalnych dawek gonadotropin. W trakcie stymulacji rutynowo nie ma potrzeby zmiany dawki gonadotropin ani podawania dodatkowo letrozolu czy cytrynianu klomifenu. W celu wywołania owulacji zastosowanie znajdują gonadotropiny kosmówkowe (hCG).

Szczególne jest sytuacja kobiet z dużym ryzykiem zespołu hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – OHSS). Rekomenduje się wtedy zastosowanie protokołu z analogiem antagonistycznym GnRH,

Spodziewana odpowiedź jajników
(oznaczenie AMH w surowicy krwi
lub badanie pęcherzyków
antralnych w USG)

Zahamowanie
wydzielania LH

Gonadotropiny
rFSH/p-FSH/hp-FSH/hMG

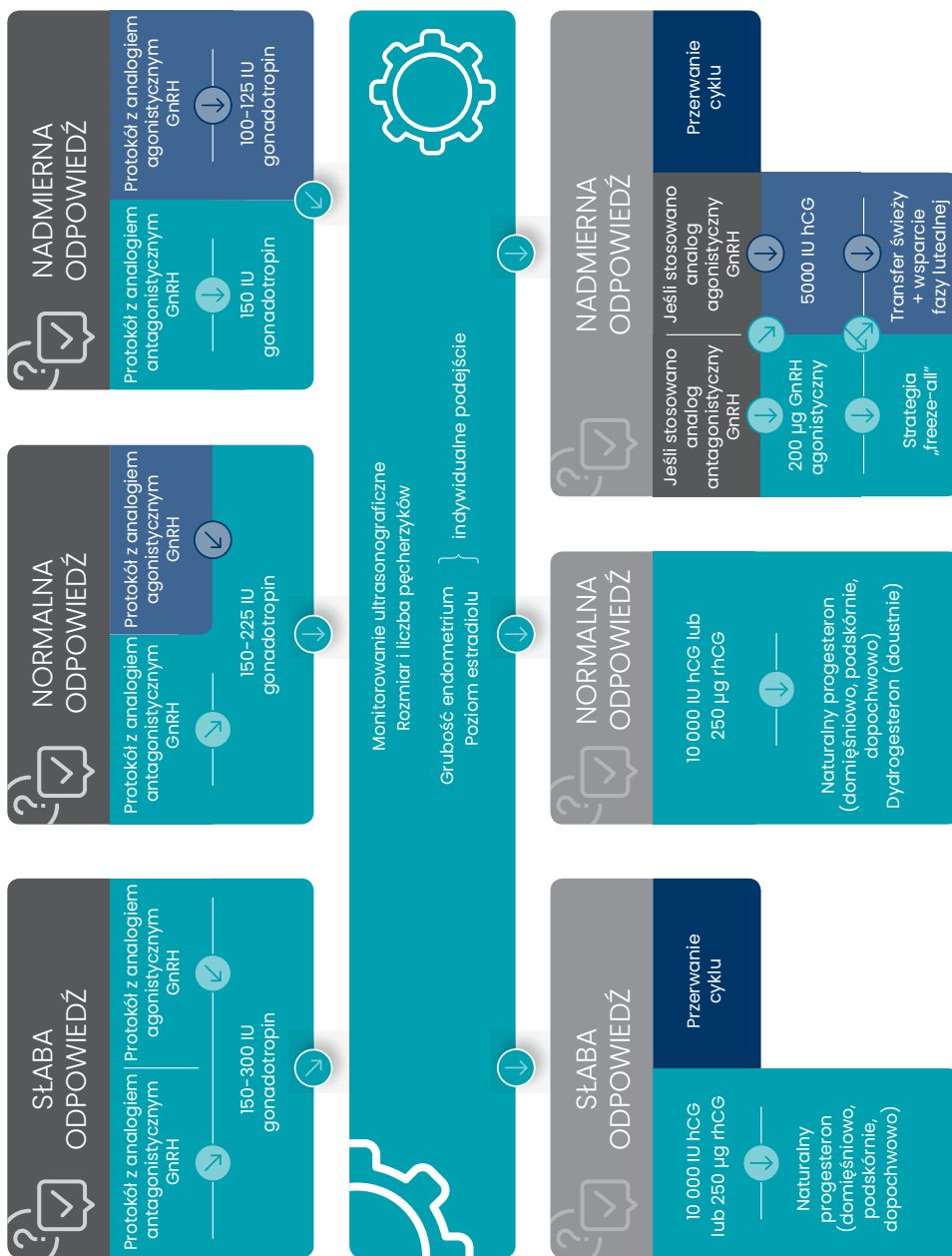
Obserwacja

Dzień ostatecznego
dojrzewania
komórek jajowych

Uzyskana
odpowiedź jajników

Ostateczne dojrzewanie
komórek jajowych

Wsparcie
fazy lutealnej



OBJAŚNIENIA:

SKRÓTY:

AMH: anti-Müllerian hormone - hormon antymüllerowski | AFC: antral follicle count - liczba pęcherzyków antralnych | LH: luteinizing hormone - hormon luteinizujący | GnRH, gonadotropin-releasing hormone - hormon uwalniający gonadotropiny/gonadoliberyna | IU: international units - jednostki międzynarodowe | FSH: follicle stimulating hormone - hormon folikularny | rFSH: recombinant FSH - rekombinowany hormon folikularny | P-FSH: purified FSH - oczyszczony hormon folikularny | hp-FSH: highly purified FSH - wysoko oczyszczony hormon folikularny | hMG: human menopausal gonadotropin - ludzka gonadotropina menopauzalna | hCG: human chorionic gonadotropin - ludzka gonadotropina kosmówkowa | LPS: luteal phase support - wsparcie fazy lutealnej

Schemat 3. Schemat COH.

indukcję końcowego dojrzewania komórek jajowych krótko działającym analogiem agonistycznym [2,18,20, 21], odroczenie transferu i zamrożenie wszystkich zarodków. Ostrożność taka jest zalecana szczególnie u pacjentek z PCOS oraz gdy rezerwa jajnikowa mierzona za pomocą AMH jest wysoka. Zakończenie COH podaniem analogu agonistycznego GnRH (możliwe jedynie w protokołach z analogami antagonistycznymi lub gestagenami) zalecane jest również, niezależnie od rezerwy jajnikowej, w sytuacjach, gdy w badaniu ultrasonograficznym w dniu planowanej indukcji dojrzewania komórek jajowych stwierdza się obecność więcej niż 25 pęcherzyków o średnicach przekraczających 12 mm. W ekstremalnych przypadkach można rozważyć przerwanie cyklu lub zakończenie stymulacji przy mniejszej średnicy pęcherzyków jajnikowych lub wykonanie coastingu (przerwy w stymulacji jajczkowania). Pobranie niedojrzałych oocytów w celu dalszej ich hodowli i indukcji dojrzewania w laboratorium zapłodnienia pozaustrojowego (IVM) zwykle nie przynosi pożądanych efektów (schemat 3).

U kobiet z niską rezerwą jajnikową i przewidywaną słabą odpowiedzią jajników na COH podawanie większych dawek gonadotropin niż 300 IU wydaje się nie zwiększać istotnie szans na ciążę i urodzenie dziecka w stosunku do niższych dawek gonadotropin [12,22,23]. Nie wykazano także, by stymulacja letrozolem lub cytrynianem kłomifenu była skuteczniejsza w porównaniu z konwencjonalną hiperstymulacją jajników. Dodatkowe rutynowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego, sildenafilu, DHEA czy testosteronu celem poprawy wyników stymulacji przed i (lub) w trakcie stymulacji nie jest rekomendowane.

Wielokrotne stymulacje (*double stimulation* lub *multistimulation*) polegają na rozpoczęciu kolejnego cyklu stymulacyjnego kilka dni po pobraniu komórek jajowych. Lepsze wyniki uzyskuje się, jeżeli końcowe dojrzewanie pęcherzyków w poprzednim cyklu uzyskuje się agonistą agonistycznym GnRH. W celu wyłączenia funkcji osi podwzgórze-prysadka-jajnik, zarówno w pierwszym, jak i w drugim cyklu stymulacyjnym, można zastosować gestageny [2,11]. Postępowanie takie skraca czas leczenia, jednak nie przekłada się na zwiększenie jego skuteczności, ponieważ liczba pobranych oocytów w kilku oddzielnych cyklach, stymulacjach oddzielonych miesiączką oraz w wielokrotnej stymulacji jest porównywalna.

U pacjentek z rozpoznaniem choroby nowotworowej rekomenduje się jak najszybsze rozpoczęcie stymulacji jajczkowania. Stymulację w protokołach z analogami antagonistycznymi GnRH lub gestagenami można rozpocząć w dowolnym dniu fazy folikularnej, pod warunkiem, że średnice pęcherzyków jajnikowych nie przekraczają 15 mm. Stymulację można także rozpocząć w dowolnym dniu po owulacji (w fazie lutealnej). U pacjentek z chorobą nowotworową estrogenozależną zaleca się dodatkowe podawanie letrozolu lub tamoksifenu w celu zmniejszenia produkcji estradiolu [7,11,12].

Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury (wyjątek stanowią pacjentki z niską rezerwą jajnikową, u których stymulacja owulacji nie wywołuje rozwoju większej liczby pęcherzyków niż w trakcie naturalnego cyklu) [12,13,24, 25].

Piśmiennictwo

1. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles*. Hum Reprod. 2011;26:1768–74. doi:10.1093/humrep/der106.
2. Massin N. *New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF*. Hum Reprod Updat. 2017;23:211–20. doi:10.1093/humupd/dmw047.
3. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. *Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(11):CD006919. doi: 10.1002/14651858.CD006919.pub4. PMID: 26558801; PMCID: PMC10759000.
4. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 29;4(4):CD001750. doi:10.1002/14651858.CD001750.pub4. PMID: 27126581; PMCID: PMC8626739.
5. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. *Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD009577. doi:10.1002/14651858.CD009577.pub3.
6. Coyne K, Purdy M, O'Leary K, Yaklic JL, Lindheim SR, Appiah LA. *Challenges and considerations in optimizing ovarian stimulation protocols in oncofertility patients*. Front Public Heal. 2014;2:246. doi:10.3389/fpubh.2014.00246.
7. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. *GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type*. Hum Reprod Updat. 2017;23:560–79. doi:10.1093/humupd/dmx017.
8. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. *Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev. 2014:CD008046.doi:10.1002/14651858.CD008046.pub4.
9. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. *The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Hum Reprod Updat. 2014;20:560–70. doi:10.1093/humupd/dmu003.
10. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, et al. *Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count*. J Ovarian Res. 2013;6:11. doi:10.1186/1757-2215-6-11.

11. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. *Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses*. Hum Reprod Update. 2021 Jan 4;27(1):48–66. doi:10.1093/humupd/dmaa040. PMID: 33016316.
12. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F, The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. *Erratum: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI*. Human Reproduction Open, 2020;4, hoaa067, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa067>.
13. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. *Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials*. Fertil Steril. 2015;103:923–930 e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.114.
14. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. *Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles*. BJOG. 2012;119:1171–9. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03412.x.
15. Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, Garcia-Velasco JA, de Sutter P, Fernandez-Sanchez M, et al. *Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049)*. Clin Endocrinol. 2015;83:902–12. doi:10.1111/cen.12864.
16. Olivennes F, Trew G, Borini A, Broekmans F, Arriagada P, Warne DW, et al. *Randomized, controlled, open-label, non-inferiority study of the CONSORT algorithm for individualized dosing of follitropin alfa*. Reprod Biomed Online. 2015;30:248–57. doi:10.1016/j.rbmo.2014.11.013.
17. Ngwenya O, Lensen SF, Vail A, Mol BWJ, Broekmans FJ, Wilkinson J. *Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI)*. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Jan 4;1(1):CD012693. doi: 10.1002/14651858.CD012693.pub3. PMID: 38174816; PMCID: PMC10765476.
18. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Pilttonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. *International PCOS Network, Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome, Human Reproduction*. 2023 September;38(9) :1655–1679, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead156>.
19. Vlaisavljevic V, Apter S, Capalbo A, D'Angelo A, Gianaroli L, Griesinger G, Kolibianakis EM, Lainas G, Mardesic T, Motrenko T, Pelkonen S, Romualdi D, Vermeulen N, Tilleman K, ESHRE Clinic PI Working Group. *The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART*. Hum Reprod Open. 2021 Jul 3;2021(3): hoab022. doi: 10.1093/hropen/hoab022. PMID: 34250273; PMCID: PMC8254491.
20. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. *An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment*. Hum Reprod. 2011;26:2593–7. doi:10.1093/humrep/der251.
21. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. *GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Updat. 2006;12:159–68. doi:10.1093/humupd/dmi045.
22. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N, ESHRE Endometriosis Guideline Group. *ESHRE guideline: endometriosis*. Human Reproduction Open. 2022;2:hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
23. Goyri E, Kohls G, Garcia-Velasco J. *IVF stimulation protocols and outcomes in women with endometriosis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2024 Feb;92:102429. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102429. Epub 2023 Nov 22. PMID: 38100935.
24. 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.
25. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, Velde ER. *Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis*. Fertil Steril. 2003;79:1091–100.

8.6. Wsparcie fazy lutealnej i transfer zarodka

8.6.1. Przeniesienie zarodka do macicy (embriotransfer) i suplementacja fazy lutealnej

Progesteron warunkuje skuteczną implantację zarodka i utrzymanie wczesnej ciąży poprzez indukcję przemiany doczesnowej oraz stabilizację endometrium w fazie lutealnej. Suplementacja tej fazy po kontrolowanej hiperstymulacji jajczkowania jest konieczna, bowiem hiperstymulacja powoduje jej niewydolność (ang. *luteal phase defect* – LPD; niewydolność fazy lutealnej) uniemożliwiająca pełnienie jej fizjologicznej funkcji [1]. Dzieje się tak z powodu blokowania wydzielania LH przez wysokie stężenia steroidów płciowych w późnej fazie folikularnej (estradiolu) oraz wczesnej fazie lutealnej (estradiolu i progesteronu) oraz zahamowania wydzielania LH w wyniku stosowania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w celu wywołania jajczkowania, a także zmniejszenia liczby syntetyzujących steroidy płciowe komórek ziarnistych na skutek ich częściowej aspiracji podczas zabiegu pobrania komórek jajowych. Niewydolność lutealna pojawia się zazwyczaj w 7.–8. dniu po piku owulacyjnym.

W celu zapobiegania niewydolności fazy lutealnej proponuje się różne opcje terapeutyczne, których celem jest uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na progesteron i zwiększenie szansy na implantację zarodka. Obecnie stosuje się głównie naturalny progesteron w postaci tabletek doustnych, iniekcji domięśniowych i podskórnych oraz prepa-

ratów dopochwowych. Droga dopochwowa podawania progesteronu jest praktykowana w większości ośrodków IVF na całym świecie i zalecana jako postępowanie rutynowe [2–4]. Jest ona równie skuteczna, jak domięśniowa czy podskórna, a ponadto pozbawiona wad (głównie dyskomfortu) związanych z iniekcjami. Niższe stężenie progesteronu w surowicy, a wyższe wysycenie nim macicy jest uważane za korzystne, chociaż nie ma bezpośredniego dowodu, że skuteczność implantacji zależy jedynie od mechanizmów macicznych. Wprost przeciwnie, coraz częściej podkreśla się także systemową rolę progesteronu i jego wpływ na mechanizmy immunologiczne zapewniające właściwy przebieg implantacji.

Podawanie gestagenów rozpoczyna się najczęściej w dniu pobrania komórek jajowych lub dzień później i jest kontynuowane co najmniej do 14. dnia po transferze zarodka, a w przypadku ciąży do 6. tygodnia jej trwania. Zapobieganie niewydolności lutealnej powinno być zindywidualizowane. Najczęściej zaleca się podawanie naturalnego progesteronu w postaci tabletek lub kapsułek dopochwowych (600–1200 mg/dobę), żeli dopochwowych (90 mg/dobę), iniekcji podskórnych (25 mg/dobę) i domięśniowych (60–100 mg/dobę). Spośród syntetycznych gestagenów odpowiednią skuteczność zapewnia dydrogesteron (30–40 mg/dobę). Wobec braku wyższości którejkolwiek terapii nad innymi pod względem skuteczności, decyzja terapeutyczna zależy od lekarza i preferencji pacjentki, a także od wyników monitorowania fazy lutealnej, w celu indywidualizacji dawki w zależności od stężenia progesteronu w surowicy krwi (patrz dalej).

Alternatywne metody suplementacji fazy lutealnej polegają na stymulacji ciała żółtego do produkcji progesteronu. W tym celu stosowane są preparaty analogów agonistycznych GnRH oraz hCG. W związku z istotnym ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) suplementacja hCG nie jest obecnie powszechnie rekomendowana, za wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.

8.6.2. Transfer rozmrożonych (mrożonych) zarodków

Transfer rozmrożonych zarodków (ang. *frozen embryo transfer* – FET) przeprowadza się w:

- cyklach naturalnych (ang. *true natural cycle-frozen embryo transfer* – tNC-FET);
- cyklach naturalnych modyfikowanych (ang. *modified natural cycle-frozen embryo transfer* – mNC-FET, hCG trigger);
- cyklach łagodnie stymulowanych (ang. *mild ovarian stimulation* – mild-OS), w których owulację indukuje się letrozolem lub gonadotropinami,

oraz

- w cyklach sztucznych, w których odpowiednie przygotowanie endometrium uzyskuje się, stosując preparaty estrogenów, a następnie włączając progesteron lub preparaty gestagenne (ang. *hormonal replacement therapy* – HRT-FET [hormonalna terapia zastępcza]-*frozen embryo transfer* [transfer mrożonych zarodków]) bez lub z analogami agonistycznymi GnRH. Estradiol może być stosowany doustnie (co najmniej 6 mg walerianianu estradiolu dziennie) albo przezskórnie w dawkach stałych lub wzrastających. Minimalny czas stosowania estrogenów, aby uzyskać endometrium odpowiedniej grubości (7 mm lub więcej), to 7 dni, a maksymalny czas bez stosowania jednocześnie analogów agonistycznych GnRH to 36 dni [5,6]. Po osiągnięciu przez endometrium optymalnej struktury należy włączyć preparaty progesteronu (patrz wyżej). Takie leczenie powinno być kontynuowane co najmniej do końca 9. tygodnia ciąży.

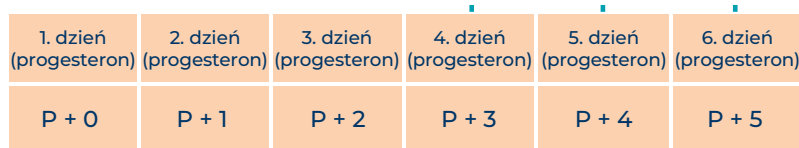
Mimo że przygotowanie do kriotransferu w cyklach sztucznych pozwala elastycznie planować jego termin, ich stosowanie powinno być ograniczone do sytuacji, w których nie ma możliwości przygotowania pacjentki w cyklu owulacyjnym. Ostatnie doniesienia zwracają uwagę na wyższe ryzyko niewydolności łożyska, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i preeklampsji w przypadku przygotowania do kriotransferu w cyklu sztucznym. Ciało żółte, które jest niezbędne do prawidłowego przygotowania śluzówki macicy, a występuje w cyklu naturalnym, naturalnym modyfikowanym lub stymulowanym, wydziela nie tylko progesteron, ale i szereg istotnych dla prawidłowego rozwoju ciąży czynników, między innymi relaksynę i VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor* – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) [7,8].

W przygotowaniu do kriotransferu kluczowa jest synchronizacja endometrium ze stadium rozwojowym zamrożonego zarodka i dniem fazy lutealnej [4] (schemat 4). Po uzyskaniu grubości endometrium liczącej co najmniej 7 mm można podać preparat hCG, naśladując wzrost LH (pik owulacyjny) analogicznie do cyklu naturalnego i po 36 godzinach wprowadzić progesteron lub gestageny. Możliwe jest też bezpośrednie przejście do drugiej fazy cyklu poprzez uzupełnienie o progesteron zmniejszonych dawek estrogenów.

Zarodek 5-dniowy w odpowiednim dla tego dnia stadium rozwoju (blastocysty) rozmraża się i podaje w 5. dniu po owulacji, 6 dni po pikie LH, 7 dni po podaniu hCG lub w cyklu sztucznym, w 6. dobie podawania progesteronu [9,10].

