



Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii

SPiN
SEKCJA PŁODNOŚCI I NIEPŁODNOŚCI PTG



**Diagnostyka i leczenie niepłodności – rekomendacje
Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIe)
oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP)**

Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii

www.ptmrie.org.pl

e-mail: ptmrie@ptmrie.org.pl

2018 r.

Autorzy:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Łukaszuk

lek. Katarzyna Koziot

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

prof. dr hab. n. med. Artur Jakimiuk

prof. dr hab. n. med. Piotr Jędrzejczak

prof. dr hab. n. med. Waldemar Kuczyński

prof. dr hab. n. med. Rafał Kurzawa

prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk

dr hab. n. med. Michał Radwan, prof. nadzw.

prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński

prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

prof. dr hab. n. med. Sławomir Wołczyński

Podziękowanie za pomoc w redakcji tekstu dla:

mgr Katarzyny Goch

mgr Marty Izdebskiej-Książek

lek. Doroty Zamkowskiej

Wprowadzenie

Niepowodzenia rozrodu stanowią poważny problem medyczny, społeczny i demograficzny. Powszechnie stosowana definicja, sformułowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), opisuje niepłodność jako niemożność uzyskania ciąży przez okres 12. miesięcy, mimo regularnych stosunków płciowych (2–4 razy w tygodniu), bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Według szacunków problem dotyczy obecnie ok. 10–16% osób w wieku rozrodczym [1]. 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 [2].

Niepłodność jako zjawisko – ze względu na swoją skalę i konsekwencje społeczne – ma znaczenie nie tylko w odniesieniu do zdrowia i emocjonalnego obciążenia starających się o ciążę partnerów. Stanowi również istotny czynnik wpływający na stan demograficzny i wskaźniki makroekonomiczne kraju, pośrednio więc i na dobrobyt całego społeczeństwa [3,4].

Podstawowym źródłem informacji dla wielu pacjentów na temat problemu niepłodności pozostaje Internet, w tym portale informacyjne, fora oraz blogi. Niepłodne pary szukają także pomocy w stowarzyszeniach pacjentów oraz grupach wsparcia. Wydaje się, że mimo rosnącej świadomości społecznej, poziom merytorycznej wiedzy o przyczynach, diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności jest nadal niewystarczający. Taka sytuacja, w połączeniu z przekazem medialnym, kreuje u pacjentów z jednej strony wyobrażenie o błyskawicznym postępie we wszystkich dziedzinach medycyny, z drugiej zaś – oczekiwanie szybkich efektów terapii, pozostające w sprzeczności z ograniczeniami fizjologii człowieka i możliwościami technologicznymi. Jednocześnie brakuje zorganizowanych działań mających na celu profilaktykę płodności oraz edukację społeczeństwa w zakresie racjonalnego planowania decyzji prokreacyjnych.

Z uwagi na rozwój medycyny rozrodu w Polsce, szybki wzrost liczby nowych ośrodków leczenia niepłodności, a także zaangażowanie w proces diagnostyczny i terapeutyczny różnych grup specjalistów (m.in. z dziedziny endokrynologii, genetyki, psychologii), wydaje się konieczne wypracowanie spójnych zasad postępowania z parami doświadczającymi trudności w poczęciu potomstwa.

Optymalnym rozwiązaniem jest opracowanie wytycznych dotyczących diagnostyki oraz leczenia – zgodnie z założeniami koncepcji medycyny bazującej na dowodach naukowych – o wyniki obiektywnych, prospektywnych i randomizowanych badań klinicznych. W praktyce jednak takie podejście ma liczne ograniczenia. Projekty naukowe związane z medycyną rozrodu wymagają znaczących nakładów finansowych, organizacyjnych i ludzkich. Stosunek kosztów różnego rodzaju do przewidywanych efektów ekonomicznych wymusza racjonalizację w zakresie uruchamianych projektów. Na szeroką skalę badania prowadzone są przede wszystkim przez koncerny farmaceutyczne i ośrodki akademickie. W pierwszym przypadku inicjatywy badawcze ukierunkowane są na zagadnienia związane ze specyfiką branży, w drugim zaś często pojawiają się deficyty odpowiedniej technologii i trudności zapewnienia szerokiej próby badawczej.

W obliczu takiej sytuacji zarówno organy ustawodawcze, jak i instytucje nadzorcze (jak np. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – AOTMiT) podejmują swoje działania oraz decyzje także na podstawie autorytatywnych opinii ekspertów.

Mając na uwadze troskę o jakość opieki nad pacjentami oraz dążąc do maksymalizacji skuteczności prowadzonego leczenia, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGP) podjęły decyzję o wypracowaniu własnych standardów postępowania z niepłodną parą. Rekomendacje te powstały w oparciu o istniejące wytyczne największych światowych i europejskich towarzystw medycznych oraz organizacji ochrony zdrowia, a także aktualną literaturę przedmiotową. Źródłem dodatkowej wiedzy były również autorskie badania kliniczne, wnioski z wieloletniej praktyki klinicznej oraz obserwacje członków PTMRIE.

Opracowany dokument nie definiuje w sposób jednoznaczny i ostateczny obowiązujących algorytmów, pozostawiając każdorazowo wybór ścieżki terapeutycznej lekarzowi. Sposób prowadzenia pary powinien być uwarunkowany przede wszystkim indywidualną sytuacją i podyktowany wynikami badań diagnostycznych oraz oceną na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego pacjentów. Standardy mają na celu określenie ramowych zasad postępowania na etapie diagnostyki i leczenia, a także wyposażenie specjalistów zajmujących się zagadnieniem niepłodności w odpowiednie narzędzia, wiedzę na temat dobrych praktyk oraz wskazówki mogące indukować wyższą skuteczność podejmowanych działań.

SPIS TREŚCI:

1. Rozpoczęcie diagnostyki i leczenia.....	6
2. Standardowe wstępne postępowanie diagnostyczne.....	6
2.1. Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet.....	6
2.2. Ocena płodności męskiej.....	7
3. Zaburzenia owulacji.....	9
3.1. Przyczyny zaburzeń owulacji.....	10
3.2. Leczenie zaburzeń owulacji.....	11
4. Endometrioza – diagnostyka oraz leczenie niepłodności wynikającej z endometriozy.....	13
4.1. I lub II stopień endometriozy.....	13
4.2. III lub IV stopień endometriozy.....	14
4.3. Torbiele endometrialne.....	14
4.4. Leczenie farmakologiczne.....	14
5. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (nieokreślona).....	15
5.1. Postępowanie wyczekujące.....	16
5.2. Farmakoterapia.....	16
5.3. Inseminacja domaciczna.....	16
5.4. Zapłodnienie pozaustrojowe.....	16
6. Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności.....	17
6.1. Czynniki jajowodowy.....	17
6.2. Mięśniaki macicy.....	17
6.3. Przegroda w jamie macicy.....	18
6.4. Zrosty wewnątrzmaciczne.....	19
6.5. Polip endometrialny.....	19
6.6. Torbiele endometrioidalne jajników.....	20
6.7. Zespół policystycznych jajników (PCOS).....	20
7. Leczenie męskiej niepłodności.....	20
8. Bank nasienia.....	21
9. Inseminacja domaciczna.....	22
10. Zapłodnienie pozaustrojowe.....	22
10.1. Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury.....	22
10.2. Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne.....	24
10.3. Przeniesienie zarodka do macicy, receptywność endometrium i suplementacja fazy lutealnej.....	25
10.4. Mrożenie zarodków.....	28
10.5. Leczenie niepłodności u pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników.....	28
11. Diagnostyka preimplantacyjna (PGD).....	28
12. Naprotechnologia.....	31
Piśmiennictwo.....	32

Diagnostyka i leczenie niepłodności – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (SPiN PTGP)

1. Rozpoczęcie diagnostyki i leczenia

Okres bezskutecznych starań o ciążę, po którym para powinna skorzystać ze specjalistycznej konsultacji, zależy od wieku kobiety, przebiegu jej cykli, przebytych operacji w obrębie miednicy, wielkości rezerwy jajnikowej oraz planów prokreacyjnych partnerów. U pacjentek młodych (poniżej 35. roku życia) bez obciążeń w wywiadzie, rozpoczęcie diagnostyki w kierunku niepłodności wskazane jest po roku regularnego współżycia, u kobiet po 35. roku życia – po 6. miesiącach, zaś u pacjentek po 40. roku życia – jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych [5–7]. Wszelkie nieprawidłowości w badaniu podmiotowym lub przedmiotowym kobiety lub mężczyzny, niezależnie od wieku pacjentów, usprawiedliwiają wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki niepłodności [7–9].

Należy stwierdzić, że diagnostyka i leczenie niepłodności wymaga holistycznego podejścia do problemu. Ze względu na stres, jaki dotyka niepłodną parę w okresie oczekiwania na dziecko, należy rozważyć konsultację psychologiczną. Istotne jest również zalecenie zdrowego trybu życia obojgu partnerom, a w szczególności wyeliminowanie szkodliwych czynników (tj. niewłaściwej diety, używek, tytoniu i nadmiaru alkoholu). Jednocześnie należy pamiętać, że postępowanie z niepłodną parą obejmuje działania ukierunkowane na osiągnięcie jednoznacznie określonego celu. Głównym zadaniem zespołu medycznego jest doprowadzenie do uzyskania prawidłowej ciąży i urodzenia zdrowego dziecka [10–15].

2. Standardowe wstępne postępowanie diagnostyczne

Celem diagnostyki jest ustalenie przyczyn bezdzietności oraz opracowanie i wdrożenie optymalnego, zindywidualizowanego leczenia. W pierwszej kolejności diagnostyka powinna obejmować ocenę czynności jajników (czy występują cykle owulacyjne), anatomii żeńskiego układu rozrodczego (czy są drożne jajowody i prawidłowa jama macicy) oraz badanie nasienia (czy są prawidłowe parametry nasienia) [7,9].

2.1. Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet

W diagnostyce kobiety zasadniczym badaniem jest badanie podmiotowe, przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym, wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe. Diagnostyka powinna obejmować wywiad, ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych i jajczkowania [7,16].

U kobiet niemiesiączkujących lub miesiączkujących nieregularnie rekomendowane są badania hormonalne: oznaczenie stężenia hormonu folikulotropowego – FSH (ang. *follicle-stimulating hormone*), hormonu luteinizującego – LH (ang. *luteinizing hormone*), estradiolu, tyreotropiny – TSH (ang. *thyroid-stimulating hormone*), testosteronu i prolaktyny. W klinicznie uzasadnionych sytuacjach, w celu wykluczenia niskiej rezerwy jajnikowej, należy dodatkowo wykonać badanie

stężenia hormonu antymullerowskiego – AMH (ang. *anti-Müllerian hormone*) metodą automatyczną [17,18].

Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodowego są: ultrasonografia, ultrasonografia 3D, histerosalpingografia (HSG) i kontrastowa / żelowa histerosalpingosonografia (HyCoSy/HyFoSy). Zarówno HSG, jak i HyCoSy/HyFoSy wykonuje się u pacjentek bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym lub badaniach dodatkowych [19–25].

Przy podejrzeniu występowania zmian w miednicy mniejszej, w tym w jajowodach, można zaproponować poszerzenie diagnostyki o laparoskopię, a przy podejrzeniu zmian macicznych widocznych w badaniu ultrasonograficznym – o histeroskopię [26–30].

U kobiet ze stwierdzoną patologią w czasie zabiegu laparoskopowego można przeprowadzić naprawcze leczenie operacyjne. Leczenie operacyjne przydatków należy prowadzić z należytą starannością i możliwie oszczędzająco, tak aby nie spowodować utraty rezerwy jajnikowej [31,32].

2.2. Ocena płodności męskiej

Diagnostyka przyczyn niepłodności powinna być przeprowadzana równolegle u obojga partnerów. U ok. połowy par za ograniczenie płodności odpowiada czynnik męski. Niezbędne minimum diagnostyczne u pacjenta obejmuje zebranie wywiadu lekarskiego ukierunkowanego na zaburzenia rozrodu oraz co najmniej jedno badanie seminologiczne. U pacjentów z nieprawidłowymi parametrami nasienia, badanie należy powtórzyć po okresie minimum miesiąca i po potwierdzeniu nieprawidłowości w powtórnym badaniu seminologicznym, należy przeprowadzić dokładniejszą diagnostykę męczyzny [33].

Pacjent z wynikami seminogramu poniżej wartości referencyjnych powinien zostać poinformowany, że obniżenie parametrów nie oznacza bezpłodności, ale statystycznie zmniejsza szansę na poczęcie potomstwa. Czas oczekiwania na ciążę jest dodatkowym istotnym parametrem, brany pod uwagę w ocenie wpływu czynnika męskiego na ograniczenie płodności [34]. U pacjentów z *azoospermią* i ciężką *oligozoospermią* można zaproponować wykonanie badania ultrasonograficznego jąder i moszny, co pozwala na wykrycie innych stanów patologicznych. Przy podejrzeniu niepłodności obturacyjnej (objętość ejakulatu poniżej 1ml, niskie pH ejakulatu), można pogłębić diagnostykę urologiczną [35,36].

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest badanie nasienia. Wykonywane jest ono po 2–7-dniowym okresie abstynencji seksualnej. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2010 roku wydała zalecenia (nadal obowiązujące), określające standardy prawidłowego badania nasienia. Rekomenduje się przeprowadzenie oceny nasienia metodą komputerową (CASA) lub manualną przez diagnostów z odpowiednim przygotowaniem do wykonywania tego rodzaju badań [37,38].

Według WHO wartości referencyjne (czyli wartości poszczególnych parametrów nasienia, które statystycznie u mężczyzn z analogicznymi wynikami skutkowały zapłodnieniem partnerki w okresie do 12. miesiący) wynoszą:

- liczebność plemników: $\geq 15\text{mln/ml}$ lub $\geq 39\text{mln/ejakulat}$;
- żywotność plemników: $\geq 58\%$ żywych plemników;
- ruchliwość plemników: $\geq 32\%$ plemników o ruchu postępowym;
- morfologia plemników: $\geq 4\%$ plemników o prawidłowej budowie;
- pH: $\geq 7,2$;
- objętość ejakulatu: $\geq 1,5\text{ml}$ [38].

Wywiad, badanie przedmiotowe, badanie nasienia i dodatkowa diagnostyka powinny dążyć do rozpoznania przyczyny i wdrożenia leczenia przyczynowego.

Wśród znanych przyczyn w diagnostyce różnicowej należy rozważyć przyczyny przedjądrowe (zaburzenia wydzielania lub działania gonadotropin przysadkowych, hormonów steroidowych, tarczycowych oraz czynniki środowiskowe i nieodpowiedni tryb życia), jądrowe (wrodzone lub nabyte zaburzenia budowy jądra, wnetrostwo, zapalenie jąder, uraz mechaniczny jąder, skręt powrózka nasiennego i długotrwałe niedokrwienie gonady), pozajądrowe (niedrożność dróg wyprowadzających nasienie, niedorozwój najądrzy, nasieniowodów, zapalenie najądrzy, gruczołów dodatkowych, tj. stercza, pęcherzyków nasiennych, urazy mechaniczne najądrzy, nasieniowodów, cewki moczowej, podwiązanie nasieniowodów) oraz zaburzenia seksualne (brak wzwodu, brak wytrysku, np. wytrysk wsteczny, i zaburzenia budowy prącia uniemożliwiające współżycie płciowe) [38].

Przeprowadzenie oceny endokrynologicznej pacjenta oraz badanie USG rekomendowane są po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia. W takiej sytuacji, szczególnie u pacjentów, u których w badaniu stwierdza się bardzo znacznie obniżone parametry nasienia ($<5\text{mln/ml}$), występują zaburzenia seksualne lub jest podejrzenie wystąpienia chorób endokrynologicznych, standardowym postępowaniem diagnostycznym powinien być pomiar stężenia gonadotropin (LH, FSH), estradiolu, prolaktyny i testosteronu [9].

