



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Raport w sprawie zmiany wykazu świadczeń  
zdrowotnych z zakresu kompleksowej  
diagnostyki i leczenia niepłodności**

Opracowanie analityczne AOTMiT  
Nr: WS.4220.1.2022

Data ukończenia: 11.03.2022

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABTS</b>	kwas 2,2'-azyno-bis(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonowy) (ang. 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid))
<b>ACMG</b>	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Ag-NOR</b>	region organizujący jąderko wybarwiony srebrem (ang. <i>Ag-nucleolar organizer regions</i> )
<b>AID</b>	inseminacja domaciczna nasieniem dawcy (ang. <i>artificial insemination by donor</i> )
<b>AMH</b>	hormon antymüllerowski (ang. <i>Anti-Müllerian Hormone</i> )
<b>AOS</b>	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<b>ART</b>	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>assisted reproductive technology</i> )
<b>ASA</b>	Przeciwciała przeciwplemnikowe (ang. <i>anti-sperm antibodies</i> )
<b>ASRM</b>	Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (ang. <i>American Society for Reproductive Medicine</i> )
<b>AUA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>American Urological Association</i> )
<b>AZF</b>	mikrodelecje w regionie genu AZF chromosomu Y (ang. <i>azoospermia factor</i> )
<b>BSA</b>	surowicza albumina wołowa (ang. <i>bovine serum albumin</i> )
<b>CBAVD</b>	wrodzony obustronny brak nasieniowodów (ang. <i>congenital bilateral absence of the vas deferens</i> )
<b>CBG</b>	technika barwienia regionów centromerowych chromosomów oraz heterochromatyny okołocentromerowej chromosomów 1, 9, 16, Y
<b>CF</b>	mukowiscydoza (ang. <i>cystic fibrosis</i> )
<b>CFTR</b>	błonowy regulator przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> )
<b>CT/TK</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>CUAVD</b>	wrodzony jednostronny brak nasieniowodów (ang. <i>congenital unilateral absence of the vas deferens</i> )
<b>CVS</b>	biopsja kosmówki (ang. <i>chorionic villus sampling</i> )
<b>DGC</b>	wirowanie w gradiencie gęstości (ang. <i>density gradient centrifugation</i> )
<b>DNA</b>	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>Dz.U.</b>	Dziennik Ustaw
<b>EAA</b>	<i>European Academy of Andrology</i>
<b>EAU</b>	<i>European Association of Urology</i>
<b>EMQN</b>	<i>European Molecular Genetics Quality Network</i>
<b>ESHRE</b>	Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
<b>FSH</b>	folikulotropina, hormonu folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> )
<b>GDG</b>	<i>Guideline Development Group</i>
<b>GnRH</b>	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> )
<b>GPP</b>	punkt dobrej praktyki (ang. <i>good practice point</i> )
<b>GTG</b>	podstawowa technika barwienia chromosomów; prążki G, powstałe w wyniku trawienia trypsyną i barwienia barwnikiem Giemsa (ang. <i>G-banding by trypsin with Giemsa</i> )
<b>hCG</b>	ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> )

<b>HD-PCR</b>	technika PCR o wysokiej przepustowości (ang. <i>high-throughput PCR</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HLA-C</b>	ludzkie antygeny leukocytarne C (ang. <i>human leukocyte antigens C</i> )
<b>hMG</b>	ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i> )
<b>HRBT</b>	technika barwienia stosowana w analizie kariotypu umożliwiająca wykrywanie rearanżacji chromosomów w wysokiej rozdzielczości (ang. <i>high resolution banding technique</i> )
<b>HyCoSy/HyFoSy</b>	kontrastowa/żelowa histerosalpingosonografia (ang. <i>Hystero-Foam-Salpinography</i> )
<b>ICD-9</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Procedur Medycznych, rewizja dziewiąta (ang. <i>International Classification of Procedures in Medicine</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta (ang. <i>International Classification of Diseases, Tenth Revision</i> )
<b>ICSI</b>	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>intracytoplasmic sperm injection</i> )
<b>IUI</b>	inseminacja domaciczna (ang. <i>intrauterine insemination</i> )
<b>IVF</b>	zapłodnienie pozaustrojowe, zapłodnienie <i>in vitro</i> (ang. <i>in vitro fertilisation</i> )
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>KIR</b>	immunoglobulinopodobne receptory komórek cytotoksycznych (ang. <i>killer cell immunoglobulin-like receptors</i> )
<b>LH</b>	lutropina, hormon luteotropowy (ang. <i>luteinizing hormone</i> )
<b>MACS</b>	magnetyczna selekcja plemników (ang. <i>magnetic activated cell sorting</i> )
<b>MAR</b>	test mieszanej reakcji antyglobulinowej do wykrywania przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu (ang. <i>Mixed Antiglobulin Reaction</i> )
<b>MESA</b>	mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (ang. <i>microsurgical epididymal sperm aspiration</i> )
<b>MGTI</b>	zakażenia męskich narządów płciowych (ang. <i>male genital tract infection</i> )
<b>MR/MRI/RM</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAG</b>	Obojętna $\alpha$ -glukozydaza (ang. <i>neutral <math>\alpha</math>-glucosidase</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NK</b>	Komórka cytotoksyczna układu odpornościowego (ang. <i>natural killer</i> )
<b>NOA</b>	Azoospermia nieobturacyjna (ang. <i>nonobstructive azoospermia</i> )
<b>OA</b>	Azoospermia obturacyjna (ang. <i>obstructive azoospermia</i> )
<b>OHSS</b>	zespół hiperstymulacji jajników (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> )
<b>OS</b>	stymulacja jajników (ang. <i>ovarian stimulation</i> )
<b>OS-IUI</b>	skojarzenie stymulacji jajników i inseminacji domacicznej
<b>PCOS</b>	zespół policystycznych jajników (ang. <i>polycystic ovary syndrome</i> )
<b>PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PESA</b>	przeskórna aspiracja plemników z najądrzy (ang. <i>percutaneous epididymal sperm aspiration</i> )
<b>pH</b>	ujemny logarytm stężenia jonów wodorowych (H <sup>+</sup> )
<b>PTMRiE</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii
<b>PTGP</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
<b>QFQ</b>	technika barwienia chromosomów z zastosowaniem fluorochromu stosowana do barwienia wszystkich chromosomów, wariantów morfologicznych chromosomu Y, satelitów i regionów centromerowych chromosomów akrocentrycznych

<b>rASRM</b>	zrewidowane Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej (ang. <i>The revised American Society for Reproductive Medicine</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RBG</b>	technika barwienia wszystkich chromosomów, szczególnie w przypadku podejrzenia aberracji w dystalnych regionach chromosomów
<b>RFLP</b>	polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (ang. <i>restriction fragments length polymorphism</i> )
<b>RLU</b>	względne jednostki światła (ang. <i>relative light units</i> )
<b>RNA</b>	kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i> )
<b>ROS</b>	reaktywne formy tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i> )
<b>RT-PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. <i>real time Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>SOK</b>	świadczenia odrębnie kontraktowane
<b>SSCP</b>	polimorfizm konformacji fragmentów jednoniciowych (ang. <i>single-strand conformation polymorphism</i> )
<b>SZP</b>	leczenie szpitalne
<b>TESE</b>	pobieranie plemników z jąder (ang. <i>testicular sperm extraction</i> )
<b>TESE-ICSI</b>	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika uzyskanego za pomocą punkcji jądra (ang. <i>testicular sperm aspiration ICSI</i> )
<b>TRUS</b>	Ultrasonograficzne badanie przezodbytnicze (ang. <i>transrectal ultrasonography</i> )
<b>TURED</b>	przezcewkowe wycięcie ujść przewodów wytryskowych (resekcja wżgórka nasiennego) (ang. <i>transurethral resection of the ejaculatory ducts</i> )
<b>USA</b>	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i> )

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.2. Świadczenia proponowane do włączenia do programu .....	12
3.2.1. Inseminacja domaciczna .....	12
3.2.2. Preparatyka nasienia .....	15
3.2.3. Posiew nasienia w kierunku tlenowców, beztlenowców i grzybów.....	18
3.2.4. Badanie koproskopowe w kierunku chorób pasożytniczych.....	19
3.2.5. Ocena stresu oksydacyjnego w nasieniu .....	20
3.2.6. Mikrodelecje chromosomu Y (AZF) .....	22
3.2.7. Badanie mutacji genu CFTR.....	25
3.2.8. Test przeżywalności plemników po kapacytacji .....	28
3.2.9. Indukcja owulacji.....	29
3.2.10. Monitorowanie cyklu naturalnego .....	34
3.2.11. Monitorowanie cyklu ze stymulacją monoowulacji .....	34
3.2.12. Przeciwciała przeciwplemnikowe.....	35
3.2.13. Test mikrocytotoksyczny (cross – match).....	36
3.2.14. Analiza polimorfizmów KIR i antygeny HLA-C .....	37
3.3. Świadczenia proponowane do wyłączenia z programu .....	37
3.4. Finansowanie w innych krajach europejskich .....	40
<b>4. Piśmiennictwo .....</b>	<b>41</b>
<b>5. Spis tabel.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>45</b>
6.1. Zestawienie procedur zabiegowych oraz badań obrazowych finansowanych przez NFZ w ramach produktów rozliczeniowych .....	45

## 1. Podsumowanie

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) definiuje niepłodność (ang. *infertility*) jako chorobę, której konsekwencją jest brak możliwości zajścia w ciążę, mimo podejmowania przez co najmniej rok regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Szacuje się, że niepłodność dotyczy w tym samym stopniu kobiet i mężczyzn i dotyczy około 10% par. Zakładając, że skala zjawiska w Polsce jest analogiczna jak w krajach zachodnioeuropejskich, szacuje się, że problem niepłodności dotyczy od 1 do 1,5 miliona par w wieku prokreacyjnym.<sup>1,2</sup>

W niniejszym opracowaniu dokonano przeglądu wytycznych wybranych towarzystw naukowych. W wyniku przeprowadzonej analizy tych wytycznych pod względem zasadności wykonywania świadczeń wskazanych w zleceniu stwierdza się:

### **Inseminacja domaciczna**

Inseminacja domaciczna (ang. *intrauterine insemination, IUI*) zgodnie z wytycznymi ASRM (2020) nie zaleca się w przypadku niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie, ponieważ charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż połączenie stymulacji jajników i IUI. NICE (2013/2017) także wskazuje, że IUI nie należy stosować rutynowo w związku z niewyjaśnioną niepłodnością, a także łagodną endometriozą lub łagodną niepłodnością czynnika męskiego. IUI bez stymulacji może być rozważona w przypadku trudności z odbyciem stosunku waginalnego oraz w przypadkach wymagających rozważenia metody poczęcia. PTMRIE-PTGP (2018) wskazuje, że inseminacja w cyklu naturalnym w przypadku niepłodności nieokreślonej i/lub endometriozie charakteryzuje się niewielką skutecznością, porównywalną do postępowania wyczekującego. Dane PTMRIE wskazują, że odsetek urodzeń po IUI wynosi ok. 6% w przy wykorzystaniu nasienia partnera oraz ok. 12% w przypadku wykorzystania nasienia dawcy.

### **Preparatyka nasienia**

Przygotowanie nasienia jest etapem poprzedzającym procedurę IUI. W analizowanych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji wskazujących na zasadność stosowania preparatyki nasienia, dokumenty EAU (2021) oraz WHO (2021) odnoszą się do technik pozwalających na wyselekcjonowanie odpowiednich frakcji plemników.

### **Ocena stresu oksydacyjnego w nasieniu**

Odnalezione wytyczne nie zalecają rutynowego testowania w kierunku stresu oksydacyjnego i wskazują, że badanie ma charakter eksperymentalny.

### **Posiew nasienia na tlenowce, beztlenowce i grzyby**

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że posiew nasienia nie powinien być rutynowym badaniem w diagnostyce niepłodności. Badanie powinno być zlecone w przypadkach uzasadnionych. Wytyczne nie odnoszą się do konkretnych grup drobnoustrojów, tj. bakterii tlenowych, beztlenowych czy grzybów.

### **Badanie koproskopowe**

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie wzmiankują o zastosowaniu badania koproskopowego.

### **Mikrodelecje chromosomu Y (AZF)**

Wytyczne EAA/EMQN (2013) wskazują, że badanie stosuje się w celu ustalenia przyczyny azoospermii/oligospermii, ma znaczenie prognostyczne, jak również decyduje o wyborze opcji terapeutycznej (tj. wybór metody pobrania plemników, rezygnacja z pobrania plemników, przeprowadzenie poradnictwa genetycznego).

### **Mutacje genu CFTR**

PTMRIE-PTGP 2018 rekomenduje wykonanie badania u mężczyzn z obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów. EAU (2021) wskazuje, że badanie należy wykonać

<sup>1</sup> WHO, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009, Human Reproduction 2009, vol.24, no 11, pp.2683-2687

<sup>2</sup> Nygren K.G., Boivin J., Bunting L., Collins J.A. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum. Reprod., 2007; 22 (6): 1506/12

u mężczyzny z azoospermią, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości, także u partnerki, ponieważ ma wpływ na dalsze postępowanie (tj. wybór metody pobrania plemników, rezygnacja z wykorzystania nasienia partnera w procedurze IUI lub rezygnacja z procedury IUI ze względu na obciążenie genetyczne).

### **Test przeżywalności plemników po kapacytacji**

Nie odnaleziono wytycznych zalecających przeprowadzanie badania kapacytacji plemników.

### **Indukcja owulacji**

ASRM (2020) wskazuje, że skojarzenie stymulacji jajników (ang. *ovarian stimulation*, OS) z IUI jest najlepszą terapią pierwszego rzutu u par z niewyjaśnioną lub łagodną niepłodnością z przyczyn męskich. Wytyczne EAU 2021 wskazują, że OS-IUI jest bezpieczniejszą, tańszą, bardziej przyjazną dla pacjenta i nie gorszą alternatywą dla metod zapłodnienia pozaustrojowego w leczeniu par z niewyjaśnioną i łagodną niepłodnością czynnika męskiego, natomiast NICE (2013/2017) i PTMRIE-PTGP (2018) nie zaleca OS u kobiet z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie. Wg wytycznych PTMRIE-PTGP (2018) OS jest wskazana u kobiet z zaburzeniami owulacji bez innych czynników niepłodności, a także z niewydolnością podwzgórzowo-przysadkową.

### **Monitorowanie cyklu naturalnego i cyklu ze stymulacją monoowulacji**

Zgodnie z ASRM (2020) nie ma wystarczających dowodów na to, że monitorowanie ultrasonograficzne poprawia wyniki ciąży w porównaniu z monitorowaniem stężenia hormonu luteotropowego (LH) w moczu. PTMRIE (2018) i NICE (2013/2017) wskazują natomiast, że efekty indukcji owulacji powinny być monitorowane ultrasonograficznie. ESHRE (2019) nie zaleca rutynowego monitorowania grubości endometrium podczas stymulacji jajników, a także dodania pomiarów stężenia estradiolu (lub dodatkowo estradiolu, progesteronu i LH) do monitorowania ultrasonograficznego.

### **Przeciwciała przeciwplemnikowe**

Wytyczne NICE 2013/2017 i ASRM 2020 nie rekomendują rutynowego oznaczania przeciwciał przeciwplemnikowych. PTGiP 2018 wskazują, że badanie autoprzeciwciał w nasieniu powinno być wykonywane, jednak jego wynik nie zmienia postępowania terapeutycznego.

### **Test mikrocytotoksyczny (cross-match)**

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej nie wzmiankują o zastosowaniu badania mikrocytotoksycznego.

### **KIR/HLA-C**

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej nie odnoszą się do stosowania badania KIR/HLA-C. Doniesienia literaturowe przemawiają za potencjalnym zastosowaniem analizy polimorfizmów KIR łącznie z badaniem HLA-C przy procedurach wspomaganego rozrodu.

### Komentarz Agencji

*Przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych wskazuje, że proces kwalifikacji może być zasadny dla następujących świadczeń:*

- inseminacja domaciczna;
- preparatyka nasienia;
- panel badań genetycznych dla mikrodelecji chromosomu Y (AZF) i mutacji genu CFTR;
- indukcja owulacji;
- monitorowanie cyklu naturalnego i cyklu ze stymulacją monoowulacji.

*Odnaleziono wytyczne nie wskazują na zasadność rutynowego stosowania następujących procedur:*

- przeciwciała przeciwplemnikowe;
- test mikrocytotoksyczny (cross-match);
- KIR/HLA-C;
- test przeżywalności plemników po kapacytacji nie znajduje uzasadnienia do jego kwalifikacji;
- ocena stresu oksydacyjnego w nasieniu;
- posiew nasienia na tlenowce, beztlenowce i grzyby;

- *badanie koproskopowe.*

Wskazane w zleceniu procedury chirurgiczne, finansowane w ramach NFZ, które tym samym można wyłączyć z Programu bez ograniczania dostępności, obejmują:

- *Histerosalpinografię,*
- *Laparoskopię,*
- *Laparotomię zwiadowczą,*
- *Biopsję jajnika – inna,*
- *Laparoskopową biopsję jajnika,*
- *Endoskopową (laparoskopową) (histeroskopową) biopsję macicy,*
- *Laparoskopowe usunięcie zrostów,*
- *Plastykę jajowodu i jajnika,*
- *Usunięcie mięśniaka macicy,*
- *Histeroskopię diagnostyczną,*
- *Histerolaparoskopię,*
- *Histeroskopowe wycięcie zmiany chorobowej w macicy.*



---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), dnia 4 stycznia 2022 r., pismem znak: ZPR.4010.10.2021.MG Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania raportu w sprawie zasadności oraz, w przypadku potwierdzenia zasadności wymienionych świadczeń, o wycenę wnioskowanych badań i procedur zgłoszonych przez realizatorów Programu, wynikających z dotychczasowych doświadczeń i analizy potrzeb pacjentów, w związku z planowaną zmianą wykazu świadczeń zdrowotnych z zakresu kompleksowej diagnostyki i leczenia niepłodności, udzielanych przez referencyjne ośrodki leczenia niepłodności w ramach Programu kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2021-2023.

Ministerstwo Zdrowia, pismem znak: ZPR.400.1.2022.MG (data pisma 25.02.2022 r.), poprosiło o dołączenie do analizy zasadności oraz wyceny dodatkowych świadczeń zgłoszonych przez realizatora Programu, wynikających z dotychczasowych doświadczeń i analizy potrzeb pacjentów.

### Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Źródło: zlecenie MZ

### 3. Problem decyzyjny

Celem niniejszego raportu jest wstępna analiza zasadności rozszerzenia wykazu wnioskowanych badań i procedur zgłoszonych przez realizatorów Programu kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2021-2023.

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10:

N97 – Niepłodność kobieca

N97.0 - Niepłodność kobieca związana z brakiem jajczkowania

N97.1 - Niepłodność kobieca pochodzenia jajowodowego

N97.2 - Niepłodność kobieca pochodzenia macicznego

N97.3 - Niepłodność kobieca pochodzenia szyjkowego

N97.4 - Niepłodność kobieca związana z czynnikami męskimi

N97.8 - Niepłodność kobieca innego pochodzenia

N97.9 - Niepłodność kobieca, nieokreślona

N46 – Niepłodność męska

N46.0 – Azoospermia

N46.1 – Oligospermia

N46.8 - Inna niepłodność męska

N46.9 - Niepłodność męska, nieokreślona

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) niepłodność (ang. *infertility*) to choroba, której efektem jest brak możliwości zajścia w ciążę mimo podejmowania przez co najmniej rok regularnego (2-4 razy w tygodniu) współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych.<sup>3</sup> Niepłodność jest problemem medycznym i społecznym, zalicza się ją do grupy chorób szeroko rozpowszechnionych, przewlekłych, trudnych do wyleczenia, wymagających długiej i regularnej opieki lekarskiej, ograniczających możliwość wykonywania podstawowych zadań życiowych.<sup>4</sup>

Zgodnie z WHO, niepłodność jest definiowana jako „choroba układu rozrodczego” powodująca niepełnosprawność. Pomimo dużego obciążenia, pary i osoby, które pragną, ale nie są w stanie osiągnąć i utrzymać upragnionej ciąży, mają potrzeby, które nie są zaspokajane.<sup>5</sup> Niepłodność może mieć charakter odwracalny lub nieodwracalny (bezpłodność).<sup>6</sup>

##### Etiologia i patogeneza

Szacuje się, że przyczyny niepłodności są rozłożone równomiernie po stronie kobiet i mężczyzn (około 35% przypadków), niepłodność obojga partnerów stwierdza się u około 10% par, natomiast w odniesieniu do 20% trudno jest wskazać jej jednoznaczną przyczynę.<sup>7</sup> Pod względem klinicznym można wyróżnić niepłodność bezwzględną lub ograniczenie płodności o różnym stopniu nasilenia.

Niepłodność żeńska może mieć następującą etiologię<sup>8,9</sup> :

<sup>3</sup> WHO, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009, Human Reproduction 2009, vol.24, no 11, pp.2683-2687

<sup>4</sup> <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/> [data dostępu: 04.11.2021]

<sup>5</sup> <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/> [data dostępu: 04.11.2021]

<sup>6</sup> <https://www.mp.pl/pacjent/ginekologia/choroby/260266,nielodnosc> [data dostępu: 08.11.2021]

<sup>7</sup> Nygren K.G., Boivin J., Bunting L., Collins J.A. International estimates of infertility prevalence and treatmentseeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum. Reprod., 2007; 22 (6): 1506/12

<sup>8</sup> Dmoch-Gajzlerska E. Położnictwo i ginekologia dla studentów położnictwa i pielęgniarstwa. Warszawa: WUM 2007, s. 36–44

<sup>9</sup> Kuczyński W., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności, Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154.