Cykl naturalny modyfikowany (z podaniem hCG)**Cykl naturalny (z wyznaczeniem pików LH)**

Stosowanie estradiolu

**Cykl sztuczny – HTZ (hormonalna terapia zastępcza)****Cykl stymulowany****Schemat 4.** Sposoby przygotowania do transferu i kriotransferu zarodka.**8.6.3. Monitorowanie leczenia**

W cyklach sztucznych zaleca się kontrolowanie stężenia progesteronu w surowicy krwi w dniu transferu 5-dniowego zarodka. W przypadku stężenia poniżej 8,8–9,2 ng/ml podczas suplementacji mikronizowanym progesteronem dopochwowym zaleca się zwiększenie jego dawki lub też dodatkową suplementację preparatem podskórnym lub domięśniowym. Można też doustnie podać dydrogesteron [13–15].

Nie ma bezwzględnych wskazań do kontrolowania stężenia progesteronu w cyklach owulacyjnych (naturalnych, naturalnych-modyfikowanych i łagodnie stymulowanych), jednak coraz częściej jest to proponowane jako element indywidualizacji terapii. W takiej sytuacji stężenie progesteronu w dzień poprzedzający dzień transferu w cyklu owulacyjnym powinno być wyższe niż 10 ng/ml [16]. W prawidłowych cyklach naturalnych nie ma konieczności podawania progesteronu w fazie lutealnej, chociaż istnieją doniesienia, że dodatkowa suplementacja może zwiększyć odsetek żywych urodzeń [17–19]. Zakłada się, że około $\leq 10\%$ kobiet z regularnymi cyklami owulacyjnymi może mieć defekt fazy lutealnej [20].

Transfer zarodka (świeżego lub rozmrożonego) należy zawsze wykonywać pod kontrolą USG z zastosowaniem głowicy przezbrzuszej przy dobrze (ale nie maksymalnie) wypełnionym pęcherzu moczowym. Musi być to zabieg atraumatyczny. Podczas transferu w USG należy uwidocznić końcówkę cewnika, która nie może się znajdować w jamie macicy bliżej niż 1 cm od jej dna. Wtedy zarodek należy zdeponować delikatnym, ale pewnym naciśnięciem tłoka strzykawki. Aby podczas obrazowania ultrasonograficznego kontrolować prawidłowe umieszczenie zarodka w macicy, stosuje się „znaczniki” w postaci pęcherzyków powietrza przed i (lub) za zarodkiem. Kompaktacja endometrium (czyli zmniejszenie jego grubości w badaniu USG) w kilka (3–6) dni po owulacji lub włączeniu progesteronu rokuje korzystnie co do szansy na implantację [6], choć nie wszystkie badania potwierdzają tę zależność [11,12].

Piśmiennictwo

1. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. *An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles*. Hum Reprod Update. 2007 Nov-Dec;13(6):581–90. doi: 10.1093/humupd/dmm021.
2. Shoham G, Leong M, Weissman A. *A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys*. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Jan 26;19(1):15. doi: 10.1186/s12958-021-00696-2.
3. Di Guardo F, Midassi H, Racca A, Tournaye H, De Vos M, Blockeel C. *Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices*. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Aug 18;11:500. doi: 10.3389/fendo.2020.00500.
4. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. *ESHRE Guideline Group: ovarian stimulation for IVF/ICSI*. Hum Reprod Open. 2020 May 1;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009. Erratum in: Hum Reprod Open. 2020 Dec 29;2020(4):hoaa067. doi: 10.1093/hropen/hoaa067.
5. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdag G, Papanikolaou EG, Esteves SC, Humaidan P, Yarali H. *Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review*. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jul 9;12:688237. doi: 10.3389/fendo.2021.688237. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.688237>.
6. Jiang WJ, Song JY, Sun ZG. *Short (seven days) versus standard (fourteen days) oestrogen administration in a programmed frozen embryo transfer cycle: a retrospective cohort study*. J Ovarian Res. 2022 Mar 21;15(1):36. doi: 10.1186/s13048-022-00967-5.
7. Garg A, Zielinska AP, Yeung AC, Abdelmalak R, Chen R, Hossain A, Israni A, Nelson SM, Babwah AV, Dhillo WS, Abbara A. *Luteal phase support in assisted reproductive technology*. Nat Rev Endocrinol. 2024 Mar;20(3):149–167. doi: 10.1038/s41574-023-00921-5.
8. Pereira MM, Mainigi M, Strauss JF. *Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia*. Hum Reprod Update. 2021 Jun 22;27(4):651–672. doi: 10.1093/humupd/dmab003.
9. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C. *Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing*. Hum Reprod. 2017 Nov 1;32(11):2234–2242. doi: 10.1093/humrep/dex285.
10. Zhang Y, Fu X, Gao S, Gao S, Ma J, Chen ZJ. *Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices*. Reprod Biol Endocrinol. 2023 Jun 8;21(1):52. doi: 10.1186/s12958-023-01106-5.
11. Youngster M, Mor M, Kedem A, Gat I, Yerushalmi G, Gidoni Y, Barkat J, Baruchin O, Revel A, Hourvitz A, Avraham S. *Endometrial compaction is associated with increased clinical and ongoing pregnancy rates in unstimulated natural cycle frozen embryo transfers: a prospective cohort study*. J Assist Reprod Genet. 2022 Aug;39(8):1909–1916. doi: 10.1007/s10815-022-02544-7.
12. Olgan S, Dirican EK, Sakinci M, Caglar M, Ozsipahi AC, Gul SM, Humaidan P. *Endometrial compaction does not predict the reproductive outcome after vitrified-warmed embryo transfer: a prospective cohort study*. Reprod Biomed Online. 2022 Jul;45(1):81–87. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.025.
13. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. *Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study*. Hum Reprod. 2017 Dec 1;32(12):2437–2442. doi: 10.1093/humrep/dex316. Erratum in: Hum Reprod. 2018 Jan 1;33(1):178. doi: 10.1093/humrep/dex353.
14. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, Bellver J, Cruz F, Marzal A, Celada P, Olmo I, Alamá P, Remohí J, Bosch E. *Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone*. Hum Reprod. 2021 Feb 18;36(3):683–692. doi: 10.1093/humrep/deaa322.
15. Enatsu Y, Enatsu N, Kishi K, Iwasaki T, Matsumoto Y, Koeguchi S, Shiotani M. *Effectiveness of high-dose transvaginal progesterone supplementation for women who are undergoing a frozen-thawed embryo transfer*. Reprod Med Biol. 2018 Mar 11;17(3):242–248. doi: 10.1002/rmb2.12096.
16. Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, Barri PN, Polyzos NP, Coroleu B. *Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates*. Hum Reprod. 2020 Jul 1;35(7):1623–1629. doi: 10.1093/humrep/deaa092.
17. Lawrenz B, Fatemi HM. *Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. Critical assessment of a review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2021 Jun 22;27(4):797–798. doi: 10.1093/humupd/dmab020.
18. Mizrachi Y, Weissman A, Rozen G, Rogers PAW, Stern C, Polyakov A. *Timing of progesterone luteal support in natural cryopreserved embryo transfer cycles: back to basics*. Reprod Biomed Online. 2022 Jul;45(1):63–68. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.021.
19. Wånggren K, Dahlgren Granbom M, Iliadis SI, Gudmundsson J, Stavreus-Evers A. *Progesterone supplementation in natural cycles improves live birth rates after embryo transfer of frozen-thawed embryos—a randomized controlled trial*. Hum Reprod. 2022 Sep 30;37(10):2366–2374. doi: 10.1093/humrep/deac18.
20. Schliep KC, Mumford SL, Hammoud AO, Stanford JB, Kissell KA, Sjaarda LA, Perkins NJ, Ahrens KA, Wactawski-Wende J, Mendola P, Schisterman EF. *Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria*. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):E1007–14. doi: 10.1210/jc.2013-3534.

8.7. Diagnostyka przedimplantacyjna

Diagnostyka przedimplantacyjna (PGT) polega na przeprowadzeniu badań genetycznych oocytów lub zarodków przed ich transferem do macicy.

W przypadku nieprawidłowości genetycznych u rodziców zastosowanie diagnostyki przedimplantacyjnej zmniejsza ryzyko straty ciąży oraz zwiększa szanse na urodzenie zdrowego dziecka. Diagnostyka genetyczna zarodków stosowana jest również w celu ograniczenia ryzyka zespołów wad genetycznych.

W zakresie PGT możliwe jest do przeprowadzenia badanie w kierunku aneuploidii – PGT-A (ang. *preimplantation genetic testing for aneuploidy*), chorób jednogenowych – PGT-M (ang. *preimplantation genetic testing for monogenic disorders*) oraz strukturalnych rearanżacji chromosomowych – aberracji strukturalnych – PGT-SR (ang. *preimplantation genetic testing for structural rearrangements*).

Obecnie przedimplantacyjne badania genetyczne wykonywane są przede wszystkim na podstawie materiału pobranego z zarodków w stadium blastocysty, w 5. lub 6. dniu rozwoju. Komórki do badań pobierane są z obszaru trofoektodermi (z której rozwija się łożysko) z pominięciem komórek wężła zarodkowego, z których rozwija się płód. Ze względu na zjawisko mozaicyzmu należy pamiętać, że materiał pobrany z trofoektodermi może się różnić genetycznie od materiału genetycznego pobranego z wężła zarodkowego [1].

W szczególnych sytuacjach klinicznych diagnostykę można wykonać z DNA blastomeru z zarodka 3-dniowego lub pierwszego albo drugiego ciała kierunkowego komórki jajowej w stadium metafazy II podziału mejozytycznego – MII [2]. Prowadzone są również intensywne badania nad nieinwazyjną diagnostyką przedimplantacyjną wykorzystującą pozakomórkowy materiał genetyczny zarodka na podstawie podłoża, w którym przebywał zarodek lub płyn z jamy blastocysty. Obecnie żadna z tych metod nie daje wystarczająco wiarygodnych wyników, żeby je wprowadzić do diagnostyki klinicznej. Nie są więc one zalecane poza badaniami klinicznymi.

8.7.1. Metody stosowane w badaniach przedimplantacyjnych

Należy zaznaczyć, że nie wszystkie metody stosowane w badaniach przedimplantacyjnych pozwalają na uzyskanie diagnozy. Zakres badania jest zależny m.in. od czułości diagnostycznej, liczby sygnałów/odczytów z każdego chromosomu, sposobu odczytu sygnału. Wśród dostępnych metod: FISH (ang. *fluorescent in situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) – pierwsza, ale obecnie coraz rzadziej stosowana technika, QF-PCR (ang. *quantitative fluorescent-polymerase chain reaction* – ilościowa fluorescencyjna łańcuchowa reakcja polimerazy), mikromacierze oraz sekwencjonowanie techniką Sangera i sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing* – NGS) – jedynie NGS umożliwia przeprowadzenie dowolnych zaplanowanych badań z materiału uzyskanego podczas pojedynczej biopsji zarodka, a uzyskiwane wyniki cechuje najwyższy spośród ww. metod poziom czułości i wiarygodności. Ważne jest również, aby badania genetyczne były wykonywane w laboratoriach, w których wdrożony został system kontroli jakości zarówno opartej na wewnętrznych, jak i zewnętrznych wskaźnikach jakości, a informacja o nich powinna być dostępna w świadomych zgodach i w otwartej komunikacji z pacjentem [3].

Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem (Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.)) stosowanie diagnostyki przedimplantacyjnej w ramach procedury medycznie wspomaganego prokreacji dozwolone jest wyłącznie ze wskazań medycznych i musi być poprzedzone poradnictwem genetycznym [4]. Niedozwolone jest stosowanie diagnostyki przedimplantacyjnej w celu wyboru cech fenotypowych, w tym płci dziecka, z wyjątkiem sytuacji, gdy taki wybór pozwala uniknąć ciężkiej, nieuleczalnej choroby dziedzicznej.

Zarodek, w którym w wyniku przeprowadzonych badań genetycznych stwierdzono wady uniemożliwiające przeniesienie go do macicy, zgodnie z ww. Ustawą o leczeniu niepłodności nie spełnia kryterium zarodka zdolnego do prawidłowego rozwoju.

8.7.2. Bezpieczeństwo procedury i skutki dla zdrowia dzieci poczętych z zastosowaniem PGT

Wieloletnie analizy wyników stosowania przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej jednoznacznie nie wykazały niekorzystnego jej wpływu na potencjał implantacyjny zarodków poddawanych badaniu [5]. Zwraca się natomiast uwagę na podwyższone ryzyko niższej masy urodzeniowej, przedwczesnego porodu i nadciśnienia tętniczego w ciąży w przypadku ciąż po zastosowaniu PGT w porównaniu z ciążami naturalnymi [6]. Obserwacje te wymagają jednak nadal weryfikacji.

W ramach przeprowadzonych dotychczas badań grup dzieci w wieku do 4. roku życia oraz metaanalizy 18 badań nt. rozwoju dzieci do 9. roku życia nie stwierdzono różnic w rozwoju psychicznym i psychoruchowym dzieci

urodzonych po przeprowadzeniu zapłodnienia pozaustrojowego z PGT oraz urodzonych w wyniku rozrodu naturalnego. Nie stwierdzono żadnych negatywnych działań ubocznych zastosowania badań PGT, w tym wpływu na wzrost, wrodzone malformacje, zachowanie, rozwój psychiczny i psychoruchowy ani na zwiększenie częstości przyjęć na oddziały intensywnej opieki perinatalnej [7–10].

8.7.3. Wskazania do przeprowadzenia PGT

1. PGT-A

Badanie diagnostyki preimplantacyjnej w kierunku aneuploidii jest badaniem przesiewowym umożliwiającym wybór optymalnego zarodka do implantacji. PGT-A pozwala na ocenę liczby chromosomów (ploidii) w zarodkach. Zarodki z brakującymi lub dodatkowymi chromosomami – zarodki aneuploidalne – mają mniejsze szanse na implantację, a większą na poronienie lub urodzenie dziecka z chorobą genetyczną.

Do klasycznych wskazań do PGT-A należą: zaawansowany wiek pacjentki (powyżej 35 lat), niepowodzenia implantacji, nawracające poronienia oraz ciężki męski czynnik niepłodności [12].

Ponieważ nadal nie ma jednoznacznych dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych na to, że PGT-A jest uniwersalnym testem zwiększającym szanse na urodzenie dziecka, nie rekomenduje się **rutynowego** przeprowadzania tych badań u pacjentów kwalifikowanych do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego [13].

PGT-A należy natomiast zawsze rozważyć indywidualnie. Przy planowaniu PGT-A ze wskazań: niepowodzenia implantacji, nawracających poronień oraz ciężkiego męskiego czynnika niepłodności, zaleca się wykonanie badania cytogenetycznego u pary (badanie kariotypu) ze względu na podwyższone ryzyko nosicielstwa aberracji strukturalnej. Po stwierdzeniu takiego nosicielstwa badanie PGT-SR jest najczęściej bardziej odpowiednie. Kwalifikację do PGT-A powinna poprzedzać konsultacja genetyczna.

2. PGT-M

Choroby jednogenowe wywoływane są przez warianty patogenne lub potencjalnie patogenne w pojedynczych genach. Ryzyko wystąpienia u dziecka choroby określane jest w zależności od tego, czy jest ona dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący, autosomalnie recesywny czy też sprzężony z chromosomem X (recesywny i dominujący). Najwyższe ryzyko występuje u pacjentów z pozytywnym wywiadem genetycznym. Diagnostyka PGT-M w przypadku chorób jednogenowych polega na przeprowadzeniu badania materiału pobranego z zarodka w kierunku obecności wariantu patogennego lub prawdopodobnie patogennego, którego nosicielem jest jeden bądź oboje rodziców. W przypadku niepewnej diagnozy genetycznej lub w przypadku niepewnego trybu dziedziczenia danej jednostki chorobowej badanie PGT-M nie jest zalecane.

3. PGT-SR

Diagnostyka PGT-SR jest dedykowana pacjentom, u których w badaniu kariotypu z krwi obwodowej stwierdzono nosicielstwo strukturalnych rearanżacji chromosomowych – translokacji, inwersji, delecji, duplikacji czy insercji. Nosicielstwo aberracji strukturalnych może znacząco zwiększać ryzyko poronienia i ryzyko urodzenia dziecka z nie-zrównoważoną ilością materiału genetycznego. Należy wspomnieć, że PGT-SR powinna być proponowana tylko wtedy, gdy technika diagnostyczna stosowana do wykrycia zmiany jest w stanie wykryć wszystkie oczekiwane nie-zrównoważone formy rearanżacji chromosomów u danych pacjentów.

4. PGT-P

Diagnostyka przedimplantacyjna PGT-P pozwala na ocenę predyspozycji do zachorowania na choroby o etiologii wielogenowej. Jej celem jest wybór zarodka o najlepszym rokowaniu co do jakości i długości życia. Ponieważ w każdym przypadku dotyczy to tych samych partnerów o określonych genotypach, zakres możliwości wyboru optymalnego zarodka jest dość ograniczony. Z tego względu, oraz ze względu na wątpliwości etyczne takiej diagnostyki, nie jest ona zalecana do rutynowej diagnostyki klinicznej, natomiast może podlegać badaniom klinicznym.

Na etapie kwalifikacji do badań PGT należy omówić z parą wszystkie aspekty i ograniczenia diagnostyki, zaznaczając, że nawet przy zastosowaniu najbardziej zaawansowanych technicznie badań genetycznych zarodków, istnieją biologiczne uwarunkowania, które mogą być źródłem wątpliwości interpretacyjnych. Prawidłowy wynik badania nie zwalnia z konieczności wykonania badań prenatalnych zgodnie z rekomendacjami. O tych kwestiach pacjenci powinni być poinformowani w sposób szczegółowy i zrozumiały.

Piśmiennictwo

1. Capalbo A, Rienzi L. *Mosaicism between trophoctoderm and inner cell mass*. Fertil Steril. 2017 May;107(5):1098–1106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.023. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433375.

2. Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, Liss J, Nunes S, Sfontouris I, Vermeulen N, Zakharova E, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group. *ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT*. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa020. doi: 10.1093/hropen/hoaa020. PMID: 32500104; PMCID: PMC7257009.
3. De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-Hoogeveen M, Coonen E, Moutou C. *ESHRE PGD Consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013*. Hum Reprod. 2017;32:1974–1994
4. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.).
5. Natsuaki MN, Dimler LM. *Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review*. World J Pediatr. 2018;14:555–569.
6. Zheng W, Yang C, Yang S, Sun S, Mu M, Rao M, Zu R, Yan J, Ren B, Yang R, Guan Y. *Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2021 Oct 18;27(6):989–1012. doi: 10.1093/humupd/dmab027. PMID: 34473268.
7. Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, De Rycke M, Staessen C, Sermon K, et al. *Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis*. Hum Reprod. 2010;25:275–82. doi:10.1093/humrep/dep298.
8. Desmyttere S, De Rycke M, Staessen C, Liebaers I, De Schrijver F, Verpoest W, et al. *Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD*. Hum Reprod. 2012;27:288–93. doi:10.1093/humrep/der360.
9. Middelburg KJ, van der Heide M, Houtzager B, Jongbloed-Pereboom M, Fidler V, Bos AF, et al. *Mental, psychomotor, neurologic, and behavioral outcomes of 2-year-old children born after preimplantation genetic screening: follow-up of a randomized controlled trial*. Fertil Steril. 2011;96:165–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.081.
10. Natsuaki MN, Dimler LM. *Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review*. World J Pediatr. 2018. doi:10.1007/s12519-018-0172-4.
11. Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium Steering Committee. *ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT*. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa021. doi: 10.1093/hropen/hoaa021. PMID: 32524036; PMCID: PMC7257038.
12. Seckin S, Forman EJ. *Does PGT-A affect cumulative live birth rate?* Curr Opin Obstet Gynecol. 2023 Jun 1;35(3):216–223. doi: 10.1097/GCO.0000000000000865. Epub 2023 Mar 20. PMID: 37185353.
13. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, Sermon K, Vermeulen N, Pinborg A. ESHRE Add-ons working group. *Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine*. Hum Reprod. 2023 Nov 2;38(11):2062–2104. doi: 10.1093/humrep/dead184. PMID: 37747409; PMCID: PMC10628516.

8.8. Dawstwo oocytów i zarodków

Dawstwo komórek jajowych jest jedną z najskuteczniejszych technik wspomaganego rozrodu. W niektórych krajach europejskich dawstwo komórek jajowych może stanowić nawet do kilkunastu procent wszystkich cykli wspomaganego rozrodu [1]. Korzystając z komórek jajowych dawczyń, wykluczamy dwa z najważniejszych problemów leczenia niepłodności: wpływ ograniczonej rezerwy jajnikowej oraz wieku kobiety na liczbę i jakość dostępnych komórek jajowych. Wśród dodatkowych wskazań do takiego leczenia należą choroby genetyczne związane z chromosomem X obniżające rezerwę jajnikową, jak zespół łamliwego chromosomu X lub zespół Turnera, dysgenезja gonad lub przyczyny jatrogenne, jak chemio- i radioterapia, oraz ingerencje chirurgiczne w obrębie jajników. Ponieważ obecnie uważa się, że wiek ma bardzo ograniczony wpływ na receptywność macicy, dawstwo komórek jajowych może być teoretycznie skuteczne niezależnie od wieku biorkownicy [2]. Ograniczenia wiekowe co do stosowania dawstwa oocytów w świetle przepisów prawnych w Polsce nie istnieją. Kwalifikując kobietę w zaawansowanym wieku reprodukcyjnym, powinno się jednak poważnie rozważyć przeciwwskazania medyczne po bardzo dokładnej ocenie ogólnego stanu zdrowia kobiety i ocenie ryzyka wystąpienia powikłań zdrowotnych w ciąży zarówno dla niej samej, jak i dla dziecka.

