

# Diagnostyka i leczenie niepłodności

- prof. Sławomir Wołczyński
- prof. Waldemar Kuczyński
- prof. Leszek Pawelczyk
- prof. Lechosław Putowski
- prof. Mariusz Bidziński
- prof. Grzegorz Jakiel
- prof. Rafał Kurzawa
- prof. Jacek Szamatowicz
- prof. Piotr Jędrzejczak
- prof. Wojciech Hanke
- prof. Jerzy Radwan
- prof. Leszek Bablok
- dr Michał Radwan
- dr Jan Domitrz
- dr Paweł Radwan
- dr Marcin Korman
- Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
- Sekcja Andrologii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR)

## Wskazania do rozpoczęcia diagnostyki

Roczne oczekiwanie na ciążę bez rezultatu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki niepłodności. Krótszy czas oczekiwania na rozpoczęcie diagnostyki, a nawet leczenia, należy rozważyć wtedy, gdy:

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

## Cel diagnostyki

- Ustalenie przyczyn niemożności zajścia w ciążę
- Ustalenie rokowania dotyczącego możliwości ciąży samoistnej
- Ustalenie planu postępowania terapeutycznego

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

- Analizy tych elementów zdrowia reprodukcyjnego, które wpływają na skuteczność rozrodu (wiek partnerki, uprzednia płodność, okres starań o dziecko, intensywność pożywania seksualnego, choroby współ-

istniejące, nawyki żywieniowe i używki)

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

Postępowanie diagnostyczne powinno udzielić odpowiedzi na pytania:

- Czy jajowody są drożne?
- Czy jajniki są czynne, jaka jest rezerwa jajnikowa i czy cykle są owulacyjne?
- Czy nasienie rokuje zapłodnienie?
- Czy macica jest prawidłowa?
- Czy zmiany wywołujące niepłodność nie spowodują niekorzystnych zmian u potomstwa?
- Jaka jest realna szansa na samoistną ciążę lub ciążę po leczeniu? Należy wyraźnie podkreślić, że:
- Tylko nieliczne badania diagnostyczne ostatecznie określają przyczynę braku ciąży i prognozują szansę na samoistną ciążę
- Leczenie przyczynowe niepłodności można zastosować tylko w bardzo małej grupie pacjentów
- Spośród bardzo wielu proponowanych metod leczenia niepłodności tylko nieliczne (leczenie operacyjne wybranych zmian anatomicznych, stymulacja jajczkowania, inseminacja domaciczna, pozaustrojowe zapłodnienie) zwiększają odsetek ciąż, ponad te, które są obserwowane bez leczenia, w danej grupie pacjentów

Podział badań diagnostycznych ze względu na ich wartość:

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

## Metody diagnostyczne

**Wywiad.** Jest bardzo pomocny w ustaleniu przyczyn i nadaje kierunek postępowaniu diagnostycznemu. Elementy z wywiadu przydatne w diagnostyce:

- Wiek pacjentów
- Czas trwania niepłodności
- Wiek pierwszej miesiączki
- Długość cyklu, objawy owulacji
- Występowanie bolesnego miesiączkowania
- Wcześniejszy wywiad położniczy
- Występowanie wrodzonych chorób w rodzinie
- Liczba partnerów seksualnych
- Przebyte stanów zapalnych przydatków, jąder, aktualnych lub przebytych poważnych chorób ogólnoustrojowych, chorób przenoszonych drogą płciową
- Stosowanie używek i występowanie uzależnień

Dane z wywiadu, takie jak: wiek pacjentki, czas trwania związku, przyczyna niepłodności, przebyte zapalenia przydatków, przebyte zabiegi operacyjne w jamie brzusznej pozwa-

lają ustalić szansę na samoistną ciążę lub od razu skierować na leczenie.

**Badanie przedmiotowe.** Badanie przedmiotowe kobiet powinno obejmować:

- Ocenę masy ciała
- Objawy niedoczynności tarczycy
- Objawy hiperandrogenizmu
- Wielkość i położenie macicy
- Obecność guzów, zgrubień w okolicach przydatków, zatoki Douglasa (odbytniczo-maciczej)

**Diagnostyka czynności jajnika.** Regularnie miesiączkująca kobieta w rytmie od 21 do 35 dni z bardzo dużym prawdopodobieństwem ma cykle owulacyjne. Obecność cykli owulacyjnych sugerują:

- występowanie obfitego, wodniste-go śluzu szyjkowego na 14-16 dni przed miesiączką
- pobołowanie w dole brzucha na 14-16 dni przed miesiączką
- dwufazowy zapis krzywej podstawowej temperatury ciała

Dodatkowych informacji dostarczają: badanie ultrasonograficzne, w którym stwierdza się obecność w jajniku rosnącego pęcherzyka, osiągającego 16-22 mm w okresie okołowulacyjnym, oznaczenie stężenia estradiolu w okresie okołowulacyjnym (150-300 pg/ml), oznaczenie stężenia progesteronu w surowicy na siedem dni przed spodziewaną miesiączką (powyżej 10 ng/ml).

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

Inne badania, takie jak: metody wykrywania szczytu LH, badanie śluzu szyjkowego, pomiary podstawowej temperatury wykazują małą czułość i swoistość w określeniu, czy cykl jest owulacyjny, czy nie.

W związku z tym w diagnostyce klinicznej rekomendujemy tylko oznaczenie stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej jako badanie wnoszące istotne informacje o tym, czy cykl jest owulacyjny. Pozostałe badania nie są rekomendowane.

Zaburzenia jajczkowania. Są odpowiedzialne za niepłodność u około 15% par. Klinicznie objawiają się zaburzeniami rytmu krwawień miesiączko-

wych (oligo-/amenorrhea, krwawienia czynnościowe, polimenorrhea). Przyczynami zaburzeń mogą być choroby tarczycy, nadmierna masa ciała, nadmierna utrata masy ciała, intensywne uprawianie sportu, zespół policystycznych jajników, niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego, hiperprolaktynemia. U pacjentek z brakiem miesiączek oznaczenie PRL i stwierdzenie dużych stężeń pozwala rozpoznać hiperprolaktynemię, a obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego precyzuje przyczynę.

U kobiet regularnie miesiączkujących duże znaczenie ma ocena rezerwy jajnikowej przez oznaczanie FSH w trzecim dniu cyklu. Wartości powyżej 10 mIU/ml wskazują na zmniejszoną rezerwę jajnikową i duże prawdopodobieństwo słabej odpowiedzi na stymulację. Wartości powyżej 20 mIU/ml wskazują na konieczność odstąpienia od stymulacji jajczkowania. Do oceny rezerwy jajnikowej można zastosować również oznaczanie AMH i inhibiny B, nie ma jednak dowodów wykazujących wyższość tych badań nad oceną liczby pęcherzyków antralnych oraz oceną stężenia FSH.

Brakuje dowodów na celowość oceny rezerwy jajnikowej w fazie diagnostyki niepłodności.

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

**Badania endoskopowe.** Badaniami o ustalonym znaczeniu w diagnostyce stanu anatomicznego narządu rodowego u kobiety są ultrasonografia, histerosalpingografia, laparoscopia i histeroscopia.

HSG pozwala rozpoznać, czy jajowody są drożne, lub podejrzewać, że występują zrosty okołojajowodowe. HSG informuje o kształcie jamy macicy i czy występują w niej zmiany, np.: przegroda, mięśniaki.

W przypadku nieprawidłowego wyniku przy podejrzeniu zmian jajowodowych metodą z wyboru do weryfikacji

jest laparoscopia z podaniem błękitu metylenowego, a przy podejrzeniu zmian wewnątrzmacicznych – histeroscopia.

Złotym standardem w ocenie drożności jajowodów jest laparoscopia, ale:

- jest droga,
- niepozbawiona ryzyka powikłań,
- nie wykazuje 100% czułości w rozpoznawaniu niedrożności jajowodów.

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

Rutynowe wykonywanie histeroskopii u wszystkich niepłodnych pacjentek nie ma uzasadnienia. Badanie powinno być wykonywane u pacjentek z objawami klinicznymi lub zmianami stwierdzanymi w badaniach USG lub HSG.

Zgodnie z licznymi publikacjami nie rekomenduje się wykonywania:

- intensywnej kilkumiesięcznej diagnostyki ultrasonograficznej i biochemicznej w kierunku wykrywania subtelných zaburzeń owulacji, zespołu LUF
- ustalania czasu owulacji
- testu po stosunku (PC-testu)
- oznaczenia stężenia prolaktyny u kobiet regularnie miesiączkujących
- testu z metoklopramidem
- oznaczenia rytmów dobowych prolaktyny
- biopsji endometrium i histologicznego datowania endometrium
- badań immunologicznych

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

## Wniosek

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

## Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzn

Czynnik męski jest bezpośrednio odpowiedzialny za niepłodzenia rozrodu u około 20% par, a współistnieje

z innymi przyczynami w kolejnych 30-40%. Nieprawidłowy wynik analizy nasienia jest podstawową przesłanką do stwierdzenia udziału mężczyzny w etiopatogenezie niepłodności małżeńskiej, ale prawidłowy obraz nasienia nie wyklucza jego udziału.

Męska niepłodność może być spowodowana różnymi przyczynami. Niektóre z nich są możliwe do zidentyfikowania i odwracalne, natomiast inne można jedynie zidentyfikować, ale są nieodwracalne. Przy braku uchwytynych przyczyn mówimy o niepłodności idiopatycznej.

### Standardowa ocena płodności mężczyzny

Wstępna ocena partnera w niepłodnej parze powinna zawierać:

- wywiad dotyczący niepłodności
- dwie analizy nasienia przeprowadzone w odstępie miesiąca
- badanie przedmiotowe

**Wywiad lekarski.** Powinien być ukierunkowany na zidentyfikowanie czynników ryzyka i zachowań, które mogłyby znacząco wpływać na płodność mężczyzny. W wywiadzie należy uzyskać informacje dotyczące:

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

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

**Badanie nasienia.** Podstawowym testem diagnostycznym w określeniu płodności mężczyzny jest standardowa ocena nasienia. Ma ona na celu

określenie aktualnego stanu płodności oraz identyfikację problemów seminologicznych, jeśli występują. Nasienie uznane w badaniu za prawidłowe, tylko w wyjątkowych przypadkach nie ma potencjału rozrodczego. Badanie nasienia musi być wykonane w każdym przypadku, gdy parze nie udaje się uzyskać ciąży w ciągu roku pożycia. Taka ocena powinna być wykonywana przed upływem roku, jeśli:

- znane są czynniki ryzyka męskiej niepłodności, np.: obustronne wnetrostwo w wywiadzie, przebyte ostrze choroby zakaźnych z odczynem w jądrach, zabiegi chirurgiczne na jądrach i powrózkach nasiennych
- występują czynniki ryzyka ze strony kobiety, w tym zaawansowany wiek partnerki (powyżej 35 r.ż.)
- para chce ocenić swój potencjał rozwojowy w celu zaplanowania przyszłości reprodukcyjnej
- mężczyzna chce sprawdzić swoją płodność mimo braku obecnej partnerki.

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

- zdefiniowany okres abstynencji płciowej powinien trwać kilka dni
- nasienie może być oddane w wyniku masturbacji lub przy współżyciu z zastosowaniem specjalnych prezerwatyw niezawierających substancji szkodliwych dla pozyskanego nasienia
- materiał może być zebrany w domu lub w laboratorium. W razie transportu powinien być przechowywany w temperaturze pokojowej lub temperaturze ciała i zbadany w ciągu godziny od oddania

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

Zgodnie z zaleceniami WHO podstawą oceny męskiej płodności jest standardowe badanie nasienia. Aktualnie obowiązujące minimalne wartości spermogramu, uznane za prawidłowe:

- Liczba plemników:  $\geq 20$  mln/ml nasienia
- Ruchliwości:  $\geq 25\%$  plemników o zdolności do szybkiego ruchu postępowego lub  $50\%$  o zdolności do szybkiego i wolnego ruchu postępowego.

W zakresie oceny morfologicznej prawidłowe nasienie charakteryzuje co najmniej  $50\%$  prawidłowych plemników.

Morfologia:  $> 14\%$  prawidłowych plemników (obecne zalecane przez WHO kryteria oceny morfologii plemników zbliżone są do kryteriów Krujera, w których stosunkowo niewiele plemników jest zaklasyfikowanych jako „prawidłowe”, nawet w nasieniu płodnych mężczyzn. Proponowana wartość graniczna  $14\%$  prawidłowych plemników dla nasienia prawidłowego nie została do końca potwierdzona. Ta klasyfikacja jest stosowana głównie do identyfikacji pacjentów, którzy mają małą szansę na zapłodnienie standardową metodą IVF lub też większą szansę na zapłodnienie metodą ICSI. Kryteria WHO z 1987 i 1992 roku, które klasyfikują morfologię bardziej liberalnie, są szeroko stosowane w rutynowej ocenie nasienia).

Interpretacja wyników spermogramu stwarza poważne problemy. Należy pamiętać, że wartości referencyjne WHO zostały ustalone na podstawie faktu, że zaledwie  $5\%$  mężczyzn o udowodnionej płodności wykazuje niższe wartości od wymienionych, natomiast aż  $16\%$  mężczyzn z małżeństw bezdzietnych. Dobrze udokumentowane przykłady ojcostwa mężczyzn z upośledzoną gametogenezą, niekiedy znacznie, sugerują iż płodność może być zachowana mimo krytycznie niskich wartości spermogramu. W aspekcie możliwości oferowanych przez zaawansowane techniki wspomaganego rozrodu (ART) azoospermia nie powinna być zdiagnozowana dopóty, dopóki materiał nie zostanie zagęszczony przez wirowanie ( $3000$  obrotów/ $15$  min)

i nie zostanie szczegółowo przebadany osad nasienia.