U pacjentów, u których stwierdzono objętość ejakulatu poniżej 1ml, należy wykluczyć hipogonadyzm, stres towarzyszący badaniu, niedrożność dróg wyprowadzających nasienie, obustronny brak nasieniowodów czy ejakulację wsteczną. W celu wykluczenia ejakulacji wstecznej należy zbadać mocz po masturbacji na obecność plemników [9,36].

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 1mln/ml [9].

Badanie autoprzeciwciał przeciwpłomnikowych 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 [7,39,40].

Również badanie fragmentacji DNA plemników nie jest rekomendowane w rutynowym, podstawowym postępowaniu diagnostycznym, szczególnie przy braku standaryzacji testu [41–43].

Pomiary wolnych rodników, aktywności enzymów antyoksydacyjnych spontanicznej bądź indukowanej reakcji akrosomalnej, a także badania biochemiczne gamet męskich nie są rekomendowane w rutynowym postępowaniu przy prawidłowych parametrach nasienia.

Pacjentom z obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów należy zlecić badania w kierunku obecności mutacji genu CFTR. Przy obecności tej mutacji u mężczyzny, analogicznej diagnostyce genetycznej powinna zostać poddana jego partnerka. Decyzja o ewentualnym przystąpieniu do terapii niepłodności za pomocą metod wspomaganego rozrodu ART (ang. *assisted reproductive technologies*) powinna być poprzedzona konsultacją z genetykiem klinicznym. Pacjenci powinni otrzymać informację o potencjalnym ryzyku dla potomstwa oraz możliwości jego ograniczenia poprzez zastosowanie diagnostyki preimplantacyjnej [44–48].

Badanie kariotypu oraz testy w kierunku mikrodelecji w regionie AZF są zalecane u pacjentów z azoospermią lub u których koncentracja plemników w nasieniu nie przekracza 5mln/ml [45,48–50].

Badania kariotypu powinno się zaproponować także wszystkim pacjentom (niezależnie od wyników badania nasienia), jeżeli w wywiadzie uzyskano informację o poronieniach nawracających lub jeżeli materiał genetyczny z poronienia wskazuje na możliwość nosicielstwa zmiany genetycznej u rodziców [45,48,49,51,52].

Biopsja jądra (mikroekstrakcja tkanek jądra) stanowi najbardziej dokładną metodę ustalenia podłoża zaburzeń spermatogenezy. Powinna być przeprowadzana jako biopsja diagnostyczno – terapeutyczna i wykonywana tylko wtedy, gdy możliwa jest jednoczesna kriokonserwacja biopsjatu [33].

3. Zaburzenia owulacji

Zaburzenia jajczkowania występują u pacjentek z brakiem miesiączek (*amenorrhea*), rzadko (*oligomenorrhea*) lub często miesiączkujących (*polimenorrhea*). Kobiety miesiączkujące rzadziej niż co 35 dni i częściej niż co 19 dni najczęściej nie mają owulacji. Wywiad oraz badanie przedmiotowe mogą ujawnić przyczyny. W celu potwierdzenia braku owulacji stosowana jest ocena ultrasonograficzna cyklu. Owulacja jest prawdopodobna przy stwierdzeniu stężenia progesteronu w surowicy krwi powyżej 5ng/ml na 7 dni przed spodziewaną miesiączką [8,53].

Wywiad, badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne oraz schemat diagnostyczny (opracowany przez WHO – Światową Organizację Zdrowia), pozwalają ustalić czy zaburzenia

rytmu krwawień miesięcznych dotyczą układu podwzgórzowo – przysadkowego, jajnika czy macicy. Na początku diagnostyki zaburzeń owulacji należy wykluczyć ciążę, choroby układowe oraz schorzenia tarczycy i nadnerczy, zaburzenia masy ciała. W diagnostyce mają znaczenie w szczególności: oznaczenia stężenia gonadotropin, AMH, prolaktyny, TSH i ewentualnie androgenów w surowicy krwi, badanie ultrasonograficzne narządu rodnego, a u wybranych pacjentek – obrazowanie w rezonansie magnetycznym układu podwzgórzowo – przysadkowego [7,54–57].

Przeprowadzona diagnostyka pozwala ustalić przyczynę zaburzeń owulacji.

3.1. Przyczyny zaburzeń owulacji:

Niewydolność podwzgórzowo – przysadkowa

Stężenie gonadotropin poniżej zakresów referencyjnych (najczęściej <1IU/l) świadczy o niewydolności układu podwzgórzowo – przysadkowego. Do przyczyn wrodzonych zalicza się: zespół Kallmana uwarunkowany zaburzeniem rozwojowym neuronów GnRH – gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*) najczęściej o podłożu genetycznym, genetycznie uwarunkowane zmiany uruchomienia układu podwzgórzowego w okresie dojrzewania (mutacje kisspeptydu lub receptora kisspeptydu), zaburzenia funkcji przysadki (np. mutacje receptora GnRH) i wrodzoną niedoczynność przysadki.

Najczęstszymi przyczynami nabytej niewydolności są: zaburzenia czynnościowe (*anorexia nervosa*, bulimia, nadmierny stres i nadmierny wysiłek fizyczny) lub wynikające z procesu patologicznego, urazu lub uszkodzenia jatrogennego okolicy podwzgórzowo – przysadkowej.

Ustalenie przyczyny nie ma istotnego znaczenia w praktyce leczenia niepłodności z wyjątkiem chorób warunkowanych genetycznie, które mogą być istotne w prognozowaniu wystąpienia schorzenia u potomstwa. Niewydolność podwzgórzowo – przysadkowa może wymagać szczegółowej diagnostyki obrazowej oraz testów czynnościowych w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. choroby ośrodkowego układu nerwowego – OUN) [56].

Dysfunkcja podwzgórzowo – przysadkowa

W grupie kobiet z dysfunkcją podwzgórzowo – przysadkową oś podwzgórzowo – przysadkowa funkcjonuje, ale rytm jej pracy jest zaburzony. Pierwotna przyczyna może dotyczyć bezpośrednio osi podwzgórzowo – przysadkowej, ale może być również wtórna do zaburzeń obwodowych. Najczęstszą przyczyną dysfunkcji układu podwzgórzowo – przysadkowego jest zespół policystycznych jajników [58,59]. Zgodnie z rotterdamскими kryteriami diagnostycznymi (2003) zespół policystycznych jajników (PCOS) rozpoznajemy, jeżeli występują co najmniej dwie z trzech wymienionych poniżej cech:

- zaburzenia rytmu krwawień miesięcznych,
- ultrasonograficzny obraz jajnika policystycznego,
- kliniczne lub biochemiczne wykładniki hiperandrogenizacji po wykluczeniu innych przyczyn hiperandrogenizacji [60].

Stężenie AMH u pacjentek z PCOS jest podwyższone i może pośrednio odzwierciedlać liczbę pęcherzyków obecnych w jajniku.

Przedwczesna niewydolność jajników (POI; ang. *premature ovarian insufficiency*)

Przedwczesna niewydolność jajników jest zespołem definiowanym jako utrata aktywności jajnika przed 40. rokiem życia. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie zaburzeń rytmu krwawień miesięcznych *oligomenorrhea / amenorrhea* przez ostatnie 4 miesiące ze stężeniem FSH >25IU/l (oznaczenie dwukrotne w odstępie >4. tygodni). Przyczynami wystąpienia POI są: zaburzenia genetyczne, procesy autoimmunologiczne, leczenie chirurgiczne lub gonadotoksyczne. U znacznej części pacjentek przyczyna wystąpienia POI nie zostaje ustalona [61].

Hiperprolaktynemia

Patologiczna hiperprolaktynemia zaburza pulsacyjne wydzielanie GnRH, hamuje wydzielanie LH i FSH. Skutkiem są: niedoczynność jajnika, niepłodność charakteryzująca się zaburzeniami miesiączkowania (*oligomenorrhea* lub *amneorrhea*), mlekotok.

Hiperprolaktynemię mogą powodować:

- czynniki fizjologiczne (ciąża, laktacja, stosunek, stres, wysiłek fizyczny),
- czynniki jatrogenne (metoklopramid, leki antypsychotyczne i antydepresyjne, opiaty, blokery kanałów wapniowych),
- zmiany w przysadce (*prolactinoma*, inne guzy przysadki, *craniopharyngeoma*, uraz),
- inne choroby: niewydolność nerek, wątroby, niedoczynność tarczycy, uraz klatki piersiowej,
- makroprolaktynemia (z reguły nie wywołuje objawów klinicznych i rozpoznanie jest ustalane przez pomiar prolaktyny po precypitacji próbki glikolem polietylenowym).

Wywiad, badania hormonalne, a niekiedy obrazowanie w rezonansie magnetycznym okolicy podwzgórzowo – przysadkowej pozwalają ustalić przyczynę hiperprolaktynemii.

Testy dynamiczne z metoklopramidem, L–dopą nie mają żadnego znaczenia diagnostycznego [55].

3.2. Leczenie zaburzeń owulacji

Pacjentki z rozpoznaną niewydolnością podwzgórzowo – przysadkową powinny mieć indukowaną owulację preparatami o aktywności FSH i LH. Można również podawać pulsacyjnie preparat GnRH, jednak metoda ta jest trudno dostępna [62,63].

U kobiet z dysfunkcją układu podwzgórzowo – przysadkowego lekami pierwszego rzutu są cytrynian kломifenu (w dawce 50–150mg przez 5 dni) lub letrozol (w dawce 2,5–5mg przez 5 dni), który ma udokumentowaną wyższą skuteczność (wskazanie pozarejestacyjne) [64,65]. U pacjentek opornych na kломifen i letrozol w kolejnym etapie leczenia można rozważyć stymulację gonadotropinami lub kauteryzację jajników, szczególnie gdy istnieją dodatkowe wskazania do laparoskopii. Kauteryzacja jajników zobowiązuje do zachowania szczególnej

ostrożności, aby nie uszkodzić jatrogenie jajników (nieodwracalne zmniejszenie rezerwy jajnikowej). Niedopuszczalna jest kauteryzacja jajników bez rozpoznanej anowulacji na tle zespołu policystycznych jajników i stwierdzenia braku reakcji na cytrynian klomifenu i/lub letrozol [66–70].

Pomimo że w grupie pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników nie można wykluczyć pojawienia się ciąży, to obecnie nie jest uznany żaden sposób postępowania, który zwiększałby szansę na pobudzenie aktywności jajników i ciąży. Obecnie są przeprowadzane eksperymentalne badania kliniczne dotyczące aktywacji jajników.

Podarowana komórka jajowa w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego jest ustalonym sposobem leczenia niepłodności w tej grupie pacjentek [61]. Przesiewowe badanie liczby pęcherzyków antralnych i (lub) AMH jest elementem profilaktyki niepłodności u tych kobiet, umożliwiając podjęcie decyzji o wczesnej prokreacji lub zabezpieczeniu komórek jajowych lub zarodków [71,72].

W indukcji jajczkowania u pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się agonistów receptora dopaminergicznego D2: bromokryptynę, kabergolinę, chinagolid. Leczenie ma na celu normalizację stężeń prolaktyny, zmniejszenie wymiarów guza (guza prolaktynowego – *prolactinoma*) oraz przywrócenie cykli owulacyjnych. Skuteczność indukcji jajczkowania w tej grupie pacjentek z zastosowaniem agonistów receptora D2 jest bardzo wysoka [73–75].

Dowody wskazują, że farmakologiczna indukcja owulacji jest postępowaniem z wyboru u kobiet z zaburzeniami owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności. Wykazano, że podawanie leków stymulujących owulację nie zwiększa szansy na ciążę u par, u których stwierdzono: cykle owulacyjne, niepłodność nieokreśloną, endometriozę lub czynnik męski. W powyższych schorzeniach stymulacja owulacji nie jest rekomendowana, ponieważ niepotrzebnie odracza wdrożenie leczenia o udokumentowanej skuteczności [76,77].

Metformina w monoterapii może być zastosowana przy stwierdzeniu insulinooporności; jako adjuwant w minimalnym stopniu poprawia wyniki leczenia w grupie kobiet opornych na cytrynian klomifenu [59].

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. Maksymalna liczba pęcherzyków dojrzałych (≥ 17 mm) nie powinna przekraczać trzech. Przy braku naturalnego piku LH, należy podać preparat hCG w celu wywołania zastępczego piku owulacyjnego.

Według aktualnej wiedzy niepłodność może być związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia inwazyjnego raka jajnika, endometrium i piersi. Leki stymulujące owulację nie zwiększają tego ryzyka [78–80].

Brak ciąży po indukcji przez 6 owulacyjnych cykli jest wskazaniem do zmiany strategii leczenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po 35. roku życia, u których brak ciąży po 3.–4.

owulacyjnych cyklach jest wskazaniem do zmiany metody leczenia. Podczas kontrolowanej hiperstymulacji jajników w zespole PCO w celu uzyskania rozwoju pęcherzyków w procedurze pozaustrojowego zapłodnienia preferowany jest protokół antagonistyczny, a w sytuacji nadmiernej odpowiedzi na stymulację – z indukcją piku owulacyjnego analogiem GnRH oraz odroczeniem transferu zarodka. Postępowanie takie jest skuteczną profilaktyką zespołu hiperstymulacyjnego (OHSS; ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*) w tej grupie pacjentek [81,82].

Leczenie niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy lub redukcja masy ciała może przywrócić owulację bez konieczności stosowania leków stymulujących wzrost pęcherzyków jajnikowych [83].

4. Endometrioza – diagnostyka oraz leczenie niepłodności wynikającej z endometriozy

Endometrioza jest przewlekłym schorzeniem wywołanym obecnością ognisk endometrium poza jamą macicy, objawiającym się typowo bólami podczas miesiączki, stosunków płciowych i bólami podbrzusza niezwiązanymi z cyklem miesiączkowym oraz niepłodnością. U pacjentek z endometriozą podczas badania ginekologicznego stwierdzić można ograniczenie ruchomości macicy, jej bolesność przy poruszaniu, obecność zmian w jajnikach oraz jajowodach, a także zgrubienia i bolesność w okolicy więzadeł krzyżowo – macicznych czy w sklepieniach pochwy [54,76].

W diagnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej metodą z wyboru jest laparoscopia z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. Liczne badania laboratoryjne podlegają obecnie intensywnym badaniom i walidacji, co w najbliższym czasie może znacząco zmienić diagnostykę endometriozy [54,76]. Zaleca się, aby postępowanie po rozpoznaniu endometriozy z towarzyszącą niepłodnością było uzależnione od stopnia zaawansowania endometriozy, wieku kobiety, rezerwy jajnikowej, stanu jajowodów oraz parametrów nasienia partnera [76,84–86].

4.1. I lub II stopień endometriozy

Podczas laparoskopii (przy I lub II stopniu endometriozy), należy usunąć ogniska choroby oraz ewentualne zrosty, co może poprawić płodność oraz zwiększyć odsetek ciąż [87]. Z dostępnych danych klinicznych wynika jednak, że średnio dopiero przeprowadzenie od 12. do 25. zabiegów przynosi efekt w postaci jednej dodatkowej ciąży w porównaniu do postawy wyczekującej. O niskiej skuteczności postępowania operacyjnego oraz o możliwym leczeniu alternatywnym pacjentka powinna zostać poinformowana przed decyzją o zabiegu.

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 (patrz rodz.5.3.). Nie udowodniono przewagi stosowania inseminacji przy endometriozie jako jedynym wskazaniu nad postawą wyczekującą [88–91].