Dawstwo komórek jajowych jest skuteczną metodą leczenia niepłodności u kobiet z wygasłą funkcją rozrodczą jajników oraz u kobiet po nieskutecznym leczeniu niepłodności za pomocą zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych komórek jajowych. Jest to często najlepsze rozwiązanie zanim para zdecyduje się na rezygnację z posiadania potomstwa lub na adopcję. Nie musi to być natomiast rozwiązanie z wyboru dla kobiet z nosicielstwem chorób genetycznych, które obecnie rozwiązują swój problem za pomocą diagnostyki preimplantacyjnej ukierunkowanej na jednostkę chorobową, której nosicielstwo występuje w rodzinie [3].

Rekrutacja dawczyń to skomplikowany i czasochłonny proces. Zaleca się, żeby dawczynie były w doskonałym stanie zdrowia, bez chorób dziedzicznych i wielu zakaźnych w wywiadzie. Dlatego proces rekrutacji obejmuje uzyskanie świadomej zgody, uzyskanie szczegółowego wywiadu medycznego, genetycznego, psychospołecznego i reprodukcyjnego, przeprowadzenie dokładnego badania fizykalnego, psychologicznego oraz badań pod kątem określonych rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia chorób zakaźnych i nosicielstwa najczęściej spotykanych chorób jednogenowych. Wymagania mogą być nawet bardziej restrykcyjne, by spełniały najbardziej rygorystyczne normy dające możliwość stosowania gamet dawczyń i dawców u pacjentów z zagranicy lub też poza granicami kraju. W tabeli 7 przedstawiono stanowiska ASRM i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja Żywności i Leków) w tej sprawie [3].

Tabela 7. Badania laboratoryjne wymagane przez Agencję Żywności i Leków (FDA) dla dawców gamet

Badania laboratoryjne wymagane przez FDA dla dawców gamet	
• <i>Chlamydia trachomatis</i>	• HIV 0 przeciwciała
• Rzeżączka	• Anty HCV
• HBs antygen	• HIV 1/2 metodą NAT
• anty HBc (przeciwciała całkowite IgG i IgM)	• RPR – przesiewowy test w kierunku kiły
• HIV 1 przeciwciała oraz metodą NAT	• Wirus zachodniego Nilu metodą NAT
• HIV 2 przeciwciała	• HTLV typ I i II (u mężczyzn)
	• CMV IgM i IgG (u mężczyzn)

CMV (ang. *cytomegalovirus*) – wirus cytomegalii; HB (ang. *hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (ang. *hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności; NAT (ang. *nucleic acid testing*) – metoda analizy kwasów nukleinowych; RPR (ang. *rapid plasma reagin for syphilis*) – test przesiewowy do wykrywania przeciwciał w kierunku kiły; HTLV I, II (ang. *human T-lymphotropic virus*) – wirus ludzkiej białaczki z komórek T

W konsekwencji przez rekrutację, w prawidłowo prowadzonym banku dawczyń, przechodzi zaledwie kilka procent zgłaszających się kobiet.

Optymalnymi dawczyniami z punktu widzenia medycznego byłyby kobiety posiadające dzieci, które zakończyły już swoje plany prokreacyjne. Natomiast do programu w większości zgłaszają się kobiety młode, ale bezdzietne. Należy pamiętać, że nawet tak bezpieczna procedura, jak stymulacja jajników oraz pobranie komórek jajowych, może wiązać się z obniżeniem płodności kobiety poddawanej procedurze.

Może się również zdarzyć, że kobiety te w przyszłości same będą mogły doświadczyć niepłodności, co w powiązaniu z poprzednim oddawaniem komórek jajowych może tworzyć problemy psychologiczne. Dlatego tak ważna jest pełna informacja i dokładna analiza psychologiczna potencjalnej dawczyni [4].

8.8.1. Dawstwo komórek jajowych od kobiet starających się o własną ciążę

Zjawisko, w którym kobiety oddają część komórek jajowych ze względu na ich nadmiar i brak chęci ich zamrożenia oraz możliwość obniżenia własnych kosztów leczenia, określa się na świecie jako „egg sharing” [5]. Wiąże się z tym problemy dotyczące jakości komórek jajowych oraz optymalizacji przygotowań do cyklu ich pozyskania: nie są to komórki od kobiet młodych, optymalnie przebadanych oraz kobiet, u których przeprowadzono dobrze zaprojektowany program zapłodnienia pozaustrojowego. Wytworzone z pozyskanych na tej drodze komórek zarodki mogą być różnej jakości, bez przeprowadzenia optymalnej diagnostyki i często bez badań genetycznych, zarówno podstawowych kobiet-dawczyń, jak i darowanego zarodka [6].

8.8.2. Dawstwo zarodków

Innym wariantem dawstwa jest darowanie zarodków. Korzystamy wtedy z nadmiarowych zarodków pozostawionych przez osoby leczące się na niepłodność, które z różnych przyczyn z tych zarodków zrezygnowały. Wskaźniki ciąży u kobiet otrzymujących darowane kriokonserwowane zarodki są generalnie niższe niż w przypadku świeżo

pobranej komórek jajowych dawczyń. Prawdopodobnie wynika to z wielu czynników, w tym zamrożonej kohorty, wpływu kriokonserwacji na zarodek oraz starszego wieku dawczyń komórek jajowych, które były zazwyczaj niepłodnymi kobietami przechodzącymi przez proces IVF dla siebie. Do problemów wspomnianych powyżej dochodzą jeszcze te związane z męskim czynnikiem niepłodności i w konsekwencji skorzystania z zarodków powstałych w wyniku zastosowania nasienia o nieprawidłowych parametrach, co skutkuje większym prawdopodobieństwem niepowodzenia procedury [4].

Korzyścią takiego leczenia jest jego niski koszt: nie są ponoszone wtedy koszty pozyskania dawczyń, ich badań, stymulacji i pobrania komórek jajowych, ich mrożenia, rozmrażania i ewentualnej diagnostyki preimplantacyjnej.

8.8.3. Przygotowanie biorczyń do przyjęcia zarodków i ciąży²

Każda pacjentka chcąc skorzystać z gamet lub zarodków w ramach technik wspomaganego rozrodu powinna przejść kwalifikację do bezpiecznego leczenia oraz wykluczenia zagrożeń związanych z ciążą. Na przykład pacjentki z zespołem Turnera mają ponad 100-krotnie zwiększone ryzyko nagłej śmierci podczas ciąży w wyniku pęknięcia tętniaka aorty (ponad 2% pacjentek 45XO w ciąży) [7,8]. Pacjentki w zaawansowanym wieku są statystycznie bardziej narażone na ryzyko cukrzycy, nadciśnienia, mięśniaków oraz zaburzeń funkcji łożyska. W zależności od wieku i wskazań, oprócz zgód lekarza rodzinnego, wskazane byłoby konsultacje, m.in.: kardiologiczna czy perinatologiczna. Należy wziąć pod uwagę wymagania prawne, a w przypadku korzystania z finansowania państwowego, wymagania systemowe.

Po zakwalifikowaniu do zabiegu należy przygotować biorczynię do transferu zarodków. Obecnie zalecane jest, aby korzystać z cykli naturalnych, co jednak często nie jest możliwe w przypadku biorczyń, które najczęściej nie mają swoich cykli owulacyjnych. W przypadku cykli sztucznych można naśladować cykle naturalne poprzez stosowanie estrogenów, do których – po uzyskaniu satysfakcjonującego przygotowania endometrium – dołącza się progestageny w czasie odpowiadającym etapowi rozwoju zarodka. Długość okresu estrogenowego przygotowania śluzówki nie wydaje się mieć znaczenia i prawdopodobnie może trwać od 1 do nawet 5 tygodni.

Transfer powinien być ograniczony do jednego zarodka zarówno z powodów matczyńskich, jak i z powodów nieznanego skutecznego transferu zarodka innego genetycznie w stosunku do uprzednich niepowodzeń.

Suplementacja hormonalna po transferze stanowi postępowanie rutynowe, jak w przypadku każdego transferu zarodka tego typu, i powinna trwać co najmniej do końca 9. tygodnia ciąży, a decyzja powinna być podjęta w kontekście sytuacji klinicznej pacjentki.

W wielu przypadkach pacjentki starające się o kolejne dziecko pragną je uzyskać z gamet lub zarodków tych samych dawców. Aspekt ten należy omówić przed rozpoczęciem pierwszych starań celem zabezpieczenia oczekiwań kobiety, co może być niemożliwe w przypadku zgłoszenia takich potrzeb zbyt późno. Należy również uzmysłwić biorczyniom zakres ich możliwości decyzyjnych w ramach obowiązującego prawa.

Piśmiennictwo

1. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli WC, Goossens V. *Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE*. Hum Reprod. 2017;32(10):1957–73.
2. Sauer MV. *The impact of age on reproductive potential: lessons learned from oocyte donation*. Maturitas. 1998;30(2):221–5.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. *Guidance regarding gamete and embryo donation*. Fertil Steril. 2021 Jun;115(6):1395–1410. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.045. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33838871.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technologies. *Gamete and embryo donation guidance*. Fertil Steril. 2024 Jul 5:S0015-0282(24)00523-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.06.004. Epub ahead of print. PMID: 38970576.
5. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Financial, 'risk-sharing' or refund programs in assisted reproduction: an Ethics Committee opinion*. Fertil Steril. 2024 May;121(5):783–786. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.12.032.
6. Bracewell-Milnes T, Hossain A, Jones BP, Faris R, Parikh J, Nicopoullos J, Johnson M, Thum MY. *Does egg-sharing negatively impact on the chance of the donor or recipient achieving a live birth?* Hum Fertil (Camb). 2023 Dec;26(2):266–275. doi: 10.1080/14647273.2022.2053213. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35332836.
7. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. *Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey*. Fertil Steril. 2003;80(3):498–50.
8. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. *Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome*. Fertil Steril. 2005;83(4):1074–5.

² Patrz też rozdział na temat wsparcia fazy lutealnej i transferu zarodka.

8.9. Procedury dodatkowe

Badania i procedury dodatkowe to procedury diagnostyczne, medyczne lub embriologiczne, których zastosowanie razem z rutynowym zabiegiem zapłodnienia pozaustrojowego ma na celu zwiększenie skuteczności leczenia.

Rekomendacje dotyczące zasadności wykonywania badań i procedur dodatkowych opierają się na udowodnionej skuteczności lub braku jej potwierdzenia.

8.9.1. Dodatkowe procedury embriologiczne

PROCEDURY REKOMENDOWANE W WYBRANEJ GRUPIE PACJENTÓW

Spośród wielu proponowanych dodatkowych procedur embriologicznych tylko cztery mogą być aktualnie rekomendowane w szczególnych sytuacjach klinicznych:

- sztuczna aktywacja oocytów (komórek jajowych);
- sztuczna aktywacja plemników;
- fizjologiczne ICSI – PICSI (ang. *physiological intracytoplasmic sperm injection*);
- mikroprzepływowa selekcja plemników do zapłodnienia pozaustrojowego.

8.9.1.1. Sztuczna aktywacja oocytów

Sztuczna aktywacja oocytów (ang. *artificial oocytes activation* – AOA) polega na umieszczeniu ich tuż po zapłodnieniu metodą ICSI w roztworze jonoforu wapnia (związek chemiczny zdolny do transferu jonów wapnia przez błonę komórkową – kalcymycyna lub jonomycina) [1,2].

Mechanizm ten naśladuje fizjologiczny proces zapłodnienia, w trakcie którego po wnikięciu plemnika do komórki jajowej następuje wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia wapnia uwolnionego z siateczki endoplazmatycznej [3]. Sztuczna aktywacja oocytów jest rekomendowana w szczególnych sytuacjach:

- u pacjentów z poprzednim brakiem zapłodnienia komórek po ICSI lub z małym – poniżej 30% – odsetkiem zapłodnionych komórek po ICSI;
- u pacjentów z globozoospermią (wrodzonym brakiem akrosomu w plemnikach);
- w poważnym czynniku męskim niepłodności do zapłodnienia plemniki pozyskane są w wyniku PESA (ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*), TESA (ang. *testicular sperm aspiration*) lub TESE (ang. *testicular sperm extraction*) lub plemniki mają znacznie obniżoną ruchliwość, lub są nieruchome [4].

Sztuczna aktywacja oocytów nie jest rekomendowana w ogólnej populacji pacjentów.

8.9.1.2. Sztuczna aktywacja plemników

W przypadku braku ruchliwych plemników, spowodowanego brakiem lub obniżeniem cAMP, można zwiększyć stężenie tej substancji, stosując inhibitory fosfodiesterazy: pentoksyfilinę lub teofilinę, dzięki czemu zwiększa się stężenie cAMP, co pobudza do ruchu nieruchome plemniki (u których brak ruchu nie ma podłoża genetycznego).

Sztuczna aktywacja jest rekomendowana u pacjentów z pierwotną lub wtórną asthenozoospermią. Nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania w ogólnej populacji pacjentów.

8.9.1.3. PICSI – fizjologiczne ICSI

PICSI to metoda selekcji plemników do zapłodnienia metodą ICSI. Polega na wiązaniu plemników z kwasem hialuronowym (ang. *hyaluronic acid* – HA), który pełni kluczową rolę w selekcji prawidłowych plemników do zapłodnienia. Fizjologicznie występuje on w macierzy pozakomórkowej wzgórka jajonośnego. Plemniki, które mają zdolność wiązania się z kwasem hialuronowym w warunkach *in vitro*, mają dużo receptorów dla kwasu hialuronowego, tzn. są dojrzałe do zapłodnienia komórki jajowej.

Dowody z przeglądu systematycznego i metaanalizy Cochrane sugerują, że selekcja plemników przy użyciu kwasu hialuronowego (PICSI, HBA) może mieć niewielki wpływ lub nie mieć żadnego wpływu na odsetek żywych urodzeń (ang. *live-birth rates* – LBR), ale może zmniejszać ryzyko poronień (dowody niskiej jakości) [5]. Opisywano pewien korzystny wpływ selekcji z wykorzystaniem kwasu hialuronowego w przypadku zwiększonej fragmentacji DNA plemników, szczególnie wśród starszych kobiet [6] lub u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami fragmentacji DNA plemników [7].

PICSI może mieć pewien korzystny wpływ na zmniejszenie poronień w grupie starszych pacjentek, których partnerzy mają podwyższoną fragmentację DNA [7]. PICSI nie jest rekomendowane jako rutynowy zabieg podczas zapłodnienia pozaustrojowego w ogólnej populacji pacjentów.

8.9.1.4. Mikroprzepływowa selekcja plemników

Selekcja plemników do zapłodnienia przy użyciu mikroprzepływów (*microfluidics sperm selection*) przez kanaliki z półprzepuszczalną błoną zastępuje inne metody preparatyki nasienia, eliminując konieczność jego wirowania, co ma mieć korzystny wpływ na ich zdolność do zapłodnienia [8].

Pojedyncze małe randomizowane badanie z próbą kontrolną wykazało niewielki wzrost odsetka żywych urodzeń, jednak inne badanie obserwacyjne nie wykazało takich korzyści. Dalsze badania są konieczne, aby znaleźć ewidentne dowody na skuteczność, zanim ta selekcja będzie rekomendowana do rutynowego, szerokiego stosowania [9].

Mikroprzepływy jako metoda selekcji plemników do zapłodnienia, mimo że nie wpływa na zwiększenie odsetka żywych urodzeń czy ciąży klinicznych, może być rozważana w celu zastępowania technik wirowniczych preparatyki nasienia [4].

8.9.2. Stosowanie substancji adhezyjnych w pożywkach transferowych

Główną substancją adhezyjną stosowaną w laboratorium wspomaganego rozrodu, badaną w randomizowanych badaniach kontrolowanych, jest kwas hialuronowy [10]. Kwas hialuronowy jest naturalnie występującą cząsteczką i jest jedną z głównych makrocząsteczek obecnych w kobiecym układzie rozrodczym. Jest obecny w ludzkim endometrium [11]. Kwas hialuronowy jest wydzielany przez komórki wzgórka ziarnistego i znajduje się w płynie macicznym, jajowodowym i pęcherzykowym. Tworzy lepki płyn, który może usprawnić proces transferu zarodka i uniemożliwić jego wydalenie [12]. Kwas hialuronowy oprócz lepkości ma również funkcje autokrynne i parakrynne. Pierwotnym receptorem dla tego kwasu jest receptor CD44, który ulega ekspresji zarówno w zarodku przedimplantacyjnym, jak i w zrębie ludzkiego endometrium [13,14].

W wyniku przeanalizowania badań niskiej lub średniej jakości, w których wzięło udział ponad 6500 pacjentek, wyciągnięto wnioski, że dodanie kwasu hialuronowego w stężeniu 0,5 mg/ml do pożywki prawdopodobnie zwiększa odsetek żywych urodzeń z 30% do 40%. Ponadto dodatkowe żywe urodzenie przypada na każde 14 zarodków przenoszonych z pożywką o wysokiej zawartości kwasu hialuronowego. Dodatek HA prawdopodobnie poprawia również odsetek ciąży klinicznych z 40% do 47%. Efekt leczenia odnotowano zarówno w przypadku transferów zarodków podziałowych (2- do 4-dniowych), jak i blastocyst (5-dniowych) [15].

Zastosowanie pożywki transferowej wzbogaconej kwasem hialuronowym nie poprawia odsetka żywych urodzeń w przypadku zarodków rozmrożonych (FET) w porównaniu ze standardową pożywką [16,17].

Podsumowując: dodatek kwasu hialuronowego do pożywki transferowej jest rekomendowany do transferu niemrożonego zarodka szczególnie w przypadku nawracających niepowodzeń w implantacji. Nie ma wpływu na transfer zarodka po rozmrożeniu.

8.9.3. Niezalecane do rutynowego stosowania embriologiczne procedury dodatkowe

Wszystkie pozostałe laboratoryjne procedury dodatkowe nie są obecnie rekomendowane, ponieważ nie zwiększają skuteczności zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego. To zalecenie może się zmienić, gdy pojawią się nowe badania.

8.9.3.1. Magnetyczne sortowanie plemników

Magnetyczne sortowanie plemników (ang. *magnetic activating cell sorting* – MACs) usuwa plemniki z uszkodzoną chromatyną poprzez wiązanie odsłoniętych reszt fosfatydyloserynowych plemników z uszkodzonym DNA przez magnetyczne mikrokuleczki opłaszczane aneksyną V, która ma silne powinowactwo do reszt fosfatydyloserynowych.

Stosowanie sortowania magnetycznego plemników prowadzi do uzyskania plemników bardziej ruchliwych, z większym odsetkiem prawidłowych morfologicznie plemników i o zmniejszonej fragmentacji DNA w porównaniu z preparatką plemników za pomocą gradientu stężeń [18–20]. MACs nie wpływa jednak na wzrost żywych urodzeń, ciąży klinicznych czy spadku odsetka poronień [5, 21, 22]. Dlatego stosowanie magnetycznego sortowania plemników nie jest rekomendowane do rutynowego preparowania plemników przed zapłodnieniem pozaustrojowym [4].

8.9.3.2. Docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika po selekcji morfologicznej (IMSI)

IMSI (ang. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*) jest to metoda selekcji plemników polegająca na obserwacji organelli plemników, przede wszystkim wakuoli w główce plemnika, pod dużym powiększeniem mikroskopowym (ok. 1000 × optycznym, 6000–10 000 × cyfrowym) (ang. *motile sperm organelle morphology examination* – MSOME) [23].

IMSI jednak nie zwiększa odsetka żywych urodzeń ani nie zmniejsza poronień, jest natomiast czasochłonne i ma niekorzystny wpływ na pracę laboratorium embriologicznego [24–26]. IMSI obecnie nie jest rekomendowane do rutynowego stosowania [4].

8.9.3.3. Suplementacja pożywek do hodowli zarodków czynnikiem wzrostu GM-CSF

Niskiej jakości dowody sugerują, że dodatek GM-CSF (ang. *granulocytemacrophage colony-stimulating factor*) może zwiększyć odsetek ciąż klinicznych u kobiet po dwóch lub więcej nieudanych cyklach IVF, ale badania, które to potwierdzają, są obciążone dużym ryzykiem błędu statystycznego [27].