- nieprawidłowości związane z funkcją jajników,
- patologie związane z jajowodami (niedrożność, upośledzona funkcja, zrosty okołojajowodowe),
- patologie związane z macicą (mięśniaki, polipy, zrosty, wady budowy),
- zaburzenie jajczkowania,
- endometrioza,
- schorzenia pochodzenia infekcyjnego i immunologicznego.

Ryzyko niepłodności u kobiet zwiększają następujące czynniki: nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, stosowanie organicznych środków chemicznych, przebyte operacje, przewlekły stres, nieprawidłowe odżywianie.<sup>10</sup>

Do przyczyn niepłodności męskiej mogą należeć:

- rozwojowe lub wrodzone zaburzenia jąder,
- zaburzenia ogólnoustrojowe,
- urazy jądra,
- brak nasieniowodów lub ich niedrożność,
- żylaki powrózka nasiennego,
- zaburzenia budowy i koncentracji oraz ruchliwości i transportu plemników,
- zaburzenia erekcji,
- niedrożność lub brak najądrza,
- wpływ niektórych leków.

Ryzyko niepłodności u mężczyzn zwiększają dodatkowo takie czynniki, jak: zażywanie narkotyków, otyłość, stres psychiczny, wiek >35 lat, dieta i spożycie kofeiny.<sup>11</sup>

Wśród czynników ryzyka niepłodności zarówno kobiet, jak i mężczyzn należy wymienić infekcje, które przebiegają w obrębie narządów miednicy mniejszej (np.: zakażenia *Chlamydia trachomatis*, kiła, *Mycoplasma sp.*) oraz choroby układowe (tj. choroby układu krążenia, niedokrwistość, przewlekłe zapalenie nerek, cukrzyca, choroby tarczycy, czy zaburzenia odżywiania).

## Epidemiologia

Zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z grupy „Zaburzenia płodności” u kobiet w roku 2016 wyniosła 26,1 tys. przypadków w Polsce, natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 68,0<sup>12</sup>.

Zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z grupy 'Niepłodność męska' w roku 2016 wyniosła 1,9 tys. przypadków w Polsce, natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 5,0<sup>13</sup>.

Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIe 2018), problem dotyczy obecnie ok. 10-16% osób w wieku rozrodczym. W Polsce boryka się z nim ok. miliona par, z czego większość nie pozostaje pod opieką specjalistycznych ośrodków zajmujących się kompleksową diagnostyką i leczeniem zaburzeń płodności.<sup>14</sup>

## Diagnostyka

Ustalenie przyczyn bezdzietności oraz opracowanie i wdrożenie optymalnego, zindywidualizowanego leczenia są celem diagnostyki niepłodności.

<sup>10</sup> Skrzypczak J. Niepłodność żeńska. W: Ginekologia. Podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów. Red. T. Opala. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2003, s. 139, 140.

<sup>11</sup> Durairajanayagam, D., Lifestyle causes of male infertility, Arab journal of urology vol. 16,1 10-20. 13 Feb. 2018,

<sup>12</sup> Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób układu moczowo-płciowego kobiet dla województwa dolnośląskiego; [http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz\\_choroby-ukladu-moczowo-plciowego-kobiet\\_wojewodztwo\\_01.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz_choroby-ukladu-moczowo-plciowego-kobiet_wojewodztwo_01.pdf); [data dostępu: 10.09.2021]

<sup>13</sup> Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie nienowotworowych chorób układu płciowego mężczyzn dla województwa dolnośląskiego; [http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz\\_nienowotworowe-choroby-ukladu-plciowego-mezczyzn\\_wojewodztwo\\_01.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz_nienowotworowe-choroby-ukladu-plciowego-mezczyzn_wojewodztwo_01.pdf) [data dostępu: 10.09.2021]

<sup>14</sup> Diagnostyka i leczenie niepłodności – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIe) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP)

Diagnostyka kobiet obejmuje ocenę czynności jajników i anatomii żeńskiego układu rozrodczego. Przeprowadzane są wywiad, badanie przedmiotowe oraz – w zależności od przypadku – zlecane są wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe. Przy podejrzeniu występowania zmian w miednicy mniejszej diagnostyka może zostać poszerzona o laparoskopię czy histeroskopię.<sup>15,16,17</sup>

Na diagnostykę mężczyzn składają się wywiad i badanie nasienia. W zależności od przypadku diagnostyka może zostać rozszerzona o badania obrazowe i hormonalne oraz posiew bakteriologiczny lub badania genetyczne.<sup>18,19,20,21</sup>

## 3.2. Świadczenia proponowane do włączenia do programu

W zakresie rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- *Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGP)* <https://www.ptgin.pl/>;
- *Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE)* <http://www.ptmrie.org.pl/>;
- *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* <https://www.eshre.eu/>;
- *European Association of Urology (EAU)* <https://uroweb.org/>;
- *European Academy of Andrology (EAA)* <https://www.andrologyacademy.net/>;
- *World Health Organization (WHO)* <https://www.who.int/>;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* <https://www.nice.org.uk/>;
- *American Urological Association (AUA)* <https://www.auanet.org/>;
- *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* <https://www.asrm.org/>.

W zakresie rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania badań genetycznych przeszukano dodatkowo następujące źródła:

- *European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)* <https://www.emqn.org/>;
- *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* <https://www.acmg.net/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.02.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące analizowanego wskazania przedstawiono w tabelach w poniższych podrozdziałach.

### 3.2.1. Inseminacja domaciczna

Należy do technik wspomaganego rozrodu ART (ang. *assisted reproductive technology*) i polega na wprowadzeniu za pomocą elastycznego cewnika bezpośrednio do jamy macicy odpowiednio przygotowanego nasienia, omijając dwie istotne bariery – kwaśny odczyn pochwy oraz śluz szyjkowy - negatywnie wpływające zarówno na ruch, jak i liczbę plemników. Zabieg przeprowadzany jest po uprzedniej farmakologicznej stymulacji owulacji (w cyklu indukowanym) lub – rzadko – w cyklu naturalnym. Inseminację dzielimy na inseminację z użyciem nasienia partnera (ang. *intra uterine insemination*, IUI) oraz dawcy (ang. *artificial donor insemination*, AID).<sup>22</sup>

<sup>15</sup> Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103(6): e44–e50, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.

<sup>16</sup> Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, et al. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001; 108(8): 822–829.

<sup>17</sup> Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2018 tom 3, nr 3, strony 112–140.

<sup>18</sup> Jungwirth A, Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, Tournaye H. *EAU Guidelines of Male Infertility*. 2017.

<sup>19</sup> Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015; 103(3): e18–e25, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.

<sup>20</sup> McLachlan R, O'Bryan M. State of the Art for Genetic Testing of Infertile Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(3): 1013–1024, doi: 10.1210/jc.2009-1925.

<sup>21</sup> Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 44: 26–37, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002.

<sup>22</sup> Pogońska P., Łukaszuk K., Inseminacja domaciczna, INVICTA, <https://www.klinikainvicta.pl/wp-content/uploads/2015/04/Inseminacja-domaciczna.pdf> [data dostępu: 24.02.2022]

Procedura inseminacji domacicznej jest, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.) świadczeniem gwarantowanym.<sup>23</sup>

Sztuczna inseminacja rozliczana jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) jako grupa zabiegowa Z102, której wartość punktowa wynosi 96 (Tabela 1).

**Tabela 1. Sztuczna inseminacja rozliczana w rodzaju AOS**

Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa
69.92	Sztuczna inseminacja	5.31.00.0000102	Z102	96

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Zarządzenie Prezesa NFZ 2019/182.

Zgodnie z danymi Europejskiego Monitoringu Wyników Leczenia z 2015 r. skuteczności inseminacji domacicznych w Polsce, mierzona odsetkiem urodzeń, wyniosła w przypadku procedur z wykorzystaniem nasienia partnera ok. 6%, natomiast w przypadku nasienia dawcy ok. 12%<sup>24</sup> Skuteczność jest nieznacznie niższa niż w przypadku średniego odsetka porodów po inseminacji domacicznej w krajach europejskich w 2017 r. wg danych Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (*European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE*), który wyniósł odpowiednio ok. 9% i 12,5%.<sup>25</sup>

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla inseminacji domacicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>American Society for Reproductive Medicine (wersja dostępna na Medycynie Praktycznej), ASRM 2020<sup>26</sup> USA</b>	<p><u>Inseminacja domaciczna w przebiegu cyklu naturalnego</u> Zalecenie: W leczeniu niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie nie zaleca się wykonywania IUI (inseminacja domaciczna) w przebiegu cykli naturalnych. Jest ona mniej skuteczna niż OS-IUI (skojarzenie stymulacji jajników i inseminacji domacicznej) i prawdopodobnie nie wykazuje większej skuteczności od postępowania wyczekującego. (Wiarygodność danych: A; siła zalecenia: silne)</p> <p><u>Cytrynian klomifenu w skojarzeniu z inseminacją domaciczną</u> Zalecenie: W leczeniu par z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie zaleca się stosowanie cytrynianu klomifenu i IUI. (Wiarygodność danych: A; siła zalecenia: silne)</p> <p><u>Inhibitory aromatazy w skojarzeniu z inseminacją domaciczną</u> Zalecenie: Zaleca się rozważenie zastosowania letrozolu z IUI jako alternatywnego schematu leczenia par z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie, ponieważ dotychczasowe badania wskazują na jego podobną skuteczność (jak cytrynian klomifenu – przyp. red.). Warto zauważyć, że letrozol nie został zarejestrowany przez FDA w leczeniu niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie, ale jest uważany za skuteczną i dobrze tolerowaną opcję. (Wiarygodność danych: A; siła zalecenia: silne)</p> <p><u>Inseminacja domaciczna w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu lub letrozolem i gonadotropinami (w małych lub standardowych dawkach)</u> Zalecenie: Nie zaleca się stosowania letrozolu ani cytrynianu klomifenu łącznie z gonadotropinami w standardowych dawkach w skojarzeniu z IUI, ponieważ większość badań, która wykazała wzrost częstości ciąży w porównaniu z OS-IUI z lekami doustnymi, ujawniła również zwiększone ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowych. (Wiarygodność danych: B; siła zalecenia: umiarkowane)</p> <p><u>Inseminacja domaciczna w skojarzeniu z gonadotropinami w małych dawkach</u> Zalecenie: W leczeniu niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie nie zaleca się stosowania z IUI gonadotropin w małych dawkach, ponieważ jest to bardziej złożona i kosztowna metoda o prawdopodobnie mniejszej skuteczności niż OS-IUI z zastosowaniem leków doustnych. (Wiarygodność danych: B; siła zalecenia: umiarkowane)</p> <p><u>Inseminacja domaciczna w skojarzeniu z gonadotropinami w standardowych dawkach</u> Zalecenie: Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z IUI gonadotropin w standardowych dawkach, ponieważ większość badań, w których stwierdzono poprawę częstości ciąży w porównaniu z OS-IUI z lekami doustnymi, wskazuje również na wysoki wskaźnik ciąży wielopłodowych. (Wiarygodność danych: A; siła zalecenia: silne)</p>

<sup>23</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Pozyskano z: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf>, data dostępu: 13.09.2021

<sup>24</sup> <http://www.ptmrie.org.pl/sekcje-ptmrie/sekcja-embriologow/raporty/>, data dostępu 20.02.2022

<sup>25</sup> Wyns C. i współpr., ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE, Human Reproduction Open, Vol.00, No.0, pp. 1–17, 2021

<sup>26</sup> Metody leczenia niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie zgodne z zasadami EBM. Wytyczne ASRM, 2020, <https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/inne/259537,metody-leczenia-nieplodnosci-o-niewyjasnionej-przyczynie-zgodne-z-zasadami-ebm-wytyczne-american-society-for-reproductive-medicine> [data dostępu: 08.09.2021]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p><u>Termin wykonania inseminacji domacicznej</u> Zalecenie: Zaleca się przeprowadzenie pojedynczej IUI w czasie 0–36 godzin po wstrzyknięciu hCG w ramach OS-IUI. (Wiarygodność danych: B; siła zalecenia: umiarkowane)</p> <table border="1" data-bbox="459 353 1399 835"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 353 699 387">Wiarygodność danych</th> <th data-bbox="699 353 1399 387">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 387 699 533">stopień A</td> <td data-bbox="699 387 1399 533">Duży stopień pewności. Jest bardzo mało prawdopodobne, by większe lub k badania zmieniły przedstawiony efekt. Większość danych pochodzi z d zaprojektowanych badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych o wyjątkow i spójności, z wynikami możliwymi do uogólnienia, wielkością próby wystarczają danego projektu badania, odpowiednią grupą kontrolną, jednoznacznymi wnio i minimalnym ryzykiem błędu systematycznego.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 533 699 712">stopień B</td> <td data-bbox="699 533 1399 712">Umiarkowany stopień pewności. Jest mało prawdopodobne, by większe lub k badania zmieniły przedstawiony efekt, ale mogą dokładniej określić jego wie Większość danych pochodzi z badań z randomizacją z potencjalnymi ogranicze takimi jak mała wielkość próby lub wyniki słabo nadające się do uogólnieni z umiarkowanie silnych i spójnych badań obserwacyjnych z wystarczająco spd wynikami, wielkością próby wystarczającą dla danego projektu badania, zidentyfikd odpowiednią grupą kontrolną, dość jednoznacznymi wnioskami i małym ryzykiem systematycznego.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 712 699 835">stopień C</td> <td data-bbox="699 712 1399 835">Mała wiarygodność danych. Brak danych wskazujących na zgłoszony efekt. pochodzą z badań obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi niespójnymi obserwacjami opartymi na słabych danych, z niespójnymi wyn wielkością próby niewystarczającą dla danego projektu badania, nieuzasadni wnioskami i/lub dużym ryzykiem błędu systematycznego.</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="459 846 1399 1294"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 846 699 880">Siła zalecenia</th> <th data-bbox="699 846 1399 880">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 880 699 981">silne</td> <td data-bbox="699 880 1399 981">Duży stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Zale oparte na spójnych danych wysokiej jakości, z uwzględnieniem faktu, że k z określonego zalecenia przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzy konsensus grupy roboczej ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 981 699 1126">umiarkowane</td> <td data-bbox="699 981 1399 1126">Umiarkowany stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą pra Zalecenie oparte na ograniczonych danych wysokiej jakości lub mieszanych d o wysokiej i umiarkowanej jakości, lub na spójnym zbiorze danych w więk o umiarkowanej jakości, z uwzględnieniem faktu, że korzyść z określonego zale przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzyskano konsensus grupy rob ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1126 699 1238">słabe/warunkowe</td> <td data-bbox="699 1126 1399 1238">Mały stopień pewności odnośnie do danego zalecenia. Niskiej jakości niewystarczające dane do oceny prawdziwej miary efektu stosowania zale Ograniczona możliwość oceny korzyści w porównaniu z zagrożeniami danej interv Brak możliwości osiągnięcia konsensusu zgodnego z zasadami EBM przez grupę ro ekspertów lub Komitet ds. Praktyki.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1238 699 1294">brak zalecenia</td> <td data-bbox="699 1238 1399 1294">Niewystarczające dostępne dane, brak pewności lub konsensusu, aby można było zalecenie dotyczące praktyki klinicznej.</td> </tr> </tbody> </table>	Wiarygodność danych	Definicja	stopień A	Duży stopień pewności. Jest bardzo mało prawdopodobne, by większe lub k badania zmieniły przedstawiony efekt. Większość danych pochodzi z d zaprojektowanych badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych o wyjątkow i spójności, z wynikami możliwymi do uogólnienia, wielkością próby wystarczają danego projektu badania, odpowiednią grupą kontrolną, jednoznacznymi wnio i minimalnym ryzykiem błędu systematycznego.	stopień B	Umiarkowany stopień pewności. Jest mało prawdopodobne, by większe lub k badania zmieniły przedstawiony efekt, ale mogą dokładniej określić jego wie Większość danych pochodzi z badań z randomizacją z potencjalnymi ogranicze takimi jak mała wielkość próby lub wyniki słabo nadające się do uogólnieni z umiarkowanie silnych i spójnych badań obserwacyjnych z wystarczająco spd wynikami, wielkością próby wystarczającą dla danego projektu badania, zidentyfikd odpowiednią grupą kontrolną, dość jednoznacznymi wnioskami i małym ryzykiem systematycznego.	stopień C	Mała wiarygodność danych. Brak danych wskazujących na zgłoszony efekt. pochodzą z badań obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi niespójnymi obserwacjami opartymi na słabych danych, z niespójnymi wyn wielkością próby niewystarczającą dla danego projektu badania, nieuzasadni wnioskami i/lub dużym ryzykiem błędu systematycznego.	Siła zalecenia	Definicja	silne	Duży stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Zale oparte na spójnych danych wysokiej jakości, z uwzględnieniem faktu, że k z określonego zalecenia przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzy konsensus grupy roboczej ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.	umiarkowane	Umiarkowany stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą pra Zalecenie oparte na ograniczonych danych wysokiej jakości lub mieszanych d o wysokiej i umiarkowanej jakości, lub na spójnym zbiorze danych w więk o umiarkowanej jakości, z uwzględnieniem faktu, że korzyść z określonego zale przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzyskano konsensus grupy rob ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.	słabe/warunkowe	Mały stopień pewności odnośnie do danego zalecenia. Niskiej jakości niewystarczające dane do oceny prawdziwej miary efektu stosowania zale Ograniczona możliwość oceny korzyści w porównaniu z zagrożeniami danej interv Brak możliwości osiągnięcia konsensusu zgodnego z zasadami EBM przez grupę ro ekspertów lub Komitet ds. Praktyki.	brak zalecenia	Niewystarczające dostępne dane, brak pewności lub konsensusu, aby można było zalecenie dotyczące praktyki klinicznej.
Wiarygodność danych	Definicja																		
stopień A	Duży stopień pewności. Jest bardzo mało prawdopodobne, by większe lub k badania zmieniły przedstawiony efekt. Większość danych pochodzi z d zaprojektowanych badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych o wyjątkow i spójności, z wynikami możliwymi do uogólnienia, wielkością próby wystarczają danego projektu badania, odpowiednią grupą kontrolną, jednoznacznymi wnio i minimalnym ryzykiem błędu systematycznego.																		
stopień B	Umiarkowany stopień pewności. Jest mało prawdopodobne, by większe lub k badania zmieniły przedstawiony efekt, ale mogą dokładniej określić jego wie Większość danych pochodzi z badań z randomizacją z potencjalnymi ogranicze takimi jak mała wielkość próby lub wyniki słabo nadające się do uogólnieni z umiarkowanie silnych i spójnych badań obserwacyjnych z wystarczająco spd wynikami, wielkością próby wystarczającą dla danego projektu badania, zidentyfikd odpowiednią grupą kontrolną, dość jednoznacznymi wnioskami i małym ryzykiem systematycznego.																		
stopień C	Mała wiarygodność danych. Brak danych wskazujących na zgłoszony efekt. pochodzą z badań obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi niespójnymi obserwacjami opartymi na słabych danych, z niespójnymi wyn wielkością próby niewystarczającą dla danego projektu badania, nieuzasadni wnioskami i/lub dużym ryzykiem błędu systematycznego.																		
Siła zalecenia	Definicja																		
silne	Duży stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Zale oparte na spójnych danych wysokiej jakości, z uwzględnieniem faktu, że k z określonego zalecenia przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzy konsensus grupy roboczej ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.																		
umiarkowane	Umiarkowany stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą pra Zalecenie oparte na ograniczonych danych wysokiej jakości lub mieszanych d o wysokiej i umiarkowanej jakości, lub na spójnym zbiorze danych w więk o umiarkowanej jakości, z uwzględnieniem faktu, że korzyść z określonego zale przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzyskano konsensus grupy rob ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.																		
słabe/warunkowe	Mały stopień pewności odnośnie do danego zalecenia. Niskiej jakości niewystarczające dane do oceny prawdziwej miary efektu stosowania zale Ograniczona możliwość oceny korzyści w porównaniu z zagrożeniami danej interv Brak możliwości osiągnięcia konsensusu zgodnego z zasadami EBM przez grupę ro ekspertów lub Komitet ds. Praktyki.																		
brak zalecenia	Niewystarczające dostępne dane, brak pewności lub konsensusu, aby można było zalecenie dotyczące praktyki klinicznej.																		
<p><b>Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii i Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, PTMRIE-PTGP 2018<sup>27</sup> Polska</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasyczne wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: zaburzenia upłynnienia nasienia, zaburzenia ejakulacji (w tym wsteczna ejakulacja), problemy ze współżyciem, czynnik szykowany oraz korzystanie z nasienia dawcy z uwagi na czynnik męski niepłodności.</li> <li>• Pacjentka wraz z partnerem może podjąć decyzję o inseminacji w niepłodności nieokreślonej, przy umiarkowanym czynnikiem męskim oraz przy braku wskazań, a także gdy nie przeprowadzono wcześniej badania drożności jajowodów, o ile jest w pełni świadoma ewentualnych skutków swoich wyborów oraz szacowanej skuteczności procedury.</li> <li>• Zastosowanie inseminacji w cyklu naturalnym w leczeniu niepłodności nieokreślonej i/lub endometriozie I lub II stopnia charakteryzuje niewielka skuteczność, która jest porównywalna do postępowania wyczekującego.</li> <li>• Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej powinno być proponowane w maksymalnie 3 cyklach. Wykonywanie kolejnych inseminacji może być przeprowadzane na prośbę pacjenta. Należy przy tym poinformować parę, że kolejne cykle inseminacji mają niższą skuteczność niż pierwsze trzy cykle.</li> </ul>																		
<p><b>The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2013/2017<sup>28</sup> Anglia</b></p>	<p>Inseminacja wewnątrzmaciczna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważ niestymulowaną inseminację domaciczną jako opcję leczenia w następujących grupach jako alternatywę dla stosunku płciowego waginalnego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o osoby, które nie mogą lub miałyby duże trudności z odbyciem stosunku waginalnego z powodu klinicznie zdiagnozowanej niepełnosprawności fizycznej lub problemu psychoseksualnego, które używają nasienia partnera lub dawcy</li> <li>o osoby ze schorzeniami, które wymagają szczególnego rozważenia w odniesieniu do metod poczęcia (np. po sperm washing, gdy mężczyzna jest nosicielem wirusa HIV)</li> </ul> </li> </ul>																		

<sup>27</sup> Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2018 tom 3, nr 3, strony 112–140

<sup>28</sup> Fertility problems: assessment and treatment. NICE guideline, published: 20 February 2013, last updated: 06 September 2017

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osobom ww., które nie zaszły w ciążę po 6 cyklach inseminacji za pomocą nasienia dawcy lub partnera, pomimo oznak prawidłowej owulacji, drożności jajowodów i analizy nasienia, zaproponuj kolejne 6 cykli niestymulowanej inseminacji domacicznej przed rozważeniem zapłodnienia in vitro.</li> <li>• Osobom z niewyjaśnioną niepłodnością, łagodną endometriozą lub łagodną niepłodnością czynnika męskiego, które odbywają regularne stosunki płciowe bez zabezpieczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie należy rutynowo oferować inseminacji domacicznej, z lub bez stymulacji jajników (wyjątkowe okoliczności obejmują na przykład, gdy ludzie wyrażają sprzeciw społeczny, kulturowy lub religijny wobec zapłodnienia in vitro)</li> <li>○ doradź im, aby próbowali zająć w ciążę przez łącznie 2 lata (może to obejmować do 1 roku przed badaniem płodności), zanim zostanie rozważone zapłodnienie in vitro.</li> </ul> </li> </ul>

### Podsumowanie wytycznych

Wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: zaburzenia upłynnienia nasienia, zaburzenia ejakulacji (w tym wsteczna ejakulacja), problemy ze współżyciem, czynnik szybkowy oraz korzystanie z nasienia dawcy z uwagi na czynnik męski niepłodności.