U kobiet w wieku 35–38 lat lub kobiet młodszych ze stwierdzoną niską rezerwą jajnikową próby leczenia metodą inseminacji domacicznej nie powinny być proponowane. Pacjenci powinni uzyskać szczegółową informację o ryzyku związanym ze zmniejszającą się rezerwą jajnikową oraz o szansach na ciążę. Postępowanie takie jest możliwe w sytuacjach np. gdy para nie akceptuje rekomendowanej metody leczenia, jaką jest zapłodnienie pozaustrojowe.

U kobiet po 38. roku życia rekomendowane jest leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego [76,85,92,93].

4.2. III lub IV stopień endometriozy

U pacjentek z zaawansowaną endometriozą można operacyjnie usunąć widoczne ogniska endometriozy, przywrócić prawidłowe warunki anatomiczne. Operacja może również zmniejszyć dolegliwości związane z towarzyszącym zespołem bólowym [85,94].

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 w tej grupie pacjentek jest zapłodnienie pozaustrojowe.

U kobiet ze zmniejszoną rezerwą jajnikową, nieprawidłowościami jajowodów lub po 35. roku życia postępowaniem z wyboru jest zapłodnienie pozaustrojowe [54].

4.3. Torbiele endometrialne

Wycięcie torbieli endometrialnych mniejszych niż 3–4cm nie zwiększa szansy na ciążę [76,95], natomiast usunięcie torbieli >4cm tylko w szczególnych sytuacjach może poprawić płodność. Przed podjęciem decyzji o operacji i jej zakresie należy brać pod uwagę rezerwę jajnikową oraz ewentualne dodatkowe czynniki zmniejszające płodność (wiek pacjentki, czas oczekiwania na ciążę, stan jajowodów, parametry nasienia partnera). Podczas operacji preferowaną techniką jest wycięcie zmiany, a nie jej koagulacja [95]. Po leczeniu operacyjnym należy jak najszybciej wdrożyć odpowiednie postępowanie zwiększające szanse na uzyskanie ciąży bez jakiegokolwiek terapii farmakologicznej endometriozy.

Jeżeli istnieją wskazania do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego, to rutynowe usuwanie torbieli endometrialnych nie zwiększa szansy na ciążę, a może zmniejszyć rezerwę jajnikową. Wyjątkiem mogą być sytuacje, gdy torbiel może utrudniać pobranie komórek jajowych lub grozić skręceniem [76,96].

4.4. Leczenie farmakologiczne

Wykazano, że leczenie farmakologiczne endometriozy nie poprawia płodności, dlatego u kobiet starających się o dziecko nie powinno być stosowane, zarówno przed, jak i po operacji [97,98]. Wyjątkiem są pacjentki przygotowywane do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego, u których supresja jajników przed kontrolowaną hiperstymulacją jajników analogiem GnRH lub antykoncepcją hormonalną może zwiększyć szansę na ciążę [99–101].

5. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (nieokreślona)

Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (nieokreślona, idiopatyczna) jest rozpoznaniem zgodnym z opracowaną przez WHO międzynarodową statystyczną klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych (ICD–10) [102].

Jest definiowana jako niemożność zajścia w ciążę, mimo regularnego współżycia w celach prokreacyjnych w okresie roku, przy czym rutynowe badania diagnostyczne nie wykazują uchwytnej przyczyny tego stanu rzeczy.

Diagnoza ta może być postawiona, gdy rutynowe badania diagnostyczne nie wykazują przyczyny niepłodności. Rozpoznanie to może dotyczyć nawet około 20–30% par leczonych z powodu niepłodności i jest wynikiem niedoskonałości i ograniczeń diagnostycznych współczesnej medycyny.

Wśród potencjalnych przyczyn niepłodności nieokreślonej wymienia się w szczególności:

- nieprawidłowości genetyczne komórek rozrodczych i zarodków,
- nieprawidłowości funkcjonalne komórek rozrodczych i zarodków,
- zaburzenia genetyczne partnerów niepodlegające detekcji na obecnym poziomie dostępnej rutynowo diagnostyki genetycznej,
- problemy z zapłodnieniem na poziomie komórkowym,
- zaburzenia funkcji oraz dyskretne anomalie anatomiczne jajowodów (pomimo zachowanej drożności) zaburzające transport komórek rozrodczych oraz zarodków,
- zaburzenia implantacji oraz nieprawidłowości immunologiczne [103–108].

Niestety diagnostyka powyższych nieprawidłowości albo jest kosztowna, albo ma charakter eksperymentalny i nie może być rekomendowana pacjentom w rutynowym postępowaniu w ośrodkach wspomaganej prokreacji, stanowi ona natomiast przedmiot badań naukowych.

Rozpoznanie niepłodności nieokreślonej według niektórych ekspertów nie może być postawione bez przeprowadzenia diagnostyki, której zakres trudno określić ze względu na subiektywne poglądy i doświadczenia własne lekarzy.

To stanowisko może wynikać ze zwiększonej częstości występowania u części pacjentek z uprzednio rozpoznaną niepłodnością nieokreśloną zaburzeń genetycznych, czynnościowych i jakościowych zaburzeń endometrialnych, zaburzeń rozwojowych zarodków, a czasami łagodnej endometriozy, adenomiozy, zrostów w miednicy mniejszej, polipów endometrialnych.

W związku z tym, w szczególnych sytuacjach, wskazane może być omówienie z pacjentką z niepłodnością nieokreśloną zasadności rozszerzonej diagnostyki genetycznej, immunologicznej, molekularnej, a czasami zabiegowej, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka zrostów w miednicy mniejszej oraz endometriozy. Pacjentka musi jednak zostać poinformowana, że rozszerzenie diagnostyki może nie wpłynąć na zmianę postępowania terapeutycznego oraz może nie zwiększyć szansy na urodzenie dziecka [54].

Postępowanie diagnostyczno – terapeutyczne powinno być uzależnione od rezerwy jajnikowej, wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności, a przede wszystkim od woli pacjentki [patrz rozdz. 5.3].

5.1. Postępowanie wyczekujące

Połowa par z rozpoznaną niepłodnością nieokreśloną ma szansę na naturalne zajście w ciążę w drugim roku starań. W związku z tym racjonalne wydaje się zaproponowanie kobietom przed 35. rokiem życia, u których nie stwierdzono obniżonej rezerwy jajnikowej, aby wydłużyć całkowity okres naturalnych prób do 2. lat łącznie [109]. W takiej sytuacji wskazane jest doradzenie parze, aby dokonała ewentualnej korekty stylu życia, regularnie współżyła i oczekiwała na ciążę samoistną bez podejmowania działań medycznych. U kobiet po 35. roku życia lub w przypadku stwierdzenia niskiej rezerwy jajnikowej przedłużanie postawy wyczekującej powyżej roku może zmniejszyć szansę na urodzenie dziecka. Pary te powinny uzyskać szczegółową informację o ryzyku związanym ze zmniejszającą się rezerwą jajnikową oraz o prognozowanym czasie leczenia [110,111].

5.2. Farmakoterapia

W dotychczasowych badaniach wykazano, że stymulacja owulacji w cyklach, w których podejmowane są naturalne próby zachodzenia w ciążę nie zwiększa szansy na urodzenie dziecka. Dodatkowo takie postępowanie może zwiększać ryzyko ciąży wielopłodowej lub zmniejszać szansę na ciążę, m.in. poprzez negatywny wpływ na endometrium. W związku z powyższym, stymulacja owulacji u kobiet z niepłodnością nieokreśloną nie jest rekomendowana [77]. Podobnie nie rekomenduje się podawania gestagenów w drugiej fazie cyklu w celu poprawy domniemanej niewydolności lutealnej, immunoterapii lub stosowania agonistów dopaminy.

5.3. Inseminacja domaciczna

Pary z niepłodnością nieokreśloną, które nie akceptują dalszej postawy wyczekującej mogą mieć zaproponowaną inseminację domaciczną. Cykle stymulowane z następową inseminacją w szczególnych sytuacjach mogą być skuteczniejsze od postawy wyczekującej [112]. Para musi jednak być poinformowana o wyższych kosztach oraz ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS), jak i o ciąży wielopłodowej [112–116].

5.4. Zapłodnienie pozaustrojowe

Pary z niepłodnością nieokreśloną, u których wiek kobiety nie przekracza 35. roku życia, mogą mieć zaproponowane zapłodnienie pozaustrojowe po około 2. latach naturalnych starań o ciążę [54]. Jeżeli wiek kobiety przekracza 35 lat, zapłodnienie pozaustrojowe jest postępowaniem z wyboru po roku starań [54]. Jeżeli wiek kobiety przekracza 38 lat, rekomendowane jest leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Wyjątkiem są pary, które na początku terapii nie akceptują tej metody leczenia; u tych par, na ich życzenie, można zalecić inseminację domaciczną [54,111,117].

6. Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności

Przy podejrzeniu zmian patologicznych w jamie macicy (polipy, mięśniaki podśluzówkowe, zrosty i przegroda w jamie macicy), zmian w jajowodach oraz endometriozy należy zaproponować postępowanie operacyjne ze standardową profilaktyką przeciwrzostową.

6.1. Czynniki jajowodowy

Chirurgiczną korektę zmian chorobowych jajowodów można rozważyć w populacji kobiet z dobrym rokowaniem, tj. w grupie kobiet młodych, z krótkim okresem leczenia niepłodności, ze zmianami w odcinku dystalnym jajowodu, które obejmują błoniaste zrosty i/lub nieznaczne zmiany w strzępkach, z niewielkim poszerzeniem jajowodów, przy cienkich i elastycznych ścianach, z zachowaną drożnością światła jajowodu (zawsze po wykluczeniu czynnika męskiego i innych przyczyn niepłodności) [31,54]. Operacje korekcyjne jajowodów powinny być przeprowadzane przez doświadczonych chirurgów, biegłych w technikach mikrochirurgicznych i laparoskopowych [118]. Nie dysponujemy dobrymi badaniami porównującymi skuteczność leczenia operacyjnego jajowodów z zapłodnieniem pozaustrojowym, jednakże IVF charakteryzuje się wyższym odsetkiem ciąż klinicznych na cykl [119]. Pacjentka powinna zostać poinformowana, że po operacjach korekcyjnych jajowodów występuje zwiększone ryzyko ciąż pozamacicznych [31].

U niepłodnych kobiet z gorszym rokowaniem, tj. po 35. roku życia, z patologią odcinka proksymalnego lub średnio – ciężkimi zmianami w odcinku dystalnym oraz po uprzedniej operacji korekcyjnej jajowodu i braku ciąży w ciągu 6. miesięcy zaleca się wykonanie zapłodnienia pozaustrojowego [31].

Obecność wodniaka / wodniaków jajowodu może pogarszać skuteczność procedury zapłodnienia pozaustrojowego nawet o około 50%. Przed leczeniem w programie można zalecić usunięcie wodniaka jajowodu lub zamknięcie jego ujścia macicznego, gdyż udowodniono, że podnosi to efektywność terapii do poziomu obserwowanego w grupie kobiet bez zmian w jajowodach [31,54,120–123]. Udrożnienie zmienionych wodniakowato jajowodów, polegające jedynie na ich nacinaniu, nie jest optymalnym postępowaniem i nie powinno być zalecane [31].

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

6.2. Mięśniaki macicy

Mięśniaki macicy występują u 25% kobiet leczących się z powodu niepłodności, jednakże tylko u 1–3% z nich są jedyną przyczyną zaburzeń rozrodu. Aktualnie przyjmuje się, że występowanie mięśniaków podsurowiczkowych nie oddziałuje istotnie na płodność.

Mięśniaki śródścienne mogą mieć niekorzystny wpływ na zajście w ciążę i na zagnieżdżenie się zarodka, szczególnie przy średnicy przekraczającej 5cm [124]. Brak jednakże jednoznacznych dowodów na to, iż usunięcie mięśniaków śródściennych poprawia szansę na zajście w ciążę

oraz jej przebieg. Natomiast mięśniaki podśluzówkowe mają jednoznacznie negatywny wpływ na zajście oraz przebieg ciąży i ich usunięcie jest korzystne dla płodności pacjentki. Mięśniaki podśluzówkowe, które zniekształcają jamę macicy i wpuklają się do jej wnętrza w objętości przekraczającej 50% – rekomenduje się usunięcie zmian za pomocą histeroskopii [124]. Po jedno- lub kilkietapowym usunięciu mięśniaka i okresie rekonwalescencji można rozważyć wykonanie histeroskopii diagnostycznej. Optymalną techniką przy usuwaniu śródściennych mięśniaków dających objawy kliniczne u kobiet pragnących zajść w ciążę wydaje się być laparoscopia, jednakże obecne zalecenia nie wykluczają operacji na drodze laparotomii. Przy dużej liczbie mięśniaków lub ich znacznej średnicy, gdy operator uzna, że czas operacji może znacząco się przedłużyć i może wystąpić duża utrata krwi, mięśniaki należy usunąć na drodze laparotomii.

Laparoscopia jest korzystniejsza z uwagi na czas trwania hospitalizacji, niższe ryzyko powstawania ewentualnych zrostów oraz mniejsze występowanie bólu pooperacyjnego [125]. Nie udowodniono jednakże, aby miomektomia laparoskopowa wiązała się z polepszeniem płodności u kobiet w porównaniu do laparotomii [126]. W celu minimalizacji ryzyka pęknięcia macicy podczas następnej ciąży zaleca się ograniczenie śródoperacyjnej koagulacji na rzecz zakładania wielowarstwowych szwów hemostatycznych. Planując ciążę, po upływie 3 miesięcy po operacji, rekomenduje się wykonanie kontrolnego badania ultrasonograficznego macicy celem oceny gojenia się blizny po miomektomii [127]. Okres do uzyskania pełnego zagojenia rany macicy wynosi prawdopodobnie około 6. miesięcy, a ryzyko pęknięcia macicy po miomektomii jest niskie (0,79%) i jest porównywalne dla operacji na drodze laparotomii i laparoskopii [128]. Ryzyko stwierdzenia zmiany złośliwej w mięśniaku zostało oszacowane w największej dostępnej metaanalizie na poziomie 1 na 700 (0,14%) i jest pozytywnie skorelowane z wiekiem pacjentki, przy czym występowanie zmian złośliwych w zmianach mięśniakowatych u kobiet poniżej 40. roku życia jest bardzo rzadkie [129]. Obecnie nie dysponujemy dobrymi testami diagnostycznymi (obrazowymi i biochemicznymi), które pozwalałyby różnicować mięśniaki od mięsaków. Powikłania morcelacji są rzadkie, jednakże laparoskopowa ekstrakcja mięśniaka przeprowadzona w torebce (*in-bag*) może zapobiegać rozsiewowi i zagubieniu fragmentów usuwanego mięśniaka [129].

W chwili obecnej, z uwagi na brak wiarygodnych danych klinicznych, nie rekomenduje się: embolizacji, stosowania modulatorów receptora progesteronowego czy zogniskowanej wiązki ultradźwięków. Jednocześnie toczące się obecnie badania i analizy mogą w bliskiej perspektywie zmodyfikować aktualną wiedzę.