**Badanie przedmiotowe.** To badanie jest integralną częścią oceny męskiej niepłodności. W jego trakcie szczególną uwagę powinno się zwrócić na charakterystykę drugorzędowych cech męskich, łącznie z budową ciała, rozmieszczeniem owłosienia i rozwojem sutków oraz oceną narządów płciowych, uwzględniając:

- badanie prącia z opisem lokalizacji cewki moczowej
- badanie palpacyjne jąder z pomiarem ich wielkości
- obecność i konsystencję nasieniowodów i najądrzy
- obecność żyłaków powrózka nasienno

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

**Rekomendacje.** Wstępna skriningowa ocena mężczyzny pozostającego w bezdzietnym związku powinna być wykonana wtedy, gdy nie dochodzi do ciąży po roku starań. Wcześniejsza ocena musi być rozpoczęta, jeśli istnieją znaczne czynniki ryzyka męskiej lub żeńskiej niepłodności lub jeśli mężczyzna chce sprawdzić swój potencjał reprodukcyjny. Ocena męskiego czynnika niepłodności powinna zawierać wywiad dotyczący reprodukcji i dwa prawidłowo wykonane badania nasienia. Konsultacja specjalisty w zakresie męskiej rozrodczości powinna nastąpić wtedy, gdy wstępna ocena skriningowa wykazuje nieprawidłowy wywiad lub nieprawidłowe wyniki badania nasienia i powinna być uzupełniona o badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem budowy narządów płciowych. Dalsza ocena partnera powinna być rozważona u par z niewyjaśnioną przyczyną niepłodności oraz w przypadkach nieskutecznego leczenia czynnika żeńskiego. Możliwe jest wtedy wykonanie dodatkowych procedur i testów w celu wyjaśnienia problemów wykrytych we wcześniejszej ocenie. Testy te mogą obejmować zaawansowane metody oceny nasienia i plemników, ocenę endokrynologiczną, badanie moczu po

ejakulacji, ultrasonografię oraz badania genetyczne.

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

**Ocena endokrynologiczna.** Nieprawidłowości hormonalne dotyczące czynności osi podwzgórze-przysadka-jądra są dobrze rozpoznawane, chociaż bardzo rzadko są przyczyną męskiej niepłodności (około 1%). Zaburzenia endokrynologiczne bardzo rzadko występują u mężczyzn z prawidłowymi parametrami nasienia. Ocena endokrynologiczna powinna być przeprowadzona, jeśli:

- wyniki badania nasienia są nieprawidłowe, szczególnie kiedy stężenie plemników jest mniejsze niż 10 mln/ml
- występuje osłabienie funkcji seksualnych
- objawy kliniczne sugerują swoistą endokrynopatię
- objętość ejakulatu jest mała lub go brak

Minimum diagnostyczne w zakresie oceny hormonalnej powinno obejmować pomiar stężenia FSH i testosteronu w surowicy. Jeśli stężenie testosteronu jest małe, powinno się powtórzyć pomiary oraz oznaczyć stężenia LH i prolaktyny w surowicy. Chociaż stężenia gonadotropin w surowicy są zróżnicowane z powodu ich pulsacyjnego wydzielania, pojedynczy pomiar jest zazwyczaj wystarczający do określenia stanu endokrynologicznego. Korelacja między testosteronem, LH, FSH i prolaktyną pomaga określić sytuację kliniczną. U wielu mężczyzn z nieprawidłową spermatogenezą wyniki FSH są prawidłowe, ale znacząco zwiększone stężenie FSH w surowicy jasno wskazuje na nieprawidłowości w spermatogenezie.

**Rekomendacje.** Wstępna ocena endokrynologiczna powinna zawierać co najmniej badanie stężenia testosteronu i FSH w surowicy.

Ocena powinna być wykonana, jeśli występuje:

- nieprawidłowo małe stężenie plemników, szczególnie poniżej 10 mln/ml
- osłabienie funkcji seksualnych

■ inne badania kliniczne sugerują swoistą endokrynopatię

**Poejakulacyjne badanie moczu.** Mała objętość lub brak ejakulatu sugeruje:

- wytrysk wsteczny
- brak ejakulacji
- niedrożność nasieniowodu
- hipogonadyzm
- wrodzony brak nasieniowodów (CBAVD)

Aby zdiagnozować wytrysk wsteczny, należy wykonać poejakulacyjne badanie moczu u każdego mężczyzny, u którego objętość ejakulatu jest mniejsza niż 1 ml bez rozpoznania hipogonadyzmu lub CBAVD. Należy się upewnić, czy mała objętość ejakulatu nie jest spowodowana nieprawidłowym lub niecałkowitym zebraniem nasienia, lub też zbyt krótkim okresem abstynencji płciowej (mniej niż jeden dzień). Poejakulacyjne badanie moczu wykonuje się przez wirowanie moczu przez 10 min na minimum 300 G i oglądanie osadu pod mikroskopem w powiększeniu 400-krotnym. Obecność jakiegokolwiek plemnika w tym badaniu u pacjenta z azoospermia lub aspermia sugeruje obecność ejakulacji wstecznej.

**Rekomendacje.** Badanie poejakulacyjne moczu powinno być przeprowadzone u pacjentów z objętością ejakulatu mniejszą niż 1 ml, z wyjątkiem tych, u których występuje obustronna agenezja nasieniowodów i kliniczne oznaki hipogonadyzmu.

**Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS).** Prawidłowe pęcherzyki nasienne są mniejsze niż 1,5 cm w wymiarze przednio-tylnym. Poszerzenie pęcherzyków nasiennych lub przewodów wyprowadzających nasienie, lub pęcherzykowej struktury gruczołu krokowego w linii pośrodkowej ciała w badaniu TRUS sugeruje całkowitą lub częściową niedrożność dróg wyprowadzających nasienie. Pacjenci z całkowitą niedrożnością wytwarzają nasienie w małej objętości, fruktozoujemne, kwaśne i azoospermiczne. Chorzy z CBAVD mogą mieć też podobne wyniki, ponieważ często pęcherzyki nasienne są u nich atroficzne lub ich brak. **Rekomendacje.** Ultrasonografia przezodbytnicza jest wskazana u pacjentów z azoospermia z wyczuwalnymi palpa-

cyjnie nasieniowodami i małą objętością ejakulatu w celu ustalenia, czy drogi wyprowadzające nasienie są drożne.

**Ultrasonografia moszny.** Większość zmian w mosznie można wykryć podczas badania przedmiotowego, w tym to żylaki i wodniaki powrózka nasiennego, brak nasieniowodów, zwłóknienie najądrzy czy guzy jąder. Ultrasonografia moszny umożliwia identyfikację żylaków powrózka nasiennego, chociaż w większości przypadków wydają się nieistotne klinicznie. USG moszny może być użyteczne do wyjaśnienia niejednoznacznych wyników badania przedmiotowego takich, które mogą pojawiać się u pacjentów z jądrami umieszczonymi w górnej części moszny, małymi workami mosznowymi czy innymi nieprawidłowościami anatomicznymi utrudniającymi badanie przedmiotowe. **Rekomendacje.** Ultrasonografia moszny wskazana jest u pacjentów, u których badanie przedmiotowe moszny jest trudne lub wątpliwe, lub podejrzewa się guzy jąder.

### Specjalistyczne testy kliniczne, badania nasienia i plemników

W niektórych przypadkach analiza nasienia nie pozwala na precyzyjne prognozowanie męskiej płodności. Dlatego poszukiwano nowych testów dla poprawy oceny męskiej płodności. Ogólnie specjalistyczne testy kliniczne powinny być zarezerwowane tylko dla przypadków, w których identyfikacja przyczyny męskiej niepłodności będzie miała wpływ na dalsze leczenie.

**Liczebność krwinek białych w nasieniu.** Zwiększona liczba białych krwinek w nasieniu ma związek z nieprawidłowościami funkcji i ruchliwości plemników. W standardowym obrazie mikroskopowym krwi białe i niedojrzałe komórki szeregu spermatogenezy wyglądają podobnie i są prawidłowo nazywane komórkami okrągłymi. Wiele laboratoriów nieprawidłowo ocenia wszystkie komórki okrągłe jako białe krwinki. Klinicysta musi być pewien, że te dwa typy komórek zostały odróżnione. Dostępne są różne metody analizy do odróżnie-

nia krwinek białych od niedojrzałych komórek zarodkowych. Zaliczamy do nich tradycyjne barwienie cytologiczne i techniki immunohistochemiczne. Pacjenci z prawdziwą piospermią (więcej niż 1 mln krwinek białych/ml) powinni być ocenieni w kierunku zakażenia układu moczowo-płciowego lub zapalenia.

**Testy na przeciwciała przeciwplemnikowe.** Płodność może być zmniejszona z powodu obecności przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA) w nasieniu. Do czynników ryzyka pojawienia się ASA należą: niedrożność przewodów płciowych, urazy jąder oraz operacyjne leczenie jąder, najądrzy lub nasieniowodu. Badanie przeciwciał przeciwplemnikowych powinno być ograniczone do przypadków z izolowaną astenospermią oraz prawidłowym stężeniem plemników w nasieniu, widoczną dużą aglutynacją plemników lub nieprawidłowym wynikiem testu po stosunku. Oznaczanie ASA nie jest potrzebne, jeśli planowane jest leczenie metodą ICSI.

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

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

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

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

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

### Badania genetyczne

Zaburzenia genetyczne mogą powodować niepłodność przez wpływ na wytwarzanie lub transport plemników. Trzy najczęściej występujące czynniki genetyczne, mające związek z męską niepłodnością, to:

- mutacje genu mukowiscydozy powiązane z wrodzonym brakiem nasieniowodu
- nieprawidłowości chromosomowe powodujące osłabienie czynności jąder

■ mikrodelecje chromosomu Y związane z izolowanymi nieprawidłowościami spermatogenezy.

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

**Mutacje genu mukowiscydozy (cystic fibrosis).** Istnieje silny związek między CBAVD i mutacją w genie *CFTR*, który jest zlokalizowany na chromosomie 7. Prawie wszyscy mężczyźni z kliniczną mukowiscydozą wykazują obecność CBAVD. Odwrotnie, w przybliżeniu u dwóch trzecich mężczyzn z CBAVD występują udokumentowane mutacje w genie *CFTR*. Niewykrycie zaburzeń *CFTR* u mężczyzn z CBAVD nie wyklucza ich obecności, dlatego przed zastosowaniem leczenia ICSI należy ocenić partnerkę mężczyzny z CBAVD w kierunku nosicielstwa mutacji *CFTR*. Podobnie należy postąpić w przypadkach azoospermii u mężczyzn z wrodzoną obustronną niedrożnością najądrzy lub z jednostronną agenezją nasieniowodu.

**Nieprawidłowości kariotypu.** Nieprawidłowości chromosomowe obserwowane w leukocytach obwodowych występują u około 7% mężczyzn z problemami płodności. Częstość nieprawidłowości chromosomowych jest odwrotnie proporcjonalna do liczby plemników i występuje u 10-15% pacjentów z azoospermią, u około 5% z oligospermią i mniej niż u 1% z normospermią. Aneuploidia chromosomów płciowych (zespół Klinefeltera) występuje w około dwóch trzecich przypadków nieprawidłowości chromosomowych obserwowanych u niepłodnych mężczyzn. Nieprawidłowości

strukturalne chromosomów autosomalnych, takie jak inwersje czy translokacje, także częściej obserwowane są u niepłodnych mężczyzn w porównaniu z ogólną populacją. Kiedy u mężczyzny występuje znaczna liczba nieprawidłowości chromosomowych, u pary ryzyko poronień i urodzenia się potomstwa z defektami chromosomowymi i wadami wrodzonymi jest zwiększone. Kariotypowanie powinno być zaproponowane mężczyznom z azoospermią niezwiązaną z niedrożnością i ciężką oligospermią (<5 mln plemników w 1 ml nasienia) przed przygotowaniem do przeprowadzenia zapłodnienia metodą ICSI ich nasieniem.

**Mikrodelecje chromosomu Y.** Mikrodelecje fragmentów chromosomu Y występują u 10-15% mężczyzn z azoospermią lub ciężką oligospermią. Ich wykrycie wymaga użycia technik biologii molekularnej (PCR). Większość delecji powodujących azoospermię czy oligospermię występuje na ramieniu długim chromosomu Y (Yq11). Regiony te są oznaczone jako AZFa (proksymalny), AZFb (centralny) i AZFc (dystalny). Wydaje się, że te regiony, i prawdopodobnie inne chromosomu Y, zawierają geny odpowiedzialne za spermatogenezę. Gen *DAZ* (deleted in azoospermia), który koduje czynnik transkrypcyjny obecny u mężczyzn z zachowaną płodnością, jest zlokalizowany w regionie AZFc. Swoiste miejsca delecji wzdłuż chromosomu Y mogą znacząco wpływać na spermatogenezę. Jeśli brakującym regionem chromosomu Y jest AZFc, wielu pacjentów będzie mogło wytwarzać nasienie z plemnikami w ejakulacie, ale z ciężką oligospermią. Inni pacjenci z delecją regionu AZFc będą wykazywać azoospermię, ale z zachowanym wytwarzaniem plemników możliwych do uzyskania drogą biopsji jąder. Obecność delecji regionu AZFb oraz AZFa rzadko umożliwia uzyskanie plemników. Potomstwo męskie nosicieli mikrodelecji będzie je dziedziczyć i prawdopodobnie ujawni się w tych przypadkach problem niepłodności. W świetle aktualnej wiedzy nie wydaje się, aby mikrodelecje chromosomu Y były związane z innymi pro-

blemami zdrowotnymi. Poradnictwo genetyczne wobec nosicieli mikrodelecji musi uwzględniać fakt, że występują one również u mężczyzn w pełni płodnych lub z obniżoną płodnością, ale posiadających własne dzieci. Analiza chromosomu Y powinna być proponowana mężczyznom z azoospermią niezwiązaną z niedrożnością lub ciężką oligospermią przed planowanym leczeniem metodą ICSI z użyciem ich nasienia.

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

### Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny

Wynikiem postępowania diagnostycznego u mężczyzny powinno być zakwalifikowanie pacjentów do swoistej kategorii diagnostyczno-terapeutycznej oraz wyznaczenie dalszej strategii postępowania prowadzącego do identyfikacji:

- Normospermii
- Stanów braku lub ograniczenia potencjału rozrodczego, potencjalnie podlegających korekcie farmakologicznej. Pozwala to na wdrożenie celowanego leczenia odwracalnych czynników w celu odzyskania lub zwiększenia potencjału reprodukcyjnego mężczyzny. Ułatwia to lub umożliwia rozród drogą naturalną

bądź wspomaganą medycznie (inseminacja, zapłodnienie pozaustrojowe). Należy pamiętać, że nawet pacjenci z azoospermią (hipogonadyzm hipogonadotropowy) mogą wytwarzać aktywne plemniki, a nawet uzyskać prawidłowe nasienie po indukcji lekami (antyestrogeny, gonadotropiny)

- Stanów ograniczenia potencjału rozrodczego niepodlegających korekcie farmakologicznej.