### 3.2.2. Preparatyka nasienia

Zabieg polegający na selekcji z ejakulatu mężczyzny plemników o prawidłowej budowie i parametrach ruchliwości oraz oddzieleniu ich od płynu nasiennego. Jednocześnie usuwa się także plemniki nieruchome i bakterie. Tak przygotowane nasienie aplikowane jest do dróg rodnych kobiety podczas inseminacji.<sup>29</sup> Wybór metody obróbki nasienia podyktowany jest charakterem jego próbki. Wśród technik przygotowania nasienia można wyróżnić m.in.:<sup>30</sup>

- Płukanie nasienia – najprostsza technika przygotowania nasienia, ma na celu oddzielenie plazmy nasienia. Martwe plemniki i inne komórki pozostają w osadzie.
- Swim up – w tej metodzie wykorzystuje się zdolność poruszania się plemników z nasienia (osadu) do podłoża.
- Wirowanie w gradiencie gęstości - metoda ta wykorzystuje wirowanie plazmy nasienia nad gradientami gęstości składających się z koloidalnej krzemionki pokrytej silanem, która oddziela komórki na podstawie ich gęstości i wielkości.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla preparatyki nasienia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>European Association of Urology, EAU<sup>31</sup> 2021</b> Europa</p>	<p>Docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemników przeprowadza się przy użyciu żywych populacji plemników. Opracowano kilka technik przetwarzania nasienia w celu wybrania optymalnej frakcji plemników do ICSI. Wirowanie w gradiencie gęstości (DGC) i procedury swim-up są od ponad dwóch dekad stosowane jako standardy przygotowania nasienia do ICSI. Jednak te tradycyjne techniki selekcji plemników nie są w stanie wyselekcjonować frakcji plemników o optymalnej integralności DNA i cechach funkcjonalnych. Wprowadzono zaawansowane techniki selekcji plemników, aby zoptymalizować selekcję wysokiej jakości plemników do ICSI. Metody selekcji opierają się na ładunku powierzchniowym plemników (elektroforeza i potencjał zeta), apoptozie (sortowanie plemników aktywowane magnetycznie (MACS) i welnie szklanej), dojrzałości błony (wiązanie kwasu hialuronowego) lub ultramorfologicznej ocenie plemników.</p>
<p><b>World Health Organization, (WHO)<sup>32</sup> 2021</b> Świat</p>	<p><u>5.1.1.1 Wybór metody</u> Wybór techniki przygotowania nasienia jest podyktowany charakterem próbki nasienia i jego przeznaczeniem. W przypadku wspomaganego rozrodu, w tym procedur IVF, techniki przygotowania nasienia muszą dawać populację plemników o minimalnym uszkodzeniu DNA. Idealna technika przygotowania nasienia powinna odzyskać wysoce funkcjonalną populację plemników, która zachowuje DNA i nie wywołuje dysfunkcji poprzez wytwarzanie ROS przez plemniki i leukocyty.</p>

<sup>29</sup> <https://www.polmedis.pl/wp-content/uploads/2020/02/OPIS-LECZENIA-METODAMI-WSPOMAGANEGO-ROZRODU.pdf> [data dostępu: 24.02.2022]

<sup>30</sup> Bablok L. et al., Algorytmy diagnostyczno-lecniczne w zastosowaniu do niepłodności, Opracowane w ramach zadania 3.2.1 projektu badawczego zamawianego NCBR K/140/PO1/2007 „Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce - wielośrodkowe, prospektywne badania kohortowe”, 2011

<sup>31</sup> European Association of Urology (EAU), Guidelines on Sexual and Reproductive Health, 2021

<sup>32</sup> World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.), World Health Organization, Geneva (2021)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Odzyskane plemniki powinny mieć odpowiednią morfologię i zachowywać ruchliwość funkcjonalną w zakresie rozważanego zakresu ART. W celu przygotowania próbek normozoospermicznych do IUI sugerowano rozcieńczanie nasienia pożywką hodowlaną i wirowanie, przy czym rozważenie wyboru metody jest również podyktowane wskazaniem lub celem użycia. Na przykład technika bezpośredniego podpięcia jest przydatna w selekcji ruchliwych plemników, ponieważ odzwierciedla ruchliwą zdolność plemników do wypłynięcia do pożywki hodowlanej. Badania wykazały, że fragmentacja DNA, charakteryzująca się obecnością jedno- lub dwuniciowego uszkodzenia DNA, jest ujemnie skorelowana z wynikami ART. Zarówno technika bezpośredniego pływania, jak i technika pływania osadu znacznie zmniejszyły całkowite tempo fragmentacji DNA, chociaż pływanie osadu obejmuje wirowanie, co może wpływać na inne parametry funkcjonalne plemników. Technika bezpośredniego podpięcia jest często stosowana, gdy próbki nasienia są uważane za w dużej mierze normalne, podczas gdy w przypadku ciężkiej oligozoospermii, teratozoospermii lub astenozoospermii, DGC jest zwykle preferowana ze względu na większą wydajność, a zatem prawdopodobną całkowitą liczbę odzyskanych ruchliwych plemników. Gradienty gęstości można również zmieniać, aby zoptymalizować postępowanie z określonymi właściwościami poszczególnych próbek: można zmniejszyć całkowitą objętość materiału gradientowego, ograniczając odległość, na jaką osadzają się plemniki i maksymalizując całkowitą regenerację ruchliwych plemników, lub można wydłużyć czas wirowania w przypadku próbek z wysoką lepkością. Każde laboratorium powinno określić siłę odśrodkową i czas wirowania niezbędne do wytworzenia łatwej do manipulacji peletki nasienia. Gdy liczba plemników jest bardzo niska, może być konieczna modyfikacja siły odśrodkowej lub czasu, aby zwiększyć szanse na odzyskanie maksymalnej liczby plemników. Modyfikacje zalecanych czasów i sił odśrodkowych należy poddać rygorystycznym testom przed wdrożeniem klinicznym. Najbardziej odpowiednią metodę przygotowania można zidentyfikować na podstawie funkcjonalnej pojemności przygotowanych plemników, określonej na przykład przez ruchliwość i żywotność plemników.</p> <p><u>5.2 Zasady ogólne</u></p> <p>Niektóre z dostępnych technik przygotowania nasienia zostały opisane w poniższych sekcjach. Dla nich wszystkich sugerowaną pożywką jest zbilansowany roztwór soli uzupełniony białkiem i zawierający bufor odpowiedni do warunków środowiskowych, w których przetwarzane będą plemniki. W przypadku procedur wspomaganego rozrodu, takich jak ICSI, IVF i sztuczne zapłodnienie, konieczne jest, aby albumina surowicy ludzkiej była wysoce oczyszczona i wolna od wirusowych, bakteryjnych i wcześniejszych zanieczyszczeń. Albumina specjalnie zaprojektowana do takich procedur jest dostępna w handlu. Do celów diagnostycznych można zastosować znacznie tańsze BSA. Jeśli inkubator zawiera tylko powietrze atmosferyczne, a temperatura wynosi 37°C, pożywkę należy buforować. Przestrzeganie tego zapewni, że pH kultury będzie zgodne z przeżywalnością plemników. Ostateczne rozmieszczenie przetworzonych plemników określi, która zbuferowana pożywka jest odpowiednia. Na przykład, testy funkcji plemników na ogół wymagają podłoża, które wspomaga pojemność plemników, które zazwyczaj zawiera wodorowęglan sodu (25 mmol/L). Nasienie do ART powinno być pobierane w sposób sterylny. Techniki i materiały sterylne są niezbędne przy stosowaniu techniki przygotowania nasienia do zastosowań terapeutycznych.</p> <p>Uwaga: Chociaż podłoża można przygotować w laboratorium, należy zauważyć, że nie można precyzyjnie kontrolować działania roztworu i jego bezpieczeństwa. Zazwyczaj oczekuje się, że w ART, jeśli są dostępne, w ART będą wykorzystywane media wyprodukowane, przetestowane i zatwierdzone do użytku terapeutycznego.</p> <p>Poniżej przedstawiono przykłady nośników, które można przygotować lub kupić, ale nie jest to rekomendacja do ich terapeutycznego zastosowania w ART.</p> <p><u>5.3 Proste mycie</u></p> <p>Ta prosta procedura płukania zapewnia wysoką wydajność plemników, jeśli próbki nasienia są dobrej jakości, ale nie eliminuje zanieczyszczeń ani leukocytów obecnych w nasieniu.</p> <p><u>5.4 Bezpośrednie podpięcie</u></p> <p>Plemniki można wyselekcjonować na podstawie ich zdolności do wypłynięcia z osocza nasienia do pożywki hodowlanej. Jest to znane jako technika „pływania”. Nasienie nie powinno być rozcieńczane i odwirowywane przed podpięciem, ponieważ może to spowodować peroksydacyjne uszkodzenie błon plemników. Tak więc bezpośrednio podpięcie plemników z nasienia jest preferowaną metodą oddzielania ruchliwych plemników (np. 45, 46). Technikę bezpośredniego podpięcia można przeprowadzić przez nałożenie warstwy pożywki hodowlanej na upłynnione nasienie lub przez nałożenie warstwy upłynnionego nasienia pod pożywką hodowlaną. Ruchliwe plemniki następnie wpływają do pożywki hodowlanej. Ta procedura daje mniejszą wydajność plemników niż mycie, ale selekcjonuje się je ze względu na ich ruchliwość i jest przydatna, gdy procent ruchliwych plemników w nasieniu jest niski, np. do zapłodnienia in vitro i ICSI.</p> <p><u>5.5 Nieciągłe gradienty gęstości</u></p> <p>Nieciągłe gradienty gęstości mogą być wykorzystywane jako skuteczna i elastyczna metoda pobierania wysokiej jakości nasienia do ART. Może zapewnić dobry wybór ruchliwych plemników, wolnych od innych typów komórek i zanieczyszczeń. Łatwiej jest standaryzować niż technikę swim up, dzięki czemu wyniki są bardziej spójne. Ta technika służy do odzyskiwania i przygotowania plemników do zastosowania w zapłodnieniu in vitro i ICSI. Metoda ta wykorzystuje wirowanie nasienia w gradiencie gęstości składającym się z krzemionki koloidalnej pokrytej silanem, która oddziela komórki tylko na podstawie ich gęstości. Najszerzej stosowana jest prosta, dwuetapowa, nieciągła metoda przygotowania gradientu gęstości. Należy przestrzegać wskazówek producentów. Przygotowanie plemników za pomocą wirowania w gradiencie gęstości (DGC) zwykle daje frakcję</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wysoce ruchliwych plemników, wolną od szczątków, zanieczyszczenia leukocytów, komórek niezarodkowych i degenerujących się komórek zarodkowych. Dostępnych jest wiele produktów handlowych do wytwarzania gradientów gęstości odpowiednich do przetwarzania nasienia. Wszelkie odstępstwa od zaleceń proceduralnych powinny być poparte dowodami. Większość pożywek o gradiencie gęstości zawiera składniki o dużej względnej masie cząsteczkowej, które mają z natury niską osmolalność, dlatego są one zwykle przygotowywane w pożywce izoosmotycznej z płynami układu rozrodczego kobiet.</p> <p><b>5.6 Magnetyczne sortowanie komórek aktywujących (MACS)</b></p> <p>Pojawienie się ART, w szczególności tam, gdzie wymagane jest pobranie nasienia do wspomaganego zapłodnienia, takiego jak ICSI w przypadku niepłodności czynnika męskiego, doprowadziło do opracowania dodatkowych testów do optymalizacji funkcjonalnego odzyskiwania plemników, wolnych od znaczących uszkodzeń DNA. Przegląd systematyczny Cochrane nie wykazał różnic w klinicznym lub żywym urodzeniu między MACS a plemnikami wyselekcjonowanymi za pomocą wiązania kwasu hialuronowego (HA ICSI) lub innymi technikami selekcji podczas żywych urodzeń. Ponadto zaobserwowano zwiększoną fragmentację DNA po DGC, co skutkuje mniejszym prawdopodobieństwem zajścia w ciążę wśród par IVF/ICSI.</p> <p><b>5.7 Przygotowanie próbek nasienia zakażonego wirusem HIV</b></p> <p>Jeśli ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) jest obecny w nasieniu, wirusowy kwas rybonukleinowy (RNA) i prowirusowe DNA można znaleźć wolne w osoczu nasienia i komórkach innych niż nasienie. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie obejmującej 11 585 cykli ART z użyciem płukanego nasienia wśród 3994 kobiet z par niezgodnych z HIV, 56,3% osiągnęło ciążę kliniczną i nie wystąpiła serokonwersja HIV bez supresji wirusa w osoczu. Ponieważ receptory HIV (CD4, CCR5, CXCR4) są wyrażane tylko przez komórki nieplemnikowe, jako sposób zapobiegania zakażeniu niezainfekowanych partnerek zaproponowano połączenie DGC, po którym następuje pływanie, ale istnieją również inne sprawdzone metody. Procedury te zostały opracowane w celu oddzielenia zakażonych wirusem komórek bez plemników i osocza nasienia (w supernatancie o gradiencie gęstości) od wolnych od HIV, ruchliwych plemników podczas pływania (z osadu o gradiencie gęstości). Przygotowane próbki należy przed użyciem przetestować za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR), a do ART należy używać wyłącznie próbek wolnych od wirusa HIV. Chociaż dotychczasowe wyniki są zachęcające, nie ma jeszcze wystarczających dowodów na eliminację ryzyka zakażenia wirusem HIV poprzez przygotowanie nasienia.</p> <p>Uwaga: Ta technika powinna być stosowana tylko w bezpiecznych obiektach, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego próbek wolnych od wirusa HIV. Ostatnie dowody wykazały, że w przypadku niezgodnych par, w których dochodzi do supresji wirusa, przeniesienie wirusa HIV na partnera jest niewielkie lub wręcz nie występuje.</p> <p><b>5.8 Przygotowanie plemników w jądrach i najądrzach</b></p> <p>Plemniki pobrane z tkanki jąder i najądrza wymagają specjalnego przygotowania. Typowym wskazaniem do aspiracji najądrza jest raczej obturacyjna azoospermia niż dysfunkcja jąder. W konsekwencji do celów terapeutycznych można zbierać stosunkowo duże ilości plemników. Aspiraty z najądrza można często uzyskać przy minimalnym zanieczyszczeniu krwinkami czerwonymi i komórkami innymi niż zarodkowe, co sprawia, że izolacja i selekcja ruchliwych plemników najądrza jest stosunkowo prosta. W przypadku uzyskania dużej liczby plemników najądrza DGC jest skuteczną metodą przygotowania ich do późniejszego wykorzystania. Jeśli liczba plemników jest niska, można przeprowadzić proste płukanie. Plemniki jąder można pobrać za pomocą otwartej biopsji (z mikrodyssekcją lub bez) lub za pomocą przeszskórnej biopsji igłowej. Próbki jąder są niezmiennie zanieczyszczone komórkami niezarodkowymi i dużą liczbą czerwonych krwinek, dlatego konieczne są dodatkowe kroki w celu wyizolowania czystego preparatu plemników. Aby uwolnić wydłużone plemniki związane z kanalikami nasiennymi („plemniki jąder”), potrzebne są metody enzymatyczne lub mechaniczne. Plemniki jąder są przygotowywane do ICSI, ponieważ liczba plemników jest niska, a ich ruchliwość jest słaba.</p> <p><b>5.9 Przygotowanie próbek wstecznego wytrysku</b></p> <p>U niektórych mężczyzn nasienie przedostaje się do pęcherza podczas wytrysku, powodując aspermię – brak widocznego wytrysku. Potwierdzenie tej sytuacji uzyskuje się badając próbkę moczu po orgazmie na obecność plemników. Jeśli leczenie farmakologiczne jest niemożliwe lub nieskuteczne, plemniki można pobrać z moczu. Alkaliczacja moczu przez spożycie, na przykład, wodorowęglanu sodu, zwiększy prawdopodobieństwo, że plemniki przechodzące do moczu zachowają swoją ruchliwość.</p> <p><b>5.10 Przygotowywanie próbek wspomaganego wytrysku</b></p> <p>Nasienie od mężczyzn z zaburzonym wytryskiem lub bez wytrysku może być pobierane przez bezpośrednią stymulację wibracyjną prącia lub odczynową stymulację elektryczną narządów pomocniczych. W ejakulacjach pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego często występuje wysokie stężenie plemników, zmniejszona ruchliwość plemników oraz zanieczyszczenie czerwonymi i białymi krwinkami. Próbki uzyskane przez elektroejakulację mogą być najskuteczniej przetwarzane przez DGC. Niezależnie od metody przygotowania, tego typu ejakulaty często zawierają wysoki procent nieruchliwych plemników.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ww. wytycznych.

## Podsumowanie wytycznych

Wytyczne EAU 2021 wskazują dwie standardowe techniki przetwarzania nasienia tj. wirowanie w gradiencie gęstości (ang. *density gradient centrifugation*, DGC) oraz procedury swim-up. Bardziej zaawansowane metody selekcji plemników opierają się na ładunku powierzchniowym plemników (elektroforeza i potencjał zeta), apoptozie (sortowanie plemników aktywowane magnetycznie (ang. *magnetic-activated sperm cell sorting*, MACS) i wełnie szklanej (ang. glass wool), dojrzałości błony (wiązanie kwasu hialuronowego) lub ultramorfologicznej ocenie plemników.

Wg WHO 2021 wybór techniki przygotowania nasienia jest podyktowany charakterem próbki nasienia i jego przeznaczeniem. Wśród metod wyróżnia:

- Proste płukanie (ang. *simple washing*),
- Bezpośrednie podpłynięcie (ang. *direct swim-up*),
- Nieciągłe gradienty gęstości (ang. *discontinuous density gradients*),
- Magnetyczne sortowanie komórek aktywujących (ang. *magnetic activating cell sorting*, MACS).

Dodatkowo wspomina się o selekcjonowaniu za pomocą wiązania kwasu hialuronowego (ang. *sperm selected by hyaluronic acid binding* HA ICSI) oraz metodach wykorzystywanych w szczególnych sytuacjach np. przygotowanie próbek nasienia zakażonego wirusem HIV, z tkanek jądra i najądrza oraz z wstecznego lub wspomaganego wytrysku.

Wytyczne: PTMRIE-PTGP 2018, NICE 2013-2017, AUA/ ASRM 2020, ASRM 2020, ESHRE 2019 nie wzmiankują o preparatyce nasienia.

### 3.2.3. Posiew nasienia w kierunku tlenowców, beztlenowców i grzybów

Posiew nasienia to badanie laboratoryjne, które wykonuje się w celu sprawdzenia obecności drobnoustrojów w nasieniu. Badanie jest narzędziem u pacjentów poddawanych diagnostyce niepłodności w celu identyfikacji infekcji układu moczowo-płciowego czy bakteriospermii.