W jednym z badań retrospektywnych pacjentki, które miały transfer rozmrożonych blastocyst w medium z dodatkiem czynnika wzrostu GM-CSF, miały znacząco większy odsetek ciąż klinicznych (ang. *clinical pregnancy rate – CPR*) i żywych urodzeń (LBR) w porównaniu z grupą kontrolną [28].

W związku jednak z niewystarczającymi dowodami na skuteczność i bezpieczeństwo suplementacji mediów do hodowli w czynnik wzrostu GM-CSF, jego stosowanie nie jest rekomendowane [4].

8.9.3.4. Wspomagane wykluwanie zarodka

Nacięcie otoczki przejrzystej zarodka (ang. *assisted hatching – AH*) zostało wprowadzone do użytku jako metoda, która ma zwiększać skuteczną implantację.

Może być przeprowadzone zarówno mechanicznie, jak i laserowo, powodując ścienienie otoczki, mały otwór w otoczce, duży otwór lub kompletne usunięcie otoczki [29].

- Ostatnie podsumowania Cochrane nie wykazały znaczącego efektu AH na żywe urodzenia w porównaniu z brakiem AH (dowody niskiej jakości).
- Wykazano niewielki wzrost ciąż klinicznych (dowody niskiej jakości).
- Po analizie podgrup zasugerowano, że u pacjentek słabo rokujących AH może nieco zwiększyć CPR, ale nie odsetek żywych urodzeń.

AH może powodować ciążę wielopłodową (dowody niskiej jakości) w porównaniu z cyklami bez AH. Dodatkowo jest podejrzenie, że po AH zwiększa się częstość występowania ciąż wielopłodowych monozygotycznych, ale liczba przypadków jest zbyt mała, aby wnioski były jednoznaczne. Związek AH z ciążami pozamacicznymi, wadami wrodzonymi i nieprawidłowościami chromosomalnymi nie został oceniony ze względu na brak odpowiednich danych [30].

Ze względu na brak wzrostu odsetka żywych urodzeń po AH, a także na wzrost częstości ciąż mnogich, *assisted hatching* (AH) nie jest rekomendowane [30].

8.9.3.5. Embrioskop i monitorowanie time lapse

Inkubatory, które wykorzystują fotografię poklatkową w obrazowaniu zarodka (ang. *time lapse technology – TLT*) są wygodnym i efektywnym narzędziem do nieprzerwanej obserwacji rozwoju zarodków. Jednakże nie wykazano, aby stosowanie tej technologii w laboratorium wspomaganego rozrodu zwiększało szansę na ciążę lub skracало czas do zajścia w ciążę. Dlatego stosowanie TLT w celu zwiększenia szansy na ciążę nie jest rekomendowane.

Inkubatory z obrazowaniem TLT są jednak dobrym narzędziem do badań naukowych, edukacji, standaryzacji oceny zarodków, ułatwienia pracy w laboratorium embriologicznym oraz kontroli jakości, a także pożądaną przez pacjentów metodą obserwacji ich zarodków umożliwiającą nadzór nad ich rozwojem, zapewniając stałe warunki hodowli [4].

Dodatkowo możliwość połączenia TLT ze sztuczną inteligencją pozwala na stworzenie nowej metody wyboru zarodków do transferu [4].

8.9.4. Testy i leczenie immunologiczne (komórki NK, KIR i HLA) i ich znaczenie w rozrodzie wspomaganym medycznie

- Na podstawie dostępnych publikacji naukowych stwierdzono, że nie ma uzasadnienia dla przeprowadzania testów immunologicznych w medycynie rozrodu, takich jak: pomiar we krwi liczby i funkcji komórek naturalnie cytotoksycznych (NK), typowanie receptorów immunoglobulinopodobnych komórek naturalnie cytotoksycznych (ang. *killer-cell immunoglobulin-like receptors – KIR*), określenie antygenów zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigen – HLA*), regulatorowych limfocytów T (Treg), stosunku odporności typu Th1 do Th2 (Th1/Th2) i oznaczanie innych cytokin, takich jak czynnik wzrostu kolonii granulocytowej (G-CSF), czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor – TNF*alfa) i innych.

- Nie zaleca się wykonywania badań krwi obwodowej pod kątem parametrów immunologicznych i badania macicznych komórek naturalnie cytotoksycznych uNK (ang. *uterine natural killers*) [31,32].
- Genotypowanie KIR i HLA nie jest obecnie zalecane do rutynowego stosowania klinicznego [33].
- Leki immunomodulujące, takie jak na przykład emulsja tłuszczowa (intralipid), IVIG, rLIF (ang. *recombinant human leukaemia inhibiting factor*), jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC), przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (ang. *anti-tumor necrosis factor*, anti-TNF), immunizacja leukocytami (LIT), nie mają biologicznego uzasadnienia ani dowodów na korzyści kliniczne. Ponadto w badaniach obserwowano potencjalne poważne działania niepożądane.

Diagnostyka immunologiczna oraz leczenie immunomodulujące jako wspomagające leczenie niepłodności nie jest rekomendowane. Jego stosowanie nie jest zbadane pod kątem bezpieczeństwa dla pacjentów i poczętego w trakcie leczenia dziecka [34–36].

Piśmiennictwo

1. Alberio R, Zakhartchenko V, Motlik J, Wolf E. *Mammalian oocyte activation: lessons from the sperm and implications for nuclear transfer*. Int J Dev Biol. 2001 Oct;45(7):797–809. PMID: 11732839.
2. Tesarik J, Rienzi L, Ubaldi F, Mendoza C, Greco E. *Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures*. Fertil Steril. 2002 Sep;78(3):619–24. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03291-0. PMID: 12215343.
3. Kashir J, Ganesh D, Jones C, Coward K. *Oocyte activation deficiency and assisted oocyte activation: mechanisms, obstacles and prospects for clinical application*. Hum Reprod Open. 2022; 2022(2). doi: 10.1093/hropen/hoac003.
4. Lundin K, Bentzen JG, Bozdogan G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, Sermon K, Vermeulen N, Pinborg A. ESHRE Add-ons working group. *Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine*. Hum Reprod. 2023 November;38(11):2062–2104. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead184>.
5. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. *Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 30;7(7):CD010461. doi: 10.1002/14651858.CD010461.pub3. PMID: 31425620; PMCID: PMC6699650.
6. West R, Coomarasamy A, Frew L, Hutton R, Kirkman-Brown J, Lawlor M, Lewis S, Partanen R, Payne-Dwyer A, Román-Montaña C, Torabi F, Tsagdis S, Miller D. *Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes*. Hum Reprod. 2022 June;37(6):1106–1125. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac058>.
7. Hozyen M, Hasanen E, Elqusi K, et al. *Reproductive Outcomes of Different Sperm Selection Techniques for ICSI Patients with Abnormal Sperm DNA Fragmentation: a Randomized Controlled Trial*. Reprod. Sci. 2022;29:220–228 <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00642-y>.
8. Mahony MC, Hayward B, Anderson AR, Angle M, & Hudson C. *Microfluidic sperm selection (mfss) improves euploidy rates compared to density gradient centrifugation (dgc) across a broader patient population that utilized intracytoplasmic sperm injection (ICSI)*. Fert Stert. 2023;120(4):e3-e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertstert.2023.08.069>
9. Sahithi Kothamasu VS, Ulrich ND, Toppin JD, Williams FB. *Live birth rate after using microfluidic sperm separation device for sperm preparation in all in-vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles*. Fert Stert. 2023;120(4):e296-e297. <https://doi.org/10.1016/j.fertstert.2023.08.862>.
10. Bontekoe S, Heineman MJ, Johnson N, Blake D. *Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 25;2014(2):CD007421. doi: 10.1002/14651858.CD007421.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 2;9:CD007421. doi: 10.1002/14651858.CD007421.pub4. PMID: 24567053; PMCID: PMC6953409.
11. Salamonsen LA, Shuster S, Stern R. *Distribution of hyaluronan in human endometrium across the menstrual cycle. Implications for implantation and menstruation*. Cell Tissue Res. 2001;306:335–340.
12. Stojkovic M, Kölle S, Peinl S, Stojkovic P, Zakhartchenko V, Thompson JG, Wenigerkind H, Reichenbach HD, Sinowatz F, Wolf E. *Effects of high concentrations of hyaluronan in culture medium on development and survival rates of fresh and frozen-thawed bovine embryos produced in vitro*. Reproduction. 2002 Jul;124(1):141–53. PMID: 12090927.
13. Behzad F, Seif MW, Campbell S, Aplin JD. *Expression of two isoforms of CD44 in human endometrium*. Biol Reprod. 1994;51(4):739–747.
14. Campbell S, Swann HR, Aplin JD, Seif MW, Kimber SJ, Elstein M. *CD44 is expressed throughout preimplantation human embryo development*. Hum Reprod. 1995 Feb;10(2):425–30. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135955. PMID: 7539449.
15. Heymann D, Vidal L, Or Y, Shoham Z. *Hyaluronic acid in embryo transfer media for assisted reproductive technologies*. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 2;9(9):CD007421. doi: 10.1002/14651858.CD007421. pub4. PMID: 32876946; PMCID: PMC8941518.
16. Yung SSF, Lai SF, Lam MT, Lui EMW, Ko JKY, Li HWR, et al. *Hyaluronic acid-enriched transfer medium for frozen embryo transfer: a randomized, double-blind, controlled trial*. Fertil Steril 2021;116:1001–9.
17. Hambiliki F, Ljunger E, Karlström PO, Stavreus-Evers A. *Hyaluronan-enriched transfer medium in cleavage-stage frozen-thawed embryo transfers increases implantation rate without improvement of delivery rate*. Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1669–73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.019. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19939373.

18. Degheidy T, Abdelfattah H, Seif A, Albuz FK, Gazi S, Abbas S. *Magnetic activated cell sorting: an effective method for reduction of sperm DNA fragmentation in varicocele men prior to assisted reproductive techniques*. *Andrologia*. 2015 Oct;47(8):892–6. doi: 10.1111/and.12343. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25209213.
19. Berteli TS, Da Broi MG, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. *Magnetic-activated cell sorting before density gradient centrifugation improves recovery of high-quality spermatozoa*. *Andrology*. 2017 Jul;5(4):776–782. doi: 10.1111/andr.12372. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28622434.
20. Anbari F, Khalili MA, Sultan Ahamed AM, Mangoli E, Nabi A, Dehghanpour F, Sabour M. *Microfluidic sperm selection yields higher sperm quality compared to conventional method in ICSI program: A pilot study*. *Syst Biol Reprod Med*. 2021 Apr;67(2):137–143. doi: 10.1080/19396368.2020.1837994. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33451252.
21. Gil Juliá MG, et al. *Sperm processing by macs does not improve reproductive outcomes in cycles using vitrified donor oocytes when compared to standard semen processing*. *Fert Ster*. 2022.;118(4):e151.
22. Norozi-Hafshejani M, Tavalae M, Najafi MH, Shapouri F, Arbabian M, Nasr-Esfahani MH. *MACS-DGC versus DGC Sperm Wash Procedure: Comparing Clinical Outcomes in Couples with Male Factor Infertility Undergoing ICSI: A Clinical Trial Study*. *Int J Fertil Steril*. 2022 Jan 17;16(1):17–22. doi: 10.22074/IJFS.2021.532270.1139International.
23. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F. *Selection of Spermatozoa with Normal Nuclei to Improve the Pregnancy Rate with Intracytoplasmic Sperm Injection*. *N Engl J Med*. 2001;Oct 4;345(14):1067–8. /https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200110043451416.
24. Teixeira DM, Hadye Miyague A, Barbosa MA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Natri CO, Martins WP. *Selekcja plemników zwykłych (ICSI) w porównaniu z ultrawysokim powiększeniem (IMSI) do wspomaganego rozrodu*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 21 Feb;2(2):CD010167. doi: 10.1002/14651858. CD010167.pub3. PMID: 32083.
25. McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A. *Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 28;(10):CD010461. doi: 10.1002/14651858. CD010461.pub2. PMID: 25348679.
26. Duran-Retamal M, Morris G, Achilli C, Gaunt M, Theodorou E, Saab W, Serhal P, Seshadri S. *Live birth and miscarriage rate following intracytoplasmic morphologically selected sperm injection vs intracytoplasmic sperm injection: An updated systematic review and meta-analysis*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jan;99(1):24–33. doi: 10.1111/aogs.13703. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31403712.
27. Kamath MS, Kirubakaran R, Sunkara SK. *Use of granulocyte-colony stimulating factor during in vitro fertilisation treatment*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 24;1:CD013226. DOI: 10.1002/14651858.CD013226.pub2.
28. Okabe-Kinoshita M, Kobayashi T, Shioya M, Sugiura T, Fujita M, Takahashi K. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-containing medium treatment after thawing improves blastocyst-transfer outcomes in the frozen-thawed blastocyst-transfer cycle*. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Jun;39(6):1373–1381. doi: 10.1007/s10815-022-02493-1. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35469373; PMCID: PMC9174410.
29. Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright G, Elsner C, Kort H, Massey J. *Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration*. *Lancet*. 1988 Jul 16;2(8603):162. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90710-6. PMID: 2899210.
30. Hviid KVR, Malchau SS, Pinborg A, Nielsen HS. *Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis*. *Hum Reprod Update*. 2018 Jul 1;24(4):468–483. doi: 10.1093/humupd/dmy006. PMID: 29538675.
31. Moffett A, Shreeve N. *First donoharm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction*. *Hum Reprod*. 2015 Jul;30(7):1519–25. doi: 10.1093/humrep/dev098. Epub 2015 May 7. PMID: 25954039; PMCID: PMC4472320.
32. Moffett A, Shreeve N. *Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions*. *Nat Rev Immunol*. 2023 Apr;23(4):222–235. doi: 10.1038/s41577-022-00777-2. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36192648; PMCID: PMC9527719.
33. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. *Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention*. *Reprod Biomed Online*. 2016 Dec;33(6):763–769. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.019. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27751789.
34. Melo P, Thornton T, Coomarasamy A, Granne I. *Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction*. *Fertil Steril*. 2022 Jun;117(6):1144–1159. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.015. PMID: 35618357.
35. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Maziotis E, Kokkini G, Tsirligkani C, Bolaris S, Nikolettos K, Chronopoulou M, Pantos K, Simopoulou M. *The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment*. *Biomedicines*. 2021 Oct 9;9(10):1425. doi: 10.3390/biomedicines9101425. PMID: 34680540; PMCID: PMC8533591.
36. Ali SB, Jeelall Y, Pennel CE, Hart R, McLean-Tooke A, Lucas M. *The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: a fertile collaboration?* *Am J Reprod Immunol*. 2018 Mar;79(3). doi: 10.1111/aji.12784. Epub 2017 Nov 20.

8.10. Powikłania metod wspomaganego rozrodu

Procedura zapłodnienia pozaustrojowego, jak każda interwencja medyczna, wiąże się z ryzykiem powikłań, które mogą wpłynąć na zdrowie pacjentów oraz wyniki samego leczenia. Poniżej przedstawiono informacje o patofizjologii, częstości występowania, czynnikach ryzyka, strategiach zapobiegania i leczenia tych powikłań, mając na celu dostarczenie wyczerpujących informacji specjalistom w dziedzinie medycyny rozrodu.

Zaleca się, aby każda para, u której podjęto decyzję o leczeniu metodą zapłodnienia pozaustrojowego:

- 1) uzyskała wyczerpujące informacje dotyczące możliwych zagrożeń oraz powikłań krótko- i długoterminowych, w tym braku gwarancji uzyskania i donoszenia ciąży;

- 2) uzyskała informację obejmującą prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych i powikłań;
- 3) potwierdziła uzyskanie tych informacji w drodze pisemnego oświadczenia.

Podczas omawiania procedury zapłodnienia pozaustrojowego z pacjentami należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia:

- zespołu hiperstymulacji jajników;
- ciąży wielopłodowej;
- ciąży pozamacicznej;
- poronienia;
- skrętu jajnika lub jajników;
- infekcji;
- uszkodzenia struktur pochwy lub jamy brzusznej podczas punkcji;
- następstw psychologicznych niepłodności i jej leczenia.

8.10.1. Zespół hiperstymulacji jajników

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) jest jatrogennym powikłaniem kontrolowanej stymulacji jajników wywołanym podawaniem egzogennych gonadotropin (lub rzadziej cytrynianu klomifenu), a indukowanym przez gonadotropinę kosmówkową (hCG). Istnieją w piśmiennictwie doniesienia kazuistyczne opisujące spontanicznie występujące OHSS, ale te są niezwykle rzadkie [1,2]. OHSS może być powikłaniem groźnym, a w stadiach ciężkim i krytycznym, nawet zagrażającym życiu pacjentki.

8.10.1.1. Patofizjologia

Do wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników najczęściej dochodzi podczas stymulacji jajników gonadotropinami, z następowym podaniem hCG jako czynnika indukującego dojrzewanie oocytów, które zastępuje fizjologiczny pik LH hamowany przez agonistów lub antagonistów GnRH. hCG charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania niż LH, co prowadzi do silnej i przedłużonej ekspozycji hormonalnej.

Etiopatogeneza OHSS jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Obejmuje interakcje układów hormonalnych, naczyniowych i immunologicznych. Patofizjologia zespołu opiera się na indukowanej przez hCG, a dodatkowo stymulowanej przez wysokie stężenia estradiolu, produkcji mediatorów prozapalnych, a wśród nich cytokin i czynników angiogennych. Komórki ziarniste powiększonych, hiperstymulowanych jajników – w środowisku wysokich stężeń estradiolu – produkują między innymi duże ilości czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który poprzez działanie ogólnoustrojowe wpływa na proces angiogenezy, proliferację komórek endotelium oraz na zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych, prowadząc do charakterystycznego przesunięcia płynów pozanaczyniowo. Dodatkową rolę mogą odgrywać inne substancje naczynioruchowe, takie jak interleukiny i prostaglandyny oraz aktywacja układu renina-angiotensyna przez wpływ jajnikowej proreniny na konwersję angiotensynogenu [3].

Zwiększona przepuszczalność kapilar powoduje transport płynów zawierających elektrolity i białko do trzeciej przestrzeni, powodując wodobrzusze i niekiedy płyn w opłucnej lub osierdziu, co z kolei prowadzi do hemokoncentracji, hipowolemii wewnątrznaczyniowej, predyspozycji do epizodów zakrzepowo-zatorowych, przednerkowej niewydolności nerek i niewydolności wielonarządowej [4,5].

OHSS jest problemem, który najczęściej ulega samoograniczeniu, a większość objawów zanika wraz z nadejściem miesiączki. W przypadku pojawienia się ciąży powyższy schemat nie występuje, a objawy na ogół nasilają się, co wynika z ekspozycji na produkowaną endogennie gonadotropinę kosmówkową [6–9].

8.10.1.2. Klasyfikacja

OHSS można klasyfikować według wielu schematów, jednak na potrzeby Rekomendacji przyjęto podział na cztery kategorie w zależności od nasilenia objawów i przebiegu, który może być łagodny, umiarkowany, ciężki lub krytyczny (tabela 8) [10,11].

Zespół hiperstymulacji jajników jest dodatkowo klasyfikowany według czasu wystąpienia (wczesny lub późny):

- Wczesny OHSS występuje po kontrolowanej hiperstymulacji jajników i podaniu hCG. Objawy zaczynają się w 4.–7. dniu po iniekcji hCG i zwykle ustępują wraz z miesiączką, gdy pacjentka nie zajdzie w ciążę.
- Późny OHSS zazwyczaj zaczyna się co najmniej 9 dni po iniekcji hCG w odpowiedzi na wzrastające poziomy hCG związane z ciążą, a jego przebieg jest cięższy i znacznie dłuższy.

Tabela 8. Cztery stadia zespołu hiperstymulacji jajników

Stadium OHSS	Objawy kliniczne	Cechy laboratoryjne
Łagodny	Wzdęcie brzucha/dyskomfort łagodne nudności/wymioty łagodna duszność Biegunka Powiększone jajniki	Brak istotnych zmian
Umiarkowany	Objawy OHSS łagodnego + Ultrasonograficzne dowody wodobrzusza	Hemokoncentracja (Hct >41%) Podwyższona liczba WBC (>15 000/ μ L) Hipoproteinemia
Ciężki	Objawy OHSS łagodnego i umiarkowanego + kliniczne objawy wodobrzusza Ciężka duszność Skąpomocz/bezmocz Trudne do opanowania nudności/ wymioty	Ciężka hemokoncentracja (Hct >45%) WBC >25 000/ μ L Klirens kreatyniny <50 mL/min Kreatynina w surow. >1,6 mg/dL Na ⁺ <135 mmol/L K ⁺ >5 mmol/L Podwyższone enzymy wątrobowe
Krytyczny	Niskie ciśnienie krwi/centralne ciśnienie żyłne Płyn w opłucnej Gwałtowny przyrost masy ciała (>1 kg w 24 h) Omdlenie Silny ból brzucha Zakrzepica żylna Objawy OHSS ciężkiego + Bezmocz/ostra niewydolność nerek Arytmia Zatorowość Płyn w osierdziu Masywny hydrothorax Zakrzepica tętnicza Zespół ostrej niewydolności oddechowej Sepsa	Pogorszenie wyników

Hct = hematokryt; K⁺ = potas; Na⁺ = sód; WBC = liczba białych krwinek.