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

Wśród pacjentów, u których nie można zastosować leczenia zachowawczego, w zależności od jakości nasienia, należy wyodrębnić następujące grupy terapeutyczne:

- Stany nieodwracalne, w których możliwe jest zastosowanie mniej zaawansowanych technik wspomaganego rozrodu z użyciem nasienia partnera (inseminacja domaciczna)
- Stany nieodwracalne, w których możliwe jest zastosowanie tylko i wyłącznie zapłodnienia pozaustrojowego (ICSI, MESA, TESA)
- Stany nieodwracalne, w których niemożliwe jest zastosowanie ART z użyciem nasienia partnera, a możliwą opcją jest inseminacja nasieniem dawcy lub adopcja
- Stany zagrożenia życia lub zdrowia poważniejsze niż niepłodność i wymagające interwencji medycznej w celu leczenia choroby zasadniczej (nowotwory jąder, guzy przysadki). Należy pamiętać o konieczności kriokonserwacji nasienia w przypadkach ryzyka utraty potencjału rozrodczego po leczeniu zasadniczym
- Stany ograniczenia płodności towarzyszące nieprawidłowościom genetycznym mogące wpływać na zdrowie potomstwa.

Umożliwia to udzielenie rzetelnej informacji o potencjalnej możliwości przekazania nieprawidłowości genetycznych, które mogłyby wpłynąć na zdrowie potomstwa.

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

## Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności

### Czynnik jajowodowy

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

W odniesieniu do późniejszej płodności kontrowersje budzi wybór metody leczenia ciąży pozamacicznej. Pacjentki z nagłym krwawieniem

do jamy brzusznej często wymagają usunięcia jajowodu (rzadziej salpingotomii) na drodze laparotomii. U hemodynamicznie stabilnych chorych, z niepękniętą ciążą pozamaciczną, można rozważyć laparoskopową salpingotomię. Wycięcie jajowodu z jamą płodową skutecznie leczy ciążę ekotopową, ale całkowicie eliminuje możliwość uzyskania ciąży po stronie tego jajowodu. Oszczędzające techniki endoskopowe wiążą się z późniejszą drożnością leczonego jajowodu w 85% przypadków oraz 70% uzyskiwanych ciąż. W 80% były to ciążę wewnątrzmaciczne, a w 20% ponownie ekotopowe.

### Rekomendacje

- U pacjentek niepłodnych w starszym wieku z patologią proksymalnego lub dystalnego odcinka jajowodów program zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem z wyboru.
- Wraz z rozwojem programów IVF leczenie rekonstrukcyjne jajowodów w znacznym stopniu traci na znaczeniu, szczególnie u kobiet ze złymi czynnikami rokowniczymi. Decyzja o leczeniu rekonstrukcyjnym jajowodów powinna być uzależniona od stopnia zniszczenia jajowodów i masywności zrostów w miednicy. Ryzyko ciąży ekotopowej po operacji rekonstrukcyjnej jest jednak znaczne i wynosi 8–23%.
- Wyniki badań randomizowanych wykazują, że stosowanie hydrotubacji po leczeniu rekonstrukcyjnym jajowodów nie poprawia szans na uzyskanie ciąży u tych pacjentek i dlatego nie jest rekomendowane.
- Obecność wodniaka jajowodu w znaczny sposób zmniejsza szanse na uzyskanie ciąży, nawet jeśli zmiana występuje jednostronnie. W takim przypadku postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne. Salpingoneostomia jest jedną z możliwych technik postępowania operacyjnego, jednak obecność takich cech klinicznych, jak wielkość wodniaka powyżej 30 mm, pogrubienie ściany jajowodu, brak widocznych strzępek lub lite zrosty okołoprzydatkowe jest złym prognostykiem

co do szans uzyskania ciąży po salpingoneostomii.

- Usunięcie wodniaka/wodniaków jajowodu uznawane jest obecnie za postępowanie z wyboru, ponieważ zwiększa ono dwukrotnie szanse na uzyskanie ciąży zarówno bez IVF (przy zmianie jednostronnej), jak i po zastosowaniu programu zapłodnienia pozaustrojowego.
- W przypadku trudnych warunków anatomicznych w miednicy mniejszej, uniemożliwiających usunięcie zmienionego w wodniak jajowodu, zamknięcie jego ujścia bliższego jest równie skuteczne w poprawie wyników IVF, jak salpingotomia.
- Laparoskopowa salpingotomia jest wskazana u pacjentek z niepękniętą ciążą pozamaciczną, nie większą niż 5 cm średnicy. Całkowite usunięcie jajowodu może być konieczne w przypadku występowania wcześniejszej patologii jajowodów oraz znanych czynników ryzyka predysponujących do ciąży ektopowej.

#### **Czynnik maciczny**

**Mięśniaki macicy.** Mięśniaki macicy występują u 20-50% kobiet w wieku rozrodczym. Do niedawna uważano, że tylko mięśniaki podśluzówkowe mogą mieć znaczenie w procesie rozrodczym i zalecano ich usuwanie. Powinno się unikać rutynowego usuwania mięśniaków podsurowicówkowych i śródściennych. Współistnienie innych przyczyn niepłodności i czas jej trwania są czynnikami źle prognozującymi, natomiast wielkość, liczba i usytuowanie mięśniaków nie wpływają znacząco na liczbę uzyskiwanych ciąż po miomektomii. Wpływ mięśniaków, które nie deformują jamy macicy, na płodność nie jest jednoznacznie określony. Powszechnie uważa się, że mięśniaki śródścienne przekraczające 4 cm mają negatywny wpływ na płodność. Ze względu na opisywane przypadki pęknięcia ciężarnej macicy po laparoskopowej miomektomii w celu utrzymania hemostazy należy stosować szwy zamiast elektrokoagulacji. Brakuje natomiast zaleceń dotyczących czasu, jaki powinien upłynąć od usunięcia mięśniaka do planowa-

nego zapłodnienia. Nie oceniano również wystarczająco starannie wpływu miomektomii na ryzyko poronienia.

#### **Rekomendacje**

- Miomektomia uznawana jest za procedurę względnie bezpieczną, jednak odsetek zrostów pooperacyjnych jest znaczny. Z tego względu w celu zachowania płodności zaleca się staranną technikę operacyjną oraz stosowanie czynników przeciwzrostowych.
- Nie wykazano także różnic w zakresie odsetka uzyskiwanych ciąż między przypadkami po miomektomii brzusznej i laparoskopowej, chociaż po laparotomiach obserwowano częstsze zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz występowanie gorączki w przebiegu pooperacyjnym i wydłużenie hospitalizacji.
- Mięśniaki podśluzówkowe zniekształcające i wpuklające się do jamy macicy, przynajmniej w 50% ich objętości, powinny być usuwane na drodze histeroskopii.
- W celu zapobiegania wtórnym zrostom zaleca się podawanie estrogenów przez co najmniej 4 tygodnie, z rozważeniem wtórnej histeroskopii diagnostycznej.
- Miomektomia z następową stymulacją jajeczkowania połączoną z IUI jest rekomendowaną opcją terapeutyczną dla kobiet z mięśniakami macicy i nieznaną inną przyczyną niepłodności, zwłaszcza w przypadku, gdy mięśniaki są duże, podśluzówkowe oraz zniekształcające jamę macicy. W uzasadnionych przypadkach zalecane jest również usuwanie mięśniaków śródściennych.
- Wyniki IVF/ICSI u pacjentek z mięśniakami śródściennymi i podsurowicówkowymi <4 cm niedeformującymi są porównywalne z wynikami zdrowej grupy kontrolnej i dlatego nie należy rutynowo operować takich mięśniaków.

**Przegrody macicy.** Przegroda macicy jest wrodzoną anomalią żeńskich narządów rodnych. Częstość jej występowania u niepłodnych kobiet (2-3%) nie różni się w porównaniu do reszty populacji. Częściej stwierdzana jest u pacjentek z nawracającymi poronie-

niami oraz z przebytymi porodami przedwczesnymi.

#### **Rekomendacje**

- Histeroskopowe usunięcie przegrody zaleca się wtedy, gdy wcięcie w dniu przekracza 10 mm.
- Po zastosowanym leczeniu chirurgicznym, jako profilaktyka przeciwzrostowa, wskazane jest podawanie pacjentkom estrogenów przez 4-6 tygodni z ewentualną wtórną kontrolą histeroskopową. Jedyną metodą rekomendowaną do usunięcia przegrody jest endoskopia. Wykonanie histeroskopowej resekcji przegrody macicy jest bezwzględnie zalecane u kobiet z nawracającymi poronieniami.

**Zrosty wewnątrzmaciczne.** Zrosty wewnątrzmaciczne występują rzadko i są zazwyczaj wynikiem przebytych łyżeczkowań macicy lub operacji. Płaszczynowe zrosty ograniczające powierzchnię jamy macicy są zazwyczaj związane z rzadko występującymi miesiączkami lub wtórnym ich brakiem, natomiast zrosty błoniaste nie dają żadnych objawów klinicznych. Wykazano, że histeroskopowe usunięcie zrostów przywróciło prawidłowy cykl miesiączkowania u 81% niepłodnych kobiet, 63% zaszło w ciążę, a 37% urodziło żywe dzieci.

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

#### **Endometrioza**

**Endometrioza otrzewnowa.** Brakuje dowodów, że leczenie farmakologiczne endometriozy poprawia płodność. Liczne randomizowane badania wykazały, że zastosowanie gestagenów, danazolu lub analogów GnRH jest nieefektywne w leczeniu niepłodności skojarzonej z endometriozą I i II stopnia. Metaanaliza przeprowadzona na podstawie bazy danych Cochrane, porównująca skuteczność leczenia hormonalnego endometriozy w stopniu



I/II w aspekcie poprawienia płodności, w stosunku do placebo lub postawy wyczekującej, ostatecznie nie wykazała różnic między grupami w szansie na uzyskanie ciąży. Ponadto powszechnie używane leki hamujące czynność jajników wywołują wiele działań niepożądanych, takich jak zwiększenie masy ciała, uderzenia gorąca czy spadek gęstości mineralnej kości. Badania randomizowane i metaanaliza (Cochrane Review) wykazały, że w I/II stopniu endometriozy laparoskopowe usunięcie jej ognisk oraz ewentualnych zrostów w niewielkim, ale istotnym statystycznie, zakresie poprawia płodność, zwiększając odsetek ciąż oraz żywych urodzeń. Jak wynika z analizy, na każde 12 pacjentek, u których wykona się tego typu operację, uzyska się jedną dodatkową ciążę w porównaniu do grupy, w której nie stosuje się żadnego leczenia. Wykazano również, że zastosowana ablacja czy resekcja nie mają wpływu na uzyskiwane wyniki leczenia. Korzyści leczenia operacyjnego powinny być jednak rozważone pod kątem ryzyka związanego ze znieczuleniem ogólnym i powikłaniami pooperacyjnymi, w tym powstaniem zrostów wewnątrztrzewnowych. W przypadku zaawansowanej endometriozy (III i IV stopnia) zmienione warunki anatomiczne, rozległe zrosty, unieruchomione oraz zniszczone, niedrożne jajowody stanowią oczywistą przyczynę zmniejszenia płodności z powodu zaburzenia uwalniania komórki jajowej, jej wychwytu przez strzępki jajowodu oraz transportu. Wyniki badań sugerują, że u kobiet z III/IV stopniem endometriozy i brakiem innych znanych przyczyn niepłodności wskazane jest zastosowanie leczenia operacyjnego, które ma zdecydowanie korzystny wpływ na poprawę płodności. Porównując wyniki terapeutyczne w zakresie uzyskiwanych ciąż u kobiet z endometriozą III/IV stopnia wykazano, że wyłączone postępowanie operacyjne jest mniej korzystne niż IVF (wskaźnik ciąż 24% w ciągu 9 miesięcy wobec 70% po dwóch cyklach IVF). Przy wyborze postępowania terapeutycznego u kobiet z endometriozą należy wziąć pod uwagę wiele czynni-

ków, takich jak: wiek pacjentki, czas trwania niepłodności, zaawansowanie endometriozy, obecność dolegliwości bólowych. Podczas laparoskopii zaleca się dokładne usunięcie wszystkich widocznych ognisk endometriozy.

#### Rekomendacje

- Hormonalna supresja czynności jajników, jako jedyna forma leczenia, nie poprawia płodności i w przypadku endometriozy I/II stopnia nie jest zalecana.
- Pacjentki z niepłodnością i współistniejącą endometriozą I/II stopnia powinny być poddane laparoskopowemu leczeniu operacyjnemu polegającemu na elektro- lub laseroblacji, lub wycięciu ognisk endometriozy oraz uwolnieniu zrostów, ponieważ takie postępowanie zwiększa szanse na uzyskanie ciąży.
- U młodszych pacjentek z I/II stopniem endometriozy i współistniejącą niepłodnością rekomendowanym postępowaniem po laparoskopii jest stymulacja jajczkowania i inseminacje domaciczne, natomiast u kobiet po 35 roku życia zalecana jest indukcja owulacji połączona z inseminacjami domacicznymi lub program IVF-ET
- U kobiet z III/IV stopniem endometriozy w większości przypadków wskazane jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu widocznych ognisk endometriozy oraz przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych. Pacjentki ze znacznie zaawansowaną endometriozą, które nie zaszły w ciążę po operacji oraz w wieku powyżej 35 roku życia, powinny być leczone z zastosowaniem programu zapłodnienia pozaustrojowego.
- Powtórne operowanie pacjentki przed planowanym programem zapłodnienia pozaustrojowego nie ma uzasadnienia.
- Skuteczność pooperacyjnego leczenia farmakologicznego z zastosowaniem danazolu, gestagenów i analogów GnRH nie została udowodniona i nie jest zalecana, ze względu na opóźnienie wdrożenia innych metod leczenia niepłodności oraz utratę czasu reprodukcyjnego.

**Torbiele endometrialne.** Torbiele endometrialne jajników stanowią jedną z form endometriozy i w zależności od wielkości mogą mieć wpływ na wyniki leczenia niepłodności. Wykazano, że u kobiet poddawanych programom IVF obecność torbieli endometrialnych (o średnicy powyżej 3-4 cm) w jajnikach była związana z koniecznością zastosowania większych dawek gonadotropin i mniejszą liczbą uzyskiwanych oocytów. Udowodniono, że laparoskopowe usunięcie torbieli endometrialnej jajnika o średnicy większej niż 3-4 cm znacząco (z 24 do 67%) poprawia wskaźnik uzyskiwanych ciąż w porównaniu do fenestracji i następowej koagulacji torebki. Ponadto korzystnie zmienia warunki do wykonania punkcji pęcherzyków i poprawia odpowiedź na stymulację. Warunkiem skuteczności leczenia jest doszczętne zniszczenie torebki torbieli, ponieważ wykazano, że laparoskopowe usunięcie ściany zmiany daje 5-krotnie większą szansę na zajście w ciążę. Nie należy jednak zapominać o potencjalnym ryzyku uszkodzenia gonady podczas wykonywania tego typu operacji.