Choroby przenoszone drogą płciową, takie jak rzeżączka i chłamydia, są głównymi przyczynami zapalenia miednicy mniejszej i niepłodności u kobiet.<sup>33</sup> Zakażenia układu moczowo-płciowego bakteriami, wirusami, grzybami czy pierwotniakami, przyczyniają się do ok. 15% czynników niepłodności u mężczyźni.<sup>34</sup>

Zakażenia męskich narządów płciowych (MGTI, ang. *male genital tract infection*) są wywoływane głównie przez patogeny bakteryjne przenoszone drogą płciową, takie jak *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli* i *Neisseria gonorrhoea*, w wyniku czego dochodzi do nadmiernego nagromadzenia się leukocytów nasiennych w męskich narządach płciowych. Te patogeny i ich mediatory mogą następnie powodować nieodwracalne uszkodzenia, zwłaszcza jąder i najądrzy, jednakże większość zakażeń układu moczowo-płciowego przebiega bezobjawowo i wiąże się z nieprawidłową jakością nasienia. Infekcje mogą prowadzić do zmniejszenia liczby plemników, ich uszkodzenia i upośledzenia ruchliwości.<sup>35</sup>

MGTI może być postrzegane jako potencjalnie możliwa do naprawienia przyczyna niepłodności męskiej, ponieważ zakażenia mogą być leczone antybiotykami i środkami przeciwzapalnymi w celu złagodzenia skutków infekcji i niedrożności dróg rodnych. Ze względu na to, że większość tych patogenów jest przenoszonych drogą płciową, oboje partnerzy muszą zostać poddani leczeniu po prawidłowej diagnozie i podaniu odpowiedniego antybiotyku po posiewie nasienia.<sup>36</sup>

Badania mikrobiologiczne materiału biologicznego (ICD-10: 91.821 „badanie mikrobiologiczne materiału biologicznego – posiew jakościowy i ilościowy” i 91.831 „badanie mikrobiologiczne materiału biologicznego – posiew jakościowy wraz z identyfikacją drobnoustroju i antybiogramem”) są świadczeniem gwarantowanym i finansowanym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (w ramach grup świadczeń zachowawczych z wyceną za świadczenie rozpoczynającą się od 67 punktów) oraz leczenia szpitalnego (w ramach grup JGP).

<sup>33</sup> WHO, Sexually transmitted infections (STIs), [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) [data dostępu: 08.03.2022]

<sup>34</sup> Nasrallah Y i wsp., Microbiological profiles of semen culture in male infertility. *Human Andrology*, 2018; 8(2): 34-42.

<sup>35</sup> Nasrallah Y i wsp., Microbiological profiles of semen culture in male infertility. *Human Andrology*, 2018; 8(2): 34-42.

<sup>36</sup> Henkel R i wsp., The role of infections and leukocytes in male infertility. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13743.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Posiew nasienia na tlenowce, beztlenowce i grzyby	
American Society for Reproductive Medicine, ASRM 2020 <sup>37</sup> USA	Nie wykazano prospektywnie, aby rutynowe posiewy nasienia przynosiły korzyści niepełnym parom, dlatego wielu ekspertów nie przeprowadza rutynowo diagnostyki w kierunku infekcji, chyba że występuje pyospermia (podwyższona liczba białych krwinek w nasieniu).
European Association of Urology, EAU <sup>38</sup> 2021 Europa	Po wykluczeniu zakażenia układu moczowego (w tym zapalenia cewki moczowej), >106 peroksydazo-dodatnich białych krwinek (WBC) na mililitr ejakulatu wskazuje na proces zapalny. W takich przypadkach należy przeprowadzić <u>posiew nasienia</u> lub analizę reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) dla powszechnie występujących patogenów dróg moczowych. Stężenie >103 CFU/ml patogenów układu moczowego w ejakulacie wskazuje na znaczną bakteriospermie. Analiza ejakulatu zgodnie z kryteriami WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edn) może wskazywać na utrzymującą się aktywność zapalną. Można zaobserwować przejściowe zmniejszenie liczby plemników i postępującą ruchliwość. <u>Posiew nasienia</u> może pomóc w identyfikacji drobnoustrojów chorobotwórczych. Ważniejszymi potencjalnymi następstwami do rozważenia w obserwacji obustronnego zapalenia najądrza są: rozwój zwężenia przewodów najądrza, zmniejszenie liczby plemników i azoospermia.
Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii, Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, PTMRIE-PTGP 2018 <sup>39</sup> Polska	Posiew bakteriologiczny nasienia nie jest zalecanym rutynowym badaniem — jest wskazany jedynie w sytuacji, gdy w badaniu nasienia są kliniczne wykładniki infekcji męskiego układu moczowo-płciowego, a koncentracja leukocytów (mierzonych na przykład metodą peroksydazową) przekroczy 1 mln/ml.

### Podsumowanie wytycznych

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że posiew nasienia nie powinien być rutynowym badaniem w diagnostyce niepłodności. Badanie powinno być zlecone w przypadkach uzasadnionych, np. podwyższona liczba leukocytów w nasieniu lub zmiany w liczbie i ruchliwości plemników. Wytyczne nie odnoszą się do bardziej szczegółowej diagnostyki w kierunku konkretnych grup drobnoustrojów, tj. bakterii tlenowych, beztlenowych czy grzybów.

### 3.2.4. Badanie koproskopowe w kierunku chorób pasożytniczych

Badanie koproskopowe jest badaniem mikroskopowym kału. Najczęściej służy w diagnostyce chorób pasożytniczych.<sup>40</sup> Aktualnie w Polsce nie ma obowiązku zgłaszania przypadków pasożytów przenoszonych drogą pokarmową (z wyjątkiem giardiozy, kryptosporydiozy, wągrzycy i bąblowicy), przez co nie są znane wskaźniki zachorowalności na choroby pasożytnicze przewodu pokarmowego. Badania przeprowadzane przez różne polskie instytucje wykazały, że wśród osób badanych najczęściej występowały glista ludzka (*Ascaris lumbricoides*) oraz *Giardia intestinalis*.<sup>41</sup>

Rozpoznanie inwazji *A. lumbricoides* opiera się głównie na badaniu koproskopowym preparatów bezpośrednich kału barwionych płynem Lugola. W diagnostyce *G. intestinalis* również dominuje badanie koproskopowe kału pobranego w odstępach 2-3 dni.<sup>42</sup>

Współczesna parazytologia dysponuje wieloma metodami diagnostycznymi, jednak w przypadku rozpoznawania pasożytów jelitowych do chwili obecnej nie został wypracowany złoty standard, co powoduje, że na świecie występuje duża różnorodność metodologiczna w wyżej wymienionym zakresie. Podstawowymi w rozpoznawaniu pasożytów są metody mikroskopowe. Kał jest najczęstszym

<sup>37</sup> Schlegel PN I wsp., Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. J Urol. 2021 Jan;205(1):36-43.

<sup>38</sup> European Association of Urology (EAU), Guidelines on Sexual and Reproductive Health, 2021

<sup>39</sup> Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2018 tom 3, nr 3, strony 112–140

<sup>40</sup> Abu-Madi M i wsp., Coproscopy and molecular screening for detection of intestinal protozoa. Parasit Vectors. 2017 Sep 6;10(1):414.

<sup>41</sup> Korzeniewski K, Choroby pasożytnicze przewodu pokarmowego w Polsce, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 1, 10–18

<sup>42</sup> Red. Błaszowska J, Ferenc T, Kurnatowski P, Zarys parazytologii medycznej, EDRA Urban&Partner, Łódź, 2017, s. 7, 84

materiałem biologicznym wykorzystywanym w diagnostyce parazytologicznej w Polsce. W większości laboratoriów wykorzystujących diagnostykę mikroskopową w badaniach parazytologicznych, dominuje stosowanie jedynie obarczonej niską czułością metody rozmazu bezpośredniego, przy której prawdopodobieństwo wykrycia patogenów jest ograniczone, co może prowadzić do wydawania fałszywie ujemnych wyników badań.<sup>43</sup>

W badaniu przeprowadzonym przez Centrum Medycyny Spersonalizowanej CODE w Łodzi<sup>44</sup> u >50% par mających problem z płodnością (N=320) wykryto zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Wśród par, u których wdrożono diagnostykę parazytologiczną najczęściej wykrywanymi pasożytami były *Giardia intestinalis*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*. Rzadziej wykrywano *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*, tasiemce z rodzaju *Taenia* czy przywry z rodzaju *Schistosoma*. W przypadku schistosomatozy, u mężczyzn może dojść do uszkodzenia jąder, niedrożności nasieniowodów, zaburzeń hormonalnych i zaburzeń erekcji. W badaniu Sklyarova 2021<sup>45</sup> wykazano, że zakażenie przewodu pokarmowego glistnicą jest czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłego procesu zapalnego dolnych dróg rodnych.

W badaniu epidemiologicznym dotyczącym częstości zakażeń pasożytniczych u kobiet w wieku reprodukcyjnym z zaburzeniami zdrowia prokreacyjnego stwierdzono występowanie pasożytów u >52% kobiet z obciążonym wywiadem położniczym, u 58% u kobiet z niepłodnością pierwotną i u >25% wszystkich kobiet planujących ciążę. Najwięcej powikłań położniczych, strat ciąży i przypadków niepłodności związanych było z zakażeniem *Ascaris*. Autorka pracy rekomenduje przeprowadzenie diagnostyki parazytologicznej u kobiet z niepłodnością i obecnością powikłań w wywiadzie położniczym.

Autorzy publikacji wskazują, że należy wdrożyć szczegółową, wielokierunkową diagnostykę niepłodnej pary, która pozwoli zidentyfikować wszelkie nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu, w tym również zakażenia pasożytnicze. Wskazują, że wyeliminowanie tych zaburzeń może przywrócić pełną funkcjonalność układu rozrodczego.<sup>46</sup>

Przegląd systematyczny przeprowadzony przez Shiadeh i wsp.<sup>47</sup>, w którym badano związek między infekcjami pasożytniczymi a niepłodnością m.in. męską, wskazuje, że zakażenia pasożytami mogą być ważną przyczyną niepłodności. Zakażenie pasożytami, np. *Trichomonas vaginalis*, *Toxoplasma gondii*, z rodzaju *Leishmania*, może powodować pogorszenie jakości, koncentracji i ruchliwości nasienia, teratozoospermie, zapalenie cewki moczowej, najądrza lub gruczołu krokowego, uszkodzenia narządów płciowych czy amyloidozę jąder. Jednakże, diagnostyka ww. gatunków nie jest wykonywana z kału. *T. vaginalis* u kobiet wykrywa się w wydzielinie z pochwy, szyjki macicy, cewki moczowej. W przypadku mężczyzn są to mocz, wydzielina cewki moczowej lub gruczołu krokowego. Materiałem do badania w kierunku *Leishmania donovani* są biopaty węzłów chłonnych, wątroby lub innych tkanek, a w przypadkach wątpliwych stosuje się badania serologiczne. Należy jednak wskazać, że leiszmanioza ma w Polsce charakter choroby przywleczonej.<sup>48</sup> W diagnostyce *T. gondii* dominują metody serologiczne.<sup>49</sup>

Badania parazytologiczne materiału biologicznego (ICD-10: 91.841 „badanie mikroskopowe materiału biologicznego – parazytologia”) są świadczeniem gwarantowanym i finansowanym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (w ramach grup świadczeń zachowawczych z wyceną za świadczenie rozpoczynającą się od 67 punktów) oraz leczenia szpitalnego (w ramach grup JGP).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie wzmiankują o zastosowaniu badania koproscopowego.

### 3.2.5. Ocena stresu oksydacyjnego w nasieniu

Reaktywne formy tlenu są produktami normalnego metabolizmu komórkowego i wytwarzane są w niewielkich, kontrolowanych przez systemy antyoksydacyjne organizmu ilościach odgrywając istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych. Wystąpienie stresu oksydacyjnego ma miejsce w sytuacji

<sup>43</sup> Korzeniewski K, Choroby pasożytnicze przewodu pokarmowego w Polsce, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 1, 10–18

<sup>44</sup> Smyczyńska J, Zakażenia pasożytnicze a płodność, KWARTALNIK NAUKOWY FIDES ET RATIO 3(43)2020, s. 419-429

<sup>45</sup> Sklyarova V i wsp., Should ascariasis be considered as a reproductology problem?, Wiad Lek. 2021;74(9 p.1):2138-2146

<sup>46</sup> Smyczyńska J, Zakażenia pasożytnicze a płodność, KWARTALNIK NAUKOWY FIDES ET RATIO 3(43)2020, s. 419-429

<sup>47</sup> Shiadeh MN i wsp., Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review. Parasitol Res. 2016 Feb;115(2):469-77.

<sup>48</sup> <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.5>, [dostęp 10.03.2022].

<sup>49</sup> Red. Błaszowska J, Ferenc T, Kurnatowski P, Zarys parazytologii medycznej, EDRA Urban&Partner, Łódź, 2017, s. 3-4, 11-13, 30-32

zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu, spowodowanych zachwianiem równowagi między ich wytwarzaniem, a działaniem ochronnego systemu antyoksydacyjnego. Stres oksydacyjny prowadzi do uszkodzenia komórkowych struktur białkowych, tłuszczowych, upośledzenia czynności i w konsekwencji śmierci komórki. Stres oksydacyjny występujący w nasieniu może prowadzić do męskiej niepłodności, uniemożliwić zapłodnienie komórki jajowej, odpowiadać za zaburzenia rozwoju zarodka, poronienia, co jest konsekwencją zaburzeń czynności plemników, obniżenie jakości ich materiału genetycznego, ich liczebności i ruchliwości. Wśród egzogennych czynników wywołujących stres oksydacyjny zalicza się m.in. styl życia, czynniki środowiskowe czy czynniki jatrogenne. Natomiast czynniki endogenne obejmują m.in. żyłaki powrózków nasiennych, wnętrostwo, skręt jądra czy też zapalenia i zakażenia w męskim układzie płciowym, choroby ogólnoustrojowe oraz czynniki idiopatyczne.<sup>50</sup>

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla oceny stresu oksydacyjnego w nasieniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>European Association of Urology, EAU<sup>51</sup> 2021</b> Europa</p>	<p><u>Pomiar stresu oksydacyjnego</u> Uważa się, że stres oksydacyjny ma kluczowe znaczenie w niepłodności męskiej, wpływając na jakość, funkcję i integralność plemników. Stres oksydacyjny może prowadzić do uszkodzenia DNA plemników i gorszej integralności DNA, co wiąże się ze słabym rozwojem zarodka, poronieniem i niepłodnością. Plemniki są podatne na stres oksydacyjny i mają ograniczoną zdolność naprawy uszkodzonego DNA. Stres oksydacyjny jest ogólnie związany ze złym stylem życia (np. palenie tytoniu) i ekspozycją środowiskową, a zatem schematy antyoksydacyjne i interwencje związane ze stylem życia mogą zmniejszyć ryzyko fragmentacji DNA i poprawić jakość nasienia. Jednak dane te nie zostały poparte badaniami z randomizacją. Co więcej, nie ma znormalizowanych metod testowania reaktywnych form tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i>, ROS) i czasu trwania kuracji antyoksydacyjnych. Chociaż ROS można mierzyć różnymi testami (np. chemiluminescencją), rutynowe pomiary testów ROS powinny pozostać eksperymentalne, dopóki testy te nie zostaną zatwierdzone w RCT.</p>
<p><b>World Health Organization, (WHO)<sup>52</sup> 2021</b> Świat</p>	<p><u>4.1.1 Tło</u> Ogólnie przyjmuje się, że stres oksydacyjny jest prawdopodobnie ważnym modulatorem funkcji ludzkich plemników i wyników poczęcia. Ponieważ jedną z konsekwencji stresu oksydacyjnego jest uszkodzenie DNA plemników, jest to najczęściej mierzony wynik, ale istnieje kilka innych metod badawczych, które można wykorzystać do bardziej bezpośredniego zbadania równowagi przeciwutleniaczy i ROS. Z klinicznego punktu widzenia diagnostycznego, ta grupa testów powinna być używana i interpretowana z ostrożnością do czasu uzyskania bardziej rozstrzygających dowodów na ich znaczenie diagnostyczne. Przedstawione tu procedury znalazły szerokie zastosowanie w badaniach andrologicznych, a także w niektórych laboratoriach andrologicznej diagnostyki klinicznej i wspomaganego rozrodu. Testy, które można wykorzystać do oceny równowagi REDOX lub ROS różnią się zarówno metodą, jak i rodzajem wykrywanego ROS.</p> <p><u>4.1.2 Luminol</u> Metoda ta opiera się na reakcji chemiluminescencyjnej luminolu na reakcję z wolnym rodnikiem. Tę odpowiedź można zmierzyć za pomocą luminometrii i obliczyć liczbę względnych jednostek światła (ang. relative light units, RLU) na milion plemników. Problemy:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Luminometry generalnie nie są akredytowane do diagnostyki in vitro, służą jedynie do celów badawczych.</li> <li>• Konstrukcja przyrządów (np. objętość próbki), a tym samym kalibracja, czułość, zakres dynamiczny, a nawet stosowane jednostki, znacznie się różnią.</li> <li>• Ze względu na opisaną różnicę między maszynami i metodologiami oraz niską jakość badań do prognozowania nie ma uzgodnionych wartości referencyjnych.</li> <li>• Siły ścinające/mieszanie zmieniają sygnał, dzięki czemu wyniki są bardzo wrażliwe na manipulowanie próbką i czas pomiaru.</li> <li>• Luminol jest wrażliwy na zmiany pH, temperatury i zakłócenia powodowane przez chemikalia, które często różnią się między ejakulatami, takimi jak kwas askorbinowy (zmniejszenie sygnału) lub molekuły zawierające tiol (które zwiększają wyniki) i poziomy innych obecnych białek.</li> </ul> </p> <p><u>4.1.3 Potencjał oksydacyjno-redukcyjny</u> Metoda ta opiera się na bezpośrednim pomiarze równowagi REDOX próbki za pomocą środków elektrochemicznych. Jako pomiar całkowity połączony próbką, który wymaga minimalnej manipulacji, a zatem jest dość standaryzowany, jest obecnie tematem wielu badań nad niepłodnością. Obecnie na rynku istnieje tylko jedna maszyna, która posiada ochronę patentową. Do pomiaru wykorzystuje</p>

<sup>50</sup> Walczak-Jędrzejowska R., Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu, postępy andrologii online , 2015, 2 (1)

<sup>51</sup> European Association of Urology (EAU), Guidelines on Sexual and Reproductive Health, 2021

<sup>52</sup> World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.), World Health Organization, Geneva (2021)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>czujniki jednorazowego użytku. Podczas użytkowania należy stosować najnowsze protokoły producenta, które wykraczają poza omówienie w niniejszej instrukcji.</p> <p>Problemy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brakuje opublikowanej mocnej podstawy dowodowej dla testu; nadal jest uważany za test badawczy, dopóki nie pojawią się rozstrzygające dane dotyczące wyników reprodukcyjnych.</li> <li>• Lepkość próbek i słabe upłynnienie mogą utrudnić przepływ próbki i tym samym wypełnienie komory referencyjnej.</li> <li>• Jak w przypadku wszystkich testów nasienia, czas analizy po wytrysku powinien być znormalizowany.</li> </ul> <p><b>4.1.4 Całkowita pojemność antyoksydacyjna</b></p> <p>Ta metoda ma na celu ocenę zdolności całego ejakulatu do równoważenia stresu oksydacyjnego. Jest to zatem pomiar zdolności enzymów i układów antyoksydacyjnych w plazmie nasienia, a także wszelkich przeciwutleniaczy pochodzących z pożywienia lub innych substancji, które trafiają do plazmy nasienia (ale nie plemników; są one usuwane przez odwirowanie). W teście obecne przeciwutleniacze hamują utlenianie kwasu 2'azynobis-(3-etylobenzotiazolinosulfonowego) (ABTS) przez kation rodnikowy. Został opracowany do stosowania w wielu płynach ustrojowych i dlatego nie jest specyficzny dla nasienia. Trolox, analog witaminy E ( tokoferolu), jest używany do stworzenia standardowego zakresu, więc oznaczenie jest zwykle wyrażane w mikromolach ekwiwalentu Troloxu. Test jest odczytywany jako kolorymetryczny, dlatego wymagany jest odpowiedni analizator.</p> <p>Problemy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieje silna, solidna, jasno zdefiniowana literatura dotycząca procedury testu i czynników, które mogą wpływać na wyniki w różnych systemach, ale jeśli chodzi o wykorzystanie tego testu do wyciągnięcia wniosków medycznych dotyczących parametrów nasienia męskiego i wpływu ROS na płodność, nadal obecnie uważany za test badawczy do czasu pojawienia się rozstrzygających danych dotyczących wyników reprodukcyjnych.</li> <li>• Ze względu na różnice między maszynami i metodologiami oraz niską jakością danych naukowych dotyczących rokowania, nie ma granic referencyjnych opartych na dowodach.</li> <li>• Idealnie, gdy test jest odczytywany w czytniku mikroplątek ze względu na liczbę duplikatów i standardów.</li> </ul>

Zródło: opracowanie własne na podstawie ww. wytycznych.

### Podsumowanie wytycznych

Stres oksydacyjny może wpływać na jakość plemników poprzez uszkodzenie ich DNA, co w konsekwencji może powodować niepłodność męską. Wytyczne wskazują, że nie ma znormalizowanych metod testowania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) i czasu trwania kuracji antyoksydacyjnych. Rutynowe ich pomiary powinny pozostać jako eksperymentalne, a ich wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

### 3.2.6. Mikrodelecje chromosomu Y (AZF)

Mikrodelecje chromosomu Y występują u mężczyzn z ciężką oligo- lub azoospermią. Wyróżnia się dwa rodzaje azoospermii różniące się między sobą etiologią, diagnostyką i sposobem leczenia:

- azoospermię obturacyjną (OA, ang. *obstructive azoospermia*) – związaną z niedrożnością przewodów wyprowadzających plemniki,
- azoospermię nieobturacyjną (NOA, ang. *nonobstructive azoospermia*), zwaną także sekrecyjną – niezwiązaną z niedrożnością przewodów wyprowadzających plemniki.

Szczegóły dotyczące przyczyn, badań diagnostycznych oraz dostępnych opcji terapeutycznych w azoospermii obturacyjnej opisano w rozdziale 3.2.7. W niniejszym rozdziale przybliżono dane dotyczące azoospermii nieobturacyjnej, która może być związana z mikrodelecjami chromosomu Y.