6.3. Przegroda w jamie macicy

Przegroda macicy występuje u około 3% kobiet nieplodnych i około 15–25% kobiet z poronieniami nawracającymi, stanowiąc najczęstszą wadę macicy w obu populacjach [130]. Wykazano, że przegroda macicy ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia poronienia i porodu przedwczesnego oraz że może nieznacznie obniżyć szansę zajścia w ciążę [131]. Metaanalizy badań prospektywnych jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ histeroskopowego przecięcia przegrody na prawdopodobieństwo zajścia w ciążę i urodzenia

żywego dziecka w populacji kobiet z nawracającymi poronieniami [132]. Poza kilkoma niekontrolowanymi badaniami obserwacyjnymi, nie ma randomizowanych, prospektywnych badań wskazujących jednoznacznie na korzyści wynikające z resekcji przegrody macicy w populacji kobiet niepełodnych [132,133]. W świetle powyższych danych wydaje się, że można rozważyć resekcję przegrody u kobiet z jednym poronieniem lub udokumentowaną niepełodnością, jeżeli długość przegrody przekracza 10mm. Należy jednak zachować dużą ostrożność oraz szczegółowo przedyskutować z pacjentką potencjalne korzyści i niebezpieczeństwa przy planowaniu resekcji przegrody u kobiety bez udokumentowanych starań o ciążę [98,134]. Nie dysponujemy badaniami porównującymi techniki resekcji przegrody (nożyczki, elektrody mono- i bipolarne, laser), jednak wydaje się, że procedurę należy przeprowadzać w sposób możliwie najmniej traumatyczny, minimalizując użycie elektrokoagulacji. Brak jest jednoznacznych danych, że długość i szerokość przegrody macicy ma wpływ na powikłania położnicze. Okres gojenia się macicy po resekcji przegrody wynosi około 2. miesięcy, ale należy pamiętać, że operacja dużej przegrody może prowadzić do podobnego ryzyka pęknięcia macicy w ciąży, jak miomektomia [98,133].

6.4. Zrosty wewnątrzmaciczne

Zrosty wewnątrzmaciczne powstają najczęściej (90%) po tyżeczkowaniu ścian jamy macicy po poronieniach i w połogu; mogą powstać również po urazie endometrium macicy nieciążarnej, najczęściej po histeroskopowej miomektomii kilku mięśniaków. Ryzyko powstania zrostów wewnątrzmacicznych może rosnać, jeśli urazowi towarzyszy zakażenie [135]. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że histeroskopowa resekcja zrostów prowadzi do uzyskania ciąży w 30–60% przypadków [136]. Skuteczność terapeutyczna zależy jednak od rodzaju zrostów i ich rozległości. Najpoważniejszym problemem są rozległe, lite zrosty, wypełniające całą jamę macicy, prowadzące do zamknięcia obu ujść macicznych i wystąpienia braku miesiączki (zespół Ashermana) [137]. W takich przypadkach histeroskopowa resekcja zrostów powinna być prowadzona pod kontrolą USG i/lub laparoskopii, przy minimalnym zastosowaniu energii elektrycznej. Ryzyko wystąpienia wtórnych zrostów po resekcji wynosi 30 i 70%, odpowiednio dla zrostów błoniastych oraz masywnych litych [135,136]. Obecnie nie ma danych, że jakiegokolwiek postępowanie przeciwzrostowe skutkuje wyższym odsetkiem ciąż klinicznych lub żywych urodzeń. Udokumentowano natomiast rzadsze występowanie mniej nasilonych zrostów po zastosowaniu preparatów przeciwzrostowych [138–140]. Do innych pooperacyjnych metod zapobiegających powstawaniu zrostów (o słabiej udokumentowanej skuteczności) zaliczamy: wczesne wykonanie *second-look* histeroskopii (7–14 dni po operacji), estrogenoterapię oraz środki mechaniczne (IUD, cewnik, balon) [136,138,141].

6.5. Polip endometrialny

Polipy endometrialne stanowią najczęstszą nieprawidłowość w obrębie jamy macicy, stwierdzaną u około 5–15% niepełodnych kobiet, które mogą upośledzać płodność zarówno w mechanizmie anatomicznym, jak i humoralnym [142]. Są one często bezobjawowe i ich występowanie wzrasta wraz z wiekiem kobiety. Małe polipy (<1cm; polipy czynnościowe) mogą ulegać regresji, stąd konieczna jest weryfikacja ultrasonograficzna obecności polipa w kolejnych cyklach

miesiączkowych przed podjęciem decyzji o operacji [143]. W badaniu randomizowanym wykazano, że histeroskopowa polipektomia dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo zajścia w ciążę zarówno w cyklu samoistnym, jak i podczas inseminacji domacicznej [144]. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących efektywności polipektomii przed programami zapłodnienia pozaustrojowego, jednakże wydaje się, że polip powinien zostać usunięty przed rozpoczęciem cyklu stymulowanego [138,142,145]. Wielkość usuniętego polipa nie ma wpływu na poprawę płodności. Istotna natomiast może być lokalizacja polipa i najbardziej niekorzystny wpływ na płodność mają prawdopodobnie zmiany zlokalizowane w okolicy rogów macicy [144,146].

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

6.6. Torbiele endometrioidalne jajników

U kobiet z torbielami endometrialnymi o średnicy <4cm, postępowanie operacyjne nie jest rekomendowane ze względu na ryzyko obniżenia potencjału rozrodczego kobiety oraz znikomy wpływ zabiegów na efekty leczenia niepłodności. W trakcie zabiegu pobrania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego należy w miarę możliwości unikać punkcji torbieli endometrioidalnych [95,147,148].

6.7. Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Chirurgiczne leczenie zespołu policystycznych jajników z zastosowaniem laparoskopii (elektrokauteryzacja, laserowy *drilling* lub częściowa klinowa resekcja jajników) może być rozważane wyłącznie u pacjentek, które nie odpowiadają na stymulację jajczkowania oraz preferują leczenie operacyjne. Przed zabiegiem pacjentka powinna zostać poinformowana o możliwych konsekwencjach zabiegu, w tym o ewentualnym obniżeniu płodności w jego wyniku.

7. Leczenie męskiej niepłodności

U mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym poprawę płodności uzyskiwano po leczeniu farmakologicznym preparatami gonadotropin i hCG, a u mężczyzn z hiperprolaktynemią po leczeniu agonistami dopaminy [149,150]. U mężczyzn z niewyjaśnioną niepłodnością nie zaleca się leczenia za pomocą preparatów androgennych. Dotychczasowe dane dotyczące leczenia w tej grupie pacjentów za pomocą gonadotropin, antyestrogenów oraz inhibitorów aromatazy nie są jednoznaczne [151].

Brakuje jednoznacznych dowodów naukowych na poprawę płodności u mężczyzn z prawidłowymi wynikami spermiogramu, u których wykonano zabiegi usunięcia żyłaków powrózka nasiennego. Doniesienia naukowe nie potwierdzają także, by usunięcie subklinicznych żyłaków powrózka nasiennego skutkowało poprawą płodności mężczyzn. Wyjątek stanowi grupa pacjentów, u których zaawansowane zmiany (stopień II i III wg WHO) znacząco zwiększają

temperaturę w obrębie worka mosznowego i u których jednocześnie stwierdza się nieprawidłowe parametry nasienia. Leczenie operacyjne żyłaków powrózka nasiennego powinno być zarezerwowane jedynie do tych szczególnych przypadków [152,153].

Prowadzone badania naukowe nie wykazały poprawy płodności mężczyzn po leczeniu stanów zapalnych. Dowody na dodatni wpływ leczenia preparatami o działaniu antyoksydacyjnym i N-acetylokarnityną są na dzień dzisiejszy niejednoznaczne [154].

Azoospermia obstrukcyjna jest wskazaniem do pobrania plemników z najądrzy lub – przy braku możliwości ich uzyskania – do podjęcia próby ich pozyskania bezpośrednio z jąder. W kolejnym etapie możliwe jest przeprowadzenie procedury ICSI (ang. *intracytoplasmic sperm injection*) lub poddanie uzyskanego materiału kriokonserwacji. W przypadku azoospermii sekrecyjnej, możliwe jest jedynie pobranie plemników bezpośrednio z tkanki jądra [155,156].

Wytrysk wsteczny jest wskazaniem do leczenia farmakologicznego za pomocą sympatykomimetyków lub leków antycholinergicznymi. Przy braku oczekiwanego efektu, zaleca się wykonanie inseminacji wyselekcjonowanymi plemnikami uzyskanymi z moczu po uprzedniej jego alkalizacji [157].

U pacjentów, u których występuje brak ejakulacji, możliwe jest zastosowanie wibro- lub elektrostymulacji w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem bądź też uzyskanie komórek rozrodczych w wyniku biopsji [158].

Przy azoospermii i braku możliwości pozyskania plemników z najądrzy lub jąder, postępowaniem z wyboru jest wykonanie inseminacji domacicznych z wykorzystaniem nasienia dawcy [159–162].

8. Bank nasienia

Kriokonserwacja nasienia jest metodą z wyboru u pacjentów w wieku rozrodczym przed planowaną radio- lub chemioterapią, a także zabiegami operacyjnymi potencjalnie mogącymi doprowadzić do upośledzenia ich płodności [163]. Każdy pacjent ma prawo do pełnej informacji o możliwości zabezpieczenia potencjału rozrodczego przed rozpoczęciem działań medycznych obarczonych w tym kontekście ryzykiem [164].

Wykorzystanie nasienia dawcy powinno być rozważane u pacjentów z azoospermią, jeśli nie ma możliwości pozyskania plemników z jąder czy najądrzy oraz mężczyzn, u których stwierdza się poważne nieprawidłowości nasienia, a także u par, u których ciąży nie uzyskano mimo wielokrotnych programów zapłodnienia pozaustrojowego z zastosowaniem procedury ICSI i wyborze plemników o najwyższym potencjale rozrodczym. Skorzystanie z banku nasienia należy także przedyskutować z pacjentami przy istniejących przeciwwskazaniach do ICSI. Przy wysokim ryzyku przeniesienia choroby genetycznej na potomstwo, zalecane jest wykorzystanie nasienia dawcy lub zapłodnienie pozaustrojowe nasieniem partnera z zastosowaniem diagnostyki preimplantacyjnej. Przed wykonaniem zabiegu konieczne jest przeprowadzenie poradnictwa genetycznego.

Procedura doboru dawców nasienia oraz badań, którym powinni być poddani podczas kwalifikacji medycznej, jest precyzyjnie określona w obowiązującej w Polsce ustawie o leczeniu niepłodności

oraz rozporządzeniach do tego aktu. Materiał od dawcy musi pochodzić z banków nasienia, licencjonowanych zgodnie z obowiązującym prawem [165].

9. Inseminacja domaciczna

Klasyczne wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: zaburzenia upłynnienia nasienia, zaburzenia ejakulacji (w tym wsteczna ejakulacja), problemy ze współżyciem, czynnik szyjkowy oraz korzystanie z nasienia dawcy z uwagi na czynnik męski niepłodności [113,166,167]. Przeprowadzenie zabiegu wymaga wcześniejszej oceny budowy anatomicznej narządu rodowego, a w szczególności potwierdzenia drożności jajowodów [27,166,167]. Pacjentka wraz z partnerem może podjąć decyzję o inseminacji w niepłodności nieokreślonej, przy umiarkowanym czynniku 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 [112,115,168].

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 [112,168].

Inseminację, w zależności od sytuacji klinicznej, można wykonać w cyklu naturalnym lub stymulowanym [112,169,170]. Stymulacja owulacji przed inseminacją jest dopuszczalna i może zwiększać skuteczność zabiegu, jednak powinna być stosowana jedynie w sytuacji obecności co najwyżej 3. przedowulacyjnych pęcherzyków jajnikowych. Większa liczba pęcherzyków może znacznie zwiększać ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowej. Przed rozpoczęciem leczenia para powinna zostać poinformowana zarówno o jego spodziewanej skuteczności, jak i możliwych powikłaniach.

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 [171]. Rutynowe podawanie progestagenów po inseminacji nie znajduje uzasadnienia w opracowaniach naukowych z wyjątkiem cykli, w których przeprowadzono stymulację gonadotropinami, tu jest uzasadnione [172].

10. Zapłodnienie pozaustrojowe

10.1. Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury

Metoda pozaustrojowego zapłodnienia ma udowodnioną najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod leczenia niepłodności.

Wskazania do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia obejmują wszystkie przyczyny powodujące niepłodność.

Pozauustrojowe zapłodnienie jest metodą z wyboru u par z:

- nieodwracalnie uszkodzonymi jajowodami,
- brakiem jajowodów,

- umiarkowaną i zaawansowaną endometriozą III i IV stopnia,
- poważnym czynnikiem męskim: przy ciężkiej *oligoasthenozoospermii* lub *azoospermii* przy zachowanej spermatogenezie.

Wskazaniami do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia w kolejnym etapie postępowania są nieskuteczne leczenie zachowawcze lub operacyjne u par z:

- umiarkowanym czynnikiem męskim,
- endometriozą I i II stopnia,
- niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia,
- czynnikiem jajowodowym,
- zaburzeniami jajczkowania.

U płodnych par wskazaniem do pozaustrojowego zapłodnienia są:

- odroczone płodność ze wskazań lekarskich (*oncofertility*, postępujące niszczenie jajników, inne leczenie uszkadzające jajniki),
- nosicielstwo zmian genetycznych recesywnych przez obu partnerów powodujących ciężkie, nieodwracalne wady lub choroby u potomstwa,
- nosicielstwo chorób wirusowych u partnera [173–176].

Zapłodnienie *in vitro* można wykonać metodą klasyczną poprzez dodanie do komórek jajowych przygotowanych plemników lub metodą mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej.

Klasyczne zapłodnienie metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosuje się u par, u których partner ma prawidłowe wyniki badania nasienia. Czynnikiem męskim jest wskazaniem do zastosowania mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej [177–182].

Obecnie metoda klasyczna jest coraz częściej zastępowana mikroiniekcją plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI) ze względu na mniejsze ryzyko braku zapłodnienia komórek jajowych. Mikroiniekcja plemnika ICSI jest rekomendowana w pozostałych wskazaniach oraz po niepowodzeniach klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego [178,183–185]. ICSI z wykorzystaniem plemników pobranych z jądra lub najądrzy jest postępowaniem z wyboru [186,187].

U pacjentów z nieobstrukcyjną *azoospermia* lub ciężką *oligoasthenoteratozoospermia* (liczba plemników poniżej 5mln) przed rozpoczęciem leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego należy wykonać badanie kariotypu. Rekomenduje się również analizę mikrodelecji chromosomu Y w regionie AZF. Badania genetyczne w kierunku mutacji genu CFTR rekomendowane są u mężczyzny z rozpoznaniem obustronnym wrodzonym brakiem nasieniowodów (CBAVD) [188–192].

Przed przystąpieniem do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego należy ocenić rezerwę jajnikową, aby wybrać indywidualny sposób kontrolowanej hiperstymulacji jajników.

Przed procedurą należy ustalić czy nie ma czynników mogących negatywnie wpływać na skuteczność leczenia i które można wyeliminować (np. palenie papierosów, otyłość, wodniaki jajowodów, mięśniaki podśluzówkowe macicy) [193].

Zgodnie z obowiązującym prawem, procedurę zapłodnienia pozaustrojowego powinno poprzedzać zaproponowanie wykonania u obojga partnerów testów serologicznych w kierunku infekcji szczegółowo określonych w rozporządzeniu do obowiązującej w Polsce ustawy o leczeniu niepłodności [165].

10.2. Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne

Skuteczność leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego w znaczącym stopniu zależy od wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników – COH. Jej celem jest umożliwienie pobrania optymalnej liczby dojrzałych komórek jajowych [194]. Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury (wyjątek stanowią pacjentki z niską rezerwą jajnikową, u których stymulacja owulacji nie wywołuje rozwoju większej liczby pęcherzyków niż w trakcie naturalnego cyklu) [195–197].

Przeprowadzenie skutecznej kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programie zapłodnienia pozaustrojowego umożliwia uzyskanie wzrastania wielu pęcherzyków jajnikowych i pobrania wielu dojrzałych komórek jajowych. Jest to możliwe dzięki wyłączeniu endogennej funkcji osi podwzgórze – przysadka – jajnik, co uzyskuje się podając leki z grupy analogów agonistycznych lub antagonistycznych GnRH; stanowi to też podstawę podziału protokołów stymulacyjnych. Najczęściej stosowane są klasyczne protokoły długie i krótkie z analogiem GnRH oraz antagonistyczne z antagonistą GnRH. Ostatnio podejmuje się próby stosowania w tym celu także gestagenów, wtedy jednak transfer zarodka musi być odroczone [198–206].