#### Rekomendacje

- Usuwanie małych torbieli endometrialnych (<3 cm) przed planowanym IVF nie poprawia wyników leczenia i dlatego nie jest zalecane.
- Kobiety z torbielami endometrialnymi jajników (o średnicy >3-4 cm) powinny być poddane laparoskopowemu ich usunięciu, ponieważ takie postępowanie zwiększa szanse na uzyskanie ciąży samostnej i po IUI, poprawia też wyniki IVF.

#### Zespół policystycznych jajników (PCOS)

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

Przegląd kontrolowanych badań randomizowanych nie wykazał znaczących różnic między laparoskopową elektrokauteryzacją a stymulacją gonadotropinami w odsetku uzyskiwanych ciąż i poronień u opornych na kломifen pacjentek z PCOS. Ponadto odsetek ciąż wielopłodowych był znacząco mniejszy u kobiet, które zaszły w ciążę po kauteryzacji jajników. W dostępnych badaniach nie wykazano przewagi laparoskopowego leczenia PCOS nad postępowaniem farmakologicznym u kobiet ze znaczną otyłością (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>), znacznym hiperandrogenizmem i długim czasem trwania niepłodności (>3 lat). Ponadto stwierdzono, że u chorych z insulinoopornością leczenie operacyjne w porównaniu do terapii metforminą jest mniej skuteczne w zakresie uzyskanych ciąż (13,4 vs 18,6%) i żywo urodzonych płodów (64,5 vs 82,1%).

Wśród opisanych technik laparoskopowego leczenia PCOS nie wykazano przewagi jednej z nich nad

innymi. W retrospektywnej pracy stwierdzono, że trzy nakłucia jajnika są wystarczające do uzyskania efektu terapeutycznego. Rozsądny wydaje się jednak ostrożny dobór wskazań do leczenia operacyjnego i oszczędzające postępowanie z jajnikami ze względu na potwierdzone ryzyko powstawania zrostów pooperacyjnych oraz przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników (POF) związanego z operacjami na jajnikach.

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

### Stymulacja monoowulacji

Wskazaniem do farmakologicznej indukcji monoowulacji są przewlekłe stany braku jajczkowania u pacjentek chcących zająć w ciążę.

Do zaburzeń jajczkowania prowadzą:

1. Hiperprolaktynemia
2. Hipogonadyzm hipogonadotropowy nabyty i wrodzony
3. Dysfunkcja osi podwzgórzowo-przysadkowej (częsta przyczyna przewlekłego braku owulacji), najczęściej w przebiegu zespołu policystycznych jajników

Przewlekły brak jajczkowania rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego:

- Nieregularnego rytmu krwawień miesięcznych
- Braku miesiączki
- Kilkakrotnie stwierdzanego charakterystycznego obrazu ultrasonograficznego jajnika – z obecnymi w jajniku pęcherzykami o wymiarach poniżej 10 mm
- Krzywej podstawowej temperatury ciała
- Występowania dodatkowych objawów, takich jak np. mlekotok

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

Oznaczanie stężenia gonadotropin LH i FSH oraz prolaktyny i TSH w surowicy służy do różnicowania przyczyn obserwowanych zaburzeń.

### Farmakologiczna stymulacja jajczkowania

Celem farmakologicznej indukcji jajczkowania jest zwiększenie stężenia gonadotropin powyżej progu wrażliwości pęcherzyka na gonadotropiny, aby jego dalszy rozwój odbywał się w fazie gonadotropowozależnej, lub usunięcie przyczyny wywołującej zmniejszone wydzielanie FSH.

W farmakologicznej stymulacji jajczkowania stosujemy:

- Cytrynian klomifenu
- Gonadotropiny rekombinowane i wysoko oczyszczone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych.

Inne preparaty, takie jak:

- Tamoksyfen
- Inhibitory aromatazy

W końcu lat 90. XX wieku pojawiła się koncepcja zastosowania do indukcji jajczkowania inhibitora aromatazy – letrozolu. Inhibitory aromatazy hamują konwersję androgenów do estrogenów i znoszą hamujące działanie estradiolu na oś podwzgórzowo-przysadkową. Wynik działania inhibitorów aromatazy na oś podwzgórzowo-przysadkową jest podobny do rezultatów działania klomifenu – powoduje wzrost wydzielania FSH. Klomifen wywołuje to działanie, blokując receptor estrogenowy, a letrozol zmniejsza ilość ligandu zdolnego do pobudzenia receptora. Krótki okres półtrwania letrozolu i brak efektu hamowania ekspresji receptora estrogenowego potencjalnie czynią ten lek bardzo atrakcyjną alternatywą dla klomifenu. W badaniach randomizowanych wykazano, że letrozol częściej, w porównaniu do klomifenu, indukuje monoowulacje. Letrozol również wywołuje owulację w grupie pacjentek opornych na klomifen i po niepowodzeniach stymulacji klomifenem. Według producenta letrozol nie powinien być stosowany do indukcji jajczkowania ze względu na jego działanie teratogenne. Dotychczasowe dane o ryzyku wystąpienia wad u dzieci po stymulacji letrozolem są sprzeczne. Obecnie trwają

badania kliniczne II fazy i do czasu opracowania wyników letrozol nie powinien być stosowany do indukcji jajczkowania.

Gestageny mogą być stosowane tylko do regulacji rytmu krwawień miesięcznych. Nie zwiększają częstości owulacji, a przez to nie zwiększają szansy na ciążę. W związku z tym gestageny nie są rekomendowane w leczeniu niepłodności u kobiet z zaburzeniami owulacji.

Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy:

- otyłym pacjentkom zalecić zmniejszenie masy ciała
- u pacjentek ze zbyt małą masą ciała podjąć próbę jej zwiększenia
- wykonać badanie nasienia
- potwierdzić drożność jajowodów

Para podejmująca leczenie powinna być poinformowana o celach stymulacji, ryzyku ciąży wielopłodowej i możliwości powikłań w czasie stymulacji.

**Cytrynian klomifenu.** Pochodna niesteroidowa trifenylenoetyleny. Jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego. Wiąże się na długi okres z receptorem estrogenowym i hamuje ujemne sprzężenie zwrotne w działaniu estrogenów na wydzielanie gonadotropin. Wykazuje działanie agonistyczne i antagonistyczne.

Wskazaniem do stosowania klomifenu jest brak owulacji u pacjentek z dysfunkcją osi podwzgórzowo-przysadkowej.

Zaburzenia owulacji z towarzyszącymi innymi endokrynopatiami, takimi jak cukrzyca, choroby tarczycy, hiperprolaktynemia, wrodzony późny przerost nadnerczy wymagają korekty tych zaburzeń. Stosowanie klomifenu można zalecać tylko po niepowodzeniu leczenia podstawowego.

Podawanie klomifenu rozpoczynamy od dawki 50 mg raz na dobę przez pięć dni od 2, 3, 4, 5 dnia cyklu. Dzień rozpoczęcia stymulacji nie wpływa na wyniki leczenia. Skuteczna dawka indukująca owulację wynosi 50–250 mg. Dawki powyżej 150 mg/24 h nie są zalecane. U większości kobiet (52%) dochodzi do owulacji w odpowiedzi na dawkę 50 mg, u 22% na dawkę 100 mg, u 12% po 150 mg, u 7% po 200 mg,

a u 5% po 250 mg. Około 20–30% kobiet nie odpowiada na klomifen. Nie poleca się stosowania klomifenu dłużej niż przez sześć-osiem cykli. Wraz ze wzrostem dawki, mimo uzyskania owulacji, zmniejsza się szansa na ciążę.

Celem monitorowania stymulacji przy indukcji jajczkowania klomifenem jest potwierdzenie, czy klomifen stymuluje wzrost pęcherzyków (wzrost podstawowej temperatury ciała, USG, testy owulacyjne LH, oznaczenie stężenia progesteronu w surowicy).

Do owulacji najczęściej dochodzi między 5 a 12 dniem po zakończeniu przyjmowania klomifenu. Zbadanie, jak silne jest działanie antyestrogenowe, polega na ocenie grubości endometrium oraz ilości i jakości śluzu szyjkowego.

Podawanie klomifenu w połączeniu z innymi lekami:

- Klomifen i leki zmniejszające insulinooporność i hiperinsulinizm

**Metformina** – podawana przez 3 miesiące w dawce 1000–2000 mg/24 h przed stymulacją w badaniach obserwacyjnych zwiększała skuteczność klomifenu. Badania randomizowane nie potwierdzają skuteczności tego typu terapii.

- Klomifen i glikokortykosteroidy

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

- Klomifen i metanosulfonian bromkryptyny

Nie wykazano żadnych korzyści w porównaniu do samego klomifenu.

- Klomifen i gonadotropiny (FSH)

Dołączenie gonadotropin do stymulacji klomifenem zwiększa skuteczność leczenia w grupie pacjentek opornych na klomifen. W przypadku stymulacji klomifenem i gonadotropinami w większości sytuacji należy kwalifikować parę do inseminacji domacicznej.

- Klomifen i ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG)

hCG stosowana jest do wywołania szczytu owulacyjnego w celu zaprogramowania czasu wykonania inseminacji domacicznej. hCG podawana jest w dniu, w którym pęcherzyk osiągnął 19–30 mm. W badaniach

randomizowanych wykazano, że podawanie hCG nie ma przewagi nad wykrywaniem samoistnego szczytu owulacyjnego. Również wykonywanie inseminacji nie wykazuje większej skuteczności w cyklach z lub bez hCG.

#### ■ Klomifen i estrogeny

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

W związku z powyższym nie rekomenduje się rutynowego łączenia klomifenu z lekami zmniejszającymi insulinooporność i hiperinsulinizm, metanosulfonianem bromkryptyny, preparatami hCG lub estrogenami. W niektórych szczególnych sytuacjach można rozważyć połączenie klomifenu

z glikokortykosteroidami. W przypadku braku odpowiedzi jajników na stymulację samym klomifenem można dołączyć gonadotropiny (FSH/LH).

Wyniki leczenia:

- Klomifen indukuje owulację u około 70-80% właściwie zakwalifikowanych do leczenia pacjentek. Prawdopodobieństwo odpowiedzi jajników zmniejsza się wraz z wiekiem, wzrostem BMI i indeksem wolnych androgenów.
- Wskaźnik ciąży w jednym cyklu (bez obecności innych czynników zmniejszających płodność) wynosi 15%.
- Po leczeniu klomifenem w ciążę zachodzi około 30% kobiet z zespołem policystycznych jajników.
- W pierwszych trzech cyklach podawania klomifenu obserwuje się 75% ciąży.
- Około 10-12% ciąży po stymulacji klomifenem stanowią ciążę wielopłodowe.
- Brak danych wskazujących, że stosowanie klomifenu zwiększa ryzyko wystąpienia wad wrodzonych.

■ Szacowany odsetek poronień nie różni się od obserwowanego w grupie ciąży samoistnych.

■ Zespół hiperstymulacji o średnim nasileniu zdarza się rzadko, a o dużym nasileniu wyjątkowo rzadko.

■ Stosowanie klomifenu nie dłużej niż przez 12 miesięcy nie zwiększa ryzyka raka jajnika.

Objawy niepożądane w trakcie przyjmowania klomifenu:

- Uderzenia gorąca i poty nocne u około 10% kobiet
- Zaburzenia widzenia u mniej niż 2% kobiet (zaleca się przerwanie stymulacji)
- Napięcie piersi
- Wymioty
- Bóle w dole brzucha, torbiele jajnika
- Zahamowanie wzrostu endometrium (w dniu owulacji <6 mm)
- Skąpy śluz szyjkowy

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zastosowanie alternatywnych sposobów stymulacji.

Po nieudanym leczeniu klomifenem należy przeanalizować, dlaczego le-

czenie nie przyniosło rezultatu. W grupie pacjentek, u których nie uzyskano wzrostu pęcherzyka, prawdopodobnie klomifen nie przywrócił prawidłowego wydzielania pulsacyjnego GnRH, nie doprowadził do zwiększenia wydzielania gonadotropin i nie doszło do wyselekcjonowania pęcherzykadominującego. W grupie, w której owulacja wystąpiła, brak ciąży można wytłumaczyć suboptymalnym rozwojem komórki jajowej, uszkadzającym działaniem dużych stężeń LH na rozwijający się pęcherzyk Graafa, antyestrogenowym działaniem klomifenu na endometrium i śluz szyjkowy, przedwczesną luteinizacją pęcherzyka. Należy też przeanalizować, czy nie ma dodatkowych czynników ograniczających płodność.

**Gonadotropiny.** Gonadotropiny stosowane w stymulacji jajeczkowania:

- rekombinowane FSH i LH
- wysokoczystyczne preparaty pochodzące zawierające FSH lub FSH i LH

Zasadą stosowania gonadotropin w stymulacji jajeczkowania powinno być podawanie takiej dawki, która przekroczy indywidualny próg wrażliwości, ale tylko w takim stopniu, aby spowodować rozwój jednego pęcherzyka. Dawki progowej nie można ustalić na podstawie danych klinicznych. Stymulację powinniśmy rozpocząć od małych dawek. Początkowa dawka powinna wynosić 37,5-50 IU FSH i być podawana przez 7 dni. Okres półtrwania FSH wynosi 30-40 godzin. W ustroju dochodzi do jego kumulacji. Przy podawaniu stałej dawki FSH jego maksymalne stężenie osiągane jest w 5 dniu. Oznacza to, że osiągnięte stężenie FSH w surowicy powinno być wystarczające do wprowadzenia pęcherzyka na tor rozwoju zależny od gonadotropin.