8.10.1.3. Częstość występowania i czynniki ryzyka

Częstość występowania OHSS jest zróżnicowana, a mając na uwadze, iż postaci skąpobjawowe przeważnie nie są rejestrowane, dane są nieprecyzyjne. Niemniej jednak szacuje się, że łagodna postać występuje u ok. 20–30% cykli IVF, umiarkowany OHSS występuje w około 3–6% cykli, a ciężki OHSS w 0,1–2% [12,13]. Częstość występowania i stopnie nasilenia objawów są zależne od charakterystyki pacjenta, odpowiedzi jajników i stosowanego protokołu stymulacji.

Kluczowe czynniki ryzyka OHSS obejmują [14,15]:

Czynniki związane z pacjentem:

- młody wiek;
- rasa czarna;
- niska masa ciała (niskie BMI);
- zespół policystycznych jajników (PCOS);
- wcześniejsze epizody OHSS;

- wysoka liczba antralnych pęcherzyków (AFC) (> 24) [16];
- wysokie stężenie AMH w surowicy (powyżej 3,36 ng/ml);
- genetyczne – wariant N680S receptora FSH oraz wariant genu FLT4 (VEGF) [17].

Czynniki związane z cyklem:

- wysokie stężenie estradiolu w surowicy (> 3500–4000 pg/ml);
- wysoka (>17) liczba pęcherzyków o średnicy > 10 mm w dniu wywołania dojrzewania komórek jajowych;
- duża liczba pobranych oocytów (> 15) [11].

Czynniki związane z protokołem stymulacyjnym:

- stosowanie hCG w celu wywołania dojrzewania komórek jajowych;
- agresywne protokoły stymulacji jajników z wysokimi dawkami gonadotropin;
- stosowanie protokołu długiego z użyciem agonistów GnRH;
- suplementacja II fazy za pomocą hCG;
- ciąża – transfer w cyklu stymulacyjnym.

8.10.1.4. Strategie zapobiegania OHSS

Zapobieganie OHSS jest kluczowym elementem procedury IVF i obejmuje kilka możliwości zmniejszenia czynników ryzyka związanych z jego rozwojem [18]:

- Indywidualizowane protokoły stymulacji: indywidualne dostosowanie dawki gonadotropin na podstawie markerów rezerwy jajnikowej pacjenta (takich jak AFC i stężenia AMH), aby uniknąć nadmiernej odpowiedzi jajników [19].
- Protokoły z użyciem antagonistów GnRH: stosowanie antagonistów GnRH (protokół antagonistyczny) zamiast agonistów GnRH celem zahamowania czynności przysadki mózgowej zmniejsza ryzyko OHSS.
- Wywołanie dojrzewania komórek jajowych agonistą GnRH: stosowanie agonisty GnRH zamiast hCG do indukcji dojrzewania oocytów u pacjentów wysokiego ryzyka znacznie zmniejsza częstość umiarkowanego i ciężkiego stopnia OHSS. Jest to podstawowa i najważniejsza metoda prewencji OHSS. Przy zastosowaniu agonisty GnRH celem wywołania dojrzewania komórek jajowych PTMRiE zaleca odstąpienie od transferu w cyklu „świeżym”, zamrożenie wszystkich zarodków i niesuplementowanie fazy lutealnej. Kriokonserwacja wszystkich zarodków: zamrażanie wszystkich zarodków i odłożenie transferu zarodków na kolejny cykl może zapobiegać OHSS, ponieważ ciąża wiąże się z endogennym wydzielaniem hCG i zaostrza przebieg OHSS.
- Stosowanie agonistów dopaminy, letrozolu i innych leków:
 - Kabergolina, agonista dopaminy, podawana w dawce 0,5 mg przez 8 kolejnych dni, począwszy od dnia indukcji dojrzewania oocytów, zmniejsza przepuszczalność naczyń indukowaną przez VEGF i może być stosowana profilaktycznie w celu zmniejszenia częstości występowania średniego i ciężkiego stopnia OHSS.
 - Nie zaleca się podawania letrozolu, mifepristonu, mioinozytolu, D-chiroinozytolu, kwasu acetylosalicylowego lub glikokortykosteroidów jako interwencji w celu zmniejszenia częstości występowania umiarkowanego do ciężkiego OHSS. Metformina może jednak być rozważana w celu obniżenia ryzyka OHSS u pacjentek z PCOS poddanych protokołom z agonistą GnRH.
 - Preparaty glukoianu wapnia podawane drogą doustną lub dożylnie (10 ml 10% roztworu glukoianu wapnia w 200 ml 0,9% NaCl) podawane przez 3 dni po punkcji jajników mogą stanowić obiecującą terapię zapobiegającą OHSS.
- Odroczenie (ang. *coasting*): termin ten oznacza wstrzymanie gonadotropin przy kontynuacji antagonisty GnRH do czasu spadku stężenia estradiolu do bezpieczniejszego zakresu. Powyższe działanie ma jednak ograniczoną skuteczność w zapobieganiu OHSS [16,20].

8.10.1.5. Postępowanie

Postępowanie z pacjentką z OHSS zależy od stanu klinicznego i obejmuje zarówno opiekę ambulatoryjną, jak i hospitalizację [21]. OHSS jest unikatowym problemem klinicznym, gdyż jatrogenne zaburzenia hormonalno-metaboliczne prowadzą do opisanego powyżej stanu hipowolemii i hiponatremii, z jednoczesnym przepełnieniem trzeciej przestrzeni płynem o wysokim potencjale onkotycznym [22].

- Łagodny OHSS: pacjenci mogą być pod opieką ambulatoryjną z podawaniem płynów doustnie, monitorowaniem stężeń elektrolitów i podawaniem leków przeciwbólowych. Ważne jest monitorowanie ewentualnej progresji objawów i unikanie nadmiernej aktywności fizycznej.

- Umiarkowany OHSS: wymaga uważniejszego monitorowania i dodatkowych środków wspomagających, w tym przeciwwymiotnych i okazjonalnego odbarczenia wodobrzusza. Pacjentka może być kontrolowana ambulatoryjnie przy częstych wizytach kontrolnych.
- Ciężki OHSS: konieczna jest hospitalizacja w celu dożylnego podawania płynów i utrzymania właściwej objętości wewnątrznaczyniowej, dokładnego monitorowania stężeń hematokrytu, elektrolitów i zapobiegania powikłaniom, takim jak zakrzepica i niewydolność nerek. Zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low-molecular-weight heparin* – LMWH). Paracenteza zalecana jest w celu łagodzenia objawów w przypadkach znacznego wodobrzusza. Zaleca się stosowanie agonistów dopaminy, takich jak kabergolina, w celu zmniejszenia przepuszczalności naczyń krwionośnych.
- Krytyczny OHSS: wymaga intensywnej opieki medycznej zespołu wielospecjalistycznego (specjalistów endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości, anestezjologów, internistów, nefrologów i ewentualnie kardiologów), w tym przyjęcia na OIOM, wsparcia oddechowego w przypadkach ARDS (ang. *acute respiratory distress syndrome*), leczenia zakrzepicy, wsparcia nefrologicznego w przypadku ostrej niewydolności nerek oraz odbarczenia wodobrzusza lub płynu w opłucnej w przypadku dużych ilości płynów w jamie brzusznej lub opłucnej. Niezbędna jest intensywna płynoterapia i monitorowanie hemodynamiczne.

8.10.1.6 Długoterminowe implikacje

Chociaż OHSS jest głównie stanem ostrym, ciężkie przypadki mogą mieć długoterminowe implikacje. Mogą one obejmować skręt jajnika, przewlekłe uszkodzenie nerek i długoterminowe incydenty zakrzepowo-zatorowe. Ponadto wpływ ciężkiego OHSS może być dla pacjentki obciążeniem psychicznym, przyczyniając się do lęku i stresu w kolejnych cyklach IVF. Dlatego konieczne jest dokładne długoterminowe monitorowanie również **psychologiczne** pacjentów, którzy doświadczyli OHSS [23,24].

8.10.2. Ciąże wielopłodowe

Ciąże te, zwłaszcza bliźniacze i wyższe, wiążą się ze znacznym wzrostem ryzyka powikłań matczynych i noworodkowych. Obejmują one przedwczesny poród, niską masę urodzeniową, stan przedzrzucawkowy, cukrzycę ciążową oraz wyższe wskaźniki cesarskiego cięcia. Noworodki z ciąż wielopłodowych mają większe ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków (ang. *neonatal intensive care unit* – NICU), długoterminowych opóźnień rozwojowych i porażenia mózgowego [25,26].

Wytyczne PTMRIE zalecają transfer pojedynczego zarodka (ang. *single embryo transfer* – SET) w celu zmniejszenia ryzyka związanego z ciążami wielopłodowymi bez wpływu na wskaźniki powodzenia IVF. Zalecenia SET dotyczą młodszych kobiet, zarodków dobrej jakości oraz pacjentek poddających się pierwszemu cyklowi IVF. Powyższe interwencje regulowane są przez Ustawę z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.). Istnieją bezwzględne wskazania medyczne do SET, takie jak ciężkie choroby przewlekłe (np. cukrzyca insulinozależna), wady macicy lub poród przedwczesny w wywiadzie.

W przypadku rozważania transferu więcej niż jednego zarodka, pacjentka musi zostać poinformowana w sposób jasny o wyższym ryzyku związanym z utratą ciąży, ciążą pozamaciczną, stanem przedzrzucawkowym, cukrzycą ciążową, krwotokiem przedporodowym i poporodowym, cięciem cesarskim, poronieniem, przedwczesnym porodem, niską masę urodzeniową, ryzykiem przyjęcia dzieci na oddział intensywnej terapii noworodkowej i ich zgonem. Przy transferze więcej niż 1 zarodka PTMRIE zaleca, aby pacjentki podpisały dodatkowy formularz zgody [27].

8.10.3. Ciąża pozamaciczna

Częstość występowania ciąży pozamacicznej u pacjentek IVF wynosi około 1–5% [28] i jest odsetkiem wielokrotnie wyższym niż w przypadku naturalnej koncepcji. Czynniki przyczyniające się do zwiększonego ryzyka obejmują uszkodzenie jajowodów spowodowane wcześniejszymi operacjami w miednicy mniejszej, endometriozę, przebyte zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease* – PID), wcześniejsze ciążę pozamaciczne, „niskie” endometrium w dniu transferu w badaniu USG, PCOS, niską rezerwę jajnikową, transferowanie więcej niż jednego zarodka lub transferowanie zarodka przed stadium blastocysty. Technika transferu zarodka i środowisko jamy macicy również wydają się odgrywać znaczącą rolę. Nie ma jednak znaczenia dla ryzyka, czy transferuje się zarodek świeży czy rozmrożony [29].

Wczesna diagnostyka ciąży pozamacicznej jest kluczowa w zapobieganiu powikłaniom, takim jak pęknięcie jajowodu i krwotok do jamy brzusznej. Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi są seryjne pomiary β -hCG w surowicy krwi i ultrasonografia przezpochwowa. Strategie leczenia obejmują postępowanie farmakologiczne

preparatem metotreksat lub leczenie operacyjne w zależności od wskazań klinicznych. Monitorowanie pozostałej tkanki trofoblastycznej po leczeniu jest niezbędne, aby zapewnić całkowite wyleczenie [30].

8.10.4. Poronienie

Poronienia stanowią poważny problem w dziedzinie medycyny rozrodu. Utrata ciąży po procedurze zapłodnienia *in vitro* jest szczególnie dotkliwa ze względu na obciążenie emocjonalne, fizyczne i finansowe, jakie niesie za sobą samo leczenie niepłodności. Poronienia występują w ogólnej populacji w około 10–15% ciąż, natomiast w grupie kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym problem ten wydaje się częstszy, osiągając nawet 30% [47]. Czynniki ryzyka wystąpienia poronienia w grupie pacjentek po IVF są spójne z populacją ogólną, poszerzone dodatkowo o rozpoznanie zespołu PCOS, niską rezerwę jajnikową oraz rodzaj transferu zarodka u kobiet poniżej 38. roku życia [31].

Przedimplantacyjne badanie genetyczne zarodków (PGT) wykazało skuteczność w zmniejszaniu wskaźników poronień poprzez identyfikację i transfer zarodków euploidalnych. PGT-A pozwala na wykrycie zarodków aneuploidalnych, które są najczęstszą przyczyną wczesnej utraty ciąży. Ponadto leczenie anomalii macicy, zapewnienie odpowiedniego wsparcia fazy lutealnej i leczenie podstawowych stanów chorobowych mogą pomóc w zmniejszeniu ryzyka poronienia [32].

8.10.5. Skręt jajnika lub jajnika i jajowodu

Według dostępnych danych skręt jajnika występuje u ok. 0,08% do 0,13% pacjentek i jest powikłaniem rzadkim [33–35], jednak przy rozpoznaniu ciężkiego zespołu OHSS i współistniejącej ciąży odsetek ten może osiągać nawet 5–15% (jest najwyższy w ciążach wielopłodowych) [36].

Skręt jajnika obejmuje obrót jajnika (i często jajowodu) na więzadłach, co prowadzi do zaburzenia przepływu krwi i niedokrwienia. Stan ten jest bardziej prawdopodobny w cyklach IVF z powodu powiększenia jajników w wyniku stymulacji. Obraz kliniczny obejmuje nagły ból miednicy, nudności i wymioty, często z wyczuwalnym guzem w rzucie przydatków, niekiedy z objawami otrzewnowymi [37].

Diagnostyka skrętu jajnika opiera się na obrazie klinicznym wspartym obrazowaniem, głównie ultrasonografią z funkcją Dopplera, która może wykazać zmniejszony przepływ lub brak przepływu krwi do jajnika. Konieczna jest szybka interwencja chirurgiczna, zazwyczaj laparoskopowe odkręcenie. Jeśli jajnik pozbawiony był dopływu krwi przez dłuższy czas i wykazuje znamiona martwicy, konieczna jest owariektomia lub adnektomia [38].

8.10.6. Infekcja

Infekcje po pobraniu oocytów są rzadkie, z częstością występowania od 0,013% do 1,3% [39,40]. Mogą obejmować zapalenie narządów miednicy mniejszej, otrzewnej, a w ciężkich przypadkach sepsę. Czynniki ryzyka obejmują nieprzestrzeganie postępowania aseptycznego, istniejące wcześniej infekcje dróg rodnych i manipulacje podczas pobierania komórek jajowych [41], ale również endometriozę, wcześniejsze liczne interwencje chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej i przebyte rozlane zapalenie wyrostka robaczkowego [42]. Najczęstszym czynnikiem infekcyjnym identyfikowanym przy procesach zapalnych miednicy mniejszej po punkcji jajników jest flora bakteryjna pochwy [43].

Kobiety z objawami infekcji pochwy i (lub) nieprawidłowymi wynikami wymazów z kanału szyjki macicy powinny otrzymać stosowne leczenie zgodne z antybiogramem [41]. Przed wykonaniem punkcji jajników rekomenduje się przemycie pochwy i szyjki macicy fizjologicznym roztworem soli. Substancje, takie jak 0,5% roztwór chloroheksydy, preparaty jodopowidonu, mogą wpływać na błony komórkowe i powodować uszkodzenie pobieranych oocytów [41].

Tuż przed punkcją lub podczas zabiegu zaleca się stosowanie antybiotyków u kobiet z endometriozą, guzami endometrialnymi, potworniakiem jajnika, zrostami w miednicy mniejszej, a także u kobiet po przebytych operacjach chirurgicznych lub zapaleniu narządów miednicy mniejszej.

Nie ma dowodów na korzyści ze stosowania profilaktyki antybiotykowej u pacjentek niskiego ryzyka, ale decyzja o jej zastosowaniu może być podejmowana zgodnie z przyjętymi standardowymi procedurami operacyjnymi. Niezbędne jest przestrzeganie ścisłych technik aseptycznych podczas procedury [41].

8.10.7. Uszkodzenie struktur pochwy lub jamy brzusznej podczas punkcji

Krwawienie z naczyń ścian pochwy pojawia się po ok. 0,01–18% punkcji. Najczęściej jest niegroźne i opanowane po odpowiednio długim ucisku miejsca krwawiącego. Średnia objętość krwi w jamie brzusznej po rutynowo przeprowadzonej punkcji szacowana jest na ok. 50–100 ml. Rzeczywiste krwawienie do otrzewnej po punkcji jajników występuje rzadko (0,06–0,36%) i może wymagać postępowania chirurgicznego.

8.10.8. Następstwa psychologiczne

Obciążenie psychologiczne związane z IVF jest znaczące. Pacjenci często doświadczają stresu, lęku i depresji z powodu emocjonalnego rozchwiania, kosztów finansowych i potencjalnego niepowodzenia leczenia. Wpływ na zdrowie psychiczne może również wpływać na relacje małżeńskie i ogólną jakość życia [44]. Dlatego PTMRIE zaleca kompleksowe wsparcie psychologiczne pacjentów zmagających się z problemem niezamierzonej bezdzietności. Zapewnienie pacjentom wsparcia psychologicznego znacznie poprawia ich samopoczucie emocjonalne i wyniki leczenia niepłodności [45].

Piśmiennictwo

1. Sridev S, Barathan S. *Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism*. J Hum Reprod Sci. 2013 Apr;6(2):158–61. doi: 10.4103/0974-1208.117164. PMID: 24082659; PMCID: PMC3778607.
2. Humaidan P, Nelson S.M, Devroe, P, Coddington C.C, Schwartz L.B, Gordon K, Frattarelli J.L., Tarlatzis B.C, Fatemi H.M, Lutjen P et al. *Ovarian hyperstimulation syndrome: Review and new classification criteria for reporting in clinical trials*. Hum. Reprod. 2016;31:1997–2004.
3. Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, Besharat A, Caserta D, Humaidan P. *Beyond the Umbrella: A Systematic Review of the Interventions for the Prevention of and Reduction in the Incidence and Severity of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Who Undergo In Vitro Fertilization Treatments*. Int J Mol Sci. 2023 Sep 16;24(18):14185. doi: 10.3390/ijms241814185. PMID: 37762488; PMCID: PMC10531768.
4. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos NP, Tarlatzis B. *Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome*. Semin Reprod Med. 2010 Nov;28(6):458–62. doi: 10.1055/s-0030-1265671. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21082503.
5. Aravind S, Kabundi SC, Rao R, Norwitz ER. *Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome*. Obstet Gynecol Surv. 2006;61(1):62–72. doi:10.1097/01.ogx.0000191192.82980.c7.
6. Delvigne A, Rozenberg S. *Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review*. Hum Reprod Update. 2002;8(6):559–577. doi:10.1093/humupd/8.6.559.
7. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, et al. *Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1967–71.
8. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, et al. *Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome*. Lancet 1994;344:235–6.
9. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simon C. *The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor*. Fertil Steril 1999;71:482–9.
10. Fiedler K, Ezcurra D. *Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment*. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:32.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline (2023)*. Fertil Steril. 2024;121:230–45.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline*. Fertil Steril. 2016;106(7):1634–1647. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.048.
13. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VM, Martins WP. *Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(4):377–393. doi:10.1002/uog.14684.
14. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. *Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician*. Fertil Steril. 2010;94(2):389–400. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.038.
15. Jayaprakasan K, Herbert D, Moody E, Stewart JA, Murdoch AP. *Estimating the risks of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): implications for egg donation for research*. Hum Fertil (Camb). 2007;10(3):183–87. doi:10.1080/14647270701718125.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline (2023)*. Fertil Steril. 2024;121:230–45.
17. Nenonen HA, Lindgren IA, Prah AS, Trzybulska D, Kharraziha I, Hulten M, et al. *The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation*. Pharmacogenet Genomics. 2019;29:114–20.
18. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, Aboufoutouh I, Van Wely M. *Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10). doi:10.1002/14651858.CD008046.pub4.
19. Di Guardo F, Lello C, Incognito GG, Bruno MT, Palumbo M. *Letrozole and Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS): A Promising Prevention Strategy*. J Clin Med. 2023 Jan 12;12(2):614. doi: 10.3390/jcm12020614. PMID: 36675543; PMCID: PMC9862679.
20. Wu D, Shi H, Yu Y, Yu T, Zhai J. *Comparison of the Effectiveness of Various Medicines in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jan 26;13:808517. doi: 10.3389/fendo.2022.808517. PMID: 35154015; PMCID: PMC8825486.
21. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou E. *GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice?* Hum Reprod Update. 2011;17(4):510–524. doi:10.1093/humupd/dmr008.