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia (Dz.U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)<sup>53</sup> gwarantowane obejmują badania genetyczne:

- Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów;
- Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH - hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji - do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do

<sup>53</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Pozyskano z: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2016000357/O/D20160357.pdf>, data dostępu: 13.09.2021

jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH);

- Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji;
- Badania biochemiczne lub enzymatyczne.

Kryteria kwalifikacji do badań genetycznych w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych obejmują pacjentów z niepowodzeniami rozrodu (tj. brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).

Badania genetyczne w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych rozliczane są jako świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK), a ich wartość punktowa wynosi 1 065,02 (Tabela 6).

**Tabela 6. Badania genetyczne rozliczane w rodzaju SOK**

kod zakresu	nazwa zakresu	kod produktu	nazwa produktu	jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa
11.1210.053.02	badania genetyczne	5.10.00.0000043	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	punkt	1 065,02

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Zarządzenie Prezesa NFZ 2019/167

### **Azoospermia nieobturacyjna**

#### Etiologia:

Przyczyny NOA dzieli się na:

- przedjądrowe:
  - genetyczne, np. zespół Kallmana, wrodzona niedoczynność przysadki,
  - nabyte, np. nowotwory okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, zapalenia, urazy, naświetlania ośrodkowego układu nerwowego, hiperprolaktynemia,
- jądrowe:
  - genetyczne, np. zespół Klinefeltera, dysgeneza jąder, mikrodelecje regionu AZF (ang. *azoospermic factor*) chromosomu Y, niewrażliwość na androgeny,
  - nabyte będące następstwem działania chorób, np. nowotwory, zapalenia, urazy jąder, oraz czynników fizycznych i chemicznych uszkadzających jądra, np. zwiększona temperatura, radio- i chemioterapia, niektóre leki, ksenoestrogeny.

#### Diagnostyka:

Dla różnicowania przyczyn NOA istotne są wyniki badań hormonalnych oraz pomiarów wielkości jąder. W badaniu histopatologicznym biopsji z jąder z NOA stwierdza się: hipospermatogenezę, zatrzymanie dojrzewania komórek spermatogenezy na różnych etapach rozwoju, zespół samych komórek Sertolego, niedojrzałość struktury jądra, dysgenezę struktury jądra, zanik kanalików plemnikotwórczych, nowotwór z komórek płciowych in situ, inwazyjny nowotwór z komórek płciowych, hipoplazję lub hiperplazję komórek Leydiga, nowotwór z komórek Leydiga czy mieszany obraz histologiczny.

Diagnostyka genetyczna NOA obejmuje najczęściej wykonanie badania kariotypu i oceny mikrodelecji w długim ramieniu chromosomu Y u pacjentów z niepłodnością pierwotną, bez podejrzenia niedrożności dróg wyprowadzających nasienie lub toksycznego uszkodzenia. Mutacje w regionie AZF na długim ramieniu chromosomu Y stwierdzono u 10–20% mężczyzn z azoospermią. Umieszczenie mutacji w określonym regionie AZF determinuje skuteczność pozyskania plemników z biopsji oraz efektywność uzyskania ciąży przy użyciu tak pobranych gamet. Najlepsze wyniki w tym zakresie uzyskuje się u pacjentów z mikrodelecjami w rejonie AZFc. Męskie potomstwo tych pacjentów dziedziczy te same nieprawidłowości genetyczne co ich ojcowie i wykazuje podobne zaburzenia płodności. Delecja regionu AZFc występują też najczęściej (~80%), a następnie AZFa (0,5–4%), AZFb (1–5%) i AZFbc (1–3%). Delecje, które są wykrywane jako AZFabc są najprawdopodobniej związane z nieprawidłowym kariotypem. Badanie mikrodelecji chromosomu Y zalecane jest w przypadku pacjentów z azoospermią

lub oligospermią i stężeniem plemników  $5 \times 10^6$  mL. Pozwala ustalić przyczynę azoospermii/ oligospermii, ma znaczenie prognostyczne i wpływa na wybór opcji terapeutycznej.

**Leczenie:**

Brak jest istotnej skuteczności w leczeniu hormonalnym wszystkich pacjentów z NOA. Próby podawania preparatów o działaniu antyestrogennym (klomifen, tamoksyfen, inhibitory aromatazy) i słabo działających androgenów (undecylenian testosteronu) oraz preparatów ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) lub menopauzalnej (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*), a także preparatów czystego FSH i LH tylko w niektórych przypadkach prowadzą do pojawienia się plemników w nasieniu lub do zwiększenia liczebności dojrzałych spermatyd w jądrach.

Leczenie operacyjne żyłaków powrózków nasiennych u pacjentów z NOA może usprawnić spermatogenezę na drodze poprawy krążenia w obrębie jąder, obniżenia stresu oksydacyjnego i zmniejszenia temperatury w jądrach. Skuteczność tej metody ocenianej pojawieniem się plemników w ejakulacji wynosi 22–55%. Szacuje się, iż ogranicza ona wykonanie zabiegu TESA i pobrania plemników z jąder (TESE, ang. *testicular sperm extraction*) oraz procedury ICSI u 10–40% mężczyzn.

Pozyskiwanie plemników lub spermatyd z jąder i wykorzystanie ich do ICSI jest często jedynym możliwym sposobem uzyskania własnego biologicznie potomstwa przez pacjentów z NOA.<sup>54,55, 56</sup>

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w zakresie mikrodelecji chromosomu Y**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Panel badań genetycznych: mikrodelecje chromosomu Y (AZF)</b>	
<p><b>European Academy of Andrology and the European Molecular Genetics Quality Network<sup>57</sup>, EAA/EMQN 2013 Europa</b></p>	<p>Wykrycie mikrodelecji chromosomu Y pozwala ustalić przyczynę azoospermii/ oligospermii oraz określić rokowanie i wybór opcji terapeutycznej. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, następujące mikrodelecje chromosomu Y są klinicznie istotne i występują u mężczyzn z ciężką oligo- lub azoospermią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AZFa,</li> <li>• AZFb (P5/proksymalny P1),</li> <li>• AZFbc (P5/dystalny P1 lub P4/dystalny P1),</li> <li>• AZFc (b2/b4).</li> </ul> <p>Najczęściej występuje delecja regionu AZFc (~80%), a następnie AZFa (0,5–4%), AZFb (1–5%) i AZFbc (1–3%). Delecje, które są wykrywane jako AZFabc są najprawdopodobniej związane z nieprawidłowym kariotypem, takim jak 46,XX męski lub iso (Y). Badanie zalecane jest w przypadku pacjentów z azoospermią lub oligospermią i stężeniem plemników <math>5 \times 10^6</math> mL. Podstawowa analiza obejmuje następujące markery STS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AZFa: sY84, sY86,</li> <li>• AZFb: sY127, sY134,</li> <li>• AZFc: sY254, sY255.</li> </ul> <p>W przypadku wykrycia delecji jednego markera, wynik należy potwierdzić za pomocą pojedynczej reakcji PCR i sprawdzić dodatkowe markery (MSY Mapper). Jeśli wykryto 2 delecje lub więcej należy przeprowadzić rozszerzoną analizę w zakresie AZFa i AZFb oraz sprawdzić marker heterochromatyny sY160 w przypadku AZFc.</p> <p>Pacjenci z azoospermią będący kandydatami do TESE/ ICSI powinni być poddawani przesiewowemu badaniu w kierunku mikrodelecji chromosomu Y, ponieważ badanie to ma u nich wartość prognostyczną i decyduje o wyborze opcji terapeutycznej. Przy całkowitej delecji regionów AZFa lub AZFb operacyjne pobranie nasienia do procedury ICSI nie jest zalecane. Przy całkowitej delecji AZFc szanse pozyskania plemników poprzez TESE wynoszą 50%. Zabiegi mikro-TESE u nosicieli mikrodelecji w regionach AZFb lub AZFc z bliższym punktem przerwania w palindromie P4 mogą być podejmowane. Jednak pacjent powinien być w pełni poinformowany o bardzo niskiej szansie na pozyskanie plemników w wyniku tego zabiegu. W takich przypadkach nie należy wykonywać standardowej biopsji (tj. bez narzędzi mikrochirurgicznych).</p> <p>Poradnictwo genetyczne jest obowiązkowe w celu oszacowania ryzyka poczęcia syna z upośledzoną spermatogenezą. Przy częściowej delecji AZFa lub AZFb i AZFc poradnictwo (z diagnostyką AZF) jest istotne także dla innych męskich członków rodziny. Kompletna delecja</p>

<sup>54</sup> <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/infertility/sperm-disorders#v1068579> [dostęp 08.03.2022].

<sup>55</sup> Ceglowska A., Słowikowska-Hilczer J. AZOOSPERMIA – PRZYCZYNY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE, POSTĘPY ANDROLOGII ONLINE, 2017, 4 (1), 22–33.

<sup>56</sup> Krausz C. et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013, *Andrology*, 2014, 2, 5–19.

<sup>57</sup> Krausz C. et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013, *Andrology*, 2014, 2, 5–19.



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	AZFa, AZFb, AZFc lub AZFabc wiąże się z niemożnością produkcji plemników i w takich sytuacjach badania przesiewowe krewnych nie są wskazane.
<p><b>European Association of Urology<sup>58</sup>, EAU 2021 Europa</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oferować standardową analizę kariotypu i poradnictwo genetyczne wszystkim mężczyznom z azoospermią i oligozoospermią (plemniki &lt; 10 milionów/ml) do celów diagnostycznych (zalecenie: silne).</li> <li>• Nie należy badać mikrodelecji chromosomu Y u mężczyzn z czystą obturacyjną azoospermią, ponieważ spermatogeneza będzie w normie (zalecenie: silne).</li> <li>• Badanie mikrodelecji chromosomu Y może być oferowane u mężczyzn ze stężeniami plemników &lt; 5 milionów plemników/mL, ale musi być obowiązkowe u mężczyzn ze stężeniem plemników &lt; 1 milion plemników /mL (zalecenie: silne).</li> <li>• Informować mężczyzn z mikrodelecją Yq i ich partnerki, którzy chcą przystąpić do wewnątrzcytoplazmatycznego wstrzyknięcia nasienia (ICSI), że mikrodelecje zostaną przekazane synom, ale nie córkom (zalecenie: silne).</li> <li>• Nie należy podejmować prób ekstrakcji nasienia z jąder (dowolnego typu) u pacjentów z całkowitą delecją, które obejmują regiony AZFa i AZFb, ponieważ są one słabym wskaźnikiem prognostycznym do pobierania nasienia podczas operacji (zalecenie: silne).</li> <li>• Zapewnienie poradnictwa genetycznego u wszystkich par z nieprawidłowością genetyczną stwierdzoną w warunkach klinicznych lub badaniach genetycznych oraz u pacjentów z (potencjalną) dziedziczną chorobą (zalecenie: silne).</li> </ul>
<p><b>The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2013/2017<sup>59</sup> Anglia</b></p>	<p>Badanie mikrodelecji chromosomu Y nie powinno być traktowane jako rutynowe dochodzenie przed ICSI. Jest jednak prawdopodobne, że znaczna część niepłodność męskiej wynika z nieprawidłowości genów na chromosomie Y zaangażowanych w regulację spermatogenezy, a pary powinny być o tym informowane.</p>
<p><b>American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine<sup>60</sup>, AUA/ASRM 2020 USA</b></p>	<p>Analiza kariotypu i mikrodelecji chromosomu Y powinna być zalecana mężczyznom z pierwotną niepłodnością i azoospermią lub ciężką oligozoospermią (&lt;5 milionów plemników/ml) z podwyższonym FSH lub zanikiem jąder lub podejrzeniem upośledzenia produkcji nasienia jako przyczyną azoospermii. (Opinia eksperta).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ww. wytycznych.

### Podsumowanie wytycznych

Przeanalizowane wytyczne praktyki klinicznej w zakresie badań genetycznych wykrywających mikrodelecje chromosomu Y są zgodne, że badanie to jest przydatne dla ustalenia przyczyny azoospermii/ oligospermii, ma znaczenie prognostyczne, jak również decyduje o wyborze opcji terapeutycznej. Przykładowo pacjenci z azoospermią będący kandydatami do TESE/ ICSI powinni być poddawani przesiewowemu badaniu w kierunku mikrodelecji chromosomu Y, gdyż przy całkowitej delecji regionów AZFa lub AZFb operacyjne pobranie nasienia do procedury ICSI nie jest zalecane. Przy całkowitej delecji AZFc szanse pozyskania plemników poprzez TESE wynoszą 50%. Zabiegi mikro-TESE u nosicieli mikrodelecji w regionach AZFb lub AZFc z bliższym punktem przerwania w palindromie P4 mogą być podejmowane. Jednak pacjent powinien być w pełni poinformowany o bardzo niskiej szansie na pozyskanie plemników w wyniku tego zabiegu. W takich przypadkach nie należy wykonywać standardowej biopsji (tj. bez narzędzi mikrochirurgicznych). Ponadto poradnictwo genetyczne jest istotne w celu oszacowania ryzyka poczęcia syna z upośledzoną spermatogenezą. Przy częściowej delecji AZFa lub AZFb i AZFc poradnictwo (z diagnostyką AZF) jest ważne także dla innych męskich członków rodziny. Kompletna delecja AZFa, AZFb, AZFc lub AZFabc wiąże się z niemożnością produkcji plemników i w takich sytuacjach badania przesiewowe krewnych nie są wskazane.

### 3.2.7. Badanie mutacji genu CFTR

Błonowy regulator przewodnictwa (CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) to białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej nabłonka gruczołów zewnątrzwydzielniczych

<sup>58</sup> Salonia A. et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, March 2021, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021-1.pdf> [dostęp: 11.02.2022].

<sup>59</sup> Fertility problems: assessment and treatment. NICE guideline, published: 20 February 2013, last updated: 06 September 2017 <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnosis-and-treatment-of-infertility-in-men-uaa-asrm.pdf> [dostęp: 11.02.2022].

regulujące lepkość wydzieliny. Koduje je gen CFTR, w którym zidentyfikowano ponad 2000 mutacji o różnym wpływie na poziom ekspresji białka i jego funkcjonalność. Każda z tych mutacji może prowadzić do różnego rodzaju dysfunkcji w obrębie męskich narządów rodnych (Tabela 8). Osoby z homozygotycznymi mutacjami genu CFTR chorują na mukowiscydozę (CF, *cystic fibrosis*).

**Tabela 8. Potencjalne nieprawidłowości w drogach rodnych u mężczyzn z zaburzeniami CFTR**

Dysfunkcja narządów rodnych	Częstość występowania CFTR*	Stopień nasilenia dysfunkcji CFTR (allel 1; allel 2)
Oligospermia	17,5% (18)	łagodny; dziki
Niedrożność najądrza	34-47% (9,19)	silny/łagodny; dziki
Niedrożność przewodu wytryskowego i nieprawidłowości pęcherzyków nasiennych†	86% (20)	silny/łagodny; łagodny/dziki
CUAVD	46% (21)	silny/łagodny; łagodny/dziki
CBAVD	78% (22)	silny/łagodny; łagodny/dziki
CF lub CBAVD	95% (23)	silny; silny

\*1 lub więcej mutacji CFTR; † niedrożność przewodu wytryskowego o idiopatycznej etiologii; dziki – allel typu dzikiego lub brak mutacji; CUAVD (ang. congenital unilateral absence of the vas deferens) - wrodzony jednostronny brak nasieniowodów; CBAVD (ang. congenital bilateral absence of the vas deferens) - wrodzony obustronny brak nasieniowodów; CF (ang. *cystic fibrosis*) – mukowiscydoza. Źródło: Bieniek et al. *CFTR and male infertility*, Transl Androl Urol 2021;10(3):1391-1400.

Jednym z następstw mutacji genu CFTR może być azoospermia obturacyjna.

### **Azoospermia obturacyjna**

#### Etiologia:

Najczęstszymi przyczynami są jatrogenne następstwa zabiegów operacyjnych lub diagnostycznych na nasieniowodach (wazektomia, operacje przepukliny pachwinowej, niepoprawnie wykonana wazografia) lub najądrzu, np. mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), przezskórna aspiracja plemników z najądrzy (PESA, ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*) i hydrocektomia. Rzadszymi przyczynami są wady genetyczne, np. wrodzony obustronny brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*), będący następstwem mutacji genu CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), całkowity lub częściowy brak najądrzy, niedrożność przewodu wytryskowego (EDO, ang. *ejaculatory duct obstruction*). Czynnikiem powodującym OA może być również zapalenie narządów męskiego układu moczowo-płciowego o różnej etiologii.

#### Diagnostyka:

Badaniem fizykalnym stwierdza się prawidłowej wielkości i konsystencji jądra oraz często twarde, tkliwe najądrza. Diagnostyka endokrynologiczna wskazuje na prawidłowe stężenia gonadotropin: hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*, hormon folikulotropowy, folikulina) i luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*, hormon luteotropowy), testosteronu i inhibiny B, co potwierdza niezakłóconą aktywność osi sprzężenia zwrotnego podwzgórze-przysadka-jądra. Ważnym badaniem jest ocena aktywności obojętnej  $\alpha$ -glukozydazy (NAG, ang. *neutral  $\alpha$ -glucosidase*) w płazmie nasienia (norma  $\geq 20$  IU/ejakulat), ponieważ obniżenie aktywności NAG może wskazywać na niedrożność przewodów najądrza i nasieniowodów.

Rozpoznanie CBAVD wymaga uzupełnienia diagnostyki o ocenę mutacji genu CFTR. Uzupełnienie diagnostyki o badanie ultrasonograficzne (USG, ang. *ultrasonography*) przezmosznowe lub przezodbytnicze (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) pozwala ocenić budowę anatomiczną najądrzy, prostaty i pęcherzyków nasiennych.

Biopsja jądra chirurgiczna (otwarta) lub gruboigłowa (przezskórna) i badanie histopatologiczne wycinka to ostateczne metody oceny struktury jądra i stanu nabłonka plemnikotwórczego. Jest ona polecana w przypadku możliwej obecności plemników w jądrach i akceptacji ich wykorzystania do metod rozrodu wspomaganego medycznie (ART, ang. *assisted reproductive technique*) przez niepłodną parę.

#### Leczenie:

Terapia OA jest zwykle leczeniem operacyjnym obejmującym mikrochirurgiczną rekonstrukcję przewodów wyprowadzających plemniki (vasovasostomia lub vasoepididymostomia) z możliwym pozyskaniem plemników do zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang. *in vitro fertilization*), również na wypadek nieskutecznej operacji. Efektywność operacji rekonstrukcyjnych szacowana jest obecnie dla vasovasostomii na 70–95,5% uzyskania drożności i 36–92% uzyskania ciąży, a dla

vasoepididymostomii na 30–90% uzyskania drożności i 20–50% uzyskania ciąży. Inna technika operacyjna stosowana w przypadku EDO polega na przezcewkowym wycięciu ujęć przewodów wytryskowych (resekcja wzgórk nasiennego) (TURED, ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*), która może być uzupełniona pozyskaniem plemników do IVF. U pacjentów z CBAVD lub takich, u których nie udaje się przywrócić drożności przewodów wyprowadzających plemniki, leczeniem z wyboru jest MESA lub przezskórna aspiracja plemników z jąder i najądrzy (TESA, ang. *testicular epididymal sperm aspiration*) w celu przeprowadzenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego: IVF lub wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*).<sup>61, 62</sup>

Wybrane badania genetyczne wykonywane w przypadku niepłodności, jak wskazano wcześniej, należą do świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i są finansowane w ramach świadczeń odrębnie kontraktowanych (podrozdział 3.2.6).

### Znaczenie badania mutacji genu CFTR

Badanie mutacji genu CFTR jest istotne w diagnostyce niepłodności męskiej i planowaniu wspomaganego rozrodu, ponieważ wpływa na wybór sposobu postępowania. U pacjentów z CBAVD lub CF można zastosować aspirację nasienia z jąder (TESE), mikrochirurgiczną aspirację nasienia z najądrza (MESA) lub TESE z ICSI by uzyskać ciążę. Jeśli mężczyzna ma CF i/lub CBAVD, ważne jest, aby przetestować również jego partnerkę pod kątem nosicielstwa mutacji mukowiscydozy. Jeśli okaże się, że partnerka jest nosicielką mutacji CFTR, para powinna dokładnie rozważyć, czy kontynuować ICSI przy użyciu plemników partnera, ponieważ ryzyko urodzenia dziecka z mukowiscydozą lub CBAVD wyniesie 50%, w zależności od rodzaju mutacji jakimi obciążeni są rodzice.<sup>63</sup>

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w zakresie badań mutacji genu CFTR

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Panel badań genetycznych: mutacje genu CFTR</b>	
<p><b>Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii - Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, PTMRIE-PTGP 2018<sup>64</sup> Polska</b></p>	<p>Pacjentom z obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów należy zlecić badania w kierunku obecności mutacji genu CFTR.</p>
<p><b>European Association of Urology, EAU 2021<sup>65</sup>, Europa</b></p>	<p>Wszyscy mężczyźni z azoospermią powinni być badani w kierunku CBAVD, w celu wykluczenia tej przypadłości w (w szczególności przy objętości nasienia &lt; 1,0 mL i pH&lt;7). U pacjentów z CBAVD lub CF można zastosować aspirację nasienia z jąder (TESE), mikrochirurgiczną aspirację nasienia z najądrza (MESA) lub TESE z ICSI by uzyskać ciążę.</p> <p>Jeśli mężczyzna ma CBAVD, ważne jest, aby przetestować również jego partnerkę pod kątem nosicielstwa mutacji mukowiscydozy. Jeśli okaże się, że partnerka jest nosicielką mutacji CFTR, para musi dokładnie rozważyć, czy kontynuować ICSI przy użyciu plemników partnera, ponieważ ryzyko urodzenia dziecka z mukowiscydozą lub CBAVD wyniesie 50%, w zależności od rodzaju mutacji jakimi obciążeni są rodzice. Jeśli partnerka jest ujemna wobec znanych mutacji CFTR, to ryzyko bycia nosicielem nieznanego wariantu mutacji wynosi ~0,4%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U mężczyzn z nieprawidłowościami strukturalnymi nasieniowodów (jednostronna lub obustronna nieobecność bez agenezji nerek), przetestuj mężczyznę i jego partnerkę na mutacje genu CFTR, które powinny obejmować mutacje punktowe wspólne i allel 5T (zalecenie: silne).</li> </ul>

<sup>61</sup> Cegłowska A., Słowikowska-Hilczner J. AZOOSPERMIA – PRZYCZYNY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE, POSTĘPY ANDROLOGII ONLINE, 2017, 4 (1), 22–33.