Nie ma obecnie jednoznacznych danych wskazujących na wyższość konkretnego typu protokołu stymulacyjnego czy rodzaju zastosowanych gonadotropin i analogów GnRH w grupie kobiet o prawidłowej odpowiedzi. Rekomenduje się, aby dążyć do indywidualizacji kontrolowanej hiperstymulacji jajników co do dawki początkowej gonadotropin i wyboru protokołu stymulacji. W wyborze protokołu i ustalaniu dawki początkowej zaleca się uwzględnienie oceny rezerwy jajnikowej (AMH, AFC, FSH), wieku pacjentki, jej BMI oraz danych z wywiadu i sytuacji klinicznej [207–212].

Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. Podobnie pacjentki ze znaczną asynchronią pęcherzyków antralnych na początku stymulacji oraz endometriozą bardziej skorzystają na zastosowaniu u nich długiego lub ultradługiego protokołu z agonistą GnRH. W grupie kobiet o gorszym rokowaniu (starsze pacjentki, z niską rezerwą jajnikową, palaczki) lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet po 35. roku życia należy rozważyć zastosowanie gonadotropin z aktywnością LH [193,194,199–202,213].

U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest duże, rekomenduje się zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH i indukcję piku owulacyjnego analogiem GnRH lub spersonalizowanych nowych rozwiązań [198,206,214,215].

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.

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy gonadotropinami przysadkowymi a rekombinowanymi. Jednocześnie brakuje szeroko zakrojonych badań dotyczących zastosowania gonadotropin biopodobnych. Aktywność poszczególnych leków znacząco różni się ze względu na ich budowę. Z uwagi na powyższe, efektywne zastosowanie poszczególnych leków zależy w dużej mierze od doświadczenia klinicysty, a każdorazowe wprowadzenie do terapii innych niż typowe preparatów wymaga zwiększonej uwagi.

U pacjentek z rozpoznaniem choroby nowotworowej rekomenduje się rozpoczęcie stymulacji jajczkowania w dniu, w którym pacjentka zgłosiła się do ośrodka z uwzględnieniem dnia cyklu (od pierwszych dni cyklu lub w fazie lutealnej). U pacjentek z chorobą nowotworową potencjalnie estrogenozależną zaleca się podawanie dodatkowo letrozolu w celu zmniejszenia produkcji estradiolu [203].

10.3. Przeniesienie zarodka do macicy, receptywność endometrium i suplementacja fazy lutealnej

Przeniesienie zarodka do macicy i receptywność endometrium

Sposób przeniesienia zarodka do macicy (embriotransfer) oraz zapobieganie niewydolności lutealnej są kluczowymi czynnikami wpływającymi na skuteczność leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie [216–218].

W warunkach prawidłowych w pierwszej fazie cyklu endometrium wzrasta pod wpływem estrogenów. Towarzyszy temu zwiększone uwodnienie śluzówki, co odzwierciedla jej hypoechogeny obraz w badaniu USG. Pod koniec fazy follikularnej endometrium wykazuje charakterystyczny tzw. „trójfazowy” obraz w ultrasonografii (ang. *tri-laminar pattern*), który zanika w dniu owulacji. W związku z pojawieniem się progesteronu endometrium staje się hyperechogenne. Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na czynność błony śluzowej macicy, czego wyrazem jest m.in. jej kurczliwość. Biorąc pod uwagę powyższe, wydaje się, że niezbędną jest ocena co najmniej trzech ultrasonograficznych cech błony śluzowej macicy: grubości, struktury oraz echogeniczności [217,219,220].

Brak jest dowodów klinicznych na skuteczność zastosowania: estrogenów, kwasu acetylosalicylowego, sildenafilu, pentoksyfiliny, tokoferolu (witaminy E), letrozolu, kontrolowanego uszkodzenia endometrium (*scratching*), domacicznego wlewu GCSF (*granulocyte-colony-stimulating factor*) oraz domacicznego wlewu hCG w poprawie

receptywności endometrium. Dlatego też nie rekomenduje się ich stosowania w rutynowej praktyce. Wskazuje się natomiast na potencjalną korzyść z zastosowania analogów receptora oksytocynowego oraz wazopresynowego, w przypadkach nadmiernej czynności skurczowej macicy [220–222]. Strategia działania powinna być uzależniona od szczegółowych uwarunkowań klinicznych, osobistego doświadczenia oraz aktualnych wyników badań klinicznych [222–227].

Wobec wysokiej efektywności transferu zarodków mrożonych, w ostatnich latach obserwuje się tendencję do rezygnacji z transferu zarodków w cyklach stymulowanych na rzecz kriokonserwacji zarodków i odroczonego transferu zarodków [228,229]. Strategia ta, określana mianem *freeze all*, jest stosowana zazwyczaj w sytuacji zagrożenia zespołem hyperstymulacji jajników (OHSS), jednak może być z powodzeniem stosowana w celu optymalizacji wyników leczenia u pacjentek z nieprawidłowym obrazem endometrium, [230,231]. Wykazano w wielu badaniach klinicznych, że takie postępowanie pozwala zwiększyć kumulacyjny odsetek ciąż oraz skrócić czas do uzyskania potomstwa [232–234].

Istnieją dowody na mniejszą skuteczność transferu u pacjentek, u których endometrium jest „wąskie” (tzn. ma mniej niż 6 mm grubości w dniu piku owulacyjnego), gdy nie wykazuje w końcu fazy folikularnej trójfazowego obrazu w USG, a różnica w „gotowości” do implantacji pomiędzy macicą a zarodkiem jest większa niż 2 dni. Podkreśla się znaczenie synchronizacji rozwoju maciczno – zarodkowego w zapewnieniu optymalnych wyników leczenia [235–237].

W zakresie techniki wykonania transferu zarodka zaleca się stosowanie miękkich kateterów transferowych w celu zmniejszenia traumatyzacji endometrium. Preferowane jest wykonywanie tzw. transferów „niskich” lub „pośrednich”. Największą skuteczność procedury i najmniejsze odsetki ciąż pozamacicznych obserwuje się przy umiejscowieniu zarodka w 2/3 dolnej części jamy macicy oraz unikaniu kontaktu kateteru z dnem jamy macicy. Transfer można przeprowadzać również pod kontrolą USG, szczególnie przy tzw. „trudnych transferach”. Wydaje się pomocne dokonanie dokładnego pomiaru kanału oraz jamy macicy za pomocą USG i/lub przeprowadzenie próbnego transferu (ang. *mock transfer*). Wcześniejsze rozpoznanie szczegółów technicznych przeprowadzenia zabiegu może korzystnie wpływać na zwiększenie skuteczności leczenia. Należy jednak pamiętać, że jednym z głównych czynników warunkujących powodzenie embriotransferu jest doświadczenie lekarza wykonującego zabieg [238–243].

U młodych pacjentek (<35r.ż.) dopuszczalny jest transfer do jamy macicy jednego zarodka, a u pacjentek starszych – maksymalnie dwóch zarodków. Zmniejsza to ryzyko powikłań w przebiegu ciąży oraz zmniejsza ryzyko komplikacji zdrowotnych noworodków [244].

U kobiet ze zmniejszoną szansą na uzyskanie ciąży (nieoptymalne wyniki embriologiczne, uprzednie niepowodzenia implantacji) możliwe jest przeniesienie dwóch zarodków także u pacjentek poniżej 35. roku życia. Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym, które nie zostały przetransferowane do macicy muszą zostać poddane kriokonserwacji [245,246].

Suplementacja fazy lutealnej

Implantacja zarodka o zachowanym potencjale rozwojowym zależy od właściwej odpowiedzi endometrium na estrogeny w fazie folikularnej, synchronizacji rozwoju endometrium z rozwojem zarodka oraz właściwej ekspozycji na progesteron w fazie lutealnej [247,248].

W warunkach fizjologicznych wzrost stężenia progesteronu ma miejsce 36 godzin po pikie LH, co determinuje uzyskanie zdolności do "przyjęcia" zarodka w 6.–7. dniu od zapłodnienia komórki jajowej (receptywność macicy). Przedwczesny w stosunku do pikie LH wzrost stężenia progesteronu w surowicy (>1,5ng/ml) wiąże się ze zmniejszonymi wskaźnikami implantacji, co jest tłumaczone brakiem synchronizacji w przygotowaniu endometrium i rozwojem zarodka [249–251]. Właściwe stężenie progesteronu w fazie lutealnej ma wpływ na skuteczną implantację zarodka i utrzymanie wczesnej ciąży poprzez indukcję przemiany doczesnowej oraz stabilizację endometrium [252–255].

Mimo wielu badań, ciągle nie ma powszechnie akceptowalnych kryteriów dla rozpoznania niewydolności fazy lutealnej (LPD; ang. *luteal phase defect*) oraz oceny efektywności suplementacji (LPS; ang. *luteal phase supplementation*). Jedynym parametrem powszechnie akceptowalnym dla diagnozy LPD jest skrócenie fazy lutealnej definiowanej jako wystąpienie krwawienia lub plamienia przed 9. dniem po owulacji [256,257].

Kontrolowana hiperstymulacja jajczkowania zawsze powoduje LPD, co jest spowodowane blokowaniem wydzielania LH przez wysokie stężenia steroidów płciowych w późnej fazie folikularnej oraz wczesnej fazie lutealnej i nie zależy od stosowanych analogów GnRH [216,258]. Niewydolność lutealna pojawia się zazwyczaj w 7.–8. dniu po pikie owulacyjnym, co może być istotną wskazówką terapeutyczną [259]. Szczególnie jest to widoczne w cyklach z antagonistą GnRH, gdzie pik owulacyjny LH jest indukowany agonistą GnRH. Brak efektywnej suplementacji fazy lutealnej w takich cyklach wiąże się z krytycznie niskimi wskaźnikami cięż ciąży klinicznych [260].

Proponuje się różne opcje terapeutyczne w celu zapobiegania LPD [261–264], których celem jest uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na progesteron w fazie lutealnej [265]. W chwili obecnej stosowane jest podawanie naturalnego progesteronu, w postaci tabletek doustnych, iniekcji domięśniowych i podskórnych, a także preparatów dopochwowych [266]. Uważa się, że ta ostatnia forma podania leku jest równie skuteczna, jak domięśniowa, a ponadto pozbawiona wad związanych z iniekcjami [267,268]. Niższe stężenie progesteronu w surowicy, a wyższe wysycenie nim macicy jest uważane za korzystne, chociaż nie ma bezpośredniego dowodu, że skuteczność implantacji zależy jedynie od mechanizmów macicznych [269]. Wprost przeciwnie, coraz częściej podkreśla się rolę stężenia progesteronu w surowicy i jego wpływ na mechanizmy immunologiczne zapewniające właściwy przebieg implantacji, co usprawiedliwia również dodatkową drogę podawania tego hormonu poza dopochwową. Konieczne są dalsze badania [227,254,270–272].

Liczne badania kliniczne potwierdzają istotnie wyższe stężenia progesteronu w fazie lutealnej pacjentek ciężarnych w porównaniu do nieciążarnych [268,273,274]. W związku z powyższym,

nie jest błędem monitorowanie fazy lutealnej oraz indywidualizacja suplementacji fazy lutealnej [224,275–277].

Podawanie gestagenów rozpoczyna się najczęściej w dniu pobrania komórek jajowych lub dzień później i jest kontynuowane co najmniej do czternastego dnia [278,279].

Pośrednie formy zapobiegania LPD polegają na stymulacji ciała żółtego do produkcji progesteronu [259,280]. W tym celu stosowane jest podawanie preparatów GnRH α oraz hCG. W związku z istotnym ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) suplementacja hCG nie jest obecnie powszechnie rekomendowana. Podjęto również próby stosowania w tym celu rLH. Skuteczność tej formy zapobiegania LPD wymaga dalszych badań [280–282].

Podsumowując, w celu zapobiegania niewydolności lutealnej rekomenduje się obecnie podawanie naturalnego progesteronu w postaci tabletek dopochwowych (300–800mg/dobę), żeli dopochwowych (90mg/dobę), iniekcji podskórnych (25mg/dobę) i domięśniowych (60–100mg/dobę). Spośród syntetycznych gestagenów odpowiednią skuteczność zapewnia dydrogesteron (20–40 mg/dobę) [283–286], a z innych leków – w wybranych przypadkach hCG w dawce 1000–1500IU [287]. Wobec braku wyższości którejkolwiek terapii nad innymi pod względem skuteczności, decyzja terapeutyczna zależy od lekarza i preferencji pacjentki [288–291].

10.4. Mrożenie zarodków

Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym powstałe w wyniku programu zapłodnienia pozaustrojowego, a niepodane pacjentce podczas transferu są obligatoryjnie każdorazowo kriokonserwowane – metodą powolnego mrożenia albo witrifikacji. Program transferów mrożonych zarodków zwiększa skumulowaną częstość ciąży [228,292,301–304,293–300].

10.5. Leczenie niepłodności u pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników

U pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników (POI; ang. *prematureh ovarian insufficiency*) oraz z powtarzającym się całkowitym brakiem zapłodnień (TFF; ang. *total fertilization failure*) lub wielokrotnym brakiem powodzenia po zapłodnieniu pozaustrojowym z zastosowaniem własnych komórek jajowych, optymalne rokowanie na ciążę zapewnia skorzystanie z komórek jajowych darowanych przez zdrową anonimową dawczynię lub skorzystanie z dawstwa zarodka. Dawczynią komórki jajowej może zostać pacjentka stymulowana w programie zapłodnienia pozaustrojowego, ale skuteczność takiego postępowania jest niższa niż w przypadku pobrania komórek jajowych od zdrowych kobiet niemających zaburzeń płodności. Darowane zarodki przenosi się do jamy macicy po substytucyjnym przygotowaniu endometrium do implantacji [305–307].

11. Diagnostyka preimplantacyjna (PGD)

Diagnostyka preimplantacyjna polega na przeprowadzeniu badań genetycznych gamet lub zarodków przed ich transferem do macicy. Procedura obejmuje pobranie materiału i przeprowadzenie diagnostyki genetycznej w wyniku, której można zidentyfikować

nieprawidłowe genetycznie gamety lub zarodki. Jej wykonanie ma na celu ograniczenie ryzyka przeniesienia zmian genetycznych na potomstwo przez ich nosicieli. Zastosowanie diagnostyki preimplantacyjnej zmniejsza ryzyko straty ciąży oraz zwiększa szanse na urodzenie zdrowego dziecka. Diagnostyka genetyczna zarodków stosowana jest również w celu ograniczenia ryzyka zespołów wad genetycznych, po wcześniejszej konsultacji genetycznej.

Bezpieczeństwo procedury i skutki dla zdrowia dzieci poczętych z zastosowaniem PGD

Najnowsze badania nad zastosowaniem diagnostyki preimplantacyjnej wykazują, że jest to skuteczna metoda zapobiegająca przenoszeniu do macicy wadliwych genetycznie zarodków. Jednocześnie jest ona bezpieczna dla zarodków poddawanych diagnostyce.

W ramach przeprowadzonych dotychczas badań grup dzieci w wieku do 4. roku życia oraz metaanalizy 18. badań nt. rozwoju dzieci do 9. roku życia nie stwierdzono różnic w rozwoju psychicznym i psychoruchowym dzieci urodzonych po przeprowadzeniu zapłodnienia pozaustrojowego z PGD oraz urodzonych w wyniku rozrodu naturalnego. Nie stwierdzono żadnych negatywnych działań ubocznych zastosowania badań PGD, w tym wpływu na wzrost, wrodzone malformacje, zachowanie, rozwój psychiczny i psychoruchowy ani na zwiększenie częstości przyjęć na oddziały intensywnej opieki perinatalnej [308–311].