Według piśmiennictwa preferowany powinien być protokół z małymi wzrastającymi (step up) dawkami gonadotropin. Przy powtarzaniu w kolejnych cyklach stymulacji z gonadotropinami można skorzystać z protokołu step down (dawki malejące). W pierwszym cyklu protokół step up można wykorzystać w celu określenia progu wrażliwości jajnika na FSH, a w następnych

cyklach, po nieudanych pierwszym, protokół step down. Wtedy pierwsza dawka gonadotropin powinna być większa o 25-37,5 IU FSH od dawki progowej i po osiągnięciu przez pęcherzyki wymiarów powyżej 10 mm dawkę należy zmniejszyć (krótszy czas stymulacji, odsetek powodzeń i ciąż wielopłodowych podobny jak przy protokole step up). Stymulacja owulacji gonadotropinami u kobiet jest skuteczną metodą przynoszącą dobre wyniki leczenia niepłodności. Wymaga pewnego doświadczenia w stosowaniu, ścisłego monitorowania i nie jest pozbawiona ryzyka powikłań.

Nadzór nad stymulacją jajeczkowania gonadotropinami oraz zalecane postępowanie obejmują ocenę przebiegu stymulacji, której należy dokonać po 7 dniach podawania FSH przez ultrasonograficzne zbadanie wielkości i liczby pęcherzyków oraz ewentualne oznaczanie stężenia estradiolu. Klinicznym wyrazem skuteczności stymulacji będzie przekroczenie przez pęcherzyk wymiarów 10 mm, wzrost wymiarów pęcherzyka i wzrost stężenia estradiolu w surowicy. Jeśli:

1. W jajniku obecny jest dojrzały pęcherzyk (lub maksymalnie 3 pęcherzyki) o wymiarach 18-20 mm, a stężenie estradiolu w surowicy wynosi 150-250 pg/ml na każdy dojrzały pęcherzyk, należy podać hCG w celu doprowadzenia do owulacji. Owulacja wystąpi w 36-44 godzinie po podaniu hCG i między 24 a 32 godziną należy wykonać inseminację lub zalecić odbycie stosunku.
2. W jajniku obecny jest pęcherzyk (lub 2-3 pęcherzyki), którego wymiary przekroczyły 10 mm (wymiar 10-16 mm), należy utrzymać podawaną dawkę gonadotropin do czasu uzyskania pełnej dojrzałości przez pęcherzyk. Wkroczenie pęcherzyka na tor rozwoju zależny od gonadotropin oznacza, że wymiar pęcherzyka będzie się zwiększał średnio o 2 mm na dobę przy tej samej dawce gonadotropin.
3. W jajniku obecne są pęcherzyki o wymiarach poniżej 10 mm, oznacza to, że stosowana dawka jest

poniżej progu wrażliwości pęcherzyków na gonadotropiny.

Sposób postępowania:

- Utrzymanie tej samej dawki przez kolejne 7 dni
  - Zwiększenie dawki nie więcej niż 25-37,5 IU FSH
4. W jajniku obecne są liczne pęcherzyki, których wymiary przekroczyły 10 mm i rozwijają się one synchronicznie. Oznacza to, że stosowana dawka pobudziła rozwój wielu pęcherzyków i znacznie przekroczyła próg wrażliwości pęcherzyków na FSH.

Sposób postępowania:

- Zaprzestanie podawania gonadotropin, zakończenie stymulacji – podanie leków antykoncepcyjnych.
- Kontynuacja stymulacji – podanie antagonisty GnRH i skierowanie do ośrodka leczącego metodą pozaustrojowego zapłodnienia.

Wyniki leczenia:

- Owulację udaje się wywołać u ponad 70% pacjentek, w tym u ponad 70% są to cykle monoowulacyjne.
- Szansa na zajście w ciążę w przeliczeniu na cykl wynosi 16%, natomiast kumulacyjny wskaźnik ciąży po czterech cyklach wynosi 47%.
- Około 10% stanowią ciążę wielopłodowe.

Nie ma dowodów, aby łączne stosowanie agonistów GnRH i gonadotropin poprawiało odsetki ciąż po stymulacji gonadotropinami. Podobnie, jeśli chodzi o stosowanie antagonistów przy stymulacji jajeczkowania.

Nie ma też dowodów, aby suplementowanie drugiej fazy cyklu zwiększało skuteczność leczenia.

## Diagnostyka i leczenie endometriozy związanej z niepłodnością

Endometrioza wywołana jest obecnością ognisk endometrium położonych poza jamą macicy. Ogniska endometriozy położone są najczęściej na powierzchni otrzewnej miednicy mniejszej i jajnikach, rzadziej na powierzchni jajowodów, w pochwie, drogach moczowych czy przewodzie pokarmowym. Płodność kobiet, u których stwierdzono endometriozę,

jest mniejsza w porównaniu do kobiet zdrowych, ale jej obecność nie wyklucza naturalnego zajścia w ciążę.

Czynnikami odpowiedzialnymi za zmniejszenie płodności w endometriozie są:

- Zrosty i nieprawidłowe stosunki anatomiczne miednicy mniejszej
- Zaburzenia środowiska jamy otrzewnej w następstwie nieprawidłowej czynności układu odpornościowego komórkowego i humoralnego
- Zaburzenia endokryjne powodujące nieprawidłowy wzrost pęcherzyka Graffa, zaburzenie owulacji i funkcji ciała żółtego
- Zmniejszenie szansy prawidłowego transportu plemników do jajowodu i ich przeżycia w drogach rodnych
- Zaburzenie procesu zapłodnienia
- Zaburzenie rozwoju zarodków w okresie przedimplantacyjnym
- Zaburzenie prawidłowej funkcji endometrium i procesu implantacji zarodka w jamie macicy
- Zaburzenie czynności skurczowej macicy

### Diagnostyka

1. Objawy kliniczne: bóle w dole brzucha, bolesne miesiączkowanie, bolesne stosunki płciowe, niepłodność.
2. Badanie ginekologiczne: bolesne, ograniczona ruchomość i tyłogięcie macicy, obecność zmian w przydatkach, zgrubienia i nierówności w sklepieniach pochwy.
3. Ultrasonografia jest pomocna w ocenie jajników, stwierdzeniu ewentualnej obecności torbieli endometrialnych i określeniu ich wielkości.
4. Laparoscopia w połączeniu z badaniem histopatologicznym jest metodą z wyboru w diagnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej. Pozwala również na określenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby. Laparoscopia powinna być wykonywana jedynie u pacjentek z objawami klinicznymi lub podmiotowymi choroby.
5. Diagnostyka biochemiczna nie ma większego znaczenia z powodu braku swoistego markera biochemicznego endometriozy. U kobiet z endome-

triozą mogą występować zwiększone stężenia Ca-125 w surowicy.

### Leczenie

#### 1. Chirurgiczne

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

#### 2. Farmakologiczne

Nie ma wiarygodnych dowodów, że leczenie farmakologiczne endometriozy poprawia płodność. W kontrolowanych badaniach randomizowanych nie potwierdzono skuteczności leczenia endometriozy gestagenami, danazolem czy analogami GnRH w aspekcie poprawy płodności. W związku z tym u kobiet starających się o dziecko terapia ta nie powinna być stosowana.

#### 3. Metody rozrodu wspomaganego medycznie

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

a) Farmakologiczna stymulacja jajczkowania i inseminacja domaciczna.

Wskazania: endometrioza małego i średniego stopnia przed 35 rokiem życia

b) Zapłodnienie pozaustrojowe.

Wskazania:

- endometrioza małego i średniego stopnia po 35 roku życia
- zaawansowana endometrioza niezależnie od wieku
- nieskuteczne leczenie chirurgiczne i inseminacje domaciczne
- Stężenie estradiolu poniżej 20 pg/ml

- długoletnie oczekiwanie na ciążę i obecność ognisk endometriozy

### Przedwczesne wygasanie czynności jajników i dysgenезja jajników

#### Definicja

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

#### Główne objawy

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

#### Patogeneza

##### 1. Dysgenезja gonad:

- Kariotyp 45 XO
- Translokacje chromosomu X zrównoważone
- Zespół Sweyera, kariotyp 46 XY

##### 2. Zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajnika:

- Choroby autoimmunologiczne
- Galaktozemia
- Choroby wirusowe
- Przebyte operacje na jajnikach
- Przebyta chemioterapia

W większości przypadków przyczyna POF pozostaje niewyjaśniona.

#### Diagnostyka

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

- Zwiększone stężenie gonadotropin (FSH) powyżej 20 mIU/ml
  - Stężenie estradiolu poniżej 20 pg/ml
- Według obecnych zaleceń nie należy wykonywać laparoskopii i pobierać

wycinka dla ustalenia rozpoznania. Wskazane jest wykonanie kariotypu. U pacjentek z dysgenezją gonad i kariotypem 46 XY należy usunąć gonady z powodu dużego ryzyka rozwoju procesu nowotworowego.

**Leczenie**

Celami leczenia są:

- Substytucyjne wyrównanie niedoborów hormonów steroidowych i zniesienie niekorzystnych objawów ich niedoborów
- Leczenie niepłodności

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

ków indukujących jajczkowanie nie ma uzasadnienia.

Realną szansą na zajście w ciążę jest skorzystanie z komórek jajowych dawczyni lub adopcja zarodka. Kryteria kwalifikacyjne dawczyni komórek jajowych powinny być określone w oddzielnych rekomendacjach. Przeprowadzenie leczenia z zastosowaniem dawstwa oocytów wymaga zsynchronizowania cyklu płciowego dawczyni i biorczyni. Dawczyni komórek jajowych przechodzi stymulację owulacji oraz punkcje pęcherzyków w programie pozaustrojowego zapłodnienia. Jeżeli nie jest możliwe zsynchronizowanie cyklu dawczyni i biorczyni, należy przenieść do macicy zarodki podane procesowi mrożenia. Biorczyni jest zwykle przygotowywana w cyklu z hormonalną terapią zastępczą w celu uzyskania odpowiedniej grubości endometrium. Walerianian estradiolu najczęściej stosuje się w schemacie:

- 1-5 dzień cyklu po 2 mg
- 6-9 dzień cyklu po 2-4 mg

- 10-2 dzień cyklu po 4-6 mg

Droga podania nie ma wpływu na wyniki leczenia. Przygotowanie endometrium oceniane jest za pomocą badania ultrasonograficznego. Minimalną grubością endometrium jest 6-7 mm. Dodatkowa (oprócz estradiolu) suplementacja progesteronem u biorczyni powinna być rozpoczęta w dniu pobrania komórek jajowych od dawczyni.

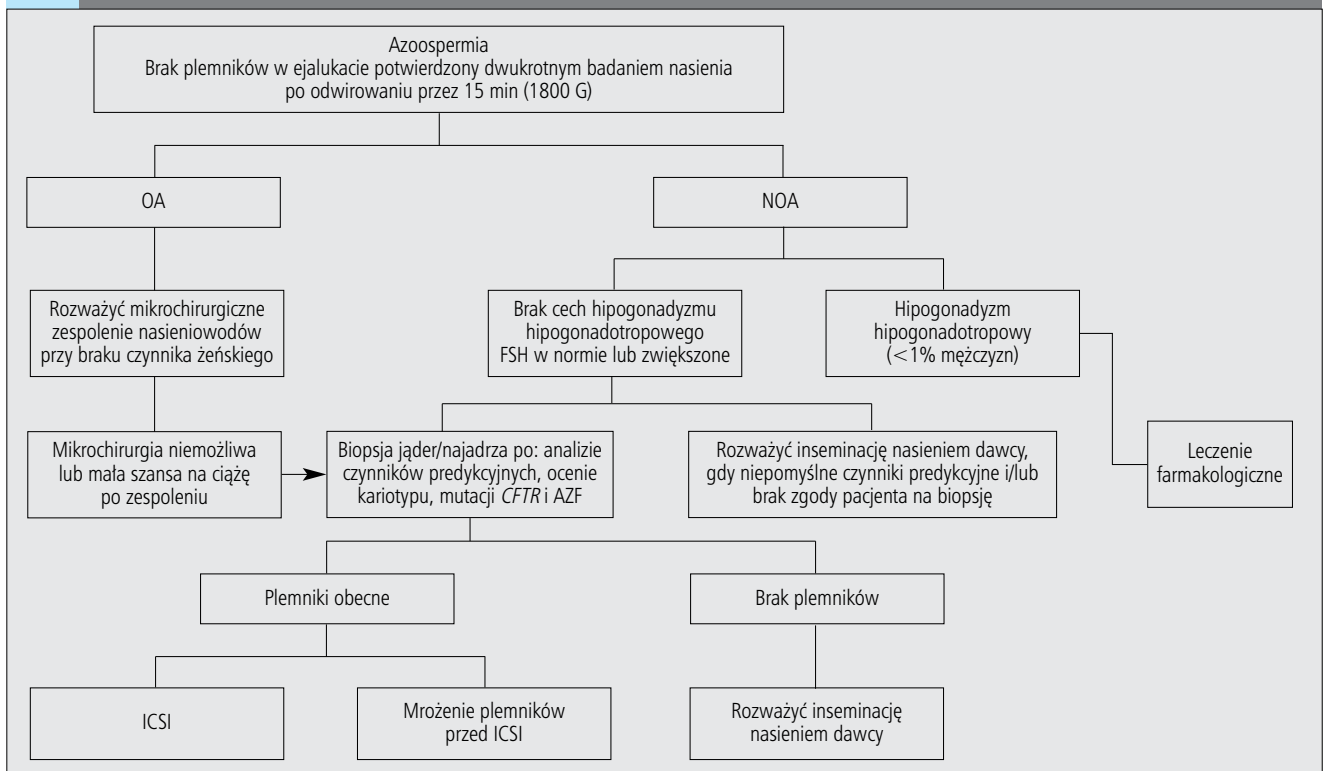
Zalecane dawki: dydrogesteron 3 x 20 mg doustnie lub mikronizowany progesteron 300-600 mg dopochwowo.

Przeniesienie zarodka/zarodków do macicy powinno nastąpić w dniu odpowiadającym zaawansowaniu rozwoju embrionalnego. Test ciążowy należy wykonać po dwóch tygodniach od dnia transferu.

Jeżeli:

- test ciążowy ujemny: zaprzestanie suplementacji
- test ciążowy dodatni: substytucję estrogenowo-progesteronową stosuje się do 10 tygodnia ciąży

RYCINA. Algorytm postępowania w azoospermii



## Rekomendacje postępowania w azoospermii

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

- Niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki (azoospermia obstrukcyjna, obstructive azoospermia, OA)
- Zaburzeniami w wytwarzaniu plemników (azoospermia nieobstrukcyjna, non obstructive azoospermia, NOA).

Przeprowadzony wywiad oraz badanie kliniczne często sugerują rodzaj azoospermii.