22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634-1647.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Complications of ovarian stimulation*. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl) doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.065.
24. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. *Ovarian hyperstimulation syndrome*. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(2):70–75. doi:10.4103/0974-1208.86080.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Reproductive Health: ART and Multiple Births*. Available from: <https://www.cdc.gov/art/reports/index.html>.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2017;107(4):901–903. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.107.
27. Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, Ebner T, Koleva M, Kordic K, Mcheik S, Mertes H, Pavicc Baldani D, Rodriguez-Wallberg KA, Rugescu I, Santos-Ribeiro S, Tilleman K, Woodward B, Vermeulen N, Veleva Z. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer. *ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI*. *Hum Repro*. 2024 Apr;39(4):647–657, <https://doi.org/10.1093/humrep/deae010>.
28. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. *Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review*. *Fertil Res Pract*. 2015 Oct 15;1:15. doi: 10.1186/s40738-015-0008-z. PMID: 28620520; PMCID: PMC5424401.
29. Wang Y, Chen L, Tao Y, Luo M. *Risk factors of ectopic pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer in Chinese population: A meta-analysis*. *PLoS One*. 2024 Jan 2;19(1):e0296497. doi: 10.1371/journal.pone.0296497. PMID: 38166058; PMCID: PMC10760883.
30. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. *Maternal age and fetal loss: population-based register linkage study*. *BMJ*. 2000;320(7251):1708–1712. doi:10.1136/bmj.320.7251.1708.
31. Hipp H, Crawford S, Kawwass JF, Chang J, Kissin DM, Jamieson DJ. *First trimester pregnancy loss after fresh and frozen in vitro fertilization cycles*. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):722–728. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.012. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26627121; PMCID: PMC11057006.
32. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Preimplantation genetic testing: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl), doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.065.
33. Mashiach R, Melamed N, Gilboa Y, Ben-Shitrit G, Meizner I. *Sonographic diagnosis of ovarian torsion: accuracy and predictive factors*. *J Ultrasound Med*. 2011;30(9):1205–1210.
34. Smorgick N, Maymon R, Mendelovic S, et al. *Torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy and assisted reproduction technology: a literature review and the potential benefit of oophoropexy*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108(1):52–56.
35. Huchon C, Fauconnier A. *Adnexal torsion: a literature review*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(1):8–12.
36. Yu M, Liu Y, Jia D, Tian T, Xi Q. *Adnexal torsion in pregnancy after in vitro fertilization: Case report and literature review*. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e24009. doi: 10.1097/MD.00000000000024009. PMID: 33545996; PMCID: PMC7837920.
37. Balci O, Icen MS, Mahmoud AS. *Management and outcomes of adnexal torsion: a 5-year experience*. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(3):643–646. doi:10.1007/s00404-010-1695-2.
38. Schenker JG, Ezcurra D. *Complications of assisted reproductive techniques*. *Fertil Steril*. 1999;72(6):1024–1030. doi:10.1016/S0015-0282(99)00418-9.
39. Weinreb EB, Cholst IN, Ledger WJ, Danis RB, Rosenwaks Z. *Should all oocyte donors receive prophylactic antibiotics for retrieval?* *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2935–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.054. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20633881.
40. Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, Hobeika E, Elias RT. *Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures prior to and during the Utilization of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review*. *J Pathog*. 2016;2016:4698314. doi: 10.1155/2016/4698314. Epub 2016 Mar 7. PMID: 27047692; PMCID: PMC4800103.
41. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, Berkiz Turp A, Vandekerckhove F, Veleva Z, Vermeulen N, Vlaisavljevic V. The ESHRE Working Group on Ultrasound in ART. *Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up*. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4): hoz025, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz025>.
42. Huang JY, Rosenwaks Z. *Assisted reproductive techniques*. *Methods Mol Biol*. 2014;1154:171–231. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8_8.
43. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. *Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer*. *Fertil Steril*. 1993; 59:1313–1315.
44. Eugster A, Vingerhoets AJ. *Psychological aspects of in vitro fertilization: a review*. *Soc Sci Med*. 1999;48(5):575–589. doi:10.1016/S0277-9536(98)00386-2.
45. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. *Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies*. *BMJ*. 2011;342. doi:10.1136/bmj.d2234o.

8.11. Nawracające niepowodzenia implantacji

Termin nawracające niepowodzenia implantacji (ang. *recurrent implantation failure* – RIF) nie jest klasycznym rozpoznaniem klinicznym i opisuje grupę pacjentów, u których nie dochodzi do zagnieżdżenia w procedurze IVF po transferach kilku (kilkunastu) zarodków uznanych za zdolne do rozwoju [1]. Niepowodzenie zagnieżdżenia może mieć miejsce na wczesnym etapie adhezji i (lub) inwazji lub też na późniejszych etapach, włącznie z momentem

formowania wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego [2]. Problem z definicją wynika z tego, że implantacja ma dobrze zdefiniowany punkt początkowy, ale jest procesem ciągłym, który trwa kilka tygodni i nie ma powszechnej zgody co do tego, kiedy proces jest zakończony [3]. Dlatego w Rekomendacjach przyjmujemy, że definicją niepowodzenia implantacji jest brak fizycznego połączenia między zarodkiem a liściastym endometrium, co skutkuje ujemnym stężeniem beta hCG w surowicy.

Pierwotnie RIF został zdefiniowany jako nieudane transfery 10 i więcej zarodków dobrej jakości [4]. Późniejsza definicja opisywała RIF jako niezyskanie ciąży po transferze 3 lub więcej zarodków dobrej jakości (kryteria morfologiczne), świeżych lub mrożonych [5]. Nadal brakuje jednoznacznej definicji RIF, co powoduje wiele wątpliwości i w konsekwencji nadrozpoznawanie tego zespołu. Najnowsza propozycja definicji RIF zakłada brak uzyskania zagnieżdżenia po 3 kolejnych transferach euploidalnej blastocysty lub ekwiwalentnej liczby nieprzebadanych zarodków po uwzględnieniu wieku pacjentki [1]. Wraz z rosnącą z wiekiem kobiety częstością aneuploidii zarodków (dane procentowe w nawiasach) oznacza to transfer następującej liczby nieprzebadanych genetycznie zarodków: 5 w przedziale 35–37 lat (30%), 7 w przedziale 38–40 lat (50%) lub 13 w przedziale wieku 41–42 lata (70%) [6].

Analiza wyników z dużych baz danych (m.in. SART) dowodzi, że odsetek zagnieżdżeń po pierwszym transferze euploidalnej blastocysty wynosi ponad 62% i ulega tylko nieznacznemu obniżeniu do 55% w drugim i trzecim transferze euploidalnej blastocysty (SART 2020). Tym samym przeciętny skumulowany odsetek implantacji po transferze 3 euploidalnych zarodków wynosi ponad 95%. Obserwacje kliniczne nie wskazują na znaczący wzrost odsetka pacjentek z RIF przy kolejnych transferach i szacują częstość występowania nawracających niepowodzeń implantacji na poniżej 5% [1,7].

Liczni eksperci wskazują na fakt, że RIF nie jest prawdziwym rozpoznaniem klinicznym i jego diagnoza może być oparta na arbitralnej liczbie przeprowadzonych transferów. Tak niejednoznaczna definicja może zachęcać pacjentów do przeprowadzania procedur diagnostycznych i terapeutycznych o nieudokumentowanej klinicznie skuteczności, narażając ich na nieuzasadnione wydatki i potencjalne działania niepożądane.

8.11.1. Przyczyny RIF

Do potencjalnych przyczyn RIF, które były rozważane i badane w etiopatogenezie niepowodzeń implantacji, należą:

- czynniki metaboliczne: szczególne znaczenie ma tu choroba otyłościowa pacjentki oraz czynniki ryzyka związane ze stylem życia: stosowanie specyficznych diet, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i niektórych leków;
- nieprawidłowości anatomiczne macicy, takie jak polipy, mięśniaki, wodniaki jajowodów: często nie dają objawów i pozostają niezidentyfikowane;
- receptywność endometrium, czyli gotowość błony śluzowej macicy na zagnieżdżenie się zarodka: upośledzona receptywność ma bezpośredni wpływ na powodzenie implantacji (są dostępne testy diagnostyczne w kierunku oceny receptywności endometrium, nie ma jednak udokumentowanej klinicznie oceny ich przydatności);
- atrofia endometrium: zbyt niska grubość uniemożliwia zagnieżdżenie się zarodka (przyjmuje się, że minimalna grubość endometrium to co najmniej 6–8 mm, nie ma jednak ściśle ustalonej grubości granicznej, która jednoznacznie wskazywałaby na atrofie);
- niedostateczne stężenie progesteronu skutkujące nieodpowiednim przygotowaniem endometrium (m.in. także w przypadku oporności na progesteron): nie ma jednoznacznych ustaleń co do niezbędnego minimalnego stężenia progesteronu w surowicy podczas transferu zarodka;
- mikrobiom w jamie macicy: brak równowagi mikrobiologicznej w obrębie endometrium jest źródłem infekcji i stanów zapalnych, może też mieć wpływ na możliwość implantacji zarodka (dotychczasowe dane dotyczące wpływu mikrobioty endometrium na powodzenie implantacji nie są jednak jednoznaczne);
- przewlekły stan zapalny endometrium – endometrioza i jej szczególna postać adenomioza: oznaczanie plazmocytów, których obecność jest wskaźnikiem przewlekłej postaci zapalenia, jest standardowo wykonywane, nie ma jednak jednoznacznych danych o potencjalnym ich oddziaływaniu na powodzenie implantacji;
- czynniki immunologiczne: nieprawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny, stymulując wytwarzanie przeciwciał atakujących komórki jajowe i (lub) nasienie partnera, może prowadzić do niepłodności immunologicznej, jednak brak jest dowodów medycznych na ich potencjalny wpływ na RIF;
- czynniki męskie: m.in. zaburzenia genetyczne, do których należy uszkodzenie DNA plemników – związek między czynnikami męskimi a RIF jest słabo poznany i nie ma wystarczających dowodów, że ten związek istnieje [8].

8.11.2. Leczenie RIF

Leczenie w razie występowania powyższych przyczyn może mieć znaczenie w przypadkach zdiagnozowanych. Wnioski wyciągnięte z analizy dużych baz danych wykazują jednak, że wszystkie powyższe przyczyny mogą odpowiadać za co najwyżej 5% problemów z uzyskaniem ciąży, jeżeli wykluczy się czynnik genetyczny wpływający na zapłodnienie komórki jajowej i rozwój zarodków.

Od ponad 20 lat oferuje się liczne opcje lecznicze, które nie mają udokumentowanej skuteczności, lub wykazano, że są klinicznie nieefektywne. Wśród dostępnych opcji, ale niezalecanych i nieskutecznych (w populacji kobiet o niezdiagnozowanej przyczynie RIF), można m.in. wymienić: leczenie immunomodulacyjne, leczenie przeciwkrzepliwe, sterydoterapię, biopsję rysową endometrium, wlewy z immunoglobulin i G-CSF, wlewy z intralipidu oraz domaciczne wlewy z bogatopłytkowego osocza [9].

Nawracające niepowodzenia implantacji są tematem kontrowersyjnym, o niejednoznacznej definicji i przeszacowanej częstości występowania. Obecnie nie dysponujemy metodami diagnostycznymi i terapeutycznymi o udokumentowanej skuteczności, które mogłyby zapobiegać RIF i poprawiać wyniki w IVF. Najprawdopodobniej niska skuteczność ART w wybranych przypadkach związana jest z rosnącym wiekiem leczonych kobiet i w konsekwencji logarytmicznym wzrostem odsetka aneuploidii zarodków [9].

Piśmiennictwo

1. Pirtea P, Cedars MI, Devine K, Ata B, Franasiak J, Racowsky C, et al. *Recurrent implantation failure: reality or a statistical mirage? Consensus statement from the July 1, 2022 Lugano Workshop on recurrent implantation failure*. *Fertil Steril*. 2023;120(1):45–59.
2. Rozen G, Rogers P, Teh WT, Stern CJ, Polyakov A. *An algorithm to personalise the diagnosis of recurrent implantation failure based on theoretical cumulative implantation rate*. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1463–8.
3. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirool A, Gurgan T, et al. *Recurrent implantation failure: definition and management*. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14–38.
4. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. *Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study*. *Fertil Steril*. 1998;70(5):938–44.
5. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. *ESHRE PGD Consortium: Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)*. *Hum Reprod*. 2005;20(1):35–48.
6. Ata B, Kalafat E, Somigliana E. *A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age*. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1320–7.
7. Cutting ER, Abdallah KS, Mol BW. *Is there a treatable cause of repeated implantation failure, or is it simply treatment failure by chance?* *Reprod Biomed Online*. 2024;48(6):103845.
8. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, Gemmell LC, Goldberg JM, Llarena N, et al. *A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure*. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1436–48.
9. Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. *ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure*. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad023.

8.12. Zarządzanie jakością, zapewnienie jakości i kluczowe wskaźniki sukcesu w medycynie rozrodu

8.12.1. Zarządzanie jakością i zapewnienie jakości

Zarządzanie jakością (ang. *quality management* – QM) i zapewnienie jakości (ang. *quality assurance* – QA) w ośrodkach medycznie wspomaganey prokreacji oraz w bankach komórek rozrodczych i zarodków – zarówno w działaniach klinicznych, jak i w laboratoriach embriologicznych – jest konieczne dla zapewnienia bezpieczeństwa i stabilnej skuteczności leczenia niepłodności.

System zarządzania jakością powinien nadzorować i kontrolować wszystkie krytyczne aspekty działań, a jego wdrożenie powinno zapewniać efektywne, skuteczne i bezpieczne stosowanie technik medycznie wspomaganey prokreacji w leczeniu niepłodności:

- zaspokajać potrzeby i oczekiwania pacjentów;
- przestrzegać standardów medycznych i naukowych, obowiązków prawnych i tych wynikających z kodeksu etycznego;
- chronić prawa wszystkich zaangażowanych stron, w tym dzieci urodzonych przy użyciu technik wspomaganego rozrodu [1].

System zarządzania jakością w ośrodkach medycznie wspomaganego prokreacji oraz w bankach komórek rozrodczych i zarodków powinien spełniać warunki opisane w Ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 poz. 442 ze zm.) oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. w sprawie wymagań, jakie powinien spełniać system zapewnienia jakości w ośrodku medycznie wspomaganego prokreacji oraz w banku komórek rozrodczych i zarodków (Dz.U. 2015 poz. 1727).

Zaleca się także dodatkowo wdrożenie systemu zarządzania jakością ISO 9001. W skład zarządzania jakością wchodzi również zarządzanie ryzykiem i ocena kluczowych wskaźników efektywności (ang. *key performance indicators* – KPI).

8.12.1.1. Zarządzanie ryzykiem

Zarządzanie ryzykiem polega na opracowaniu działań profilaktycznych opisanych w standardowych procedurach operacyjnych (SOP) mających na celu wyeliminowanie lub ograniczenie ryzyka (co może się niepożądanego zdarzyć? co zrobić, żeby się nie zdarzyło?), a także ustalić postępowanie w przypadku zdarzenia (co zrobić, kiedy się zdarzy?).

Procedury, analiza ryzyka, a także monitorowanie i analiza zdarzeń niepożądanych powinny być poddawane przeglądowi, okresowo aktualizowane i udostępniane wszystkim pracownikom ośrodka medycznie wspomaganego prokreacji.

8.12.2. Ocena kluczowych wskaźników efektywności (KPI)

Ocena kluczowych wskaźników efektywności (KPI) powinna być wdrożona w każdym ośrodku medycznie wspomaganego prokreacji i banku komórek rozrodczych i zarodków w celu bieżącego nadzoru nad jakością działań klinicznych i laboratoryjnych.

- KPI określają skuteczność, efektywność w działaniu i są używane jako narzędzie kontroli. Umożliwiają śledzenie postępu lub spadku wyników leczenia.
- Mierząc wskaźniki na różnych etapach procedur ART i wpływając na nie zgodnie z wynikami tych pomiarów, można zredukować zmienność i wspomóc lepszą kontrolę całego procesu na etapie zarówno klinicznym, jak i laboratoryjnym [2].

8.12.2.1. Kliniczne kluczowe wskaźniki sukcesu

Ze względu na złożoność procedur leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu, które obejmują m.in. stymulację hormonalną, monitoring cyklu, zabieg pobrania komórek jajowych (ang. *ovum pick up* – OPU), zapłodnienie, hodowlę zarodków, transfer, procedury kriokonserwacji, proces ten wymaga bezwzględnego i stałego nadzoru.

Do monitorowania bezpieczeństwa i efektywności pracy klinik wspomaganego rozrodu zaleca się, zgodnie z rekomendacjami ESHRE, stosowanie 7 klinicznych wskaźników efektywności [3]. Wskaźniki, które powinny być rutynowo analizowane, dyskutowane i przedstawiane całemu zespołowi zebrano w tabeli 9.

Wartość wskaźnika kompetencji i wartości referencyjnych dla ciężych klinicznych w Polsce nie została podana w tabeli, ponieważ powinna być wyznaczona na podstawie danych raportowanych przez polskie kliniki do European IVF-Monitoring ESHRE.

Stymulacja hormonalna jajników, zabieg pobrania komórek jajowych, ET powinny być wykonywane przez klinicystów po uprzednim przeszkoleniu, a efektywność ich pracy oceniana regularnie na podstawie KPI celem weryfikacji kompetencji i umiejętności. Częstotliwość takiej oceny powinna być określona wewnętrznie, w zależności od liczby procedur wykonywanych w danym ośrodku. Liczba procedur, która powinna być wykonana w ramach szkolenia, powinna wynosić: min. 100 cykli stymulacji zakończonych podaniem triggera, min. 75 punkcji jajników w celu pobrania komórek jajowych przy uzyskaniu min. 80% skuteczności pobrania komórek oraz min. 75 transferów zarodków.

8.12.2.2. Laboratoryjne kluczowe wskaźniki sukcesu

Kluczowe wskaźniki efektywności (KPI) powinny być analizowane zarówno dla wszystkich procedur przeprowadzanych w laboratorium embriologicznym (w celu określenia bezpieczeństwa i efektywności pracy laboratorium), jak i dla procedur przeprowadzanych przez poszczególnych embriologów (w celu określenia i utrzymania poziomu kompetencji embriologicznych).

Do monitorowania bezpieczeństwa i efektywności pracy laboratorium wspomaganego rozrodu zaleca się stosowanie kryteriów wskazanych w aktualnych rekomendacjach PTMRIE [4]. Zakres analizowanych parametrów obejmuje 22 wskaźniki, dla których określone zostały minimalne konieczne do zachowania wartości. Znaczna część wskaźników zależna jest od pracy całego ośrodka, a ich analiza powinna być przeprowadzana kompleksowo.

Tabela 9. Siedem klinicznych wskaźników efektywności

Wskaźnik	Sposób obliczenia	Czas obserwacji	Poziom kompetencji	Wskaźnik wzorcowy
1. Liczba anulowanych cykli przed OPU	Liczba anulowanych cykli / liczba rozpoczętych cykli × 100	Po każdym 100 cyklach lub po 6 miesiącach przy mniejszej liczbie realizowanych cykli	6	3,5
2. Częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników w protokołach agonistycznych	Liczba cykli z rozwiniętym średnim lub ciężkim zespołem hiperstymulacji / liczba rozpoczętych cykli × 100		2,5	1
3. Częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników w protokołach antagonistycznych			1,5	0,5
4. Odsetek dojrzałych komórek MII w przebiegu stymulacji hormonalnej jajników	Liczba dojrzałych komórek / liczba pobranych komórek × 100		–	75-90%
5. Powikłania po OPU	Liczba powikłań wymagających hospitalizacji (poza OHSS) / liczba punkcji jajników × 100		0,5	0,1
6. Ciężce kliniczne	Liczba ciężych klinicznych / liczba transferów × 100		–	–
7. Ciężce wielopłodowe	Liczba ciężych klinicznych wielopłodowych / liczba ciężych klinicznych × 100		13	7,5

wo, z uwzględnieniem aspektów klinicznych. Zakres wskaźników powinien być dostosowany do specyfiki pracy laboratorium, z wykluczeniem wskaźników niemających zastosowania w danym ośrodku (np. w przypadku niewykonywania rutynowo przez ośrodek danej procedury). Minimalny zakres KPI dla laboratorium embriologicznego powinien jednak zawsze dotyczyć oceny:

- prawidłowych zapłodnień po ICSI (2PN);
- rozwoju zarodków tzw. podziałowych (2. lub 3. doba hodowli);
- rozwoju blastocyst;
- efektywności wykonywania biopsji do PGT (o ile w OMWP przeprowadzana jest procedura biopsji zarodków);
- skuteczności rozmrażania komórek jajowych i zarodków;
- implantacji zarodków.