<sup>62</sup> <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/infertility/sperm-disorders#v1068579> [dostęp 08.03.2022].

<sup>63</sup> Bieniek et al. CFTR and male infertility, *Transl Androl Urol* 2021;10(3):1391-1400.

<sup>64</sup> Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2018 tom 3, nr 3, strony 112–140

<sup>65</sup> Salonia A. et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, March 2021, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021-1.pdf> [dostęp: 11.02.2022].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapewnienie poradnictwa genetycznego u wszystkich par z nieprawidłowością genetyczną stwierdzoną w warunkach klinicznych lub badaniach genetycznych oraz u pacjentów z (potencjalną) dziedziczną chorobą (zalecenie: silne).</li> </ul>
<p><b>American College of Medical Genetics and Genomics<sup>66</sup>, ACMG 2020 USA</b></p>	<p>Celowane sekwencjonowanie specyficznych wariantów genu CFTR powinno być rozważone w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wariant patogenny lub potencjalnie patogenny potwierdzono u obojga partnerów,</li> <li>• wariant patogenny lub potencjalnie patogenny wykryto u jednego z partnerów, a u drugiego VUS lub wariant ze zmienną ekspresją,</li> <li>• w ramach przedimplantacyjnych badań genetycznych, gdy oboje rodzice są potwierdzonymi nosicielami wariantów patogennych lub potencjalnie patogennych.</li> </ul> <p>Kompleksowe sekwencjonowanie genu CFTR należy rozważyć jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeden z partnerów jest nosicielem wariantu patogennego lub potencjalnie patogennego oraz któregoś z poniższych jest prawdą: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ partner jest niedostępny do badań przesiewowych,</li> <li>○ partner nie został poddany badaniom przesiewowym i któregoś z poniższych jest prawdą: <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie tego partnera byłoby zbyt kosztowne,</li> <li>- wyniki dla tego partnera nie byłyby dostępne w czasie koniecznym do podjęcia decyzji o reprodukcji,</li> <li>- procedura diagnostyczna (np. CVS, amniopunkcja) jest wykonywana również z innych powodów (np. nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Badanie ultrasonograficzne (np. jelito echogeniczne płodu) sugeruje chorobę płodu a informacje o statusie CFTR rodziców biologicznych nie są znane.</li> </ul>
<p><b>American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine,<sup>67</sup> AUA/ASRM 2020 USA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinicyści powinni zalecić badanie nosicielstwa mutacji genu CFTR (w tym ocena allelu 5T) u mężczyzn z agenezją naczyń lub idiopatyczną obturacyjną azoospermią. (Opinia eksperta)</li> <li>• W przypadku mężczyzn, którzy mają mutację CFTR, należy zalecić ocenę genetyczną partnerki. (Ekspert Opinia)</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ww. wytycznych.

### Podsumowanie wytycznych

Przeanalizowane wytyczne praktyki klinicznej w zakresie badań genetycznych mutacji genu CFTR w związku z diagnostyką i leczeniem niepłodności są zgodne, iż badanie to powinno być wykonywane u mężczyzn z azoospermią, obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów. Jeśli partner ma potwierdzoną mutację CFTR, należy zlecić ocenę genetyczną jego partnerki. Jeśli okaże się, że partnerka jest nosicielką mutacji CFTR, para powinna dokładnie rozważyć czy kontynuować ICSI przy użyciu plemników partnera, ponieważ ryzyko urodzenia dziecka z mukowiscydozą lub CBAVD wyniesie 50%, w zależności od rodzaju mutacji jakimi obciążeni są rodzice.

### 3.2.8. Test przeżywalności plemników po kapacytacji

Plemniki nabywają większość zdolności do zapłodnienia tylko w obrębie żeńskich narządów płciowych i mimo, że są one niezbędne do zapłodnienia, to żaden z tych procesów: nawigacja, kapacytacja, hiperaktywacja, egzocytoza akrosomalna, nie jest oceniany w klasycznym badaniu ejakulatu. Test przeżywalności plemników po kapacytacji ma na celu zbadanie aktywności kanałów jonowych zaangażowanych w zdarzenia sygnalizacyjne kapacytacji w nasieniu pacjentów.<sup>68</sup>

Przykład testu przeznaczonego do oceny funkcji plemników, w szczególności w odniesieniu do kapacytacji - Cap-Score™ (*Androvia Life Sciences*). Test ten wykrywa i analizuje wzorce lokalizacji gangliozydu GM1 w celu oceny zdolności plemników do zapłodnienia. Może służyć jako dodatek do analizy nasienia zapewniając bardziej wiarygodną metodę oceny niepłodności spowodowanej zylakami

<sup>66</sup> [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)00702-4/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)00702-4/fulltext) [dostęp: 11.02.2022].

<sup>67</sup> <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnosis-and-treatment-of-infertility-in-men-uaa-asrm.pdf> [dostęp: 11.02.2022].

<sup>68</sup> World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.), World Health Organization, Geneva (2021)

powróżka nasiennego oraz lepszego pomiaru zmian w płodności po ich zoperowaniu.<sup>69</sup> Wartość kliniczna badania kapacytacji plemników nie została jak dotychczas ustalona.<sup>70</sup>

Przeanalizowane wytyczne kliniczne nie wzmiankują o warunkach potencjalnego zastosowania testu przeżywalności plemników po kapacytacji.

### 3.2.9. Indukcja owulacji

Procedura, która polega na kontrolowanej stymulacji jajczkowania w celu zwiększenia szansy na zapłodnienie lub pozyskania komórek jajowych do przeprowadzenia zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego.<sup>71</sup>

W Polsce refundowane są niektóre leki stosowane do stymulacji jajników (Tabela 10).

**Tabela 10. Leki refundowane w procedurze stymulacji jajników**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją
Cetrorelixum	Cetrotide, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,25 mg	Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli
Corifollitropinum alfa	Elonva, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg	Kontrolowana hiperstymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli
Corifollitropinum alfa	Elonva, roztwór do wstrzykiwań, 150 µg	
Folitropinum delta	Rekovele, roztwór do wstrzykiwań, 12 µg/0,36 ml	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli
Folitropinum delta	Rekovele, roztwór do wstrzykiwań, 72 µg/2,16 ml	
Follitropinum alfa	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 150 j.m./0,25 ml	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH – refundacja do 3 cykli
Follitropinum alfa	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 225 j.m./0,375 ml	
Follitropinum alfa	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	
Follitropinum alfa	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)	
Follitropinum alfa	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	

<sup>69</sup> Aly S, Seaman EK (2018) Improvement in Sperm Capacitation Measured by Cap-Score™ Demonstrated after Varicocele Repair. J Reprod Med Gynecol Obstet 3: 013

<sup>70</sup> Vasan SS. Semen analysis and sperm function tests: How much to test?. Indian J Urol. 2011;27(1):41-48. doi:10.4103/0970-1591.78424

<sup>71</sup> Kaszuba – Modrzejewska M., Łukaszuk K., Standardowe metody stymulacji owulacji, INVICTA, <https://www.klinikainvicta.pl/wp-content/uploads/2015/04/Standardowe-metody-stymulacji-owulacji.pdf> [data dostępu: 24.02.2022]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją
Follitropinum alfa	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	
Follitropinum alfa	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	
Follitropinum alfa	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 900 j.m./1,5 ml	
Follitropinum beta	Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m.	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli
Follitropinum beta	Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 600 j.m.	
Ganirelixum	Orgalutran, roztwór do wstrzykiwań, 0.25 mg	Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli
Menotropinum	Menopur, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH i FSH – refundacja do 3 cykli
Menotropinum	Menopur, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m. FSH + 600 j.m. LH	
Menotropinum	Mensinorm, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli
Menotropinum	Mensinorm, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m.	
Triptorelinum	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	Desensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją
Urofollitropinum	Fostimon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m./ml	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Indukcja owulacji									
<p><b>American Society for Reproductive Medicine, ASRM 2020<sup>72</sup> USA</b></p>	<p>Stymulacja jajników (OS) odnosi się do leczenia farmakologicznego z zamiarem wywołania rozwoju wielu dojrzałych pęcherzyków jajnikowych i jest preferowanym terminem dla leczenia wcześniej opisywanego jako „superowulacja”, „hiperstymulacja jajników” i „kontrolowana hiperstymulacja jajników”. OS należy odróżnić od indukcji owulacji, która odnosi się do leczenia farmakologicznego kobiety bez jajczkowania w celu wywołania owulacji. Uważa się, że OS-IUI poprawia płodność cyklu poprzez zwiększenie liczby oocytów dostępnych do zapłodnienia przy jednoczesnym zwiększeniu liczby ruchliwych plemników w macicy poprzez IUI w czasie owulacji. Inne proponowane metody leczenia niewyjaśnionej niepłodności obejmują IUI w niestymulowanych (to znaczy naturalnych) cyklach i OS w czasie stosunku płciowego.</p> <p><u>Niepłodność nieokreślona</u></p> <p>Stymulacja jajników (OS) w połączeniu z IUI jest podstawą leczenia niepłodności par z niewyjaśnioną niepłodnością i jest powszechnie stosowana jako alternatywa do IVF.</p> <p>Inseminacja domaciczna (IUI) jest często traktowana jako leczenie pierwszego rzutu u par z niewyjaśnioną lub łagodną niepłodnością z przyczyn męskich, ponieważ jest mniej inwazyjna i mniej kosztowna niż IVF. IUI może być wykonywana w naturalnym cyklu owulacyjnym lub może być łączona z OS, która ma na celu wywołanie rozwoju wielu pęcherzyków w celu zwiększenia szans na ciążę.</p> <p>Nie zaleca się wykonywania IUI w naturalnych cyklach w leczeniu niewyjaśnionej niepłodności. Jest mniej skuteczny niż OS z IUI i prawdopodobnie nie bardziej skuteczny niż zarządzanie wyczekujące. (wiarygodność danych: A; siła zalecenia: silne)</p> <p>Dla większości par z niepłodnością niewyjaśnioną najlepszą terapią wstępną jest cykl (zazwyczaj 3 lub 4 cykle) stymulacji jajników lekami doustnymi z inseminacją domaciczną (OS-IUI), a następnie zapłodnienie in vitro u tych, którym nie powiodło się leczenie OS-IUI.</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiarygodność danych</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>stopień A</td> <td>Duży stopień pewności. Jest bardzo mało prawdopodobne, by większe lub badania zmieniły przedstawiony efekt. Większość danych pochodzi z zaprojektowanych badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych o wyjątkowej spójności, z wynikami możliwymi do uogólnienia, wielkością próby wystarczającą danego projektu badania, odpowiednią grupą kontrolną, jednoznacznymi wnioskami i minimalnym ryzykiem błędu systematycznego.</td> </tr> <tr> <td>stopień B</td> <td>Umiarkowany stopień pewności. Jest mało prawdopodobne, by większe lub badania zmieniły przedstawiony efekt, ale mogą dokładniej określić jego wielkość. Większość danych pochodzi z badań z randomizacją z potencjalnymi ograniczeniami takimi jak mała wielkość próby lub wyniki słabo nadające się do uogólnienia z umiarkowanie silnych i spójnych badań obserwacyjnych z wystarczającą spójnością, wielkością próby wystarczającą dla danego projektu badania, zidentyfikowaną odpowiednią grupą kontrolną, dość jednoznacznymi wnioskami i małym ryzykiem błędu systematycznego.</td> </tr> <tr> <td>stopień C</td> <td>Mała wiarygodność danych. Brak danych wskazujących na zgłoszony efekt, pochodzą z badań obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi, niespójnymi obserwacjami opartymi na słabych danych, z niespójnymi wnioskami o wielkości próby niewystarczającą dla danego projektu badania, nieuzasadnionymi wnioskami i/lub dużym ryzykiem błędu systematycznego.</td> </tr> </tbody> </table>	Wiarygodność danych	Definicja	stopień A	Duży stopień pewności. Jest bardzo mało prawdopodobne, by większe lub badania zmieniły przedstawiony efekt. Większość danych pochodzi z zaprojektowanych badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych o wyjątkowej spójności, z wynikami możliwymi do uogólnienia, wielkością próby wystarczającą danego projektu badania, odpowiednią grupą kontrolną, jednoznacznymi wnioskami i minimalnym ryzykiem błędu systematycznego.	stopień B	Umiarkowany stopień pewności. Jest mało prawdopodobne, by większe lub badania zmieniły przedstawiony efekt, ale mogą dokładniej określić jego wielkość. Większość danych pochodzi z badań z randomizacją z potencjalnymi ograniczeniami takimi jak mała wielkość próby lub wyniki słabo nadające się do uogólnienia z umiarkowanie silnych i spójnych badań obserwacyjnych z wystarczającą spójnością, wielkością próby wystarczającą dla danego projektu badania, zidentyfikowaną odpowiednią grupą kontrolną, dość jednoznacznymi wnioskami i małym ryzykiem błędu systematycznego.	stopień C	Mała wiarygodność danych. Brak danych wskazujących na zgłoszony efekt, pochodzą z badań obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi, niespójnymi obserwacjami opartymi na słabych danych, z niespójnymi wnioskami o wielkości próby niewystarczającą dla danego projektu badania, nieuzasadnionymi wnioskami i/lub dużym ryzykiem błędu systematycznego.
	Wiarygodność danych	Definicja							
	stopień A	Duży stopień pewności. Jest bardzo mało prawdopodobne, by większe lub badania zmieniły przedstawiony efekt. Większość danych pochodzi z zaprojektowanych badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych o wyjątkowej spójności, z wynikami możliwymi do uogólnienia, wielkością próby wystarczającą danego projektu badania, odpowiednią grupą kontrolną, jednoznacznymi wnioskami i minimalnym ryzykiem błędu systematycznego.							
stopień B	Umiarkowany stopień pewności. Jest mało prawdopodobne, by większe lub badania zmieniły przedstawiony efekt, ale mogą dokładniej określić jego wielkość. Większość danych pochodzi z badań z randomizacją z potencjalnymi ograniczeniami takimi jak mała wielkość próby lub wyniki słabo nadające się do uogólnienia z umiarkowanie silnych i spójnych badań obserwacyjnych z wystarczającą spójnością, wielkością próby wystarczającą dla danego projektu badania, zidentyfikowaną odpowiednią grupą kontrolną, dość jednoznacznymi wnioskami i małym ryzykiem błędu systematycznego.								
stopień C	Mała wiarygodność danych. Brak danych wskazujących na zgłoszony efekt, pochodzą z badań obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi, niespójnymi obserwacjami opartymi na słabych danych, z niespójnymi wnioskami o wielkości próby niewystarczającą dla danego projektu badania, nieuzasadnionymi wnioskami i/lub dużym ryzykiem błędu systematycznego.								

<sup>72</sup> Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020 Feb;113(2):305-322. [https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/evidence-based\\_treatments\\_for\\_couples\\_with\\_unexplained\\_infertility.pdf](https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/evidence-based_treatments_for_couples_with_unexplained_infertility.pdf) [data dostępu: 11.02.2022]

	Siła zalecenia	
	Siła zalecenia	Definicja
	silne	Duży stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Za oparte na spójnych danych wysokiej jakości, z uwzględnieniem faktu, że z określonego zalecenia przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzgodnieniem konsensusu grupy roboczej ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.
	umiarkowane	Umiarkowany stopień pewności, że dane zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Zalecenie oparte na ograniczonych danych wysokiej jakości lub mieszanych o wysokiej i umiarkowanej jakości, lub na spójnym zbiorze danych w większości o umiarkowanej jakości, z uwzględnieniem faktu, że korzyść z określonego zalecenia przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami oraz uzyskano konsensus grupy roboczej ekspertów i opinię Komitetu ds. Praktyki.
	ślabe/warunkowe	Mały stopień pewności odnośnie do danego zalecenia. Niskiej jakości niewystarczające dane do oceny prawdziwej miary efektu stosowania zalecenia. Ograniczona możliwość oceny korzyści w porównaniu z zagrożeniami danej interwencji. Brak możliwości osiągnięcia konsensusu zgodnego z zasadami EBM przez grupę roboczą ekspertów lub Komitet ds. Praktyki.
brak zalecenia	Niewystarczające dostępne dane, brak pewności lub konsensusu, aby można było zalecić praktykę kliniczną.	
<b>American Society for Reproductive Medicine, ASRM 2018<sup>73</sup> USA</b>	<p><b>Indukcja owulacji przy zespole policystycznych jajników (PCOS)</b></p> <p>Letrozol należy rozważyć jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu w celu wywołania owulacji u kobiet z PCOS z niepłodnością bezowulacyjną i bez innych czynników niepłodności w celu poprawy wskaźników owulacji, ciąży i żywych urodzeń.</p> <p>W przypadku braku bezwzględnego wskazania do IVF +/- docytoplazmatyczne wstrzyknięcie nasienia (ICSI), kobietom z PCOS i niepłodnością bezowulacyjną można zaproponować IVF jako terapię trzeciego rzutu, gdy terapia indukująca owulację pierwszego lub drugiego rzutu nie powiodła się.</p>	
<b>European Association of Urology, EAU 2021<sup>74</sup> Europa</b>	<p>Inseminacja domaciczna to leczenie niepłodności, które polega na umieszczeniu przygotowanego nasienia w jamie macicy w czasie około owulacji. Można to zrobić w połączeniu ze stymulacją jajników lub w cyklu naturalnym. Celem cyklu ze stymulacją jest zwiększenie liczby pęcherzyków dostępnych do zapłodnienia oraz poprawienie dokładnego terminu inseminacji w porównaniu z naturalnym cyklem IUI.</p> <p>Inseminacja domaciczna ze stymulacji jajników jest bezpieczniejszą, tańszą, bardziej przyjazną dla pacjenta i nie gorszą alternatywą dla IVF w leczeniu par z <u>niewyjaśnioną i łagodną niepłodnością czynnika męskiego</u>.</p>	
<b>National Institute for Health and Care Excellence, (NICE) 2013/2017<sup>75</sup> Anglia</b>	<p><u>Niepłodność nieokreślona</u></p> <p>Nie należy podawać doustnych środków stymulujących jajniki (takich jak cytrynian klomifenu, anastrozol lub letrozol) kobietom z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie.</p> <p><u>Zapłodnienie pozaustrojowe</u></p> <p>Stymulacja jajników jest stosowana jako część leczenia IVF.</p>	
<b>Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii, Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, PTMRIE-PTGP 2018<sup>76</sup> Polska</b>	<p><u>Zaburzenia owulacji</u></p> <p>Dowody wskazują, że farmakologiczna indukcja owulacji jest postępowaniem z wyboru u kobiet z zaburzeniami owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności.</p> <p><u>Niepłodność nieokreślona, endometriozę lub czynnik męski</u></p> <p>Wykazano, że podawanie leków stymulujących owulację nie zwiększa szansy na ciążę u par, u których stwierdzono: cykle owulacyjne, niepłodność nieokreślona, endometriozę lub czynnik męski. W powyższych schorzeniach stymulacja owulacji nie jest rekomendowana, ponieważ niepotrzebnie odradza wdrożenie leczenia o udokumentowanej skuteczności. Brak ciąży po indukcji przez 6 owulacyjnych cykli jest wskazaniem do zmiany strategii leczenia.</p> <p>Kobietom z dobrym rokowaniem na ciążę (wiek do 35. roku życia, prawidłowa rezerwa jajnikowa oraz zachowana drożność jajowodów, prawidłowe parametry nasienia partnera) można zaproponować postawę wyczekującą lub zaproponować inseminacje domaciczne w cyklach stymulowanych — maksymalnie do 3. prób.</p> <p><u>Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa</u></p> <p>Pacjentki z rozpoznaną niewydolnością podwzgórzowo-przysadkową powinny mieć indukowaną owulację preparatami o aktywności FSH i LH.</p>	

<sup>73</sup> Teede HJ i wsp., International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. [https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/recs\\_from\\_the\\_international\\_evidence-based\\_guideline\\_for\\_pcos.pdf](https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/recs_from_the_international_evidence-based_guideline_for_pcos.pdf) [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>74</sup> Salonia A i wsp., EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-1 <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021.pdf> [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>75</sup> Fertility problems: assessment and treatment. NICE guideline, published: 20 February 2013, last updated: 06 September 2017

<sup>76</sup> Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2018 tom 3, nr 3, strony 112–140



	<p><u>III lub IV stopień endometriozy</u></p> <p>Ze względu na minimalne szanse na ciążę po operacji postawa wyczekująca nie powinna być rutynowo zalecana. Stymulacja owulacji i/lub inseminacja domaciczna nie zwiększa szansy na ciążę w tej grupie pacjentek. Jedynym leczeniem istotnie zwiększającym szansę na uzyskanie ciąży jest zapłodnienie pozaustrojowe.</p> <p><u>Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (nieokreślona):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W dotychczasowych badaniach wykazano, że stymulacja owulacji w cyklach, w których podejmowane są naturalne próby zachodzenia w ciążę nie zwiększa szansy na urodzenie dziecka. Stymulacja owulacji u kobiet z niepłodnością nieokreśloną nie jest rekomendowana.</li> <li>• Cykle stymulowane z następową inseminacją w szczególnych sytuacjach mogą być skuteczniejsze od postawy wyczekującej. Para musi jednak być poinformowana o wyższych kosztach oraz ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS), jak i o ciąży wielopłodowej.</li> </ul> <p><u>Zapłodnienie pozaustrojowe</u></p> <p>Stymulacja jajczkowania jest procedurą stosowaną na potrzeby zapłodnienia pozaustrojowego. Kontrolowana hiperstymulacja jajników jest prowadzona w celu pobrania (w zależności od wskazań) dojrzałych komórek jajowych o zachowanym potencjale rozrodczym.</p>
<p><b>European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE 2019<sup>77</sup></b> <b>Europa</b></p>	<p><i>Dokument przedstawia szczegółowy opis procedury stymulacji jajników na potrzeby zapłodnienia pozaustrojowego.</i></p>
<p><b>European Society of Human Reproduction and Embryology, ESRE 2013<sup>78</sup></b> <b>Europa</b></p>	<p><u>Endometrioza w stadium I/II wg rASRM</u></p> <p>U niepłodnych kobiet z endometriozą w stadium I/II wg rASRM klinicyści mogą przeprowadzić inseminację domaczną (IUI) wraz ze stymulacją jajników zamiast stosowania postępowania wyczekującego lub samej IUI, ponieważ zwiększa to wskaźnik ciąż.</p> <p><u>Endometrioza w stadium III/IV wg rASRM</u></p> <p>Chociaż wartość IUI u niepłodnych kobiet z endometriozą w stadium III/IV wg rASRM z drożnością jajowodów jest niepewna, można rozważyć zastosowanie IUI ze stymulacją jajników.</p>
<p><b>American Urological Association, American Society for Reproductive Medicine, AUA/ASRM 2020<sup>79</sup></b> <b>USA</b></p>	<p><u>Niepłodność</u></p> <p>Inseminacja domaciczna to leczenie niepłodności, które polega na przetworzeniu próbki nasienia i umieszczeniu przepłukanego nasienia o małej objętości do jamy macicy w czasie owulacji. Interwencja może być wykonana z lub bez stymulacji jajników partnerki w celu zwiększenia produkcji oocytów.</p> <p><u>Zapłodnienie pozaustrojowe</u></p> <p>Leczenie IVF wymaga ponad tygodnia stymulacji jajników, procedur pobierania oocytów i wewnątrzmacicznego transferu zarodków.</p>

### Podsumowanie wytycznych

Wytyczne ASRM zwracają uwagę, iż stymulacja jajników (OS, ang. *ovarian stimulation*) odnosi się do leczenia farmakologicznego z zamiarem wywołania rozwoju wielu dojrzałych pęcherzyków jajnikowych. OS należy odróżnić od indukcji owulacji, która odnosi się do leczenia farmakologicznego kobiety bez jajczkowania w celu wywołania owulacji.

