

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma
egészségügyi szakmai irányelve

Az infertilitas és subfertilitas kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002098
Megjelenési dátum:	2021. január 28.
Érvényesség időtartama:	2021. január 28. - 2024. január 28.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak	4
2. Rövidítések	4
3. Bizonyítékok szintjei	6
4. Az ajánlások rangsorolása	6
V. BEVEZETÉS	6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	6
2. Felhasználói célcsoport	7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	7
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	7
VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	34
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	34
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	35
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	35
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	35
IX. IRODALOM	36
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	45
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	45
2. Irodalomkeresés, szelekció	45
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	45
4. Ajánlások kialakításának módszere	46
5. Véleményezés módszere	46
6. Független szakértői véleményezés módszere	46
XI. MELLÉKLET	46
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	46

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Humán reprodukció Tagozat

Dr. Konc János szülész-nőgyógyász, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Forgács Vince szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Murber Ákos szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Kovács Péter szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Kőrösi Tamás szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Zádori János szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Bodnár Béla szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Török Attila szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Sípos Miklós szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Várnagy Ákos szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Kopa Zsolt urológus, andrológus társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)

1. Szülész- és nőgyógyászat Tagozat

Dr. Demeter János szülész-nőgyógyász, elnök, véleményező

2. Urológia Tagozat

Prof. Dr. Tenke Péter urológus, elnök, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	meddőség
Ellátási folyamat szakaszai:	kivizsgálás és kezelés infertilis párok, egyedülálló nők
Érintett ellátók köre:	gyermekvállalást tervezők
Szakterület:	0400 szüléset-nőgyógyászat 0403 In vitro fertilizáció (IVF) 1100 urológia 1101 andrológia
Ellátási forma:	J1 járóbeteg-szakellátás, szakrendelés F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás A1 alapellátás, alapellátás
Progresszivitási szint:	II.-III. szint országos
Egyéb specifikáció:	állami és magán ellátók

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Infertilitas (meddőség): egy év rendszeres, fogamzásgátlástól mentes, az ovuláció idejére eső házasság ellenére sem jön létre sikeres terhesség.

Subfertilis: a termékenység enyhe csökkenése, mely esetén nehezebben, de egy évnél rövidebb idő alatt jön létre terhesség.

Asszisztált reprodukciós kezelések: azon kezelések összessége, melyek célja a zavart szenvedett reprodukciós működés helyreállítása az ivarsejtek találkozásának elősegítése révén.

In vitro fertilizációnak (IVF; szervezeten kívüli megtermékenyítés) minősül minden olyan beavatkozás, amelynek során a petesejtet a petefészekből eltávolítjuk és laboratóriumi körülmények között („in vitro”) termékenyítjük meg (sokszor különböző beavatkozások gyűjtőfogalomként használjuk).

3. Rövidítések

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists / Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Főiskola
AG	agonista analóg
AFC	antral follicle count (antrális tüszők száma)
AMH	antimüllerian hormon

ANT	antagonista analóg
ART	asszisztált reprodukciós módszerek (assisted reproductive technology)
ASCUS	atypical squamous cells of undetermined significance (atípusos laphámsejtek meghatározható ok nélkül)
ASRM	American Society for Reproductive Medicine / Amerikai Reproktív Orvostársaság
BMI	testtömegindex (body mass index)
CC	clomifen-citrát
DHEA	dehidroepiandrosteron
E₂	ösztradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology / Európai Emberi Reprodukciós és Embriológiai Társaság
ESI	endometrial scratch injury
EUG	méhén kívüli terhesség (extrauterine gravidity)
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
FSH	folliculus stimuláló hormon
GnRH	gonadotropin-releasing hormon
HBA-assay	hyaluronan binding assay
hCG	human chorialis gonadotropin
hMG	human menopausal gonadotropin
HP-FSH	nagymértékben tisztított (highly-purified) follikulus stimuláló hormon
HP-hMG	highly-purified human menopausal gonadotropin
HyCoSy	hysterosalpingo-contrast-sonography
ICMART	International Committee for the Monitoring of ART / Nemzetközi Bizottság az ART monitorozásáért
HSG	hysterosalpingographia
ICSI	intracytoplasmikus spermium injektálás
im.	intramuscularis
iv.	intravenosus
IVF	in vitro fertilisatio (szervezeten kívüli megtermékenyítés)
LH	luteinizáló hormon
LMWH	kis molekulású heparinok
MSZNT	Magyar Szülészeti Nőgyógyászati Ultrahang Társaság
NE	nemzetközi egység
NGS	next generation sequencing
NICE	Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete
NK	neutral killer cell
OHSS	ovárium hyperstimulációs szindróma
OPU	„ovum pick up” (petesejtnyerés)
P	progeszteron
PCOS	polycystás ovarium szindróma
PCR	Polymerase chain reaction
PGT-SR (PGD)	preimplantációs genetikai vizsgálat strukturális kromoszóma rendellenességekre
PGT-A (PGS)	preimplantációs genetikai teszt aneuploida irányába
PGT-M (PGD)	preimplantációs genetikai teszt monogénes probléma irányába
PGD	preimplantációs genetikai diagnosztika
PICSI	presected sperm intracytoplasmic sperm injection