### Azoospermia obstrukcyjna (OA)

Badanie andrologiczne:

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

Wyniki badań biochemicznych:

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

Oznaczenia hormonalne:

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

### Azoospermia nieobstrukcyjna (NOA)

Badanie andrologiczne:

- brak objawów obstrukcji w badaniu palpacyjnym i/lub ultrasonograficz-

nym (jądrza i nasieniowody prawidłowe)

- jądra prawidłowej wielkości lub pomniejszone.

Badania biochemiczne płynu nasiennego wykazują:

- prawidłowe pH
  - prawidłowe stężenie fruktozy i karnityny (badania nie są obowiązkowe)
- Oznaczenia hormonalne:
- stężenie FSH w surowicy może być zwiększone lub prawidłowe
  - stężenie testosteronu może być mniejsze od prawidłowego u pacjentów ze znaczną hipoplazją jąder

Najlepszym czynnikiem prognostycznym dla obecności plemników w jądrach lub w najądrzach jest stężenie FSH w surowicy. U pacjentów z FSH >15 mIU/ml szansa na obecność plemników w pobranym materiale wynosi <20%. U pacjentów z FSH >25 mIU/ml szansa na obecność plemników jest bliska zeru. Dodatkowym



czynnikiem prognostycznym jest objętość jąder, która wykazuje ujemną korelację ze stężeniem FSH w surowicy. Inne czynniki prognostyczne, takie jak: stężenie inhibiny B, hormonu antymullerowskiego (AMH), ocena unaczynienia tkanki jądra za pomocą kolorowego dopplera, ocena mutacji w AZF nie mają obecnie na tyle znaczącej przewagi nad pomiarem stężenia FSH, aby wprowadzić je do codziennej praktyki.

### Sposoby uzyskania plemników z jąder

Pobranie plemników z jąder drogą chirurgiczną (TESE) może być zastąpione przezskórną punkcją igłową (PESA). Według danych z bazy Cochrane żadna z metod pobierania plemników od mężczyzn z azoospermią nie jest skuteczniejsza od innych.

### Metody alternatywne dla zastosowania plemników pobranych z jąder

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

Biopsja jąder/najądrzy nie powinna być wykonywana, jeśli:

- W ejakulacie są obecne pojedyncze plemniki.

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

- Zdiagnozowano hipogonadyzm hipogonadotropowy.

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

- Występuje ejakulacja wsteczna.

W przypadku nieskutecznego leczenia farmakologicznego do rozrodu wspomaganego powinny być zastosowane plemniki pobrane z moczu.

- Nie ma możliwości zamrożenia pobranych plemników.

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

### Podsumowanie

Postępowaniem z wyboru u większości pacjentów z azospermią jest metoda mikroiniekcji plemników pobranych z jąder lub najądrzy.

Przed zabiegiem pobrania plemników z jąder/najądrzy istotne jest określenie szansy na obecność plemników w pobranym materiale. Najwyższą wartość predykcyjną mają stężenie FSH w surowicy oraz objętość jąder. Pomimo pozytywnych czynników predykcyjnych zabieg może zakończyć się wynikiem ujemnym (brak plemników). W związku z tym standardem postępowania jest mrożenie plemników pozyskanych podczas biopsji diagnostycznej w celu ich późniejszego zastosowania do metody pozaustrojowego zapłodnienia z mikroiniekcją plemnika do komórki jajowej (IVF-ICSI).

Mikroiniekcja przy zastosowaniu plemników pobranych z jąder jest zabiegiem dającym szansę na ciążę. Przed przystąpieniem do zabiegu konieczne jest wykonanie badań genetycznych (kariotyp, mutacje *CFTR*). Analiza AZF powinna być zaproponowana jako diagnostyka dodatkowa. W przypadku braku plemników w jądrach lub najądrzach niepłodnym parom należy zaproponować inseminację nasieniem dawcy.

### Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia jest definiowana jako niemożność zajścia w ciążę w przypadku, gdy rutynowe badania (potwierdzenie owulacji, prawidłowe parametry nasienia, drożne jajowody, brak zmian w jamie macicy) nie wskazały na jej przyczynę. Nie ma żadnych innych powszechnie uznanych metod, które precyzowałyby przyczynę niepłodności i wnosiły informacje, jak należy leczyć niepłodność w tej grupie. Po-

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

- Zaburzenia dojrzewania pęcherzyka Graffa
- Niemożliwość zdiagnozowania czynnika męskiego
- Zaburzenie interakcji między plemnikiem a komórką jajową
- Zaburzenia implantacji
- Czynniki immunologiczne

### Algorytm postępowania w niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia

Postępowanie zależy od wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności.

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

- Oczekiwanie przez kolejne 6-12 miesięcy może spowodować samostne pojawienie się ciąży u 1-2% par. W związku z tym po rozmowie z parą i przedstawieniu szans na spontaniczną koncepcję należy rozważyć stymulację owulacji cytrynianem kломifenu do 6 cykli.
- W przypadku braku ciąży zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem kломifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 6 cykli).
- W grupie bez ciąży propozycja 3-4 maksymalnie 6 cykli stymulowanych gonadotropinami w małych dawkach w protokole step up i inseminacja domaciczna. Oczekiwany miesięczny wskaźnik ciąż 10-15% na cykl.
- W grupie bez ciąży po wykonanych inseminacjach leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

#### W grupie wiekowej 30-35 lat

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

#### W grupie wiekowej 35-39 lat

- Oczekiwanie i/lub stymulacja cytrynianem kломifenu nie są wskazane

ze względu na bardzo małą szansę na ciążę. Zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 4 cykle).

#### W grupie wiekowej powyżej 39 roku życia

- Leczenie w programie pozaustrojowego zapłodnienia. Bez względu na wiek, jeśli niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia trwa ponad 5 lat.
- W związku z tym, że niepłodność trwająca ponad 5 lat jest złym czynnikiem prognostycznym do uzyskania ciąży przez stymulację jajczkowania i inseminację domaciczną, stosowanie tej metody leczenia w tej grupie pacjentek nie jest zalecane jako standardowa procedura.

Jeżeli stwierdza się małą rezerwę jajnikową i po stymulacji jajników uzyskuje się małą liczbę złej jakości komórek jajowych:

- Należy rozważyć dawstwo oocytów po 3 nieudanych próbach leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

Wykazano, że w grupie par z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie poprawy wskaźnika ciąż nie przynosi:

- Suplementacja gestagenami drugiej fazy cyklu
- Stosowanie agonistów dopaminergicznych
- Leczenie empiryczne domniemanej endometriozy
- Antybiotykoterapia domniemanych zmian zapalnych
- Immunoterapia

Nie zaleca się w tej grupie stosowania wymienionych metod.

#### Inseminacja domaciczna

Inseminacja domaciczna (IUI) jest uznaną metodą leczenia niepłodności. Wyróżniamy inseminację nasieniem męża/partnera oraz inseminację nasieniem dawcy. W zależności od miejsca podania nasienia wyróżniamy:

- inseminację doszyjkową (intracervical insemination, ICI),
- inseminację domaciczną (intrauterine insemination, IUI)
- inseminację dojajowodową (fallopian sperm perfusion, FSP).

Spośród wyżej wymienionych najczęściej stosowana jest inseminacja domaciczna.

#### Kwalifikacja

Oprócz podstawowego badania ginekologicznego przed przystąpieniem do inseminacji domacicznej należy:

- Przeprowadzić wywiad obejmujący oboje pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem czynników mogących wpływać na rokowanie dotyczące powodzenia zabiegu
- Uzyskać pisemną zgodę obojga partnerów
- Przeprowadzić badanie ginekologiczne (prawidłowy wynik badania cytologicznego nie starszy niż sprzed 12 miesięcy, prawidłowe pH pochwy, posiewy w przypadku prawidłowego pH nie są wskazane)
- Przeprowadzić badanie nasienia, a w przypadku nieprawidłowości ewentualne badania dodatkowe według wskazań
- Wykonać USG narządu rodnego z oceną liczby pęcherzyków antralnych
- Wykonać badania hormonalne u pacjentek wymagających dodatkowej oceny rezerwy jajnikowej
- Sprawdzić badania serologiczne u obojga partnerów nie starsze niż sprzed 6 miesięcy:
  - HCV
  - HBsAg
  - HIV
  - WR

#### Wskazania

Wskazania do inseminacji obejmują:

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

**Czynnik męski.** Zaleca się, aby zakwalifikować parę do inseminacji domacicznej wtedy, gdy liczba plemników o zdolności do prawidłowego ruchu (ruch progresywny A+B) wynosi  $>1$  mln po przygotowaniu nasienia. Jeśli liczba tych plemników wynosi  $<1$  mln, uzyskuje się  $<1\%$  ciąż na cykl. Można również za graniczną wartość kwalifikującą do IUI przyjąć 5 mln/ml wszystkich ruchomych plemników.

Zastosowanie samej oceny morfologii nasienia w przypadku kwalifikacji do inseminacji domacicznej budzi kontrowersje. Szereg badań wskazuje, że morfologia nasienia sama w sobie nie koreluje z szansą na ciążę również w przypadku inseminacji. Wartością graniczną jest tu 4% prawidłowych plemników według kryteriów Krugera. W sytuacjach wątpliwych pomocnym badaniem może być analiza integralności chromatyny plemnikowej (SCSA).

**Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia.** W przypadku niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia zastosowanie inseminacji domacicznej ma podstawy czysto empiryczne, ale się ją zaleca. Wskaźnik uzyskiwanych ciąż sięga od 6% w cyklach samoistnych do 12-18% w cyklach stymulowanych (klomifen/gonadotropiny). Według danych z bazy Cochrane inseminacja domaciczna ze stymulacją owulacji zwiększa prawdopodobieństwo urodzenia żywego dziecka u kobiet w przypadku par z niewyjaśnianą niepłodnością.

**Zaburzenia ejakulacji.** Trudności związane z nieprawidłową ejakulacją mogą występować w przypadkach nieprawidłowości anatomicznych, takich jak spodziectwo, a także zaburzeń neurologicznych (np. wsteczna ejakulacja) i psychologicznych. W tych sytuacjach inseminacja domaciczna powinna być zaproponowana jako metoda z wyboru wraz z leczeniem przyczynowym lub w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii. W przypadku ejakulacji wstecznej można uzyskać plemniki z osadu moczu po jego odwirowaniu. Zazwyczaj jednak słabe parametry ruchu pozwalają na wykorzystanie ich tylko do zapłodnienia pozaustrojowego. W przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego nasienie można otrzymać przez wibrostymulację prącia (penile vibrostimulation, PVS) lub elektrostrymulację przezodbytniczą (electroejaculation, EEJ).

#### Stymulacja owulacji

Nie ma dostatecznych dowodów przemawiających za stymulacją owulacji w przypadku izolowanego czynnika

męskiego. Okazuje się, że strategia taka nie poprawia skuteczności leczenia, zwiększając odsetek ciąż wielopłodowych. W związku z tym inseminację w cyklu samoistnym należy rozważyć w przypadku:

- młodych pacjentek z prawidłową owulacją
- izolowanego czynnika męskiego
- dużego ryzyka ciąży wielopłodowej i zespołu hiperstymulacyjnego

W innych sytuacjach stymulacja owulacji przed IUI zwiększa szansę na ciążę. Jest zalecana przed IUI w przypadkach:

- zaburzeń owulacji
- wieku kobiety >35 roku życia
- wcześniejszych nieudanych prób IUI
- niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia
- endometriozy I i II stopnia

#### **Leki stosowane w stymulacji owulacji**

Wskazania do stosowania cytrynianu klomifenu przed inseminacją domaciczną:

- wiek <37 roku życia
- 1-2 próba IUI

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

- Brak reakcji na cytrynian klomifenu lub silne działania antyestrogenowe klomifenu
- Wiek >37 roku życia
- 3-4 próba IUI

Celem stymulacji owulacji przed IUI jest otrzymanie 2-3 pęcherzyków o średnicy powyżej 17 mm i grubości endometrium >9 mm (endometrium <7,5 mm zmniejsza szansę na ciążę).

Nie udowodniono, aby pomiar estradiolu w czasie stymulacji zwiększał szansę powodzenia zabiegu. W przypadku dużej liczby pęcherzyków należy odstąpić od wykonania inseminacji lub przed zabiegiem aspirować je, pozostawiając 2-3. Alternatywnym postępowaniem jest przejście do programu zapłodnienia pozaustrojowego.

Większą szansę na ciążę uzyskuje się po zastosowaniu samych gonadotropin. Podejmując decyzję o wyborze strategii postępowania, należy mieć na uwadze sytuację kliniczną, potencjalne ryzyko ciąży wielopłodowej,

koszty stymulacji owulacji oraz możliwości zastosowania metod alternatywnych w przypadku uzyskania zbyt dużej liczby pęcherzyków.

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

Inseminacja domaciczna jest skuteczna szczególnie w grupie pacjentów spełniających następujące kryteria:

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

#### **Określenie czasu owulacji**

Na powodzenie zabiegu ma wpływ czas jego wykonania. Owulacja zachodzi w ciągu 36-45 h od wystąpienia szczytu LH w surowicy. Komórka jajowa zdolna jest do zapłodnienia tylko przez kilkanaście godzin po owulacji. Plemniki żyją w drogach rodnych kobiety nawet do 80 godzin. Najlepsze warunki uzyskuje się, przeprowadzając inseminację w czasie okołowulacyjnym.

Zastosowanie metod określających czas owulacji:

- Test owulacyjny

Inseminacja 24-48 h po pojawieniu się LH w moczu. Strategia ta pozwala na zmniejszenie liczby wizyt, zwłaszcza jeśli inseminację przeprowadzamy w cyklu spontanicznym.

- Pomiar LH w surowicy

Inseminacja w ciągu 24-48 h. Pulsy wydzielania LH występują co 90 minut, co rodzi konieczność częstego powtarzania oznaczenia i związane jest z dodatkową niedogodnością dla pacjentek.

- Podanie hCG lub analogu GnRH w małej dawce

Inseminacja w ciągu 24-48 h od iniekcji.