W celu zachowania wiarygodności statystycznej częstotliwość analizy danych powinna być dostosowana do liczby przeprowadzanych cykli, przy czym minimalna liczba analizowanych cykli powinna wynosić 30 [5]. Taka analiza powinna być przeprowadzana nie rzadziej niż raz na kwartał. Jedynie systematyczna analiza kluczowych wskaźników umożliwia efektywne monitorowanie pracy w laboratorium.

Efektywność pracy powinna też być oceniana dla każdego embriologa przeprowadzającego daną procedurę. W każdym laboratorium powinna być przeprowadzana ocena poziomu kompetencji embriologa po dopuszczeniu do samodzielnego wykonywania procedury. Natomiast monitorowanie pracy poszczególnych embriologów powinno być przeprowadzane nie rzadziej niż raz na rok oraz zawsze w sytuacji, gdy wskaźnik dla całego laboratorium spadnie do wartości krytycznych.

Piśmiennictwo

1. Mortimer ST, Mortimer D. *Quality and Risk Management in the IVF Laboratory*. Cambridge University Press, 2nd ed. Cambridge; 2015. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139680936>.

2. Pirtea P, de Ziegler D, Poulain M, Ayoubi JM. *Which key performance indicators are optimal to assess clinical management of assisted reproduction cycles?* *Fertil Steril*. 2020 Jul;114(1):24–30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.055. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32532485.
3. Vlaisavljevic V, Apter S, Capalbo A, D'Angelo A, Gianaroli L, Griesinger G, Kolibianakis EM, Lainas G, Mardesic T, Motrenko T, Pelkonen S, Romualdi D, Vermeulen N, Tilleman K. ESHRE Clinic PI Working Group. *The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART*. *Hum Reprod Open*. 2021 Jul 3;2021(3):hoab022. doi: 10.1093/hropen/hoab022. PMID: 34250273; PMCID: PMC8254491.
4. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii w zakresie dobrej praktyki w laboratoriach wspomaganego rozrodu w Polsce, 2021.
5. ESHRE Special Interest Group of Embryology, Alpha Scientists in Reproductive Medicine. *The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators*. *Hum Reprod Open*. 2017 Aug 4;2017(2):hox011. doi: 10.1093/hropen/hox011. PMID: 31486806; PMCID: PMC6276649.

9. SZCZEGÓLNE SYTUACJE W LECZENIU NIEPŁODNOŚCI

9.1. Zabezpieczenie płodności, w tym u chorych onkologicznych

Termin zabezpieczenie płodności opisuje zabiegi i procedury, które służą zachowaniu szans na posiadanie potomstwa u chorych (kobiet i mężczyzn) z rozpoznaną chorobą onkologiczną (*oncofertility*, onkopłodność), chorobą układową lub innymi niezłośliwymi chorobami (np. endometrioza), poddanych leczeniu gonadotoksycznemu i (lub) chirurgicznemu, oraz u kobiet z predyspozycjami genetycznymi do rozwoju przedwczesnej niewydolności jajników (np. zespół Turnera) i (lub) obniżającą się rezerwą jajnikową [1–3]. Nie wolno przy tym zapomnieć, że obowiązują wszystkie dotychczasowe standardy leczenia onkologicznego u pacjentów w wieku rozrodczym, np. możliwie zachowawcze leczenie chirurgiczne, w tym także postępowanie oszczędzające macicę w wybranych przypadkach raka endometrium lub szyjki macicy.

Postępy w zakresie wykrywania i leczenia chorób nowotworowych (m.in. rak piersi i choroby hematologiczne) przyczyniają się do zwiększenia efektywności leczenia i tym samym poprawy przeżywalności pacjentów onkologicznych [4,5]. Coraz częściej przy zabezpieczeniu płodności bierze się pod uwagę pacjentów nawet z rozsia- nym procesem nowotworowym, którzy dzięki skutecznemu leczeniu przeciwnowotworowemu mogą żyć w dobrej jakości przez lata. Utrata płodności jako konsekwencja zachorowania na nowotwór złośliwy i leczenia przeciwnowotworowego jest poważnym problemem zdrowotnym, jak również psychicznym i społecznym. W ciągu ostatnich 20 lat nastąpił gwałtowny rozwój technologii umożliwiających zachowanie płodności u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym oraz u młodych dziewcząt i chłopców [1,4].

Pacjenci zagrożeni utratą płodności powinni niezwłocznie zostać skierowani do specjalistów zajmujących się zabezpieczeniem płodności, najlepiej wielodyscyplinarnego zespołu medycznego (m.in. onkolog, hematolog, ginekolog, psycholog, genetyk). Po przeprowadzeniu dokładnego wywiadu i uzyskaniu zgody na leczenie należy określić potencjalne ryzyko gonadotoksyczności planowanego leczenia przeciwnowotworowego (rodzaj, dawka i czas trwania). Chory powinien być poddany indywidualnej ocenie wskazań i zagrożeń związanych z przeprowadzeniem wybranej procedury zabezpieczenia płodności.

9.1.1. Metody stosowane w celu zabezpieczenia płodności u kobiet

Płodność u kobiet może być zachowana z zastosowaniem (również równoczesnym) kilku technik, w tym:

- krioprezerwacji oocytów, z następowym przeprowadzeniem zapłodnienia pozaustrojowego;
- mrożenia zarodków (obecny partner/mąż), z następowym kriotransferem;
- mrożenia fragmentów jajnika (ang. *ovarian tissue cryopreservation* – OTC), z następową autotransplantacją;
- medycznych (analogi GnRH w przypadku raka piersi) i chirurgicznych (transpozycja jajników przed planowaną radioterapią w obrębie miednicy mniejszej) metodami ochrony jajników [1–3].

W przypadku decyzji o przeprowadzeniu stymulacji jajczkowania przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego konieczna jest ocena rezerwy jajnikowej. Zaleca się zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH lub progestagenem, a w przypadkach dużej pilności można rozważyć protokół rozpoczynający się w dowolnym dniu cyklu. W przypadku estrogenowrażliwych nowotworów zaleca się równoczesne stosowanie leków hamujących produkcję estrogenów, tzn. inhibitorów aromatazy (letrozol) [1].

Przeprowadzenie kontrolowanej hiperstymulacji jajników umożliwia zamrożenie oocytów i (lub) zarodków, co jest skutecznym i dobrze udokumentowanym postępowaniem w zabezpieczeniu płodności. Ale również OTC nie jest już traktowane jako metoda eksperymentalna i może być stosowane u dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym oraz u kobiet, które nie akceptują albo nie mogą być poddane stymulacji jajczkowania, lub też z powodów onkologicznych konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia przeciwnowotworowego [3]. OTC nie powinno być oferowane kobietom z niską rezerwą jajnikową i powyżej 36. roku życia ze względu na potencjalnie gorszą skuteczność. OTC również nie jest rekomendowane w przypadku raków jajnika [1,3].

9.1.2. Metody stosowane w celu zabezpieczenia płodności u mężczyzn

Płodność u mężczyzn może być zachowana z zastosowaniem krioprezervacji ejakulowanego lub pobranego chirurgicznie nasienia (onco-TESE). Mrożenie fragmentów jądra w populacji przedpubertalnej w celu późniejszej autotransplantacji lub hodowli spermatogonialnych komórek macierzystych (ang. *spermatogonial stem cells* – SSC) jest techniką eksperymentalną [1].

9.1.3. Zastosowanie zamrożonych komórek i tkanek

Metody rozrodu wspomaganego medycznie umożliwiają zastosowanie zamrożonych gamet lub zarodków. Zamrożone fragmenty jajnika przeszczepia się ortotopowo drogą laparoskopii. Przed zastosowaniem zamrożonych komórek i tkanek należy przeprowadzić ocenę stanu chorego, uwzględniając efekty terapii (wykluczając rozsiew choroby nowotworowej), objawy niepożądane, wiek, rokowanie oraz długość okresu od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego. Nie zaleca się zachodzenia w ciążę po okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii, 6 miesięcy od zakończenia immunoterapii oraz 3 miesiące od zakończenia hormonoterapii. Decyzje dotyczące ciąży po zakończeniu leczenia celowanego należy podejmować indywidualnie po konsultacji z onkologiem lub hematologiem.

Piśmiennictwo

1. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. *ESHRE guideline: female fertility preservation*. Hum Reprod Open. 2020;2020(4):hoaa052.
2. Jach R, Pabian W, Spaczyński R, Szamatowicz J, Zbroch T, Knapp P, et al. *Recommendations of the Fertility Preservation Working Group in Oncological, Hematological and Other Patients Treated With Gonadotoxic Therapies "ONCOFERTILITY" (GROF) of the Polish Society of Oncological Gynecology*. J Adolesc Young Adult Oncol. 2017;6(3):388–95.
3. Jach R, Spaczynski R, Kurzawa R, Radwan M, Rzepka J, Swornik M, et al. *Updating the recommendations of the Working Group for the Preservation of Fertility in Oncological and Hematological Patients and Other Patients Treating Gonadial Therapies "ONCOFERTILITY" (GROF) of the Polish Society of Oncological Gynecology regarding cryopreserves and autologous transplant*. Ginekol Pol. 2021.
4. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr., Peccatori FA, et al. *Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting*. BMC Med. 2016;14:1.
5. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. *Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol. 2018;36(19):1994–2001.

9.2. Naprotechnologia

Naprotechnologia (ang. *natural procreative technology*) jest metodą mającą na celu monitorowanie i utrzymywanie zdrowia układu rozrodczego kobiet, która obejmuje również leczenie niepłodności. Stworzona została przez dr. Thomasa W. Hilgersa w 1991 r. w odpowiedzi na encyklikę Pawła VI *Humanae Vitae* z 1968 r. i jest wynikiem jego pracy nad Modelem Płodności Creightona [1]. Model ten jest oparty głównie na naturalnych sposobach planowania rodziny: obserwacji śluzu szyjkowego, wydzieliny pochwowej, intensywności krwawień miesięczkowych, a także występowaniu plamień okołomiesięczkowych oraz śródcyklicznych, a więc metod, które są dopuszczalne m.in. przez Kościół katolicki [1].

Naprotechnologia zakłada, że po ustaleniu powodu niepłodności należy zastosować leczenie przyczynowe, zachowawcze lub operacyjne. Oferuje alternatywę dla pacjentów pragnących unikać konwencjonalnych metod ART, które mogą być sprzeczne z osobistymi lub religijnymi przekonaniami [2].

9.2.1. Metody diagnostyczne i terapeutyczne dopuszczane przez naprotechnologię

Do dopuszczonych przez naprotechnologię, ale nie zawsze zgodnych z aktualną wiedzą medyczną, metod diagnostycznych należą [1]:

- ocena cyklu miesięczkowego (nauka jego obserwacji trwa zazwyczaj ok. 24 miesięcy);
- badanie nasienia (zgodnie z zaleceniami nasienie dostarczane jest do laboratorium w perforowanej prezerwatywie);
- diagnostyka hormonalna;
- badania immunologiczne;
- badania genetyczne;
- ocena parametrów stanu zapalnego i mikrobiologicznego;
- badania alergologiczne;
- ultrasonografia;
- ocena stanu anatomicznego macicy i jajowodów (HSG/HyCoSy);
- laparoscopia i histeroscopia.

Do stosowanych w naprotechnologii metod terapeutycznych należą [1]:

- wyznaczanie dni płodnych wg Creightona (*ang. Creighton Model FertilityCare™ System – CrMS*);
- farmakologiczna stymulacja śluzu szyjkowego;
- stymulacja jajczkowania;
- leczenie operacyjne;
- modyfikacja i suplementacja diety;
- modyfikacja stylu życia.

Należy podkreślić, że znaczna część powyższych badań i metod jest stosowana w konwencjonalnych sposobach diagnostyki i leczenia niepłodności, ale – co niezwykle ważne – realizowana w znacznie krótszym przedziale czasowym i zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych zajmujących się medycyną rozrodu.

Naprotechnologia z przyczyn wyłącznie ideologicznych odrzuca uznane metody leczenia niepłodności, takie jak inseminacja czy zapłodnienie pozaustrojowe. W związku z powyższym nie przyniesie efektów m.in. u kobiet z obniżoną rezerwą jajnikową, zaawansowaną endometriozą, niedrożnością lub ograniczeniem drożności jajowodów, w przypadku stwierdzenia ciężkiego czynnika męskiego, a także niepłodności idiopatycznej.

Nieakceptowalne jest dawanie przez naprotechnologów nadziei na posiadanie dziecka w sytuacjach, gdy leczenie zachowawcze nie może być wystarczająco skuteczne, np.: w ciężkiej oligoastenoteratozoospermii lub endometriozie IV stopnia (wg ASRM).

9.2.2. Naprotechnologia w świetle wiarygodnych dowodów naukowych

W medycznej bazie danych PubMed znajduje się zaledwie 15 publikacji dotyczących naprotechnologii, z czego tylko 5 ma charakter prac naukowych [3–7]. Dla porównania, na temat technik wspomaganego rozrodu (ART) w okresie od września 2023 r. do września 2024 r. opublikowano 20 699 prac. Wyniki przedstawiane w publikacjach nt. naprotechnologii wykazują wyższą efektywność w porównaniu z technikami zapłodnienia pozaustrojowego, jednakże po ich szczegółowej analizie łatwo znaleźć istotne błędy metodologiczne dotyczące doboru grup badawczych, ich liczebności oraz doboru metod diagnostycznych. Z tego względu trudno zaakceptować przedstawiane w tych pracach wyniki za wiarygodne. Nie wykazano w nich skuteczności tej metody za pomocą prawidłowej metodologii i analizy statystycznej. Fakt ten jest również odzwierciedlony w negatywnej opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [8]. Termin naprotechnologia nie został również opisany w dostępnych rekomendacjach europejskich i światowych towarzystw naukowych [9–11].

Należy także wspomnieć, iż brak wiarygodnych dowodów naukowych oraz możliwość leczenia niepłodnej pary przez osoby niezwiązane z zawodem medycznym, tzw. instruktorów, stawia naprotechnologię znacznie poniżej obecnych standardów opieki medycznej.

W związku z brakiem wiarygodnych badań klinicznych nad skutecznością naprotechnologii oraz opisanymi ograniczeniami tej strategii postępowania naprotechnologia nie jest rekomendowanym sposobem leczenia niepłodności. Należy podkreślić, że niepotrzebne odkładanie decyzji o rozpoczęciu leczenia zgodnego z medycyną opartą na dowodach naukowych może przyczynić się m.in. do spadku rezerwy jajnikowej, a w szczególnych sytuacjach – do całkowitej utraty szans na posiadanie potomstwa.

Piśmiennictwo

1. Hilgers TW. *The Medical and Surgical Practice of NaProTECHNOLOGY*. Pope Paul VI Institute Press, 2004.
2. Stanford JB, Parnell TA. *NaProTechnology and its role in reproductive medicine*. Linacre Q. 2013; 80(3), 167–173.
3. Stanford JB, Parnell TA, Boyle PC. *Outcomes from treatment of infertility with natural procreative technology in an Irish general practice*. J Am Board Fam Med. 2008 Sep-Oct;21(5):375–84. doi: 10.3122/ jabfm.2008.05.070239.PMID: 18772291.
4. Stanford JB, Carpentier PA, Meier BL, Rollo M, Tingey B. *Restorative reproductive medicine for infertility in two family medicine clinics in New England, an observational study*. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Jul 7;21(1):495. doi: 10.1186/s12884-021-03946-8.PMID: 34233646.
5. Kiani AK, Paolacci S, Scanzano P, Michelini S, Capodicasa N, D'Agruma L, Notarangelo A, Tonini G, Piccinelli D, Farshid KR, Petralia P, Fulcheri E, Chiurazzi P, Terranova C, Plotti F, Angioli R, Castori M, Bertelli M. *Complications related to in vitro reproductive techniques support the implementation of natural procreative technologies*. Acta Biomed. 2020 Nov 9;91(13-5): e2020018. doi: 10.23750/abm.v91i13-S.10525. PMID: 33170179.
6. Tham E, Schliep K, Stanford J. *Natural procreative technology for infertility and recurrent miscarriage: outcomes in a Canadian family practice*. Can Fam Physician. 2012 May;58(5): e267–74.PMID: 22734170.
7. Keefe CE, Mirkes R, Yeung P Jr. *The Evaluation and Treatment of Cervical Factor Infertility a Medical-Moral Analysis*. Linacre Q. 2012 Nov;79(4):409–425. doi: 10.1179/002436312804827127. Epub 2012 Nov 1.PMID: 30082986.
8. Protokół nr 37/2014 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 października 2014 roku w siedzibie Agencji Ochrony Technologii Medycznych. 2014.
9. ASRM Practice Committee. *Optimizing natural fertility: a committee opinion*. American Society for Reproductive Medicine. Retrieved from ASRM 2021.
10. ESHRE Guidelines. *Consensus Documents and Recommendations*. European Society of Human Reproduction and Embryology. Retrieved from ESHRE 2023.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. *Optimizing natural fertility: a committee opinion*. Fertil Steril 2022 Jan;117(1):53–63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.007.Epub 2021 Nov 21.

10.

CIAŻA I ZDROWIE DZIECI PO LECZENIU NIEPŁODNOŚCI

Na całym świecie dzięki zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ART) urodziło się kilkanaście milionów dzieci. W Europie 2–7% urodzeń rocznie to porody po ART. Z ciążą po leczeniu niepłodności wiązano zwiększoną częstość występowania różnych powikłań. O niekorzystny wpływ na przebieg ciąży podejrzewano zarówno leki stosowane w leczeniu niepłodności, jak i same procedury związane z IVF, w tym ICSI i AH, czy pożywki stosowane w laboratoriach embriologicznych.

Należy podkreślić wpływ czynników, które prowadzą do niepłodności, jak również samej niepłodności na potencjalne powikłania, które mogą pojawić się u ciężarnej po wspomaganym rozrodzie. Do najważniejszych należą: bardziej zaawansowany wiek kobiety ciężarnej, występowanie zespołu policystycznych jajników i endometriozy. Wiek przyszłego ojca ma również znaczenie, ale zdecydowanie mniejsze.

Nie stwierdzono ani krótko-, ani też długoterminowych negatywnych konsekwencji zdrowotnych dla leczonej pacjentki oraz dzieci urodzonych w wyniku ART. Omawiając zagadnienie powikłań w ciąży po ART, należy oddzielić wpływ innych czynników, takich jak wiek matki, choroby i obciążenia zdrowotne związane z niepłodnością, rodzaj zastosowanych technik wspomaganego rozrodu, liczba podanych zarodków czy potencjalnie odmienna opieka położnicza.

10.1. Powikłania w ciąży po ART

Obniżona płodność (ang. *subfertility*) prowadzi do zwiększonego ryzyka powikłań w ciąży, w tym niższej masy urodzeniowej noworodka i porodu przedwczesnego, niezależnie od tego, czy do ciąży doszło w wyniku naturalnego zapłodnienia czy ART [1,2].

Najpoważniejsze powikłania w ciążach po ART związane są z transferem wielu zarodków i, w konsekwencji, zwiększonym ryzykiem ciąży wielopłodowej ze wszystkimi jej powikłaniami, w tym z porodem przedwczesnym. W porównaniu z ciążami naturalnymi ryzyko wystąpienia powikłań jest przede wszystkim zwiększone w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych. Dotyczy to ekstremalnie niskiej masy urodzeniowej, skrajnego wcześniactwa, przyjęcia na oddział intensywnej opieki neonatologicznej i zwiększonej śmiertelności okołoporodowej [3].

Najmniejsza liczba powikłań po wszystkich metodach wspomaganey prokreacji, w tym po IVF, występuje w ciążach, które od początku są pojedyncze. Według danych światowych nawet w przypadku embrioredukcji prowadzącej do ciąży pojedynczej, zarówno spontanicznej (tzw. „zespół zanikającego bliźniaka”), jak i medycznej, wyniki są gorsze [4]. Zatem jednym z najważniejszych sposobów unikania powikłań w ciążach po leczeniu niepłodności jest obniżenie odsetka ciąż wielopłodowych [5]. Wraz z upowszechnieniem zasady transferu jednego zarodka ryzyko ciąży wielopłodowej maleje z roku na rok [6].