Wytyczne PTMRIE wskazują, że farmakologiczna indukcja owulacji jest postępowaniem z wyboru u kobiet z zaburzeniami owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności. Zgodnie z wytycznymi ASRM indukcję owulacji można zaproponować jako terapię pierwszego rzutu u kobiet z zespołem policystycznych jajników i niepłodnością bezowulacyjną oraz brakiem bezwzględnie wskazaniami do zapłodnienia pozaustrojowego.

Wytyczne wskazują, że inseminacja domaciczna w połączeniu ze stymulacją jajników jest opcją postępowania w przypadku niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie oraz niepłodnych kobiet z endometriozą w stadium I/II wg rASRM,

Wytyczne wskazują, że stymulacja jajników jest stosowana jako część leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego w celu pobrania dojrzałych komórek jajowych.

<sup>77</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology, Ovarian Stimulation For IVF/ICSI, Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, October 2019

<sup>78</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology, Management of women with endometriosis, September 2013

<sup>79</sup> Schlegel PN et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. J Urol. 2021 Jan;205(1):44-51.

### 3.2.10. Monitorowanie cyklu naturalnego

Regularne kontrolowanie wzrostu i owulacji pęcherzyka(ów), wytwarzania estradiolu i progesteronu oraz początek spontanicznego wzrostu poziomu LH (>15 IU/l) w celu podjęcia decyzji o współżyciu z zamiarem naturalnego poczęcia albo o sztucznej inseminacji. Dostarczenie plemników w najbardziej płodnym okresie, czyli w czasie owulacji, może wpływać na powodzenie poczęcia.<sup>80</sup>

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla monitorowania cyklu naturalnego**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
American Society for Reproductive Medicine ASRM 2020 <sup>81</sup> USA	Nie ma wystarczających dowodów na to, że monitorowanie ultrasonograficzne w celu określenia czasu IUI poprawia wyniki ciąży w porównaniu z monitorowaniem stężenia LH w moczu w przypadku leczenia cytrynianem kломifenu i IUI.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ww. wytycznych.

### 3.2.11. Monitorowanie cyklu ze stymulacją monoowulacji

Ciąże pojedyncze charakteryzują się lepszymi wynikami niż ciąży mnogie, stąd optymalne są cykle monoowulacyjne. Strategie osiągania monoowulacji podczas leczenia pacjentek z brakiem jajeczkowania różnią się od strategii leczenia pacjentek z owulacją, u których występuje niewyjaśniona i utrzymująca się niepłodność. Osiągnięcie monoowulacji jest trudniejsze w cyklach technologii wspomaganego rozrodu, ponieważ sukces zależy od utrzymania poziomu FSH powyżej poziomu progowego, dłużej niż normalnie, w celu zwiększenia liczby dojrzałych pęcherzyków.<sup>82</sup>

**Tabela 13. . Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla monitorowania cyklu ze stymulacją monoowulacji**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE 2019 <sup>83</sup> Europa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodanie pomiarów stężenia estradiolu do monitorowania ultrasonograficznego prawdopodobnie nie jest zalecane. [Warunkowe ++]</li> <li>• Dodanie panelu hormonalnego składającego się z kombinacji pomiarów estradiolu, progesteronu i LH do monitorowania ultrasonograficznego prawdopodobnie nie jest zalecane. [Warunkowe ++]</li> <li>• Rutynowe monitorowanie grubości endometrium podczas stymulacji jajników prawdopodobnie nie jest zalecane. [Warunkowe +]</li> <li>• Grupa wytycznych sugeruje wykonanie pojedynczego pomiaru endometrium podczas oceny ultrasonograficznej w dniu stymulacji lub pobrania oocytów w celu udzielenia pacjentkom porady dotyczącej potencjalnie niższej szansy na ciążę. [GPP]</li> <li>• Związek wielkości pęcherzyka jako kryterium wyzwalania z wynikami nie został dostatecznie zbadany. Lekarze mogą w indywidualnych przypadkach wybrać wielkość pęcherzyka, od której zależy ostateczne dojrzewanie oocytów. [Warunkowe ++]</li> <li>• Decyzja o momencie wyzwolenia dojrzewania w zależności od wielkości pęcherzyka jest wieloczynnikowa i uwzględnia wielkość kohorty rosnących pęcherzyków, dane hormonalne w dniu wyzwolenia, czas trwania stymulacji, obciążenie pacjentki, koszty finansowe, doświadczenie z poprzednich cykli oraz czynniki organizacyjne ośrodka. Najczęściej ostateczne dojrzewanie oocytów wyzwalane jest przy wielkości kilku pęcherzyków wiodących, mieszczących się w przedziale 16-22 mm. [GPP]</li> <li>• GDG (<i>Guideline Development Group</i>) nie zaleca opierania czasu wyzwolenia ostatecznego dojrzewania oocytów wyłącznie na stężeniu estradiolu. [GPP]</li> <li>• GDG nie zaleca, aby termin rozpoczęcia ostatecznego dojrzewania oocytów był uzależniony wyłącznie od stosunku stężenia estradiolu do liczby pęcherzyków. [GPP]</li> <li>• Słaba odpowiedź na samą stymulację jajników nie jest powodem do anulowania cyklu. [Silny +]</li> </ul>

<sup>80</sup> [https://www.biomerieux.pl/sites/subsidiary\\_pl/files/oznaczenia\\_hormonow\\_i\\_ich\\_zastosowanie\\_w\\_art\\_20111.pdf](https://www.biomerieux.pl/sites/subsidiary_pl/files/oznaczenia_hormonow_i_ich_zastosowanie_w_art_20111.pdf) [data dostępu: 24.02.2022]

<sup>81</sup> [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)32484-7/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)32484-7/pdf) [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>82</sup> ESHRE Capri Workshop Group, Mono-ovulatory cycles: a key goal in proferility programmes. Hum Reprod Update. 2003 May-Jun;9(3):263-74. doi: 10.1093/humupd/dmg020. PMID: 12859047.

<sup>83</sup> [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COS/ESHRE-COS-guideline\\_final-09102019\\_.pdf?la=en&hash=2316EA35F8AFD21C2FB193C33F3BDC272334C901](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COS/ESHRE-COS-guideline_final-09102019_.pdf?la=en&hash=2316EA35F8AFD21C2FB193C33F3BDC272334C901) [data dostępu: 11.02.2022]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekarz powinien doradzić osobie, u której wystąpiła słaba odpowiedź na stymulację, w zakresie możliwości zajścia w ciążę i podjąć indywidualną decyzję o kontynuacji tego cyklu i/lub dalszych cyklach. [GPP]</li> <li>• W cyklach z agonistami GnRH, w których odpowiedź jajników wynosi <math>\geq 18</math> pęcherzyków, istnieje zwiększone ryzyko OHSS i zaleca się podjęcie działań zapobiegawczych, do których może należeć anulowanie cyklu. [Silny +]</li> </ul>
<p><b>Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii</b>  <b>PTMRIE 2018<sup>84</sup></b>  <b>Polska</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indukcja jajczkowania może powodować wzrost nadmiernej liczby pęcherzyków (ryzyko ciąży wielopłodowej), dlatego efekty indukcji owulacji muszą być monitorowane ultrasonograficznie. Dodatkowo w szczególnych sytuacjach mogą być pomocne oznaczenia stężenia estradiolu, progesteronu i LH w surowicy.</li> <li>• Kontrolowana hiperstymulacja jajników jest prowadzona w celu pobrania (w zależności od wskazań) dojrzałych komórek jajowych o zachowanym potencjale rozrodczym. Rutynowo należy ją zakończyć po stwierdzeniu obecności co najmniej 3. dojrzałych pęcherzyków. Nie udowodniono korzyści rutynowego oznaczania stężenia estradiolu podczas monitorowania reakcji na kontrolowaną hiperstymulację jajników.</li> </ul>
<p><b>American Society for Reproductive Medicine</b>  <b>ASRM 2020<sup>85</sup></b>  <b>USA</b></p>	<p>Nie ma wystarczających dowodów na to, że monitorowanie ultrasonograficzne w celu określenia momentu rozpoczęcia IUI poprawia wyniki ciąży w porównaniu z monitorowaniem stężenia LH w moczu w przypadku leczenia cytrynianem klomifenu i IUI.</p>
<p><b>The National Institute for Health and Care Excellence</b>  <b>NICE 2013/2017<sup>86</sup></b>  <b>Anglia</b></p>	<p>1.5.2 Zaburzenia owulacji z grupy II wg WHO:          Dla kobiet, które przyjmują cytrynian klomifenu, należy zaproponować monitorowanie ultrasonograficzne przynajmniej podczas pierwszego cyklu leczenia, aby upewnić się, że przyjmują one dawkę minimalizującą ryzyko ciąży mnogiej.</p> <p>1.5.4 Monitorowanie indukcji owulacji podczas terapii gonadotropinami:          Monitorowanie ultrasonograficzne jajników w celu pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków powinno być integralną częścią terapii gonadotropinami w celu zmniejszenia ryzyka ciąży mnogiej i hiperstymulacji jajników.</p> <p>1.12.3 Kontrolowana stymulacja jajników w IVF          Zaproponuj kobietom monitorowanie ultrasonograficzne (z oznaczeniem stężenia estradiolu lub bez) skuteczności i bezpieczeństwa stymulacji jajników.</p> <p>1.12.4 Wyzwalanie owulacji w IVF          Zaproponuj ultrasonograficzne monitorowanie odpowiedzi jajników jako integralną część cyklu leczenia IVF.</p>

### Podsumowanie wytycznych

Według ASRM 2020 nie ma wystarczających dowodów na to, że monitorowanie ultrasonograficzne w celu określenia czasu IUI poprawia wyniki ciąży w porównaniu z monitorowaniem stężenia LH w moczu w przypadku leczenia cytrynianem klomifenu i IUI. ESHRE 2019 również nie zaleca rutynowego monitorowania grubości endometrium podczas stymulacji jajników. Sugeruje natomiast wykonanie pojedynczego pomiaru endometrium podczas oceny ultrasonograficznej w dniu stymulacji lub pobrania oocytów w celu udzielenia pacjentkom porady dotyczącej potencjalnie niższej szansy na ciążę. Efekty indukcji owulacji powinny być monitorowane według NICE 2013/2017 oraz PTMRIE 2018.

### 3.2.12. Przeciwciała przeciwplemnikowe

Przeciwciała przeciwplemnikowe to białka, które mogą być obecne we krwi kobiety lub mężczyzny, w śluzie szyjkowej kobiety lub nasieniu mężczyzny. Przeciwciała są produkowane przez układ odpornościowy, który identyfikuje plemniki jako zagrożenie i stara się je zneutralizować, poprzez ich niszczenie lub pogarszanie ich szybkości, co ostatecznie prowadzi do zaburzeń płodności. Gdy przeciwciała są produkowane przez organizm mężczyzny cały proces ma charakter autoimmunizacyjny, jeśli przez organizm kobiety jest to wtedy zaburzenie immunologiczne.<sup>87</sup>

<sup>84</sup>

<http://www.ptmrie.org/pl/pliki/akty-prawne-i-rekomendacje/rekomendacje/Diagnostyka%20i%20leczenie%20niep%20C5%82odno%20C5%9Bci%20-%20rekomendacje%20PTMRIE%20i%20PTGP%202018.pdf> [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>85</sup> [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)32484-7/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)32484-7/pdf) [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>86</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#intrauterine-insemination-2>

<sup>87</sup> Vickram A. S, et al., Role of Antisperm Antibodies in Infertility, Pregnancy, and Potential for Contraceptive and Antifertility Vaccine Designs: Research Progress and Pioneering Vision, *Vaccines* 2019, 7, 116; doi:10.3390/vaccines7030116

**Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla przeciwciał przeciwplemnikowych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
The National Institute for Health and Care Excellence NICE 2013/2017 <sup>88</sup> Anglia	Nie należy oferować badań przesiewowych w kierunku przeciwciał przeciwplemnikowych, ponieważ nie ma dowodów na skuteczność leczenia poprawiającego płodność.
American Society for Reproductive Medicine, ASRM 2020 <sup>89</sup> USA	Testowanie przeciwciał antyspermowych (ASA) nie powinno być wykonywane we wstępnej ocenie niepłodności męskiej (Opinia eksperta). Testowanie ASA należy brać pod uwagę tylko wtedy, gdy wpłynie to na postępowanie z pacjentem.
Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników PTGiP 2018 <sup>90</sup> Polska	Badanie autoprzeciwciał przeciwplemnikowych w surowicy krwi pacjentki nie jest zalecane, natomiast badanie autoprzeciwciał w nasieniu, w którym stwierdza się aglutynację plemników powinno być wykonywane, chociaż obecność przeciwciał jest wyjątkowo rzadką przyczyną niepłodności i nie zmienia postępowania terapeutycznego.
World Health Organization, (WHO) <sup>91</sup> 2021 Świat	Przesiewowy test mieszanej reakcji antyglobulinowej (MAR) wykrywający ASA stanowi integralną część analizy nasienia w najnowszym wydaniu podręcznika laboratoryjnego WHO do badania/przetwarzania nasienia ludzkiego. Test MAR jest niedrogim, szybkim i czułym testem przesiewowym, ale dostarcza mniej informacji niż bezpośredni test IB (immunobead). Obecnie nie ma opartych na dowodach wartości referencyjnych dla plemników związanych z przeciwciałami w teście MAR nasienia płodnych mężczyzn. Podobnie jak w przypadku wszystkich klinicznych metod diagnostyki laboratoryjnej, każde laboratorium powinno określić swoje zakresy referencyjne poprzez badanie wystarczająco dużej liczby płodnych mężczyzn.

### Podsumowanie wytycznych

Przeciwciała przeciwplemnikowe są wykrywane u około 9-12% niepłodnych pacjentów. Mogą być obecne w przebiegu niepłodności o genezie immunologicznej w nasieniu, w wydzielinie szyjki macicy lub w surowicy. Przeciwciała przeciw plemnikom często ingerują w przebieg różnych procesów w trakcie zapłodnienia, czego wynikiem jest niemożność naturalnego zajścia w ciążę. Wytyczne NICE 2013/2017 zwracają uwagę na brak dowodów na skuteczność leczenia niepłodności wynikającej z obecności ASA i nie rekomendują ich badania. Według ASRM 2020 testowanie ASA należy brać pod uwagę tylko wtedy, gdy wpłynie to na postępowanie z pacjentem. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników uznaje za zasadne badanie ASA w nasieniu, w którym stwierdza się aglutynację plemników, chociaż obecność przeciwciał jest wyjątkowo rzadką przyczyną niepłodności i nie zmienia postępowania terapeutycznego. Nie zaleca natomiast badania autoprzeciwciał przeciwplemnikowych w surowicy krwi pacjentki.

### 3.2.13. Test mikrocytotoksyczny (cross – match)

Antygeny płodowe wywołują mechanizm odpowiedzi immunologicznej matki, który ma kluczowe znaczenie dla ochrony płodu przed odrzuceniem przez układ odpornościowy matki. Przeciwciała blokujące i wynikająca z nich tolerancja matczyno-płodowa pojawiają się w udanych ciążach, podczas gdy poronienia mogą wystąpić przy braku tych czynników. Przejawem tej odpowiedzi immunologicznej jest zdolność matki do wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciw komórkom ojca. Obecność tych przeciwciał jest określana za pomocą dopasowania krzyżowego (ang. *cross-match*) między nierozcieńczoną świeżą surowicą matki a limfocytami ojca pobranymi z krwi obwodowej.<sup>92,93</sup>

<sup>88</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#intrauterine-insemination-2>

<sup>89</sup> <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnosis-and-treatment-of-infertility-in-men-aea-asrm.pdf> [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>90</sup> [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_perinatologia\\_prakt/article/download/60457/46925](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/article/download/60457/46925) [data dostępu: 11.02.2022]

<sup>91</sup> World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.), World Health Organization, Geneva (2021)

<sup>92</sup> Elram T i wsp., Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin. *Reprod Biomed Online*. 2005 Dec;11(6):745-9.

<sup>93</sup> Tebibel S i wsp., The exploration of the HLA system in the couple infertility, *World Journal of Pharmaceutical research*, 2013 Volume 2, Issue 6, 3099-3110

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie wzmiankują o zastosowaniu badania mikrocytotoksycznego.

### 3.2.14. Analiza polimorfizmów KIR i antygeny HLA-C

Interakcje zachodzące między receptorami KIR kobiecych komórek NK (ang. *natural killer*) znajdujących się w macicy, a cząsteczkami HLA-C, występującymi na powierzchni komórek zarodkowych, są ważne we wczesnych etapach ciąży, podczas implantacji zarodka. Powiązано haplotyp hamujący tj. genotyp KIR AA u matki oraz antygen HLA-C2 na powierzchni trofoblastu (szczególnie odziedziczony od ojca) ze stanem przedzruciawkowym, problemami z prawidłowym zagnieżdżeniem się zarodka oraz możliwością wystąpienia poronień nawykowych i niewłaściwym odżywieniem płodu. Doniesienia literaturowe przemawiają za potencjalnym zastosowaniem analizy polimorfizmów KIR łącznie z badaniem HLA-C przy procedurach wspomaganego rozrodu m.in. jako jedno ze wskazań do genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej.<sup>94</sup>

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie wzmiankują o zastosowaniu badania KIR/HLA-C.

## 3.3. Świadczenia proponowane do wyłączenia z Programu

Procedury zabiegowe, wskazane do wyłączenia z Programu, finansowane w ramach NFZ w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), które mogą zostać wyłączone z Programu przy równoczesnym zachowaniu dostępności obejmują:

- *Histerosalpinografię,*
- *Laparoskopię,*
- *Laparotomię zwiadowczą,*
- *Biopsję jajnika – inna,*
- *Laparoskopową biopsję jajnika,*
- *Endoskopową (laparoskopową) (histeroskopową) biopsję macicy,*
- *Laparoskopowe usunięcie zrostów,*
- *Plastykę jajowodu i jajnika,*
- *Usunięcie mięśniaka macicy,*
- *Histeroskopię diagnostyczną,*
- *Histerolaparoskopię,*
- *Histeroskopowe wycięcie zmiany chorobowej w macicy.*

Dodatkowo należy wskazać, że w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) finansowana jest także procedura Histeroskopia diagnostyczna.

W przypadku procedur „Zabiegi powrózka nasiennego”, „Histeroskopia operacyjna”, „Laparotomia”, „Laparoskopia diagnostyczna”, „Zabiegi laparoskopowe” wskazane jest doprecyzowanie kodów procedur wg ICD-9 wykonywanych w ramach Programu w celu określenia możliwości ich realizacji poza Programem.