Analizowany materiał i stosowane metody

Obecnie diagnostykę najczęściej wykonuje się na zarodkach w stadium blastocysty. Polega ona na pobraniu komórek trofoektodermi (z której rozwija się łożysko) z pominięciem komórek węzła zarodkowego (z których rozwija się płód). W szczególnych sytuacjach klinicznych diagnostykę można wykonać na zarodkach 3–dniowych (biopsja blastomeru) lub komórkach jajowych w stadium II metafazy podziału mejozy (biopsja pierwszego lub drugiego ciałka kierunkowego) [312–314].

Obecnie stosowane są następujące metody diagnostyczne – FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*), QF–PCR (ilościowa fluorescencyjna łańcuchowa reakcja polimerazy), mikromacierze oraz sekwencjonowanie sangerowskie i sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). Jedynie metoda sekwencjonowania następnej generacji umożliwia przeprowadzenie dowolnych zaplanowanych badań z materiału uzyskanego podczas pojedynczej biopsji zarodka, a uzyskiwane wyniki cechuje wysoki poziom czułości i wiarygodności.

Wskazania i zastosowanie

Diagnostyka preimplantacyjna w praktyce klinicznej znajduje zastosowanie w następujących przypadkach:

1. PGD (ang. *preimplantation genetic diagnosis*)

W klasycznym i podstawowym wskazaniu, w celu zapobiegania wystąpieniu u potomstwa osób z obciążeniem genetycznym wrodzonych chorób genetycznych – jednogenowych lub wynikających z rearanzacji chromosomów (translokacje, część inwersji) [315–317].

2. PGT–A (ang. *preimplantation genetic testing for aneuploidy*) lub PGS (ang. *preimplantation genetic screening*)

Wykazano, że tylko 30% naturalnych koncepcji kończy się urodzeniem zdrowego dziecka [318,319], a aneuploidie są najczęstszymi zaburzeniami chromosomowymi u ludzi i najczęstszą przyczyną poronień oraz wad wrodzonych u dzieci [320,321].

Celem zwiększenia szans na urodzenie zdrowego dziecka w rodzinach bez wykrytych obciążeń genetycznych, w których z różnych powodów (wieku, wielokrotnego braku implantacji zarodków, wielokrotnych poronień, zaburzeń genetycznych wykrytych w materiale z poronień lub urodzenia dziecka z chromosomową aneuploidią) testuje się zarodki pod względem prawidłowej liczby chromosomów (tzw. *screening* genetyczny zarodków – PGT–A/PGS).

3. W niektórych wyjątkowych sytuacjach klinicznych, diagnostyka preimplantacyjna znajduje zastosowanie w doborze HLA przyszłego dziecka z jednoczesnym wykluczeniem ryzyka choroby genetycznej, celem umożliwienia transplantacji komórek macierzystych choremu genetycznie rodzeństwu. Ten rodzaj wskazań budzi jednak wiele etycznych kontrowersji i nie jest powszechnie akceptowany [322–325].

Skuteczność i ograniczenia diagnostyki

Na podstawie dostępnej literatury można stwierdzić, że diagnostyka preimplantacyjna (PGD) w kierunku mutacji w pojedynczych genach czy rearanżacji chromosomowych jest skutecznym narzędziem zapobiegania chorobom genetycznym u potomstwa osób będących nosicielami ww. zmian [326–330].

Wykazano, że *screening* genetyczny zarodków w kierunku aneuploidii PGT–A/PGS nie zwiększa szansy na ciążę w przeliczeniu na próbę leczenia (tzw. kumulacyjnego odsetka ciąż) [313]. Przeprowadzone badania udowodniły jednak, że dzięki tej metodzie poprzez wybór euploidalnego zarodka do transferu można zwiększyć szansę na implantację oraz zmniejszyć ryzyko straty ciąży u pacjentek w zaawansowanym wieku [331,332].

W praktyce PGT–A może potencjalnie skrócić czas do uzyskania ciąży z zarodków powstałych w wyniku jednej stymulacji jajczkowania. Może być to ważne u osób z perspektywą krótkiego czasu reprodukcyjnego. Z drugiej strony nadal istnieją wątpliwości czy działanie to rzeczywiście skraca czas do uzyskania ciąży. Wynika to z konieczności kriokonserwacji zarodków do czasu uzyskania wyniku badania genetycznego i wykonania transferu, co z kolei wydłuża cały cykl leczniczy [333,334].

Niektóre publikacje wykazały niedoskonałości metody PGT–A spowodowane uwarunkowaniami biologicznymi, czyli dość często występującym zjawiskiem mozaikowości zarodków [335], jak również możliwością alokacji niosących błęd genetyczny blastomerów do trofoblastu, który jest poddawany badaniu [336,337].

Z uwagi na mnogość czynników mogących oddziaływać na implantację, różnice w standardzie diagnostycznym oraz rozbieżności w doniesieniach naukowych, nie rekomenduje się rutynowego

przeprowadzania badań PGT–A u pacjentów kwalifikowanych do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

Na etapie kwalifikacji do badań PGT–A/PGD należy z parą omówić wszystkie aspekty i ograniczenia diagnostyki, zaznaczając, że nawet przy zastosowaniu najbardziej zaawansowanych technicznie metod diagnostyki genetycznej, istnieją biologiczne uwarunkowania, które mogą być źródłem wątpliwości interpretacyjnych. O ww. kwestiach pacjenci powinni być w sposób szczegółowy i dla nich zrozumiały poinformowani.

12. Naprotechnologia

Naprotechnologia jest polskim określeniem zastrzeżonego znaku towarowego *NaProTechnology*. Znak ten został zastrzeżony przez ośrodek zajmujący się naturalnym planowaniem płodności – Instytut Papieża Pawła VI. Naprotechnologia wykorzystuje metody naturalnej oceny płodności zgodnie z zasadami akceptowanymi przez Kościół katolicki [338]. Zakłada, że po ustaleniu powodu niepłodności należy zastosować leczenie przyczynowe, zachowawcze lub operacyjne.

Metoda ta z założenia, z przyczyn wyłącznie ideologicznych, odrzuca uznane metody leczenia niepłodności takie jak inseminacja czy zapłodnienie pozaustrojowe. W związku z powyższym, postępowanie w jej ramach nie przyniesie efektów m.in. u kobiet z obniżoną rezerwą jajnikową, zaawansowaną endometriozą, niedrożnością lub ograniczeniem drożności jajowodów, w przypadku stwierdzenia męskiego czynnika niepłodności (np. znacznie obniżone parametry nasienia), a także niepłodności nieokreślonej.

W bazach medycznych odnaleziono dwie oryginalne publikacje na temat naprotechnologii. Nie wykazano w nich skuteczności tej metody za pomocą prawidłowej metodologii i analizy statystycznej [339,340]. Fakt ten jest również odzwierciedlony w negatywnej opinii AOTMiT–u [341]. Termin naprotechnologia nie został również opisany w dostępnych rekomendacjach europejskich i światowych towarzystw naukowych [54,342].

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

Piśmiennictwo:

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9:e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356.
2. Janicka A, Spaczynski RZ, Kurzawa R, PiN SPTG, Fertility C, Polish Gynaecological S. Assisted reproductive medicine in Poland --Fertility and Sterility Special Interest Group of the Polish Gynaecological Society (SPiN PTG) 2012 report. *Ginekol Pol* 2015;86:932–9.
3. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Hum Reprod* 2011;26:2084–91. doi:10.1093/humrep/der171.
4. Joanna Stańczak Magdalena Urbanowicz KS. Marriages and births in Poland 2015;2018. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Marriages_and_births_in_Poland.
5. American College of O, Gynecologists Committee on Gynecologic P, Practice C. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril* 2014;101:633–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.032.
6. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465–93. doi:10.1210/er.2009-0006.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e44-50. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e27-32. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
9. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e18–25. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.12.103.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1400–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1146.
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive E, Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:631–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.011.
12. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev* 2016;96:873–909. doi:10.1152/physrev.00023.2015.
13. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2011;95:1042–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.11.062.
14. Wischmann T, Korge K, Scherg H, Strowitzki T, Verres R. A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment. *Hum Reprod* 2012; 27:3226–32. doi:10.1093/humrep/des293.
15. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for

- fertility staff. *Hum Reprod* 2015;30:2476–85. doi:10.1093/humrep/dev177.
16. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG* 2001;108:822–9.
 17. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, Kashyap S, Rosenwaks Z. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:37–41. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.06.062.
 18. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013;99:1644–53. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.12.048.
 19. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: Technique and Applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009;38:199–205. doi:10.1067/J.CPRADIOL.2008.02.003.
 20. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ, et al. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *N Engl J Med* 2017;376:2043–52. doi:10.1056/NEJMoa1612337.
 21. Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. Kaiser Permanente Infertility Work Group. *Radiology* 2000;214:53–7. doi:10.1148/radiology.214.1.r00ja2353.
 22. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron M-E, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:953–63. doi:10.1093/humrep/deu024.
 23. Emanuel MH, van Vliet M, Weber M, Exalto N. First experiences with hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) for office tubal patency testing. *Hum Reprod* 2012;27:114–7. doi:10.1093/humrep/der367.
 24. Emanuel MH, Exalto N. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): a new technique to visualize tubal patency. *Ultrasound Obs Gynecol* 2011;37:498–9. doi:10.1002/uog.8912.
 25. Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014;102:821–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05.042.
 26. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2622–9. doi:10.1016/S0140-6736(16)00231-2.
 27. Armstrong SC, Showell M, Stewart EA, Rebar RW, Vanderpoel S, Farquhar CM. Baseline anatomical assessment of the uterus and ovaries in infertile women: a systematic review of the evidence on which assessment methods are the safest and most effective in terms of improving fertility outcomes. *Hum Reprod Updat* 2017;23:533–47. doi:10.1093/humupd/dmx019.
 28. Berker B, Şükür YE, Aytaç R, Atabekoğlu CS, Sönmezer M, Özmen B. Infertility work-up: To what degree does laparoscopy change the management strategy based on

- hysterosalpingography findings? *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1785–90. doi:10.1111/jog.12803.
29. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:33–7. doi:10.1046/j.1341-8076.2003.00068.x.
 30. Maiti GD, Lele P. Hysterosalpingography (HSG), hysteroscopy and laparoscopic evaluation of female genital tract of patient attending tertiary infertility centre and correlation of various modalities. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol* 2018;7:1597. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20181362.
 31. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e37-43. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.032.
 32. Kalra GS, Campbell S, Nargund G. Ovarian reserve may be compromised after adnexal surgery: Are we sufficiently fertility- focused in our surgical training? *Facts, Views Vis ObGyn* 2016;8:104–8.
 33. A.Jungwirth G.R Dohle , T Diemer AG, Z. Kopa H. Tournaye CK. *EAU Guidelines of Male Infertility*; 2015 2017.
 34. Jedrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. Prediction of spontaneous conception based on semen parameters. *Int J Androl* 2008;31:499–507. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00799.x.
 35. Jarow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril* 1993;60:1035–9.
 36. Mehta A, Jarow JP, Maples P, Sigman M. Defining the “normal” postejaculate urinalysis. *J Androl* 2012;33:917–20. doi:10.2164/jandrol.111.015974.
 37. Talarczyk-Desole J, Berger A, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Jedrzejczak P. Manual vs. computer-assisted sperm analysis: can CASA replace manual assessment of human semen in clinical practice? *Ginekol Pol* 2017;88:56–60. doi:10.5603/GP.a2017.0012.
 38. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
 39. Cui D, Han G, Shang Y, Liu C, Xia L, Li L, et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015;444:29–36. doi:10.1016/j.cca.2015.01.033.
 40. Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. *Arch Androl* 2000;45:125–30.
 41. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:673–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.12.049.
 42. Oleszczuk K, Giwercman A, Bungum M. Sperm chromatin structure assay in prediction of in vitro fertilization outcome. *Andrology* 2016;4:290–6. doi:10.1111/andr.12153.
 43. Cissen M, Wely M V, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, et al. Measuring Sperm DNA

- Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0165125. doi:10.1371/journal.pone.0165125.
44. McCallum T, Milunsky J, Munarriz R, Carson R, Sadeghi-Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod* 2001;16:282–8.
 45. McLachlan RI, O'Bryan MK. State of the Art for Genetic Testing of Infertile Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1013–24. doi:10.1210/jc.2009-1925.
 46. Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Giménez J, Segura a, et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2000. doi:10875853.
 47. Popli K, Bourke S, Stewart J. Fertility issues in men with cystic fibrosis: survey of knowledge and opinion of patients. *Fertil Steril* 2009;91:1297–8. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.01.048.
 48. 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.
 49. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6:245–50.
 50. Dohle GR. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17:13–6. doi:10.1093/humrep/17.1.13.
 51. Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obs Gynecol* 2009;21:223–7. doi:10.1097/GCO.0b013e32832947c2.
 52. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:152–6. doi:10.1210/jc.2004-1469.
 53. Leiva R, Bouchard T, Boehringer H, Abulla S, Ecochard R. Random serum progesterone threshold to confirm ovulation. *Steroids* 2015;101:125–9. doi:10.1016/j.steroids.2015.06.013.
 54. National Institute for Care and Excellence. Fertility problems: assessment and treatment . Clinical guidelines 156. London: NICE; 2013. CG156. updated 2017 <http://www.nice.org.uk/CG156>
 55. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88. doi:10.1210/jc.2010-1692.
 56. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1413–39. doi:10.1210/jc.2017-00131.
 57. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315–89. doi:10.1089/thy.2016.0457.

58. Carmina E, Fruzzetti F, Lobo RA. Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) may be reversible with recovery of menstrual function. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:301–4. doi:10.1080/09513590.2017.1395842.
59. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22:687–708. doi:10.1093/humupd/dmw025.
60. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
61. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37. doi:10.1093/humrep/dew027.
62. Dubourdieu S, Freour T, Dessolle L, Barriere P. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2013;168:45–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.12.016.
63. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Does polycystic ovarian morphology influence the response to treatment with pulsatile GnRH in functional hypothalamic amenorrhea? *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:24. doi:10.1186/s12958-016-0159-8.
64. Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:917–21. doi:10.3109/09513590.2015.1096337.
65. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2017;32:125–32. doi:10.1093/humrep/dew280.
66. Eftekhar M, Deghani Firoozabadi R, Khani P, Ziaei Bideh E, Forghani H. Effect of Laparoscopic Ovarian Drilling on Outcomes of In Vitro Fertilization in Clomiphene-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril* 2016;10:42–7.
67. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013;373:77–82. doi:10.1016/j.mce.2012.10.008.
68. Nahuis MJ, Oude Lohuis E, Kose N, Bayram N, Hompes P, Oosterhuis GJ, et al. Long-term follow-up of laparoscopic electrocautery of the ovaries versus ovulation induction with recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: an economic evaluation. *Hum Reprod* 2012;27:3577–82. doi:10.1093/humrep/des336.
69. Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *J Obs Gynaecol Can* 2018;40:978–87. doi:10.1016/j.jogc.2017.12.004.
70. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Abyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obs Gynecol Scand* 2018. doi:10.1111/aogs.13395.

71. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod* 2014;29:2606–14. doi:10.1093/humrep/deu265.
72. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Updat* 2010;16:113–30. doi:10.1093/humupd/dmp036.
73. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534. doi:10.1210/er.2005-9998.
74. Del Dotto P, Bonuccelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:633–45. doi:10.2165/00003088-200342070-00003.
75. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study]. *Press Med* 1995;24:753–7.
76. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12. doi:10.1093/humrep/det457.
77. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000057. doi:10.1002/14651858.CD000057.pub2.
78. Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Nomura AM, Kolonel LN, et al. Effect of anovulation factors on pre- and postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis. *Am J Epidemiol* 2005;161:321–9. doi:10.1093/aje/kwi046.
79. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
80. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address A asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106:1617–26. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.035.
81. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389–400. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2010.03.028.
82. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26:2593–7. doi:10.1093/humrep/der251.
83. Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. vol. 2. 2018.
84. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009590. doi:10.1002/14651858.CD009590.pub2.
85. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:591–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
86. Moen MH. Endometriosis, an everlasting challenge. *Acta Obs Gynecol Scand* 2017;96:783–

6. doi:10.1111/aogs.13148.
87. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD011031. doi:10.1002/14651858.CD011031.pub2.
88. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
89. Hashim HA, Rakhawy M El, Elaal IA. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01346.x.
90. Matorras R, Corcostegui B, Esteban J, Ramon O, Prieto B, Exposito A, et al. Fertility in women with minimal endometriosis compared with normal women was assessed by means of a donor insemination program in unstimulated cycles. *Am J Obs Gynecol* 2010;203:345 e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.019.
91. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D’Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566–71. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.01.044.
92. Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. *Biomed Res Int* 2015;2015:482959. doi:10.1155/2015/482959.
93. Opoien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2012;97:912–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.01.112.
94. Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389–95. doi:10.1016/j.rbmo.2011.06.002.
95. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. doi:10.1002/14651858.CD004992.pub3.
96. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Updat* 2015;21:809–25. doi:10.1093/humupd/dmv035.
97. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678. doi:10.1002/14651858.CD003678.pub2.
98. Yang JH, Chen MJ, Chen CD, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil Steril* 2013;99:2092–6 e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.137.
99. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment

- improves outcomes. *Fertil Steril* 2010;94:2796–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.05.056.
100. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635. doi:10.1002/14651858.CD004635.pub2.
 101. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000155. doi:10.1002/14651858.CD000155.pub2.
 102. WHO. The International Classification of Diseases and Related Health Problems 2018. <http://www.who.int/classifications/en/>.
 103. Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obs Gynecol Surv* 2014;69:109–15. doi:10.1097/OGX.0000000000000043.
 104. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: does it really exist? *Hum Reprod* 2006;21:1951–5. doi:10.1093/humrep/del135.
 105. Siristatidis C, Bhattacharya S. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? *Hum Reprod* 2007;22:2084–7. doi:10.1093/humrep/dem117.
 106. Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? *Hum Reprod* 2002;17:1–3.
 107. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril* 2018;110:387–400. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.009.
 108. Abdelazim IA, Purohit P, Farag RH, Zhurabekova G. Unexplained infertility: prevalence, possible causes and treatment options. A review of the literature. *J Obstet Gynecol Investig* 2018;1:17–22. doi:10.5114/jogi.2018.74250.
 109. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20:1144–7. doi:10.1093/humrep/deh870.
 110. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22–8.
 111. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril* 2014;101:1572–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.012.
 112. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet* 2018;391:441–50. doi:10.1016/S0140-6736(17)32406-6.
 113. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD001838. doi:10.1002/14651858.CD001838.pub4.
 114. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI

- success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2014;28:300–9. doi:10.1016/j.rbmo.2013.10.023.
115. Danhof NA, van Wely M, Repping S, Koks C, Verhoeve HR, de Bruin JP, et al. Follicle stimulating hormone versus clomiphene citrate in intrauterine insemination for unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2018. doi:10.1093/humrep/dey268.
 116. Tjon-Kon-Fat RI, Tajik P, Zafarmand MH, Bendsdorp AJ, Bossuyt PMM, Oosterhuis GJE, et al. IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Hum Reprod* 2017;32:1028–32. doi:10.1093/humrep/dex037.
 117. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD003357. doi:10.1002/14651858.CD003357.pub4.
 118. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril* 2014;102:1203–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.047.
 119. Chua SJ, Akande VA, Mol BW. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD006415. doi:10.1002/14651858.CD006415.pub3.
 120. Fan M, Ma L. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106:322–329 e9. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.03.053.
 121. Noventa M, Gizzo S, Saccardi C, Borgato S, Vitagliano A, Quaranta M, et al. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. *J Ovarian Res* 2016;9:74. doi:10.1186/s13048-016-0284-1.
 122. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002125. doi:10.1002/14651858.CD002125.pub3.
 123. Zhang Y, Sun Y, Guo Y, Li TC, Duan H. Salpingectomy and proximal tubal occlusion for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obs Gynecol Surv* 2015;70:33–8. doi:10.1097/OGX.000000000000139.
 124. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
 125. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Reproductive E, Infertility C, Special C. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obs Gynaecol Can* 2015;37:277–85. doi:10.1016/S1701-2163(15)30318-2.
 126. Palomba S, Fornaciari E, Falbo A, La Sala GB. Safety and efficacy of the minilaparotomy for myomectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online* 2015;30:462–81. doi:10.1016/j.rbmo.2015.01.013.
 127. Tinelli A, Hurst BS, Mettler L, Tsin DA, Pellegrino M, Nicolardi G, et al. Ultrasound evaluation of uterine healing after laparoscopic intracapsular myomectomy: an observational study. *Hum Reprod* 2012;27:2664–70. doi:10.1093/humrep/des212.
 128. Koo YJ, Lee JK, Lee YK, Kwak DW, Lee IH, Lim KT, et al. Pregnancy Outcomes and Risk Factors for Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Experience

- and Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:1022–8. doi:10.1016/j.jmig.2015.05.016.
129. Brolmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg* 2015;12:3–15. doi:10.1007/s10397-015-0878-4.
 130. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obs Gynecol* 2011;38:371–82. doi:10.1002/uog.10056.
 131. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Updat* 2011;17:761–71. doi:10.1093/humupd/dmr028.
 132. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014;29:665–83. doi:10.1016/j.rbmo.2014.09.006.
 133. Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD008576. doi:10.1002/14651858.CD008576.pub4.
 134. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Carinelli SG, Merlo D, Arcaini L. Repair of the uterine cavity after hysteroscopic septal incision. *Fertil Steril* 1990;54:991–4.
 135. Worldwide AAMIG. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:1–7. doi:10.1016/j.jmig.2009.10.009.
 136. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:118. doi:10.1186/1477-7827-11-118.
 137. Hanstede MM, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013. *Fertil Steril* 2015;104:1561–8 e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.08.039.
 138. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D’Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009461. doi:10.1002/14651858.CD009461.pub2.
 139. Bosteels J, Weyers S, Mol BW, D’Hooghe T. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Surg* 2014;11:113–27. doi:10.1007/s10397-014-0832-x.
 140. Bosteels J, Weyers S, D’Hooghe TM, Torrance H, Broekmans FJ, Chua SJ, et al. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011110. doi:10.1002/14651858.CD011110.pub3.
 141. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M, O’Donovan P, Campo R, De Wilde RL. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2016;203:182–92. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.05.050.
 142. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy

- prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2010;25:1959–65. doi:10.1093/humrep/deq150.
143. American Association of Gynecologic L. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:3–10. doi:10.1016/j.jmig.2011.09.003.
 144. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1632–5. doi:10.1093/humrep/deh822.
 145. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2010;151:117–21. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.04.005.
 146. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008;90:180–2. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.05.072.
 147. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008571. doi:10.1002/14651858.CD008571.pub2.
 148. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662–5. doi:10.1016/S0015-0282(01)02011-8.
 149. Howles CM, Tanaka T, Matsuda T. Management of male hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr J* 2007;54:177–90.
 150. Dabbous Z, Atkin SL. Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios. *Arab J Urol* 2018;16:44–52. doi:10.1016/j.aju.2017.10.002.
 151. M. C, A. M, J.C. T. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril* 2015.
 152. Pathak P, Chandrashekar A, Hakky TS, Pastuszak AW. Varicocele management in the era of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl* 2016;18:343–8. doi:10.4103/1008-682X.178482.
 153. Kohn TP, Kohn JR, Pastuszak AW. Varicolectomy before assisted reproductive technology: are outcomes improved? *Fertil Steril* 2017;108:385–91. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.033.
 154. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007411. doi:10.1002/14651858.CD007411.pub3.
 155. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. The management of infertility due to obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2008;90:S121–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.096.
 156. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2015;17:459–70. doi:10.4103/1008-682X.148719.

157. Mehta A, Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertil Steril* 2015;104:1074–81. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.024.
158. Gat I, Maman E, Yerushalmi G, Baum M, Dor J, Raviv G, et al. Electroejaculation combined with intracytoplasmic sperm injection in patients with psychogenic anejaculation yields comparable results to patients with spinal cord injuries. *Fertil Steril* 2012;97:1056–60. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.01.129.
159. Berookhim BM, Schlegel PN. Azoospermia due to spermatogenic failure. *Urol Clin North Am* 2014;41:97–113. doi:10.1016/j.ucl.2013.08.004.
160. American Urological Association Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine I. Report on Evaluation of the Azoospermic Male. 2001.
161. Jarvi K, Lo K, Fischer A, Grantmyre J, Zini A, Chow V, et al. CUA Guideline: The workup of azoospermic males. *Can Urol Assoc J* 2010;4:163–7.
162. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clin (Sao Paulo)* 2011;66:691–700.
163. Brezina PR, Kutteh WH, Bailey AP, Ding J, Ke RW, Klosky JL. Fertility preservation in the age of assisted reproductive technologies. *Obs Gynecol Clin North Am* 2015;42:39–54. doi:10.1016/j.ogc.2014.09.004.
164. Williams DH th. Fertility preservation in the male with cancer. *Curr Urol Rep* 2013;14:315–26. doi:10.1007/s11934-013-0345-6.
165. RP KS. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności 2015.
166. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Updat* 2018;24:300–19. doi:10.1093/humupd/dmx041.
167. Group ECW. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Updat* 2009;15:265–77. doi:10.1093/humupd/dmp003.
168. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a716. doi:10.1136/bmj.a716.
169. Honda T, Tsutsumi M, Komoda F, Tatsumi K. Acceptable pregnancy rate of unstimulated intrauterine insemination: a retrospective analysis of 17,830 cycles. *Reprod Med Biol* 2015;14:27–32. doi:10.1007/s12522-014-0192-2.
170. Liu J, Li TC, Wang J, Wang W, Hou Z, Liu J. The impact of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination treatment: an analysis of 8893 cycles. *BJOG* 2016;123 Suppl:70–5. doi:10.1111/1471-0528.14020.
171. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod* 2008;23:885–8. doi:10.1093/humrep/den008.
172. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and

- meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1373–80. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.034.
173. Talbot JM, Lawrence M. In-vitro fertilization: indications, stimulation and clinical techniques. In: Kovacs GT, editor. *subfertility Handb.*, Cambridge: Cambridge University Press; 1997, p. 88–108. doi:10.1017/CBO9780511570278.008.
 174. Bouwmans CA, Grijseels EW, Braat DD, Evers JL, Hemrika DJ. [Indications for in vitro fertilization: comparison of the Dutch guidelines with the published evidence]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2339–42.
 175. Coughlan C, Ledger B, Ola B. In-vitro fertilization. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2011;21:303–10. doi:https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2011.09.005.
 176. Elzeiny H, Garrett C, Toledo M, Stern K, McBain J, Baker HW. A randomised controlled trial of intra-uterine insemination versus in vitro fertilisation in patients with idiopathic or mild male infertility. *Aust N Z J Obs Gynaecol* 2014;54:156–61. doi:10.1111/ajo.12168.
 177. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
 178. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357:2075–9.
 179. Davis OK, Rosenwaks surgery Z %J R endocrinology, technology. *In vitro fertilization* 1996;2:2320–34.
 180. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* (80-) 1981;212: 681–2.
 181. Niederberger C, Pellicer A. Introduction: IVF's 40th world birthday. *Fertil Steril* 2018;110:4. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.017.
 182. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction* 2017;154:F93–110. doi: 10.1530/REP-17-0374.
 183. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17–8.
 184. van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001301. doi: 10.1002/14651858.CD001301.
 185. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 2015; 313:255–63. doi:10.1001/jama.2014.17985.
 186. Nagy Z, Liu J, Cecile J, Silber S, Devroey P, Van Steirteghem A. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995;63:808–15.
 187. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and

- pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995;10:148–52.
188. Krausz C, Chianese C. Genetic testing and counselling for male infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:244–50. doi:10.1097/MED.000000000000058.
 189. Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. *Andrology* 2014;2:339–50. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00200.x.
 190. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Updat* 2008;14:379–90. doi:10.1093/humupd/dmn017.
 191. Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D, et al. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3606–12. doi:10.1210/jcem.84.10.6040.
 192. Page DC, Silber S, Brown LG. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. *Hum Reprod* 1999;14:1722–6.
 193. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2010;94:1410–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.986.
 194. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26:1768–74. doi:10.1093/humrep/der106.
 195. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001;16:696–702.
 196. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;79:1091–100.
 197. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimullerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–930 e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.114.
 198. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Updat* 2017;23:211–20. doi:10.1093/humupd/dmw047.
 199. Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006919. doi:10.1002/14651858.CD006919.pub3.
 200. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001750. doi:10.1002/14651858.CD001750.pub3.
 201. R. O. *Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilisation Cycles. Infertil. women with polycystic ovary Syndr.*, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017, p. 259–70.

202. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009577. doi:10.1002/14651858.CD009577.pub3.
203. Coyne K, Purdy M, O'Leary K, Yaklic JL, Lindheim SR, Appiah LA. Challenges and considerations in optimizing ovarian stimulation protocols in oncofertility patients. *Front Public Heal* 2014;2:246. doi:10.3389/fpubh.2014.00246.
204. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med* 2015;3:137. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09.
205. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Updat* 2017;23:560–79. doi:10.1093/humupd/dmx017.
206. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD008046. doi:10.1002/14651858.CD008046.pub4.
207. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Updat* 2014;20:560–70. doi:10.1093/humupd/dmu003.
208. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, et al. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *J Ovarian Res* 2013;6:11. doi:10.1186/1757-2215-6-11.
209. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG* 2012;119:1171–9. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03412.x.
210. Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, Garcia-Velasco JA, de Sutter P, Fernandez-Sanchez M, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Mullerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol* 2015;83:902–12. doi:10.1111/cen.12864.
211. Olivennes F, Trew G, Borini A, Broekmans F, Arriagada P, Warne DW, et al. Randomized, controlled, open-label, non-inferiority study of the CONSORT algorithm for individualized dosing of follitropin alfa. *Reprod Biomed Online* 2015;30:248–57. doi:10.1016/j.rbmo.2014.11.013.
212. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD012693. doi:10.1002/14651858.CD012693.pub2.
213. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*

- 2003;79:482–8.
214. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26:2593–7. doi:10.1093/humrep/der251.
 215. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Updat* 2006;12:159–68. doi:10.1093/humupd/dmi045.
 216. Terranova P. Luteal Phase Defects. *Ref. Modul. Biomed. Sci.* Caplan M.J., Elsevier; 2014. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.05125-4.
 217. Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril* 2017;108:15–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
 218. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001;76:863–70.
 219. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril* 2015;104:620–8 e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.05.036.
 220. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schonauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. *Hum Reprod* 2001;16:1115–9.
 221. Bishop C V. Progesterone inhibition of oxytocin signaling in endometrium. *Front Neurosci* 2013;7:138. doi:10.3389/fnins.2013.00138.
 222. Visnova H, Pierson RA, Mrázek M, García-Velasco JA, Blockeel C, Arce JC. Effects of barusiban, a selective oxytocin antagonist, on uterine contractility in the luteal phase after controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2012;98:S183. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.672.
 223. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril* 2011;96:519–21. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096.
 224. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011;96:530–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.1097.
 225. Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, Alvarez M, Bellver J, Fontes J, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online* 2016;32:474–89. doi:10.1016/j.rbmo.2016.02.001.
 226. Guven S, Kart C, Unsal MA, Yildirim O, Odaci E, Yulug E. Endometrial injury may increase the clinical pregnancy rate in normoresponders undergoing long agonist protocol ICSI cycles with single embryo transfer. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2014;173:58–62. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.11.005.
 227. Janat-Amsbury MM, Gupta KM, Kablitz CD, Peterson CM. Drug delivery for in vitro fertilization: rationale, current strategies and challenges. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:871–82. doi:10.1016/j.addr.2009.04.019.
 228. Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2015;103:1190–3. doi:10.1016/j.fertnstert.