W Polsce w wyniku procedur ART wykonanych w 2021 roku, uzyskano 5,44% ciąż wielopłodowych. Jest to wskaźnik dużo lepszy od średniej europejskiej (12,0%), jednak wciąż zdecydowanie za wysoki. Dlatego PTMRIe, tak jak i inne towarzystwa naukowe, rekomenduje transfer pojedynczego zarodka. Wiąże się to z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciąż wielopłodowych, zmniejszeniem liczby powikłań w ciąży oraz okołoporodowych i ogólną poprawą stanu zdrowia noworodka i rodzącej.

10.2. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań

W badaniach naukowych potwierdzono następujące zdarzenia:

- W ciąży pojedynczej po ART stwierdzono nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia łożyska przodującego, przedwcześnie oddzielonego prawidłowo usadowionego łożyska, cukrzycy ciążowej, preeklampsji (PE) i rozwiązania cięciem cesarskim [7–9]. Nie ma dowodów na to, że po ART ryzyko poronienia czy obumarcia płodu w drugim trymestrze jest zwiększone. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na ryzyko poronienia jest wiek kobiety ciężarnej [10].
- Ciężce ektopowe stanowią ok. 1–2% ciąż po ART. Częstość występowania tego powikłania zależy od obecności czynników ryzyka, np. czynnik jajowodowy i palenie tytoniu zwiększają ryzyko, natomiast transfer rozmrożonych zarodków wpływa na zmniejszenie ryzyka w porównaniu ze świeżym transferem (OR 0,35, 95% CI 0,29–0,42). Podobne obserwacje dotyczą transferu blastocysty (zarodek 5-dniowy), kiedy ryzyko ciąży pozamacicznej jest mniejsze w porównaniu z transferem 3-dniowego zarodka (RR 0,67, 95% CI 0,54–0,87). Również ciężce heterotopowe występują zdecydowanie częściej u pacjentek po zastosowaniu ART (1:100) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym (1:30 000). Zwiększone ryzyko jest związane z liczbą transferowanych zarodków, które w ostatnich latach wyraźnie maleje w związku z coraz częstszym stosowaniem strategii transferu pojedynczego zarodka [11,12].
- Zespół policystycznych jajników (PCOS), niezależnie od sposobu, w jaki pacjentka zaszła w ciążę, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia (o 20–40%), cukrzycy ciążowej (ok. 2 razy), nadciśnienia w ciąży (ok. 2 razy), porodu przedwczesnego (ok. 2 razy) i depresji (ok. 2 razy).
- Ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej jest zwiększone w ciążach pojedynczych uzyskanych metodami ART, nawet po wykluczeniu pacjentek z obecnością tak zwanych czynników zakłócających, np. PCOS. W jednej z metaanaliz dotyczącej pacjentek po ART wykazano prawie 50-procentowy wzrost względnego ryzyka cukrzycy ciążowej (RR 1,48, 95% CI 1,33–1,66) [13]. Chociaż niektóre z badań ujętych w metaanalizie nie uwzględniały wszystkich zmiennych dla cukrzycy ciążowej, dane te jednak dość wyraźnie sugerują zwiększone ryzyko w grupie ciąż po ART.
- Niska masa urodzeniowa (ang. *low birth weight* – LBW) i poród przedwczesny (ang. *preterm delivery* – PTD). W ciążach pojedynczych stwierdzono zwiększone ryzyko LBW (≤ 2500 g) po ART oraz zwiększone ryzyko PTD po IVF. Zastosowanie techniki ICSI pozostawało bez wpływu na masę urodzeniową. U donoszonych noworodków po ART istotnie częściej stwierdzono LBW niż w populacji ogólnej (6,5 vs 2,5%, RR 2,6; 95% CI 2,4–2,7). Również u przedwcześnie urodzonych noworodków po ART istotnie częściej stwierdzono LBW niż w populacji ogólnej (6,6% vs 4,7%, RR 1,4; 95% CI 1,3–1,5). Takiej zależności nie stwierdzono w ciążach bliźniaczych po ART [14].
- Transfer rozmrożonych zarodków zamiast świeżych wiąże się z mniejszym ryzykiem (ang. *small for gestational age* – SGA) LBW i PTD. Fizjologiczne przygotowanie endometrium w cyklu naturalnym (i transfer rozmrożonego zarodka) pozwala na lepszy rozwój łożyska niż w cyklu stymulowanym [15–18]. Dodatkowo w przypadku transferu rozmrożonego zarodka (w porównaniu ze świeżym) nie istnieje ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS), ale rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia w ciąży i dużej masy urodzeniowej noworodka (ang. *large for gestational age* – LGA) [19].
- Nadciśnienie w ciąży. W największej tego typu analizie, uwzględniającej jednak tylko badania retrospektywne, wykazano, że ART wiąże się z prawie 50-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia różnych postaci nadciśnienia w ciąży, w tym stanu przedzręczawkowego (preeklampsji – PE) [20]. Ryzyko jest zwiększone w przypadku transferu rozmrożonych zarodków w porównaniu z tak zwanymi cyklami świeżymi [21]. Ważny tu jest ochronny wpływ obecności ciała żółtego. Niższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia i PE w ciążach po cyklach naturalnych (także w ART) jest związane najprawdopodobniej z obecnością ciała żółtego, które wydziela szereg biologicznie wazoaktywnych substancji, takich jak relaksyna i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), mogących mieć potencjalnie ochronny wpływ na ciążę. Stan przedzręczawkowy, także w jego najcięższych postaciach, rzadziej stwierdza się w ciążach po transferze rozmrożonego zarodka w cyklu naturalnym niż stymulowanym [22,23].
- Zastosowanie oocytów od dawczyń wiąże się z 2–4-krotnym wzrostem ryzyka nadciśnienia w ciąży (w tym PE), za co może być odpowiedzialna reakcja immunologiczna organizmu ciężarnej na antygeny pochodzące z oocytu dawczyni [24,25]. Jednak innym – bardziej prawdopodobnym – mechanizmem jest znacznie częstsze stosowanie cykli synchronizowanych hormonalnie niż cykli naturalnych przy planowaniu transferu rozmrożonego zarodka.
- Nieprawidłowości rozwoju **łożyska**, w tym łożysko przodujące, przedwczesne oddzielenie prawidłowo usadowionego łożyska i różne postaci ze spektrum łożyska wrastającego (ang. *placenta accreta spectrum* –

PAS), występują częściej w ciążyach po IVF. Wykazano, że ryzyko PAS wzrasta 5,5-krotnie, mimo że w tej grupie było prawie 3-krotnie mniej pacjentek po cięciu cesarskim [26].

Mniejsze ryzyko łożyska przodującego i przedwczesnego oddzielenia prawidłowo usadowionego łożyska, stwierdzone w ciążyach po transferze rozmrożonego zarodka w cyklu naturalnym i naturalnym modyfikowanym, może mieć związek z przygotowaniem endometrium do implantacji [27]. Może mieć to także związek z brakiem ciała żółtego w tych cyklach [28–31].

- Zwiększone ryzyko chorób genetycznych i wad wrodzonych wiąże się raczej z przyczynami prowadzącymi do konieczności zastosowania ART niż samym leczeniem. Wyjątek stanowi zwiększone ryzyko wystąpienia u dziecka zespołów o podłożu epigenetycznym: Beckwitha-Wiedemanna (BWS) i Angelmana, po zastosowaniu indukcji owulacji, a zwłaszcza hiperstymulacji jajników [32]. Badanie retrospektywne kliniczno-kontrolne (ang. *case-control study*) wykazało, że ryzyko BWS wynosi 1 na 4000 po IVF [33], natomiast w populacji ogólnej jest 3–4 razy mniejsze (1:13 700) [34]. Należy pamiętać, że również styl życia i warunki środowiskowe znacząco przyczyniają się do zmian epigenetycznych, dodatkowo wpływając zarówno na zdrowie dzieci poczętych w wyniku leczenia niepłodności, jak i poczętych naturalnie.

Proces leczenia niepłodności jest emocjonalnie i psychicznie wymagający. Stres związany z tym procesem może także mieć wpływ na przebieg ciąży i zdrowie psychiczne kobiety. Każdej kobiecie zaleca się regularne wizyty u lekarza prowadzącego ciążę oraz stosowanie się do zaleceń specjalistów w celu minimalizacji ryzyka powikłań i zapewnienia zdrowia matki i dziecka zgodnie z rekomendacjami PTGiP oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej.

Obejmuje to identyfikację czynników ryzyka powikłań **okołoporodowych**, do których należą stan po leczeniu niepłodności lub po co najmniej dwóch następujących po sobie poronieniach samoistnych, lub po porodzie przedwczesnym. W przypadku stwierdzenia występowania określonych czynników ryzyka w ciąży należy zapewnić właściwą opiekę perinatalną i neonatologiczną w ośrodku o odpowiednim poziomie referencyjnym.

10.3. Zdrowie dzieci urodzonych po leczeniu niepłodności

Dzieci urodzone po leczeniu niepłodności, w tym ART, mają około 1,5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia problemów zdrowotnych w porównaniu z dziećmi poczętymi w sposób naturalny u rodziców bez niepłodności w wywiadzie. To zwiększone ryzyko wynika przede wszystkim z niepłodności i związanych z nią czynników rodzicielskich, a nie z samych procedur ART. Chociaż istnieje niewielki związek z niektórymi wadami wrodzonymi, głównymi czynnikami przyczyniającymi się do niekorzystnych wyników zdrowotnych są zaawansowany wiek rodziców, styl życia i ciążę wielopłodowe. Potwierdzają to badania w rodzinach, w których jedno dziecko było po ART, a drugie po ciąży naturalnej. Wiek, w którym kobiety zachodzą w ciążę, odgrywa kluczową rolę w zwiększeniu ryzyka powikłań zdrowotnych u dzieci. Kobiety poddawane ART są zwykle starsze (średni wiek to ponad 33 lata) w porównaniu z tymi, które zaszyły w ciążę spontanicznie (średni wiek to około 29 lat). Dodatkowo czas potrzebny do zajścia w ciążę jest dłuższy w przypadku ART (około 36 miesięcy) w porównaniu ze spontanicznym poczęciem (około 6 miesięcy) [35,36].

Piśmiennictwo

1. Declercq E, Luke B, Belanoff C, et al. *Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART)*. *Fertil Steril*. 2015;103(4):888–895.
2. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli AC, et al. *Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings*. *Fertil Steril*. 2016;105(3):590–598.
3. Moini A, Shiva M, Arabipoor A, et al. *Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165(1):29–32.
4. Rodriguez-Wallberg KA, Palomares AR, Nilsson HP, et al. *Obstetric and Perinatal Outcomes of Singleton Births Following Single- vs Double-Embryo Transfer in Sweden*. *JAMA Pediatr*. 2023;177(2):149–159.
5. Lang M, Zhou M, Lei R, Li W. *Comparison of pregnancy outcomes between IVF-ET pregnancies and spontaneous pregnancies in women of advanced maternal age*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2183761.
6. Mol BW, Jacobsson B, Grobman WA, et al. *FIGO good practice recommendations on reduction of preterm birth in pregnancies conceived by assisted reproductive technologies*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):13–15.

7. Vermeij BG, Buchanan A, Chambers GM, et al. *Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis.* BJOG. 2019;126(2):209–218.
8. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, et al. *Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update. 2020;26(4):514–544.
9. Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, et al. *Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies.* Fertil Steril. 2018;110(3):429–436.
10. La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, et al. *Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: incidence and effect on outcomes.* Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):741–746.
11. Londra L, et al. *Ectopic pregnancy after in vitro fertilization: differences between fresh and frozen-thawed cycles.* Fertil Steril. 2015;104:110–118.
12. Zhang B, et al. *Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 Embryo Transfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis.* PLoS One. 2017;12(1):e0169837.
13. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update. 2012;18(5):485–503.
14. Schieve LA, et al. *Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology.* N Engl J Med. 2002;346(10):731–737.
15. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril. 2012;98(2):368–377.
16. Maas K, Galkina E, Thornton K, Penzias AS, Sakkas D. *No change in live birthweight of IVF singleton deliveries over an 18-year period despite significant clinical and laboratory changes.* Hum Reprod. 2016 Sep;31(9):1987–1996.
17. Litzky JF, Boulet SL, Esfandiari N, Zhang Y, Kissin DM, Theiler RN, Marsit CJ. *Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight, rates in US singleton infants.* Am J Obstet Gynecol. 2018 Apr;218(4):433.e1–433.e10.
18. Hwang SS, Dukhovny D, Gopal D, Cabral H, Diop H, Coddington CC, Stern JE. *Health outcomes for Massachusetts infants after fresh versus frozen embryo transfer.* Fertil Steril. 2019 Nov;112(5):900–907.
19. Zaat T, Zagers M, Mol F, et al. *Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction.* Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD011184.
20. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update. 2012;18(5):485–503.
21. Roque M, Thor Haahr T, Selmo Geber S, et al. *Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes.* Hum Reprod Update. 2019 Jan 1;25(1):2–14.
22. Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. *Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications.* Fertil Steril. 2020 Feb;113(2): 252–257.
23. Bortoletto P, Cagino K, McCarter K, Forlenza K, Yau A, Prabhu M, Melnick AP. *Association of transfer of frozen embryos in the programmed cycle with hypertensive disorders of pregnancy.* Am J Obstet Gynecol. 2022 Jun;226(6):861–862.
24. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. *Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol. 2016 Mar;214(3):328–39.
25. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. *Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis.* BJOG. 2016 Aug;123(9):1471–80.
26. Modest AM, Toth TL, Johnson KM, Shainker SA. *Placenta Accreta Spectrum: In Vitro Fertilization and Non-In Vitro Fertilization and Placenta Accreta Spectrum in a Massachusetts Cohort.* Am J Perinatol. 2021;38(14):1533–1539.
27. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, et al. *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril. 2012; 98(2):368–377.
28. von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, et al. *Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum.* Hypertension. 2019;73(3):640–649.
29. von Versen-Höyneck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, et al. *Absent or Excessive Corpus Luteum Number Is Associated With Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy.* Hypertension. 2019;73(3):680–690.
30. Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, Bulfoni A, Levi-Setti PE. *Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod. 2022 Jun 30;37(7):1619–1641. doi: 10.1093/humrep/deac073. PMID: 35553678.
31. Zaat TR, Kostova EB, Korsen P, Showell MG, Mol F, van Wely M. *Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod. Update. 2023 Sep 5;29(5):634–654. doi: 10.1093/humupd/dmad011. PMID: 37172270; PMCID: PMC10477943.
32. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al. *Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART).* J Med Genet. 2003 Jan;40(1):62–4.
33. Halliday J, Oke K, Breheny S, et al. *Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study.* Am J Hum Genet. 2004 Sep;75(3):526–8.
34. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, et al. *Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology.* Lancet. 2003 Jun 7;361(9373):1975–7.
35. Graham ME, Jelin A, Hoon AH Jr, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. *Assisted reproductive technology: Short-and long-term outcomes.* Dev Med Child Neurol. 2023;65(1):38–49.
36. Hart R, Norman RJ. *The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I-General health outcomes.* Hum Reprod Update. 2013;19(3):232–243.

11. KOMUNIKACJA LEKARZA Z PACJENTEM – PERSPEKTYWA PACJENTÓW

Diagnostyka i leczenie niepłodności to złożony i wieloetapowy proces. Skuteczna komunikacja między lekarzem a pacjentem jest kluczowa dla jakości opieki, poziomu zaufania pacjenta do lekarza oraz skuteczności terapii [1].

Lekarz powinien przekazywać informacje dotyczące leczenia w sposób przystępny i zrozumiały dla pacjenta [1]. Na rozmowę z pacjentem na temat kolejnych etapów diagnostyki i leczenia należy przeznaczyć wystarczającą ilość czasu. Należy też unikać branżowego żargonu czy medycznych sformułowań, a w przypadku konieczności ich użycia dokładnie wyjaśnić ich znaczenie.

Ważne jest, aby zadbać o to, by język, którym komunikujemy się z pacjentem, był neutralny i niestygmatyzujący. Należy unikać terminów i fraz, które mogą sugerować, że niepłodność jest wynikiem osobistej porażki lub winy. Na przykład, zamiast powiedzieć: „wina leży po Pana stronie”, można użyć zwrotu: „przyczyną niepłodności jest zbyt mała koncentracja plemników w nasieniu”. Innym przykładem mogą być „poronienia nawykowe”, które należy zastąpić pojęciem „poronienia nawracające”. To subtelne, ale znaczące różnice, które mogą pomóc pacjentom neutralizować napiętnowanie czy łagodzić negatywne postrzeganie siebie.

Istotne jest dostosowanie komunikacji do indywidualnych potrzeb i oczekiwań pacjenta [1]. Wiele czynników, w tym niższe umiejętności poznawcze czy też stres towarzyszący pacjentom w trakcie wizyt i zabiegów, utrudniają przyswajanie informacji przekazywanych przez lekarza. Dlatego ważne jest zadawanie pytań otwartych, pozostawianie przestrzeni na wyrażanie obaw i wątpliwości pacjenta oraz upewnienie się, że pacjent zrozumiał przekazywane mu informacje. Ponadto wszelkie zalecenia lekarza, jak również informacje dotyczące badań i zabiegów powinny zostać przekazane pacjentowi w formie pisemnej. Informacje pisemne na temat planowanych badań i (lub) zabiegów powinny być dołączone do zgód na ich przeprowadzenie i przekazane z wyprzedzeniem, umożliwiając pacjentowi zapoznanie się z dokumentem i zadanie stosownych pytań.

Zalecaną dobrą praktyką jest taka organizacja leczenia, aby po wyjściu z gabinetu lekarskiego lub zabiegowego pacjent trafił do koordynatora leczenia lub położnej, gdzie będzie miał możliwość omówienia zaleceń lekarza oraz ewentualnego zadania dodatkowych pytań.

Pacjent powinien otrzymać plan terapeutyczny, być informowany o wszelkich dostępnych opcjach leczenia, w tym o ich skuteczności, ryzykach i możliwych skutkach ubocznych. Transparentność w tym zakresie pozwala pacjentowi na świadome podejmowanie decyzji dotyczących własnego zdrowia. Ważne jest, aby pacjent czuł, że ma kontrolę nad procesem leczenia i że jego opinie i wybory są respektowane.

Pacjent powinien być na bieżąco informowany o wynikach badań, postępach w leczeniu oraz o wszelkich zmianach w planie terapeutycznym. Pozwala to na budowanie zaufania i zaangażowania pacjenta w proces leczenia.

Niepłodność jest często źródłem dużego stresu i obciążenia emocjonalnego. Lekarz powinien wykazywać empatię i zrozumienie, zapewniając pacjentowi maksymalny komfort i poczucie bezpieczeństwa. Należy informować pacjenta o możliwości konsultacji z psychologiem specjalizującym się w problematyce niepłodności. Zrozumienie i wsparcie psychologiczne mogą znacząco poprawić komfort psychiczny pacjentów oraz ułatwić przejście przez proces leczenia [2].

Efektywna komunikacja jest fundamentem skutecznej diagnostyki i leczenia niepłodności. Zrozumienie, wsparcie i klarowność informacji są kluczowe dla budowania zaufania i współpracy między lekarzem a pacjentem, co w rezultacie przekłada się na lepsze wyniki terapeutyczne.

Podsumowanie

1. Lekarz powinien przekazywać informacje w sposób przystępny i zrozumiały.
2. Należy unikać stosowania trudnych terminów medycznych, a w razie konieczności ich użycia – dokładnie je wyjaśnić.
3. Język, którego używamy, powinien być neutralny i niestygmatyzujący.
4. Komunikacja powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb i oczekiwań pacjenta.
5. Należy zapewnić pacjentowi możliwość zadania wszelkich pytań oraz każdorazowo upewnić się, że pacjent zrozumiał przekazane informacje.
6. Pacjent powinien otrzymywać zalecenia dotyczące procesu leczenia w formie pisemnej.
7. Pisemne informacje na temat badań i zabiegów powinny być dołączone do zgód na ich przeprowadzenie i przekazane pacjentowi z wyprzedzeniem.
8. Po wizycie pacjent powinien mieć możliwość omówienia zaleceń z koordynatorem leczenia lub położną.
9. Lekarz powinien informować o wszystkich opcjach leczenia, ich skuteczności, ryzyku i skutkach ubocznych oraz przedstawić pacjentowi plan terapeutyczny.
10. Pacjent powinien być regularnie informowany o wynikach badań i postępach leczenia.
11. Lekarz powinien informować pacjentów o możliwości konsultacji z psychologiem.

Piśmiennictwo

1. European Society of Human Reproduction and embryology (ESHRE). *Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction – A guide for fertility staff*. Hum Reprod. 2015;30(11):2476–2485.
2. Dembińska A. *Rola personelu medycznego we wsparciu kobiet poddawanych leczeniu niepłodności*. Med Og Nauk Zdr. 2012; 18(4):366–370.