POF	premature ovarian failure (korai petefészek-elégtelenség)
RCT	randomized controlled trial / randomizált kontrollált vizsgálat
ROS	reaktív oxigén gyököknek
PRL	prolaktin
RCT	randomizált kontrollált tanulmány
recFSH	rekombináns folliculus stimuláló hormon
recLH	rekombináns luteinizáló hormon
sc.	subcutan
RIF	recurrent implantation failure
SCSA	spermium-kromatin szerkezet vizsgálata
SHGB	nemi hormon kötőfehérje
TESE	testicular sperm extraction (spermiumnyerés hereszövetből)
TPO	thyreoidea peroxidáz
TSH	thyreoideastimuláló hormon
TUNEL	Terminális dezoxinukleotidil-transzferáz / DNS-fragmentáció detektálására szolgáló módszer
UH	ultrahang
uNK	uterinális NK sejt
WHO	Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintjei

Az irodalmi jegyzékben szereplő cikkek evidencia szintjének besorolása az ACOG 2005-os Compendium 276-278. oldalán leírtaknak megfelelően történt.

Bizonyíték fokozata	Meghatározás
Level I	randomizált kontrollált tanulmány
Level II-1	randomizált nem kontrollált tanulmány
Level II-2	eset-kontrollált, kohort tanulmányok (obszervációs tanulmány)
Level II-3	cross sectional tanulmány, nem kontrollált, nem randomizált tanulmány
Level III	esetleírás, esetsorozat, szakértői vélemény

Azokban az esetekben, amikor metaanalízisről, összefoglaló cikkről vagy tudományos társaságok álláspontjáról van szó vagy Level I. vagy Level III.-as besorolás történt. Amennyiben a cikk többnyire randomizált tanulmányokra épül akkor I-es, ha nem akkor III-as besorolást kapott.

3. Az ajánlások rangsorolása

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport a hazai gyakorlatnak megfelelően a NICE (2013) protokoll alapján végezte az ajánlások rangsorolását. A javaslatokat a következő fokozatok szerint osztályoztuk:

Evidencia szint	Ajánlások osztályozása
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. ill. II. szintből vezethető le
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. v. III. szintű bizonyítékból vezethető le.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Meddőség a gyermekre vágyó párok mintegy 10-15%-át érinti. Az utóbbi évtizedekben folyamatosan nő a meddő párok száma, melynek oka elsősorban a nők egyre idősebb korban történő gyermekvállalásában keresendő. A teherbeesés esélye a 30. életévtől folyamatosan csökken; a harmincas évek végétől az esélyek romlása felgyorsul és 45 éves korban már csak minimális esélye van a sikeres terhességnek.

Célok:

Jelen irányelv célja, hogy segítse az asszisztált reprodukcióval foglalkozó szakemberek napi munkáját azért, hogy a különböző asszisztált reprodukciós centrumokban hasonló szempontok szerint történjen a párok kivizsgálása és ellátása.

Az első IVF-kezelésektől eltelt bő négy évtized során nagyon dinamikus fejlődött ez a tudományág és 2020-ra világszerte már, több mint 7-8 millió gyermek születése köszönhető ennek a módszernek. Magyarországon a születendő gyermekek mintegy 1,5-2%-a IVF- kezelést követően fogan, más európai országokban ez az arány 1,5-4,5% között mozog. A meddő párok számának folyamatos emelkedésével folyamatosan nő az IVF-kezelésre váró párok száma is.

Szintén célkitűzése az irányelvnek, hogy a folyamatosan megjelenő tanulmányokból kiszűrje a napi gyakorlat számára a legfontosabb eredményeket, és ezáltal tovább tudja emelni az ellátás színvonalát és eredményességét.