2015.01.045.

229. Basile N, Garcia-Velasco JA. The state of “freeze-for-all” in human ARTs. *J Assist Reprod Genet* 2016. doi:10.1007/s10815-016-0799-9.
230. Maheshwari A, Bhattacharya S. Elective frozen replacement cycles for all: ready for prime time? *Hum Reprod* 2013;28:6–9. doi:10.1093/humrep/des386.
231. Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, Abdelaziz AM, Abd-Elfatah Youssef M, Abd-Allah AA, et al. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertil Steril* 2017;108:72–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.020.
232. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril* 2014;102:10–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05.019.
233. Zhu D, Zhang J, Cao S, Zhang J, Heng BC, Huang M, et al. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles--time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril* 2011;95:1691–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.022.
234. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril* 2014;102:3–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.018.
235. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pr Res Clin Obs Gynaecol* 2003;17:289–307.
236. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril* 2016;105:867–72. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.01.006.
237. Dain L, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Westler S, Dirnfeld M. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril* 2013;100:1289–95. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1966.
238. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002;17:1149–53.
239. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74:80–6.
240. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine., Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, et al. ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017;107:897–900. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.108.
241. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:785–90. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.03.030.
242. Flisser E, Grifo JA. Is what we clearly see really so obvious? Ultrasonography and transcervical embryo transfer--a review. *Fertil Steril* 2007;87:1–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.017.
243. Phillips JA, Martins WP, Nastri CO, Raine-Fenning NJ. Difficult embryo transfers or blood on catheter and assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis.

- Eur J Obs Gynecol Reprod Biol 2013;168:121–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.12.030.
244. Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, Chambers GM, Illingworth P, McBain J, et al. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study. *Hum Reprod* 2012. doi:10.1093/humrep/des315.
 245. Gerris JM. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Updat* 2005;11:105–21. doi:10.1093/humupd/dmh049.
 246. Stillman RJ, Richter KS, Jones Jr. HW. Refuting a misguided campaign against the goal of single-embryo transfer and singleton birth in assisted reproduction. *Hum Reprod* 2013;28:2599–607. doi:10.1093/humrep/det317.
 247. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 2003;68:809–15.
 248. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Updat* 2015;21:13–38. doi:10.1093/humupd/dmu047.
 249. Huang B, Ren X, Wu L, Zhu L, Xu B, Li Y, et al. Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles. *PLoS One* 2016;11:e0145895. doi:10.1371/journal.pone.0145895.
 250. Fatemi HM, Van Vaerenbergh I. Significance of premature progesterone rise in IVF. *Curr Opin Obs Gynecol* 2015;27:242–8. doi:10.1097/GCO.000000000000172.
 251. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod* 2010;25:2092–100. doi:10.1093/humrep/deq125.
 252. Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol* 2013;97:43–50. doi:10.1016/j.jri.2012.10.011.
 253. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:44–9. doi:10.4103/2230-8210.107834.
 254. Hudic I, Fatusic Z. Progesterone - induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion. *J Perinat Med* 2009;37:338–42. doi:10.1515/JPM.2009.061.
 255. Thipasary Y, Effendi J, Deborah Anwar A. The Role of Natural Progesterone Administration on the Levels of Progesterone-induced Blocking Factor, Interleukin-10 and the Prolongation of Gestational Length in Impending Preterm Delivery. vol. 7. 2015. doi:10.5005/jp-journals-10006-1340.
 256. Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2014;29 Suppl 1:S1-14; quiz S15-6. doi:10.1016/S1472-6483(14)50063-6.
 257. Roztocka A. Vaginal bleeding during the first 20 weeks of pregnancy and its impact on adverse perinatal outcome. *Arch Perinat Med* 2016;22:7–16.
 258. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant

- human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186–92. doi:10.1210/jc.2002-021953.
259. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Updat* 2007;13:581–90. doi:10.1093/humupd/dmm021.
 260. Devoto L, Kohen P, Munoz A, Strauss 3rd JF. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009;18 Suppl 2:19–24.
 261. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008;89:749–58. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
 262. Fatemi HM. Assessment of the luteal phase in stimulated and substituted cycles. *Facts Views Vis Obgyn* 2009;1:30–46.
 263. Huang N, Situ B, Chen X, Liu J, Yan P, Kang X, et al. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2015;103:367–73 e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.029.
 264. Ghanem L. A. ME. A-B. Luteal Phase Support in ART: An Update. *Enhancing Success Assist. Reprod.*, 2012, p. 155–72. doi:10.5772/51093.
 265. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obs Gynecol* 1973;115:759–65.
 266. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online* 2012;25:139–45. doi:10.1016/j.rbmo.2012.04.005.
 267. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Updat* 2000;6:139–48.
 268. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8:77. doi:10.1186/s13048-015-0205-8.
 269. Beta J, Szekeres-Bartho J, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum progesterone-induced blocking factor at 11-13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:197–200. doi:10.1159/000322388.
 270. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008;89:789–92. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.012.
 271. Kaser DJ, Ginsburg ES, Missmer SA, Correia KF, Racowsky C. Intramuscular progesterone versus 8% Crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer. *Fertil Steril* 2012;98:1464–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.007.
 272. Haddad G, Saguan DA, Maxwell R, Thomas MA. Intramuscular route of progesterone administration increases pregnancy rates during non-downregulated frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:467–70. doi:10.1007/s10815-007-9168-z.

273. Lawrence A. A. E. L. Luteal phase deficiency: What we now know. *OBG Manag* 2003;15:41–61.
274. Abdelazim IA, Elezz AA, Elsherbiny M. Relation between single serum progesterone assay and viability of the first trimester pregnancy. *Springerplus* 2012;1:80. doi:10.1186/2193-1801-1-80.
275. Kratz B, Rasheed A, Holden JP. Luteal phase support for documented failure of placental steroidogenesis: A case report. *Case Rep Womens Heal* 2017;14:1–3. doi:10.1016/j.crwh.2016.12.002.
276. Sonntag B, Loebbecke KC, Nofer JR, Kiesel L, Greb RR. Serum estradiol and progesterone in the mid-luteal phase predict clinical pregnancy outcome in IVF/ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:700–3. doi:10.3109/09513590.2013.797392.
277. Ferraretti AP, Devroey P, Magli MC, Gianaroli L. No need for luteal phase support in IVF cycles after mild stimulation: proof-of-concept study. *Reprod Biomed Online* 2017;34:162–5. doi:10.1016/j.rbmo.2016.10.006.
278. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, Propst AM, Hill MJ. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* 2015;103:939–946 e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.125.
279. Costea DM, Gunn LK, Hargreaves C, Howell RJ, Chard T. Delayed luteo-placental shift of progesterone production in IVF pregnancy. *Int J Gynaecol Obs* 2000;68:123–9.
280. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287–99.
281. Benmachiche A, Benbouhedja S, Zoghmar A, Boularak A, Humaidan P. Impact of Mid-Luteal Phase GnRH Agonist Administration on Reproductive Outcomes in GnRH Agonist-Triggered Cycles: A Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:124. doi:10.3389/fendo.2017.00124.
282. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril* 2011;95:1174–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.09.023.
283. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2014;102:1357–1363 e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
284. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2017;32:1019–27. doi:10.1093/humrep/dex023.
285. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertil Steril* 2018;109:756–62. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.034.
286. Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Nastri CO, et al. Oral

- dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod* 2018;22:148–56. doi:10.5935/1518-0557.20180018.
287. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013;28:2511–21. doi:10.1093/humrep/det249.
 288. Casper RF. Luteal phase support for frozen embryo transfer cycles: intramuscular or vaginal progesterone? *Fertil Steril* 2014;101:627–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.018.
 289. Khan N, Richter KS, Newsome TL, Blake EJ, Yankov VI. Matched-samples comparison of intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2009;91:2445–50. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.072.
 290. Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. *PLoS One* 2016;11:e0151388. doi:10.1371/journal.pone.0151388.
 291. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009154. doi:10.1002/14651858.CD009154.pub3.
 292. Stern JE, Lieberman ES, Macaluso M, Racowsky C. Is cryopreservation of embryos a legitimate surrogate marker of embryo quality in studies of assisted reproductive technology conducted using national databases? *Fertil Steril* 2012;97:890–3. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.050.
 293. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24:2158–72. doi:10.1093/humrep/dep125.
 294. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;98:368–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.019.
 295. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril* 2016;106:1703–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.047.
 296. Dunietz GL, Holzman C, Zhang Y, Talge NM, Li C, Todem D, et al. Assisted Reproductive Technology and Newborn Size in Singletons Resulting from Fresh and Cryopreserved Embryos Transfer. *PLoS One* 2017;12:e0169869. doi:10.1371/journal.pone.0169869.
 297. Shi W, Xue X, Zhang S, Zhao W, Liu S, Zhou H, et al. Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers. *Fertil Steril* 2012;97:1338–42. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.02.051.
 298. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011184.

doi:10.1002/14651858.CD011184.pub2.

299. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med* 2018;378:126–36. doi:10.1056/NEJMoa1705334.
300. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, et al. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med* 2018;378:137–47. doi:10.1056/NEJMoa1703768.
301. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril* 2011;95:1966–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.015.
302. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2012;98:1490–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1136.
303. Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;99:156–62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003.
304. Riggs R, Mayer J, Dowling-Lacey D, Chi TF, Jones E, Oehninger S. Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos. *Fertil Steril* 2010;93:109–15. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.084.
305. Practice Committee of American Society for Reproductive M, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive T. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:47–62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.037.
306. Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Disposition of abandoned embryos: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:1848–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.02.024.
307. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address A asrm org, Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Defining embryo donation: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2016;106:56–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.03.017.
308. Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, De Rycke M, Staessen C, Sermon K, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2010;25:275–82. doi:10.1093/humrep/dep298.
309. Desmyttere S, De Rycke M, Staessen C, Liebaers I, De Schrijver F, Verpoest W, et al. Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD. *Hum Reprod* 2012;27:288–93. doi:10.1093/humrep/der360.
310. Middelburg KJ, van der Heide M, Houtzager B, Jongbloed-Pereboom M, Fidler V, Bos AF, et al. Mental, psychomotor, neurologic, and behavioral outcomes of 2-year-old children born after preimplantation genetic screening: follow-up of a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2011;96:165–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.081.
311. Natsuaki MN, Dimler LM. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review. *World J Pediatr* 2018. doi:10.1007/s12519-018-0172-4.
312. Testori S. Preimplantation genetic screening, 2015. 2015.

313. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Updat* 2011;17:454–66. doi:10.1093/humupd/dmr003.
314. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007;357:9–17. doi:10.1056/NEJMoa067744.
315. Goldman KN, Nazem T, Berkeley A, Palter S, Grifo JA. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for Monogenic Disorders: the Value of Concurrent Aneuploidy Screening. *J Genet Couns* 2016;25:1327–37. doi:10.1007/s10897-016-9975-4.
316. Geraedts JP, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet* 2009;76:315–25. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01273.x.
317. Genetics NHSCBCRG for, Board NHSC. Clinical Commissioning Policy: Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD). 2013.
318. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction* 2010;139:23–34. doi:10.1530/REP-09-0187.
319. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the “black box” of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002;8:333–43.
320. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP. The in vivo and in vitro efficiency and efficacy of PGD for aneuploidy. *Mol Cell Endocrinol* 2001;183 Suppl:S13-8.
321. Rosenwaks Z, Handyside AH. Is preimplantation genetic testing for aneuploidy an essential tool for embryo selection or a costly “add-on” of no clinical benefit? *Fertil Steril* 2018; 110:351–2. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.06.001.
322. Tur-Kaspa I, Jeelani R. Clinical guidelines for IVF with PGD for HLA matching. *Reprod Biomed Online* 2015;30:115–9. doi:10.1016/j.rbmo.2014.10.007.
323. Devolder K. Preimplantation HLA typing: having children to save our loved ones. *J Med Ethics* 2005;31:582–6. doi:10.1136/jme.2004.010348.
324. Pennings G, Schots R, Liebaers I. Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling. *Hum Reprod* 2002;17:534–8.
325. Lukaszuk K, Kalwak K, Puksza S, Liss J, Jakiel G, Woclawek-Potocka I, et al. Preimplantation genetic diagnosis of human leukocyte antigen for X-linked immunoproliferative syndrome caused by SAP mutation. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2014;182:252–3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.034.
326. Barad DH, Darmon SK, Kushnir VA, Albertini DF, Gleicher N. Impact of preimplantation genetic screening on donor oocyte-recipient cycles in the United States. *Am J Obs Gynecol* 2017;217:576 e1-576 e8. doi:10.1016/j.ajog.2017.07.023.
327. Beukers F, van der Heide M, Middelburg KJ, Cobben JM, Mastenbroek S, Breur R, et al. Morphologic abnormalities in 2-year-old children born after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with preimplantation genetic screening: follow-up of a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;99:408–13. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.10.024.

328. Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;104:1503–12. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.08.038.
329. Esfandiari N, Bunnell ME, Casper RF. Human embryo mosaicism: did we drop the ball on chromosomal testing? *J Assist Reprod Genet* 2016;33:1439–44. doi:10.1007/s10815-016-0797-y.
330. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, Genetics C, Wilson RD, Audibert F, et al. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obs Gynaecol Can* 2015;37:451–63.
331. Verpoest W, Staessen C, Bossuyt MP, Goossens V, Altarescu G, Bonduelle M, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2018. doi:10.1093/humrep/dey262.
332. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillon G, Guillen A, Vidal C, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017;107:1122–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.03.011.
333. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016;31:1668–74. doi:10.1093/humrep/dew135.
334. Rosenwaks Z, Handyside AH, Fiorentino F, Gleicher N, Paulson RJ, Schattman GL, et al. The pros and cons of preimplantation genetic testing for aneuploidy: clinical and laboratory perspectives. *Fertil Steril* 2018;110:353–61. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.06.002.
335. Gleicher N, Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. *J Ovarian Res* 2017;10:21. doi:10.1186/s13048-017-0318-3.
336. Vaiarelli A, Cimadomo D, Capalbo A, Orlando G, Sapienza F, Colamaria S, et al. Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? *J Assist Reprod Genet* 2016;33:1273–8. doi:10.1007/s10815-016-0785-2.
337. Gleicher N, Metzger J, Croft G, Kushnir VA, Albertini DF, Barad DH. A single trophectoderm biopsy at blastocyst stage is mathematically unable to determine embryo ploidy accurately enough for clinical use. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:33. doi:10.1186/s12958-017-0251-8.
338. Naprotechnology – Trademark Details n.d. <https://trademarks.justia.com/757/57/naprotechnology-75757126.html>.
339. Stanford JB, Parnell TA, Boyle PC. Outcomes from treatment of infertility with natural procreative technology in an Irish general practice. *J Am Board Fam Med* 2008;21:375–84. doi:10.3122/jabfm.2008.05.070239.
340. Tham E, Schliep K, Stanford J. Natural procreative technology for infertility and recurrent miscarriage: outcomes in a Canadian family practice. *Can Fam Physician* 2012;58:e267-74.
341. Protokół nr 37/2014 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 października 2014 roku w siedzibie Agencji Ochrony Technologii Medycznych. 2014.

342. Dolińska B, Psychologii I, Wrocławski U. Naprotechnologia – przekłamanie czy nieporozumienie? Nauka 2011;1:115–35.