Nie odnaleziono w katalogach produktów rozliczeniowych w ramach SZP oraz AOS następujących świadczeń (wskazane może być także doprecyzowanie jakie procedury (kody ICD-9) są wykonywane):

- *Ultrasonograficzna histerosalpingosonografia kontrastowa,*
- *HyFoSy (Hystero-Foam-Salpinography)*
- *Sonohisterografia.*

W tabeli poniżej zestawione świadczenia o charakterze zabiegowym realizowane w ramach Programu wraz z ich ceną oraz odpowiadające im grupy/produkty rozliczeniowe wraz z wartością punktową. Dodatkowo zestawiono także świadczenia tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, które także są finansowane w ramach SZP i AOS i mogłyby być wyłączone z Programu.

<sup>94</sup> Alecsandru D. et al. Parental human leukocyte antigen-C allotypes are predictive of live birth rate and risk of poor placentation in assisted reproductive treatment, *Fertility and Sterility*, 2020, VOL. 114 NO. 4, 809-816.

---

Szczegółowe zestawienie procedur odpowiadającym wnioskowanym świadczeniom wraz z ich wyceną jako załącznik 7.1.

Tabela 15. Zestawienie świadczeń do wyłączenia z Programu z finansowanymi przez NFZ

Świadczenia w ramach Programu Kompleksowe Leczenie Niepłodności		Świadczenia w ramach NFZ				uwagi
Rodzaj świadczenia	Cena jednostkowa cyklu brutto (w zł)	SZP		AOS		
		grupa JGP	wartość pkt (hosp.)*	świad. zabiegowe	wartość pkt	
<b>zabiegowe</b>						
Histerosalpinografia	700	M15	891			
Ultrasonograficzna histerosalpingosonografia kontrastowa	500					nie odnaleziono procedury w AOS i SZP
Laparoskopia	2 000	M14	2 618			
Laparotomia zwiadowcza	589	M14	2 618			
Laparotomia	3 100					wymagane doprecyzowanie procedury
Laparoskopia diagnostyczna	2 300					wymagane doprecyzowanie procedury
Biopsja jajnika - inna	110	M14	2 618			
Laparoskopowa biopsja jajnika	2 184	M14	2 618			
Endoskopowa (laparoskopowa) (histeroskopowa) biopsja macicy	1 100	M15	891			
Laparoskopowe usunięcie zrostów	2 184	M13	3 787			
Zabiegi powrózka nasiennego	1 300	L72	1 830			wymagane doprecyzowanie procedury
Zabiegi laparoskopowe	1 650					wymagane doprecyzowanie procedury
Plastyka jajowodu i jajnika	3 172	M13	3 787			
Usunięcie mięśniaka macicy	2 184	M14	2 618			
Histeroskopia diagnostyczna	800	M15	891	Z23	539	
Histerolaparoskopia	3 172	M13	3 787			
Histeroskopia operacyjna	1 000	M14	2 618			wymagane doprecyzowanie procedury
Histeroskopowe wycięcie zmiany chorobowej w macicy	1 300	M14	2 618			
HyFoSy (Hystero-Foam-Salpinography)	700					nie odnaleziono procedury w AOS i SZP
Sonohisterografia	240					nie odnaleziono procedury w AOS i SZP
<b>Badania TK i MR</b>						
MRI głowy	350		322-605		322-605	
CT głowy	109		171-365		171-365	
RM jamy brzusznej lub miednicy małej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	459		773-1050		685-969	

\*Cena jednostki rozliczeniowej (punkt) = 1,16 PLN.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Zarządzenie Prezesa NFZ 2019/182 i 1/2022

### 3.4. Finansowanie w innych krajach europejskich

Część procedur wskazanych w zleceniu jest finansowana w krajach europejskich, w całości lub częściowo, z różnych źródeł (programy lokalne, rządowe, ubezpieczenia dodatkowe). W tabeli zestawiono liczbę krajów, w których dane procedury są finansowane, a także te, dla których nie ma refundacji z jakichkolwiek źródeł. W zestawieniu nie uwzględniono Polski.

**Tabela 16. Finansowanie wybranych procedur w leczeniu niepłodności**

Finansowanie	Liczba krajów europejskich, w których finansowana* jest procedura			
	Diagnostyka	Leki stymulujące płodność	Inseminacja wewnątrzmaciczna	Dawstwo nasienia
Tak	23	23	19	9
Nie	8	8	11	22
Brak danych	0	0	1	0

\* finansowanie z różnych źródeł

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: International Federation of Fertility Societies' Surveillance, *Global Trends in Reproductive Policy and Practice*, 8th Edition, 2019, s. 29–35.



## 4. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ACMG 2020	Deignan JL et al. <i>CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)</i> , Genetics in Medicine, 2020, Vol. 22, Issue 8, 1288-1295. <a href="https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)00702-4/fulltext">https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)00702-4/fulltext</a>
ASRM 2018	Teede HJ et al., International PCOS Network. <i>Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome</i> . Fertil Steril. 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. <a href="https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/recs_from_the_international_evidence-based_guideline_for_pcos.pdf">https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/recs_from_the_international_evidence-based_guideline_for_pcos.pdf</a>
ASRM 2020	Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. <i>Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline</i> . Fertil Steril. 2020 Feb;113(2):305-322. <a href="https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/evidenece-based_treatments_for_couples_with_unexplained_infertility.pdf">https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/evidenece-based_treatments_for_couples_with_unexplained_infertility.pdf</a>
ASRM 2020	Metody leczenia niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie zgodne z zasadami EBM. Wytyczne ASRM, 2020, <a href="https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/inne/259537,metody-leczenia-nieplodnosci-o-niewyjasnionej-przyczynie-zgodne-z-zasadami-ebm-wytyczne-american-society-for-reproductive-medicine">https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/inne/259537,metody-leczenia-nieplodnosci-o-niewyjasnionej-przyczynie-zgodne-z-zasadami-ebm-wytyczne-american-society-for-reproductive-medicine</a> [data dostępu: 08.09.2021]
ASRM 2020	Schlegel PN I wsp., <i>Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I</i> . J Urol. 2021 Jan;205(1):36-43.
AUA/ASRM 2021	Schlegel PN et al. <i>Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II</i> . J Urol. 2021 Jan;205(1):44-51.
EAU 2021	Salonia A i wsp., <i>EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines</i> . Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-1 <a href="https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021.pdf">https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021.pdf</a>
EAU 2017	Jungwirth A, Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, Tournaye H. <i>EAU Guidelines of Male Infertility</i> . 2017.
ESHRE 2019	European Society of Human Reproduction and Embryology, <i>Ovarian Stimulation For IVF/ICSI</i> , Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, October 2019
ESHRE 2013	European Society of Human Reproduction and Embryology, <i>Management of women with endometriosis</i> , September 2013
ESHRE 2003	ESHRE Capri Workshop Group, <i>Mono-ovulatory cycles: a key goal in profertility programmes</i> . Hum Reprod Update. 2003 May-Jun;9(3):263-74. doi: 10.1093/humupd/dmg020. PMID: 12859047.
Krausz 2013	Krausz C. et al. <i>EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013</i> , Andrology, 2014, 2, 5–19.
NICE 2013/2017	<i>Fertility problems: assessment and treatment</i> . NICE guideline, published: 20 February 2013, last updated: 06 September 2017
PTMRiE/PTGP 2018	<i>Diagnostyka i leczenie niepłodności</i> — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRiE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2018 tom 3, nr 3, strony 112–140
WHO 2021	World Health Organization, <i>WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.)</i> , World Health Organization, Geneva (2021)
Akty prawne	
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
Pozostałe publikacje	
Abu-Madi 2017	Abu-Madi M i wsp., <i>Coproscopy and molecular screening for detection of intestinal protozoa</i> . Parasit Vectors. 2017 Sep 6;10(1):414.
Alecsandru 2020	Alecsandru D. et al. <i>Parental human leukocyte antigen-C allotypes are predictive of live birth rate and risk of poor placentation in assisted reproductive treatment</i> , Fertility and Sterility, 2020, VOL. 114 NO. 4, 809-816
Aly 2018	Aly S, Seaman EK <i>Improvement in Sperm Capacitation Measured by Cap-Score™ Demonstrated after Varicocele Repair</i> . J Reprod Med Gynecol Obstet 2018, 3: 013
Bablok 2011	Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności, Opracowane w ramach zadania 3.2.1 projektu badawczego zamawianego NCBR K/140/PO1/2007 „Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce - wielośrodkowe, prospektywne badania kohortowe”, 2011
Bieniek 2021	Bieniek et al. <i>CFTR and male infertility</i> , Transl Androl Urol 2021;10(3):1391-1400.
Błaszowska 2017	Red. Błaszowska J, Ferenc T, Kurnatowski P, Zarys parazytologii medycznej, EDRA Urban&Partner, Łódź, 2017

<b>Cegłowska 2017</b>	Cegłowska A., Słowikowska-Hilczner J. AZOOSPERMIA – PRZYCZYNY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE, POSTĘPY ANDROLOGII ONLINE, 2017, 4 (1), 22–33.
<b>Comimite opinion 2015</b>	<i>Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion.</i> Fertility and Sterility. 2015; 103(3): e18–e25, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
<b>Dmoch–Gajzlerska 2007</b>	Dmoch–Gajzlerska E. Położnictwo i ginekologia dla studentów położnictwa i pielęgniarstwa. Warszawa: WUM 2007, s. 36–44
<b>Durairajanayagam 2018</b>	Durairajanayagam, D. <i>Lifestyle causes of male infertility</i> , Arab journal of urology vol. 16,1 10-20. 13 Feb. 2018.
<b>Ecochard 2001</b>	Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, et al. <i>Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation.</i> BJOG. 2001; 108(8): 822–829
<b>Elram 2005</b>	Elram T i wsp., <i>Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin.</i> Reprod Biomed Online. 2005 Dec;11(6):745-9.
<b>Flannigan 2017</b>	Flannigan R, Schlegel PN. <i>Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice.</i> Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 44: 26–37, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002.
<b>Henkel 2021</b>	Henkel R i wsp., <i>The role of infections and leukocytes in male infertility.</i> Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13743.
<b>IFFS 2019</b>	International Federation of Fertility Societies' Surveillance, <i>Global Trends in Reproductive Policy and Practice</i> , 8th Edition, 2019, s. 29–35.
<b>Kaszuba-Modrzejewska 2015</b>	Kaszuba – Modrzejewska M., Łukaszuk K., Standardowe metody stymulacji owulacji, INVICTA, <a href="https://www.klinikainvicta.pl/wp-content/uploads/2015/04/Standardowe-metody-stymulacji-owulacji.pdf">https://www.klinikainvicta.pl/wp-content/uploads/2015/04/Standardowe-metody-stymulacji-owulacji.pdf</a> [data dostępu: 24.02.2022]
<b>Korzeniewski 2016</b>	Korzeniewski K, <i>Choroby pasożytnicze przewodu pokarmowego w Polsce</i> , Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 1, 10–18
<b>Kuczyński 2012</b>	Kuczyński W., <i>Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności</i> , Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154.
<b>Lindheim 2018</b>	Lindheim, Steven R et al. "Ovulation Induction for the General Gynecologist." <i>Journal of obstetrics and gynaecology of India</i> vol. 68,4 (2018): 242-252. doi:10.1007/s13224-018-1130-8
<b>McLachlan 2010</b>	McLachlan R, O'Bryan M. <i>State of the Art for Genetic Testing of Infertile Men.</i> The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010; 95(3): 1013–1024, doi: 10.1210/jc.2009-1925
<b>Nasrallah 2018</b>	Nasrallah Y i wsp., <i>Microbiological profiles of semen culture in male infertility.</i> Human Andrology, 2018; 8(2): 34-42.
<b>Nygren 2007</b>	Nygren KG et al. <i>International estimates of infertility prevalence and treatmentseeking: potential need and demand for infertility medical care.</i> Hum. Reprod., 2007; 22 (6): 1506/12.
<b>Pogońska 2015</b>	Pogońska P., Łukaszuk K., <i>Inseminacja domaciczna</i> , INVICTA, <a href="https://www.klinikainvicta.pl/wp-content/uploads/2015/04/Inseminacja-domaciczna.pdf">https://www.klinikainvicta.pl/wp-content/uploads/2015/04/Inseminacja-domaciczna.pdf</a> [data dostępu: 24.02.2022].
<b>Shiadeh 2015</b>	Shiadeh MN i wsp., <i>Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review.</i> Parasitol Res. 2016 Feb;115(2):469-77.
<b>Sklyarova 2021</b>	Sklyarova V i wsp., <i>Should ascariasis be considered as a reproductology problem?</i> , Wiad Lek. 2021;74(9 p.l.):2138-2146
<b>Skrzypczak 2003</b>	Skrzypczak J. <i>Niepłodność żeńska.</i> W: <i>Ginekologia. Podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów.</i> Red. T. Opala. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2003, s. 139, 140.
<b>Smyczyńska 2020</b>	Smyczyńska J, <i>Zakażenia pasożytnicze a płodność</i> , KWARTALNIK NAUKOWY FIDES ET RATIO 3(43)2020
<b>Tebibel 2013</b>	Tebibel S i wsp., <i>The exploration of the HLA system in the couple infertility</i> , World Journal of Pharmaceutical research, 2013 Volume 2, Issue 6, 3099-3110
<b>Vickram 2019</b>	Vickram A. S, et al., <i>Role of Antisperm Antibodies in Infertility, Pregnancy, and Potential for Contraceptive and Antifertility Vaccine Designs: Research Progress and Pioneering Vision</i> , Vaccines 2019, 7, 116; doi:10.3390/vaccines7030116
<b>Walczak-Jędrzejowska 2015</b>	Walczak-Jędrzejowska R., <i>Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu, postępy andrologii online</i> , 2015, 2 (1)
<b>WHO 2009</b>	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009, Human Reproduction 2009, vol.24, no 11, pp.2683-2687
<b>Wyns 2021</b>	Wyns C. i współprac., <i>ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE</i> , Human Reproduction Open, Vol.00, No.0, pp. 1–17, 2021
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ 1/2022
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ 2019/182
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ 2019/167
<b>Źródła internetowe</b>	
<b>Biomerieux</b>	<a href="https://www.biomerieux.pl/sites/subsidiary_pl/files/oznaczenia_hormonow_i_ich_zastosowanie_w_art_20111.pdf">https://www.biomerieux.pl/sites/subsidiary_pl/files/oznaczenia_hormonow_i_ich_zastosowanie_w_art_20111.pdf</a> [data dostępu: 24.02.2022]

---

<b>Mapa potrzeb zdrowotnych</b>	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób układu moczowo-płciowego kobiet dla województwa dolnośląskiego; <a href="http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz_choroby-ukladu-moczowo-plciowego-kobiet_wojewodztwo_01.pdf">http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz_choroby-ukladu-moczowo-plciowego-kobiet_wojewodztwo_01.pdf</a> ; [data dostępu: 10.09.2021]
<b>Mapa potrzeb zdrowotnych</b>	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie nienowotworowych chorób układu płciowego mężczyzn dla województwa dolnośląskiego; <a href="http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz_nienowotworowe-choroby-ukladu-plciowego-mezczyzn_wojewodztwo_01.pdf">http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/04/mpz_nienowotworowe-choroby-ukladu-plciowego-mezczyzn_wojewodztwo_01.pdf</a> [data dostępu: 10.09.2021]
<b>MP</b>	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/ginekologia/choroby/260266,nielodnosc">https://www.mp.pl/pacjent/ginekologia/choroby/260266,nielodnosc</a> [data dostępu: 08.11.2021] <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.5.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.5.</a> , [dostęp 10.03.2022].
<b>MSD Manual</b>	<a href="https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/infertility/sperm-disorders#v1068579">https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/infertility/sperm-disorders#v1068579</a> [dostęp 08.03.2022].
<b>POLMEDIS</b>	<a href="https://www.polmedis.pl/wp-content/uploads/2020/02/OPIS-LECZENIA-METODAMI-WSPOMAGANEGO-ROZRODU.pdf">https://www.polmedis.pl/wp-content/uploads/2020/02/OPIS-LECZENIA-METODAMI-WSPOMAGANEGO-ROZRODU.pdf</a> [data dostępu: 24.02.2022]
<b>PTMRIe</b>	<a href="http://www.ptmrie.org.pl/sekcje-ptmrie/sekcja-embriologow/raporty/">http://www.ptmrie.org.pl/sekcje-ptmrie/sekcja-embriologow/raporty/</a> , data dostępu 20.02.2022
<b>WHO</b>	<a href="https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/">https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/</a> [data dostępu: 04.11.2021]

## 5. Spis tabel

Tabela 1. Sztuczna inseminacja rozliczana w rodzaju AOS .....	13
Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla inseminacji domacicznej.....	13
Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla preparatyki nasienia .....	15
Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej .....	19
Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla oceny stresu oksydacyjnego w nasieniu.....	21
Tabela 6. Badania genetyczne rozliczane w rodzaju SOK .....	23
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w zakresie mikrotelekcji chromosomu Y .....	24
Tabela 8. Potencjalne nieprawidłowości w drogach rodnych u mężczyzn z zaburzeniami CFTR.....	26
Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w zakresie badań mutacji genu CFTR .....	27
Tabela 10. Leki refundowane w procedurze stymulacji jajników .....	29
Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej .....	31
Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla monitorowania cyklu naturalnego .....	34
Tabela 13. . Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla monitorowania cyklu ze stymulacją monoowulacji .....	34
Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla przeciwciał przeciwplemnikowych .....	36
Tabela 15. Zestawienie świadczeń do wyłączenia z Programu z finansowanymi przez NFZ.....	39
Tabela 16. Finansowanie wybranych procedur w leczeniu niepłodności .....	40

## 6. Załączniki

### 6.1. Zestawienie procedur zabiegowych oraz badań obrazowych finansowanych przez NFZ w ramach produktów rozliczeniowych

rodzaj	grupa	produkt rozliczeniowy	nazwa	ICD9	wartość punktowa		
					hospitalizacja	hospitalizacja planowa	"leczenie jednego dnia"
SZP	M13	5.51.01.0012013	Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego *	65.73 Plastyka jajowodu i jajnika	3 787	3 484	
				65.76 Laparoskopowa plastyka jajnika i jajowodu			
				68.24 Histerolaparoskopia lecznicza			
	M14	5.51.01.0012014	Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego *	54.11 Laparotomia zwiadowcza	2 618	2 408	2 226
				54.21 Laparoskopia			
				65.12 Biopsja jajnika - inna			
				65.13 Laparoskopowa biopsja jajnika			
				65.81 Laparoskopowe usunięcie zrostów jajnikowo-jajowodowych			
				68.291 Usunięcie mięśniaka macicy			
				68.234 Histeroskopowe wycięcie zmiany chorobowej w macicy			
	68.233 Histeroskopowe zniszczenie zmiany chorobowej w macicy						
	M15	5.51.01.0012015	Małe zabiegi górnej części układu rozrodczego *	87.82 Histerosalpingografia (kontrast gazowy)	891	820	757
				87.83 Histerosalpingografia (kontrast cieniujący)			
				68.161 Endoskopowa (laparoskopowa) (histeroskopowa) biopsja macicy			
				68.151 Endoskopowa (laparoskopowa) biopsja przydatków macicy z wyjątkiem jajników i jajowodów			
	M31	5.51.01.0012031	Leczenie niepłodności żeńskiej	Leczenie niepłodności żeńskiej	278	256	
	L72	5.51.01.0011072	Zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu *	63.021 Nakłucie i opróżnienie wodniaka powróżka nasiennego	1 830	1 684	1 555
63.022 Nakłucie i opróżnienie wodniaka powróżka nasiennego i wstrzyknięcie środka obliterującego do jamy wodniaka							
63.09 Zabiegi diagnostyczne powróżka nasiennego/ nasieniowodu i najądrza - inne							

rodzaj	grupa	produkt rozliczeniowy	nazwa	ICD9	wartość punktowa		
					hospitalizacja	hospitalizacja planowa	"leczenie jednego dnia"
				63.13 Operacja żyłaków powrózka nasiennego z dostępu pachwinowego lub mosznowego			
				63.14 Operacja mikrochirurgiczna żyłaków powrózka nasiennego			
				63.151 Operacja żyłaków powrózka nasiennego jednostronna			
				63.152 Operacja żyłaków powrózka nasiennego obustronna			
				63.51 Szycie rany powrózka nasiennego/ najądrza			
				63.52 Odprowadzenie skrętu jądra lub powrózka nasiennego			
				63.53 Przeszczep powrózka nasiennego			
				63.54 Nakłucie i opróżnienie wodniaka jądra lub powrózka nasiennego lub torbieli najądrza z badaniem usuniętego płynu i wstrzyknięcie środka obliterującego do jamy wodniaka			
				63.94 Uwolnienie zrostów powrózka nasiennego			
AOS	Z23	5.31.00.0000023	Z23	68.12 Histeroskopia diagnostyczna	539		
SZP		5.53.01.0001618	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego.		322		
		5.53.01.0001619	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.		605		
		5.53.01.0001630	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.		969		
		5.53.01.0001631	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.		1 050		
		5.53.01.0001632	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co		773		

rodzaj	grupa	produkt rozliczeniowy	nazwa	ICD9	wartość punktowa		
					hospitalizacja	hospitalizacja planowa	"leczenie jednego dnia"
			najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.				
		5.53.01.0001600	Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego.		171		
		5.53.01.0001601	Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym.		277		
		5.53.01.0001602	Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.		351		
		5.53.01.0001603	Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.		365		
AOS		5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego		171		
		5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym		277		
		5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym		351		
		5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym		365		
		5.03.00.0000075	MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego		322		
		5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym		605		
		5.03.00.0000102	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego		685		

rodzaj	grupa	produkt rozliczeniowy	nazwa	ICD9	wartość punktowa		
					hospitalizacja	hospitalizacja planowa	"leczenie jednego dnia"
		5.03.00.0000103	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym		969		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Zarządzenie Prezesa NFZ 2019/182; 1/2022.