Az irányelv összeállításakor figyelembe vettük a szakirodalomban elérhető ide vonatkozó cikkek következtetéseit, illetve a különböző szakmai társaságok ajánlásait. Az irányelvet elsősorban szervezeten kívüli megtermékenyítéssel (IVF-ET) foglalkozó szakembereknek szánjuk, de hasznos lehet minden olyan nőgyógyásznak, aki meddőséggel foglalkozik.

2. Felhasználói célcsoport

Meddőségi kivizsgálással és kezeléssel foglalkozó szülész-nőgyógyászok, embriológusok. Szülészeti szakmai ellátásban résztvevő szakemberek, valamint meddőségi ellátást nyújtó intézmények vezetői és munkatársai: urológus-andrológus, biológus, pszichológus.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	002098
Cím:	Az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről
Érvényes	2020.08.15.
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Jelen irányelv ajánlásait az eredeti bizonyítékok feldolgozásával fogalmazták meg és figyelembe vették a nemzetközi asszisztált reprodukciós és andrológiai társaságok ajánlásait.

Szerző(k):	-
Tudományos szervezet:	Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine
Cím:	Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology
Megjelenés adatai:	ASRM és ESHRE
Elérhetőség:	www.asrm.org ; www.eshre.eu

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A meddőség kivizsgálása

Ajánlás1

A meddőség általános kivizsgálása során használt vizsgálatok, beavatkozások (A, B)

Meddőségi kivizsgálás egy év (35 év felett 6 hónap) sikertelen próbálkozás után javasolható, illetve 40 éves kor felett vagy ismert klinikai ok fennállása esetén bármikor elkezdhető [1, 2, 3]. Mivel a meddőség nem csak a nőt vagy a férfit érinti, hanem párokat, ezért a kivizsgálás során mindkét partnert párhuzamosan vizsgálni kell [4].

A kivizsgálás során minimálisan a petefészkek működését, a spermiumtermelődést és az anatómiai viszonyokat (méh, petevezetékek állapota) szükséges felmérni. Szükség szerint azonban további vizsgálatok is indokoltak lehetnek. Egy-egy célra többféle vizsgálat is alkalmas lehet. Ilyen esetben azt célszerű választani, amelyekkel a kezelőorvosnak a legtöbb tapasztalata van és amelyek a páciens számára a legkevesebb diszkomforttal járnak.

Konzultáció (nőgyógyászati), fontosabb szempontok, tisztázandó adatok:

- meddőség tartama, korábbi kivizsgálás(ok), kezelés(ek) részletei
- szülészeti kórelőzmény (terhességek száma, fogamzás módja, terhesség alatti komplikációk, szülés módja, szülés utáni komplikációk)
- menstruáció jellege (menarche ideje, ciklusok rendszeressége, menstruáció időtartama, lefolyása, utolsó menstruáció ideje)
- korábbi fogamzásgátlás módja, annak esetleges mellékhatásai, szövődményei
- korábbi nőgyógyászati betegségek és azok ellátása (kismencedei gyulladás, nemi úton terjedő infekció, ovarium cysta, endometriózis, myoma, rendellenes cytológia)
- korábbi műtétek (nőgyógyászati műtétek esetén műtéti dokumentáció beszerzése)
- belgyógyászati betegségek, különös tekintettel a teherbeesést befolyásoló, vagy terhesség alatt komplikációt okozó problémákra (pl.: magas vérnyomás, cukorbetegség, lupus, stb.)
- gyógyszerek szedése, gyógyszerallergia
- élvezeti szerek használata
- familiárisan előforduló problémák (genetikai betegség, rákos megbetegedés, belgyógyászati betegségek)

Fizikális vizsgálat:

- testsúly, testmagasság rögzítése
- általános habitus, endokrinológiai problémára utaló fizikális jelek
- indokolt esetben emlő vizsgálat (pl.: galactorrhoea panasz esetén)
- külső genitália vizsgálata
- bimanuális vizsgálat (indokolt esetben)
- áttekintő gray-scale kismencedei transvaginalis UH-vizsgálat (MSZNUT ajánlás szerint)

Ovuláció igazolása (Level II-2):