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

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

Nasienie pobierane jest metodą masturbacji po 3-5-dniowej abstynencji

seksualnej do sterylnego pojemnika, najlepiej tuż po opróżnieniu pęcherza moczowego. Oddane nasienie po upłynięciu (30-60 min) badane jest zgodnie ze standardami WHO. Procedura laboratoryjna przygotowania nasienia ma na celu:

- oddzielenie plemników od plazmy nasienia
- usunięcie z powierzchni plemników substancji hamujących ich zdolność do zapłodnienia
- zapoczątkowanie mechanizmów ułatwiających plemnikom zapłodnienie komórki jajowej (kapacytacja)
- wyselekcjonowanie plemników o prawidłowej budowie i zdolności ruchu
- usunięcie z nasienia bakterii i wirusów

Obecnie najczęściej stosowane techniki przygotowania nasienia to:

- płukanie nasienia
  - separacja plemników na nieciągłym gradiencie podłoża (density gradient centrifugation, DGC)
  - metoda migracji wstępującej – swim up
- Sprzęt niezbędny do przygotowania nasienia:

- mikroskop
  - szkiełka do analizy nasienia
  - komora do liczenia plemników
  - wirówka
  - sterylne pipety Pasteura, jałowe próbówki 10-15 ml, rękawiczki, cieplarka/łaźnia wodna (37°C), strzykawkę 1 ml
- Podanie natywnego (świeżego) nasienia bezpośrednio do macicy należy uznać za błąd, ponieważ:
- Nasienie powoduje silną miejscową reakcję macicy, płyn nasienny zawiera bowiem znaczne ilości prostaglandyn, komórek immunokompetentnych oraz przeciwciał
  - Stwarza ryzyko zakażenia

Mimo zachęcających badań *in vitro* nie dowiedziono, aby substancje, takie jak pentoksyfina, progesteron, tauryna, kwas hialuronowy zwiększały prawdopodobieństwo uzyskania ciąży metodą inseminacji domacicznej. W związku z tym ich stosowanie nie jest zalecane.

**Techniki przygotowania nasienia**

**Płukanie nasienia.** Jest to najprostsza technika przygotowania nasienia. Płukanie nasienia przeprowadza się przez dodanie 3-10 ml podłoża (najczęściej w proporcji 3:1). Probówkę taką wiruje się z prędkością 300-400 G przez 5-10 min. Po zakończeniu wirowania delikatnie usuwa się supernatant, zostawiając 0,5 ml najniższej warstwy z osadem. Po wymieszaniu nasienie gotowe jest do inseminacji domacicznej. Proste płukanie nasienia ma na celu oddzielenie plazmy nasienia, martwych plemników i innych komórek pozostających w preparacie.

**Swim up.** W próbówce umieszczony jest 1 ml upłynionego nasienia. Następnie delikatnie nawarstwa się ok. 2 ml podłoża. Probówka przez 60 min powinna być umieszczona w inkubatorze/cieplarni – 37°C. Po upływie ustalonego czasu delikatnie usuwa się supernatant (1-0,5 ml), który może bezpośrednio być użyty do inseminacji lub też po dodaniu 2-3 ml nośnika wirowany jest z przyspieszeniem ok. 300 G przez 10 min. Po zakończeniu wirowania delikatnie usuwa się supernatant, zostawiając 0,5 ml najniższej warstwy z osadem. Po wymieszaniu nasienie gotowe jest do inseminacji domacicznej. W metodzie tej wykorzystuje się zdolność poruszania się plemników z nasienia (osadu) do podłoża. Tak przygotowane nasienie gotowe jest do inseminacji domacicznej/zapłodnienia pozaustrojowego.

**Wirowanie w gradiencie gęstości.** Na dwie warstwy gradientu (2 ml à 80% dolna warstwa/2 ml à 40% górna warstwa) w stożkowej próbówce nawarstwa się 1-2 ml ml nasienia. Probówkę wiruje się przez 20 minut z przyspieszeniem 300 G. Po odwirowaniu należy delikatnie usunąć supernatant i górną warstwę gradientu, zostawiając najniższą warstwę à 0,3 ml, którą uzupełnia się 3-5 ml świeżego nośnika do płukania nasienia. Preparat następnie wiruje się przez 5-10 min z przyspieszeniem 150-200 G. Po odwirowaniu delikatnie usuwa się supernatant, pozostawiając 0,5-0,3 ml dolnej warstwy z osadem. Po wymieszaniu tak przygotowane nasienie go-

towe jest do inseminacji/zapłodnienia pozaustrojowego.

Badając odsetek żywych urodzeń, nie udowodniono wyższości żadnej z tych technik. Biorąc pod uwagę liczbę i ruch plemników oraz obecność hiperaktywacji, najbardziej optymalną techniką przygotowania nasienia jest wirowanie na nieciągłym gradiencie.

**Technika zabiegu**

Inseminacja domaciczna jest zabiegiem prostym. Przeprowadzana jest w warunkach ambulatoryjnych w gabinecie ginekologicznym. Pacjentka zgłasza się na ustaloną wcześniej godzinę, najczęściej z wypełnionym pęcherzem moczowym. W przypadku trudności z wprowadzaniem cewnika do macicy pomocne może się okazać uwidocznienie dróg rodnych przez brzuszną sondą aparatu USG (konieczne wypełniony pęcherz moczowy). Należy unikać używania kulociągu oraz dotykania cewnikiem dna macicy. Preferowane są miękkie cewniki. Do macicy podaje się 0,2-0,5 ml przygotowanego nasienia. Analogicznie do przeniesienia zarodków do macicy wydaje się, że najlepsze są tzw. miękkie, atraumatyczne cewniki, ponieważ sztywne mogą uszkodzić endometrium. Nie wykazano jednak większej szansy na ciążę po zastosowaniu miękkich cewników.

**Liczba inseminacji w jednym cyklu**

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

**Wyniki**

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

Wyniki leczenia metodą inseminacji domacicznej zależą od:

- etiologii niepłodności
- parametrów nasienia

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

Praktyka wskazuje, że wiek pacjentki >40 lat jest górną granicą, powyżej której skuteczność leczenia metodą IUI jest niewielka. U tych pacjentek IUI nie powinna być wykonywana. Stosowanie tej metody staje się kontrowersyjne. Wskaźnik ciąż na jeden cykl według danych European IVF Monitoring (EIM) wynosi 12,6% (ogólna liczba 120 613 IUI) u pacjentek do 35 roku życia.

**Dojajowodowa perfuzja plemników (FSP)**

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

**Powikłania po inseminacji**

Powikłania po zabiegu inseminacji zdarzają się bardzo rzadko. Zalicza się do nich:

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

**Podsumowanie i rekomendacje**

- Inseminacja domaciczna jest bezpieczną metodą leczenia niepłodności szeroko stosowaną od wielu lat.
- Wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: niepłodność idiopatyczną, czynnik męski, en-

dometriozę I i II stopnia, zaburzenia ejakulacji.

- Przed inseminacją u pacjentki należy sprawdzić drożność jajowodów. Podczas przygotowania do IUI konieczne jest monitorowanie owulacji za pomocą USG.
- Stymulacja owulacji poprawia wyniki u par z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie. Celem stymulacji owulacji jest zwiększenie szansy na ciążę przez uzyskanie 1-3 dojrzałych pęcherzyków.
- Nie udowodniono wyższości żadnej z metod określenia dnia i godziny owulacji oraz inseminacji (iniekcja hCG, testy owulacyjne z moczu, pomiar LH w surowicy).
- Aby zakwalifikować parę do zabiegu, liczba plemników o zdolności do ruchu progresywnego (A+B) powinna wynieść >1 mln/ml.
- Inseminacja domaciczna powinna być wykonywana tylko i wyłącznie nasieniem po preparowaniu. Optymalnymi sposobami przygotowania nasienia są: wirowanie na gradencie gęstości i swim up (w przypadku prawidłowego nasienia).
- Wykonanie inseminacji domacicznej nasieniem bez przygotowania jest błędem.
- Leczenie metodą IUI powinno trwać 4-6 cykli.
- Nie wykazano wyższości wykonywania więcej niż 1 inseminacji w cyklu.
- Suplementacja progesteronu w cyklach stymulowanych do IUI jest zbędna.

## Bank nasienia

### Wskazania

Możliwość zastosowania nasienia dawcy powinna być rozważona w przypadku:

- Całkowitego brak plemników u partnera (azoospermia)
- Znacznego stopnia obniżenia jakości nasienia i braku ciąży po zastosowaniu pozaustrojowego zapłodnienia z mikroiniekcją plemnika do komórki jajowej (IVF-ICSI)
- Przeciwwskazań do IVF-ICSI u pacjentów z teratospermia 100%

- Niebezpieczeństwa przeniesienia chorób genetycznych ze strony partnera
- Znacznego stopnia immunizacji w zakresie czynnika Rh

### Kwalifikacja

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

### Badania kwalifikacyjne u biorców nasienia

Inseminacja nasieniem dawcy powinna być wykonana jako inseminacja domaciczna.

- Kwalifikacja kobiety powinna obejmować identyczny protokół jak do inseminacji domacicznej nasieniem partnera
  - Badania w kierunku wirusów zapalenia wątroby typu B i C, HIV, kiły, dwoinki rzeżączki i chlamydii
  - Ocena grupy krwi i czynnika Rh obojga partnerów
  - Przed inseminacją konieczna jest pisemna zgoda obojga partnerów
- W sytuacji, kiedy nasienie dawcy jest stosowane do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego, należy pominąć protokół kwalifikacji pacjentki do inseminacji domacicznej.

### Badania kwalifikacyjne dawcy nasienia

- Dobry stan zdrowia
- Brak wad wrodzonych
- Wiek 18-40 lat
- Parametry nasienia:
  - objętość ejakulatu: >2 ml
  - liczba plemników ruchomych: >25 mln/ml
  - prawidłowa morfologia
  - po rozmrożeniu: zachowane >50% parametrów ruchu
- Badania w kierunku wirusów zapalenia wątroby typu B i C, HIV,

kiły, dwoinki rzeżączki i chlamydii. Powinny być wykonane przed i po 180 dniach karencji. Powyższa zasada nie obowiązuje w przypadku badań technikami biologii molekularnej.

- Badania genetyczne: kariotyp i ocena mutacji *CFTR*
- Potwierdzenie płodności nie jest konieczne
- Pisemna zgoda
- Anonimowość
- Dyskwalifikacja dawcy
- Narkomania
- Kontakty z osobami z grupy dużego ryzyka chorób przenoszonych drogą płciową <12 miesięcy
- Kontakt z materiałem zakaźnym
- Przepustka z zakładu karnego
- Kiła, rzeżączka <12 miesięcy
- Tatuże, body piercing, akupunktura
- Biorcy narządów, tkanek, czynników krzepnięcia
- Przebyte w przeszłości choroby wirusowe:
  - wirusowe zapalenie wątroby typu B, typu C
  - opryszczka płciowa
- Choroby i wady genetyczne: rozszczep podniebienia, rozszczep kręgosłupa, wrodzona wada serca, wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego, stopa końsko-szpota, bielactwo, hemofilia, wrodzona hipercholesterolemia, hemoglobinoopatie, choroba Recklinghausena, stwardnienie guzowate, padaczka, cukrzyca młodzieńcza, psychozy, duża krótkowzroczność
- Choroby genetyczne u krewnych pierwszego stopnia:
  - autosomalnie dominujące sprzężone z chromosomem X, np. choroba Huntingtona
  - autosomalnie dominujące z niepełną penetracją, np. choroba Alporta, zespół Marfana
  - autosomalnie recesywne o dużym rozpowszechnieniu w populacji, np. mukowiscydoza

### Dobór dawcy nasienia

Cechy dawcy nasienia, które powinny być zgodne z cechami partnera pacjentki (potencjalnego przyszłego ojca):

- Rasa, grupa etniczna
- Grupa krwi i czynnik Rh
- Wzrost
- Masa ciała
- Typ budowy ciała
- Kolor oczu
- Kolor włosów

### Podsumowanie

Kryteria kwalifikacji pary do inseminacji domacicznej nasieniem dawcy są podobne jak przed zabiegiem inseminacji nasieniem partnera. Na pierwszym miejscu należy mieć na uwadze bezpieczeństwo pacjentki, które może być zapewnione przez restrykcyjny dobór dawców, szczegółowe badania serologiczne oraz obowiązkową 180-dniową karencję w przypadku braku możliwości wykonania badań technikami biologii molekularnej.

### Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do zapłodnienia pozaustrojowego

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

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

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

### Wskazania i kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego

#### 1. Czynniki jajowodowy\*

- u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów
- u pacjentek niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego

- u pacjentek z upośledzoną czynnością jajowodów przy zachowanej drożności lub po operacji mikrochirurgicznej i upływie 2 lat bez ciąży
- Warunkiem zalecenia oczekiwania jest brak innych czynników mogących wpływać na szanse na ciążę (nieprawidłowe nasienie, wiek kobiety >35 lat, czas trwania niepłodności <3 lat, endometrioza, zaburzenia jajczkowania).

#### 2. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia\*\*

- Jeżeli trwa >3 lata
- Jeżeli wiek pacjentki >35 lat – szybciej

#### 3. Czynniki męskie

- Całkowita liczba plemników ruchomych <1 mln – wskazane ICSI
- Liczba plemników ruchomych 1-10 mln w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 2 lata\*\*
- Liczba plemników >10 mln – tak jak w niepłodności idiopatycznej

#### 4. Endometrioza

- I, II stopień, tak jak niepłodność niewyjaśniona
- III, IV stopień, tak jak czynnik jajowodowy

#### 5. Zaburzenia hormonalne\*\*

- 12 cykli stymulowanych bez rezultatu

#### 6. Nieudane próby inseminacji domacicznej

- maksymalnie 6 prób <35 roku życia
- 4 próby >35 roku życia

Obecnie leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosuje się również u płodnych par, u których:

- Partner jest nosicielem HIV, HCV, a partnerka nie jest zakażona.
- Para jest nosicielem zmian genetycznych powodujących ciężkie, nieodwracalne zmiany u potomstwa, a diagnostyka preimplantacyjna pozwala uniknąć trudnej decyzji o przerwaniu ciąży.
- Partnerka rozpoczyna leczenie przeciwnowotworowe, które z dużym prawdopodobieństwem nieodwracalnie uszkodzi jajniki.

### Przygotowanie do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego

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

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

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

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

**Typy protokołów stymulacyjnych.** W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

\*Wskazane jest usunięcie jajowodu w przypadku wodniaka  
 \*\*Powinno być rozważone wykonanie 4-6 inseminacji domacicznych przed IVF/ICSI

1. Protokoły z agonistami GnRH

- protokół krótki
- protokół długi

2. Protokoły z antagonistami GnRH

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

- wiek pacjentki
- rezerwa jajnikowa
- świadomość pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu
- przewidywana szansa na ciążę
- doświadczenie lekarza prowadzącego
- chęć i możliwość współpracy pacjentki
- ewentualne wyniki poprzednich stymulacji
- czynniki ekonomiczne

**Ogólne zasady podczas wyboru protokołu stymulacyjnego i monitorowania leczenia:**

1. Kobiety z grupy o dobrym rokowaniu na zajście w ciążę mogą mieć większą szansę na sukces po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. Potencjalne korzyści i wady tego sposobu stymulacji muszą być omówione z parą kwalifikowaną do leczenia.
2. Kobiety o gorszym rokowaniu na zajście w ciążę, u których:
  - występuje mała rezerwa jajnikowa i maleje reaktywność jajnika na gonadotropiny (kobiety powyżej 37 roku życia, palące tytoń)
  - uzyskuje się mniej prawidłowych komórek jajowych, niższe odsetki zapłodnień oraz mało lub wcale zarodków o prawidłowym potencjale rozwojowym i prawidłowym kariotypie.

U tych kobiet nie poleca się protokołu powodującego nadmierne zablokowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik, ponieważ dawki gonadotropin niezbędne do stymulowania pęcherzyków mogą być dużo większe od przeciętnych. W tej grupie lepszych

wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub z antagonistami GnRH. Korzystne może być w tej grupie stosowanie preparatów gonadotropin z aktywnością LH.

3. Dawka początkowa gonadotropin może być ustalona na podstawie następujących kryteriów:

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

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

5. Monitorowanie stymulacji jajników powinno oceniać:

- jak mała jest rezerwa jajniko-

wa i czy maleje reaktywność jajnika na gonadotropiny (kobiety powyżej 37 roku życia, palące tytoń)

- czy uzyskuje się mniej prawidłowych komórek jajowych, niższe odsetki zapłodnień oraz mało zarodków o prawidłowym potencjale rozwojowym i prawidłowym kariotypie, czy nie uzyskuje się ich wcale.
6. Zakończenie stymulacji. Po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17 mm i odpowiedniego do liczby pęcherzyków stężenia estradiolu w surowicy (200-300 pg/ml w przeliczeniu na każdy pęcherzyk dominujący) należy podać hCG w celu naśladowania szczytu owulacyjnego. Alternatywnie w cyklach z antagonistą szczyt owulacyjny może być wywołany za pomocą agonisty GnRH w dawce 0,1 mg.
  7. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacyjnego (OHSS), gdy stężenie estradiolu przekracza 3000 pg/ml i w jajniku stwierdza się bardzo liczne pęcherzyki, zaleca się przedstawienie parze metod zmniejszających ryzyko wystąpienia OHSS. Metody te mogą polegać na:

- odczekaniu bez podawania gonadotropin do czasu zmniejszenia stężenia estradiolu
- podaniu po punkcji antagonistów receptora D2
- odstąpieniu od przeniesienia zarodków do macicy, zamrożeniu blastocyst
- zakończeniu cyklu bez podawania hCG

**Leki stosowane w protokołach stymulacyjnych.** W stymulacji stosowane są następujące leki:

1. Analogi gonadoliberyny (GnRH)
  - Preparaty krótko działające (najczęściej jednodniowe)
  - Preparaty długo działające (najczęściej miesięczne)
2. Antagoniści gonadoliberyny
  - Preparaty jednodniowe
  - Preparaty działające 4 dni
3. Leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach (gonadotropiny)
  - a) uzyskane metodą rekombinacji genetycznej

- preparaty rFSH
- preparaty rLH
- preparaty mieszane rFSH i rLH

- b) Gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie
- FSH
  - mieszane preparaty FSH i o aktywności LH

#### 4. Leki wywołujące „farmakologiczny szczyt LH”

- uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (rhCG)
- uzyskane z moczu ciężarnych (hCG)
- analogi GnRH w cyklach z antagonistami

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

### Przeniesienie zarodka do macicy i suplementacja fazy lutealnej

#### Przeniesienie zarodka do macicy (transfer)

U młodych pacjentek można przenieść do macicy maksymalnie dwa zarodki. Należy dążyć, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w niektórych krajach europejskich, do przenoszenia jednego zarodka o największym potencjale rozwojowym. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowej. Transfer można wykonać w 2 dobie – zarodki 4-blastomerowe, w 3 dobie zarodki 8-blastomerowe lub w 5-6 dobie blastocysty.

U starszych pacjentek można rozważyć przeniesienie większej liczby zarodków.

Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być zamrażane. Skuteczny program zamrażania zwiększa skumulowaną częstość żywych urodzeń oraz sprawia, że przeniesienie

pojedynczego zarodka przynosi dobre wyniki.

#### Suplementacja fazy lutealnej

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

Obowiązkowo należy przyjmować progesteron lub dydrogesteron; od dnia pobrania komórek jajowych aż do dnia testu ciążowego, który powinien być wykonany 14 dni po pobraniu komórek jajowych lub 10 dni po przeniesieniu zarodka do macicy. Zalecany schemat stosowania leków: dydrogesteron 3 × 20 mg doustnie lub mikronizowany progesteron 300-600 mg dopochwowo.

Nie ustalono, czy podawanie progesteronu z estradiolem od dnia pobrania komórek jajowych aż do dnia testu ciążowego zwiększa skuteczność leczenia.

Zalecany wtedy schemat stosowania leków: dydrogesteron 3 × 20 mg doustnie lub mikronizowany progesteron 300-600 mg dopochwowo, estradiol 2 razy po 2 mg doustnie.

Nieudokumentowane metody suplementacji:

- Kwas acetylosalicylowy 75 mg raz na dobę doustnie
- Prednizolon 5 mg raz na dobę doustnie
- Heparyna drobnocząsteczkowa

Jeżeli:

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

### Wytyczne dotyczące genetycznych aspektów leczenia niepłodności

Zaburzenia prokreacji u człowieka mogą mieć u niektórych pacjentów

podłoże genetyczne. Rozwój cywilizacji zwiększa narażenie na czynniki modyfikujące materiał genetyczny. W postępowaniu diagnostycznym niepłodnej pary należy zawsze rozważyć:

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

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

#### Genetyczne przyczyny niepłodności

U kobiet tło genetyczne należy podejrzewać wtedy, gdy występują:

- Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy
- Pierwotny brak miesiączki uwarunkowany brakiem czynności jajników
- Przedwczesne wygaśnięcie czynności jajnika
- Zaburzenia rozwoju narządów płciowych
- Nieprawidłowy rozwój trzeciorzędowych cech płciowych
- Wrodzone zmiany morfologiczne budowy ciała
- Nawracające starty ciąży

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

U par, w których u partnera występuje wrodzony brak nasieniowodów, rekomenduje się wykonanie typowego w danym regionie badania w kierunku mutacji genu *CFTR*.

U mężczyzn tło genetyczne należy podejrzewać, jeśli się stwierdza:

- Azoospermie
- Znacznego stopnia oligoastenoospermie (liczba plemników <5 mln/ml)



TABELA

Opcje postępowania u kobiet w celu zachowania płodności zgodnie ze zmodyfikowanymi rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Metoda	Opis	Komentarz	Zastrzeżenia i uwagi
Zamrożenie zarodków	Pobranie komórek po kontrolowanej hiperstymulacji, zapłodnienie <i>in vitro</i> nasieniem partnera, zamrożenie zarodków do późniejszego użycia	Technika stosowana z dobrymi wynikami	Wymaga przeprowadzenia przed podjęciem leczenia onkologicznego, zalecane protokoły stymulacji z użyciem tamoksyfenu
Zamrażanie oocytów	Pobieranie i zamrażanie niezapłodnionych oocytów	Potwierdzona skuteczność w ok. 2-5%	Jak wyżej
Zamrażanie i transplantacja tkanki jajnikowej	Pobieranie skrawków jajnika i przeszczepienie po leczeniu zarówno w miejsce typowe, jak i inne	Metoda bez szerokiego potwierdzenia klinicznego – kilka ciężych zakończonych porodem na świecie	Konieczność oceny ryzyka przerzutu do tkanki przeszczepionej, oczywiste wykluczenie raka jajnika
Ośłona jajników w momencie naświetlania	Redukcja dawki	Opisane serie przypadków	Nie eliminuje działania pośredniego
Przemieszczenie jajników	Chirurgiczne przemieszczenie poza pole naświetlane	W publikowanych pracach ok. 50% sukcesu	Metoda ograniczona do grupy chorych zakwalifikowanych do radioterapii. Musi być wykonane tuż przed podjęciem naświetlań, konieczna procedura <i>in vitro</i> po leczeniu
Supresja jajników przy użyciu agonistów i antagonistów GnRH	Zablokowanie jajnika, co chroni tkankę jajnikową przed uszkodzeniem	Małe badania randomizowane, duże w toku	Leczenie równoległe z onkologicznym lub wyprzedzające o 14 dni (jeśli tylko agoniści)

■ Nawracające straty ciąży u partnerki  
Zalecanym badaniem jest ocena kariotypu.

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

U mężczyzn z azoospermią i brakiem obydwu lub jednego nasieniowodu nie zaleca się wykonywania badania kariotypu i mutacji AZF, gdyż ryzyko jest na poziomie populacyjnym. Można zalecić wykonanie badania w kierunku mutacji CFTR, ale obligatoryjne jest zalecenie badania u partnerki, co zmniejsza ryzyko urodzenia dziecka chorego na mukowiscydozę. Należy poinformować parę o dużej liczbie występujących mutacji CFTR, w tym rzadkich lub jeszcze nieopisanych, i o istnieniu ryzyka

urodzenia dziecka chorego na tę chorobę mimo ujemnego wyniku badania panelu mutacji podstawowych u partnerki.

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

W każdym przypadku znacznie upośledzonej spermatogenezy zaleca się poinformowanie o wzroście ryzyka urodzenia potomka, u którego może w przyszłości wystąpić podobny problem oraz o wzroście ryzyka wystąpienia innych wad ponad ryzyko populacyjne.

Diagnostyka genetyczna w programie leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego:

■ Nie zaleca się wykonywania przesiewowych badań genetycznych zarodków

■ Diagnostykę przedimplantacyjną (PGD) zaleca się u par nosicieli translokacji zrównoważonych, u par, w których jedno z partnerów jest nosicielem mutacji dominującej powodującej chorobę lub gdy oboje są nosicielami mutacji recesywnych powodujących chorobę.

Metoda PGD stwarza szansę na urodzenie zdrowego dziecka. Pary kierowane do procedury IVF PGD muszą być poddane starannej kwalifikacji. Powinny zostać poinformowane o eksperymentalnym charakterze metody, jej kosztach i skuteczności. Niezbędna jest weryfikacja procedury PGD przez amniopunkcję i ocenę kariotypu płodu lub wykonanie stosowanych badań molekularnych w przypadku chorób uwarunkowanych mutacjami.

W grupie pacjentów obciążonych defektami genetycznymi skuteczną

alternatywą jest zastosowanie dawstwa nasienia lub komórki jajowej.

### Instytucja matki zastępczej

Brak macicy i wady macicy stanowią istotny problem medyczny. Polska regulacja prawna stanowi, że matką jest kobieta, która urodziła dziecko. Dostrzegając problem medyczny, ale widząc jednocześnie wiele konsekwencji psychologicznych i prawnych matki zastępczej, nie widzimy możliwości wykonywania zabiegu u matki zastępczej w Polsce. Stanowczo nie rekomendujemy wykonywania tej procedury.

### Możliwości zabezpieczenia prokreacji u osób w wieku rozrodczym leczonych z powodu choroby nowotworowej

W ostatnich 30-40 latach nastąpił zauważalny postęp w leczeniu chorób nowotworowych. Konsekwencją zwiększonej liczby osób, które przeszły z sukcesem kurację przeciwnowotworową, jest konieczność działania na rzecz możliwości realizacji ich zamierzeń prokreacyjnych.

Zaburzenie zdolności prokreacyjnych może nastąpić z powodu bezpośredniego uszkodzenia narządów płciowych przez proces chorobowy bądź jako konsekwencja zastosowanego leczenia.

#### Chemioterapia

Jajniki są szczególnie wrażliwe na działanie niszczące leków cytotoksycznych. Uszkodzenie może dotyczyć

zarówno komórek wytwarzających steroidy (komórek ziarnistych i osłonki), jak i oocytów. Różne cytotatyki stwarzają różne ryzyko uszkodzeń.

- Duże ryzyko uszkodzenia: cyklofosfamid, chlorambucyl, melfalan, busulfan, prokarbazyna
- Średnie ryzyko: cisplatyna, adriamycyna
- Małe ryzyko lub ryzyko niedowodnione: metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, bleomycyna, aktynowycyna B

U starszych kobiet ryzyko jest większe niż u młodszych.

Kobiety, u których czynność jajnika nie została zaburzona lub samoistnie powróciła po leczeniu, są narażone na wczesne jej wygaśnięcie.

#### Radioterapia

Skutki naświetlania promieniami jonizującymi są dobrze znane. Stwierdzono także działanie pośrednie, kiedy gonada jest poza bezpośrednim polem ekspozycji. Działanie niszczące pęcherzyki jajnikowe zależy od przyjętej dawki promieniowania: dawka powyżej 6 Gy jest zwykle przyczyną trwałego uszkodzenia płodności. Dawka jednorazowa jest bardziej toksyczna niż dawki frakcjonowane.

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

#### Ryzyko przerzutów do przeszczepionej tkanki jajnika

Zależy ono od typu nowotworu:

- Nowotwory z grupy małego ryzyka: guz Wilmsa, mięsak Ewinga, rak

piersi (stopień I-III), naciekający rak przewodowy, chłoniak niezaradczy, chłoniak Hodgkina, rhabdomyosarcoma pozagenitalny, mięsak kostny, rak płaskonabłonkowy szyjki macicy.

- Nowotwory z grupy umiarkowanego ryzyka: rak gruczołowy szyjki macicy, rak jelita grubego, rak piersi (stopień IV), naciekający rak zrazikowy.
- Nowotwory z grupy dużego ryzyka: białaczka, neuroblastoma, chłoniak Burkitta.

#### Mężczyźni

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

#### Dzieci

U dziewczynek przed pokwitaniem jajniki są hormonalnie nieczynne, prawdopodobieństwo uszkodzenia ich przez chemioterapię i promienie jonizujące jest zatem mniejsze niż u kobiet w wieku rozrodczym. Jako opcja aktywnej ochrony płodności może być rozważane pobranie tkanki jajnikowej i zamrożenie oraz wykorzystanie do późniejszego przeszczepienia. Brakuje doświadczeń klinicznych użycia tej metody. U chłopców przed pokwitaniem nie ma potwierdzonej metody zachowania płodności.