- luteális fázisban mért szérumszint, mely legalább a 3 ng/ml-t (10 nmol/l) eléri
- alaphőmérséklet mérése során nyert bifázisos görbe
- pozitív vizelet LH-teszt
- egy cikluson belüli többszöri ultrahangvizsgálat, melynek során tüszőnövekedés, majd annak ovulációkor történő összeesése, és szabad hasúri folyadék megjelenése dokumentálható
- endometrium biopszia, mely az ovulációt követő jellegzetes szekréciós változásokat mutatja

A petefészkek funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”) (Level II-2) [5, 6, 7, 8]:

- A menstruáció 2-4 napján szérumszint meghatározás (E₂), szérumszint meghatározás (FSH), szérumszint meghatározás (LH) meghatározás és/vagy
- ciklusnaptól függetlenül antimüllerian hormon (AMH) szint meghatározás és/vagy
- ciklus eleji antrális tüszőszám (AFC) vizsgálata

Egyéb hormonvizsgálatok: prolaktin (PRL) és thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) meghatározás, klinikailag indokolt esetben egyéb hormonális vizsgálatok (tesztoszteron, DHEA, 17-OH-progeszteron, SHBG, stb.) végzése mérlegelendő.

Nem megfelelő pajzsmirigyműködés mellett nő a meddőség, vetélés és kedvezőtlen szülészeti kimenetel (koraszülés, kis súllyal születés, toxemia, lepenyeválás) rizikója, illetve pajzsmirigy alulműködés esetén a magzat idegrendszeri fejlődése maradhat el a várttól [9, 10, 11, 12]. A pajzsmirigyműködés szűrővizsgálata a thyreioidea stimuláló hormon (TSH) szintjének meghatározása. A reprodukciós korban levő nők 95%-ánál az érték 2.5 IU/l alatt várható. Alulműködő pajzsmirigy esetén a TSH a felső határ felett van és alacsony a thyroxin (T4), trijódthyronin (T3) szintje. Szubklinikus hypothyreosis esetén a TSH a felső határ felett van, de a T3, T4 a normál tartományon belül marad. Ennek a fordítottja igaz túlműködő pajzsmirigy esetén. Mindezek tükrében az ajánlott, trimeszter specifikus határértékek a következők: 1. trimeszter 0.1-2.5 IU/l; 2. trimeszter: 0.2-3 IU/l, 3. trimeszter: 0.3-3 (akár 3.5) IU/l.

A hypothyreosis (magas TSH, alacsony T4 vagy TSH >10 IU/l és normál T4) kezelendő terhesség alatt. A szubsztitúció célja a trimeszter specifikus tartományban tartani a TSH-t.

Az elérhető adatok alapján ellentmondásos, hogy a szubklinikus hypothyreosis hatással van-e a meddőség vagy vetélés rizikójára, főleg azoknál a pácienseknél, akiknél a TSH 2.5 és a normál felső határérték között van. Pajzsmirigyellenes ellenanyagok jelenléte esetén a vetélés és koraszülés rizikója magasabb.

L-thyroxin szubsztitúció javítja a terhességi rátát és csökkenti a vetélés rizikóját szubklinikus hypothyreosisban, amikor a TSH a labor felső határ felett van. Alacsonyabb TSH határértéket használva, azonban ellentmondásosak az eredmények. A 2019-es metaanalízis azt ajánlja, hogy szubklinikus hypothyreosis és/vagy pajzsmirigy ellenes ellenanyagok esetén L-thyroxin kezelés induljon, mert csökkenti a vetélés és koraszülés rizikóját. A különböző tanulmányok azonban eltérő (2.5-10 IU/l) TSH határértéket adtak meg a szubklinikus hypothyreosis diagnosztizálása végett [12].

A 2017-es amerikai ajánlás szerint a terhességi kimenetelt javítja az L-thyroxin kezelés, ha: 1) a TSH 10 IU/l felett van; 2) labor felső érték–10 IU/l és anti-TPO pozitivitás van. Ezen kívül megfontolásra ajánlja az L-thyroxin kezelést, ha: 1) a TSH: 2.5 IU/l–labor felső határ és anti TPO AT pozitivitás van; 2) TSH: labor felső határ–10 IU/l és nincs anti-TPO. Kezelést nem ajánl, ha a TSH 2.5-labor felső határ között van és nincsenek anti-TPO ellenanyagok [11].

Ezen eredmények alapján azokat a szubklinikus hypothyreosisal diagnosztizált pácienseket, akiknél anti-TPO ellenanyagok is kimutathatóak L-thyroxin szubsztitúcióban érdemes részesíteni. A cél ilyenkor is a trimeszter specifikus tartományban tartani a TSH-t. Anti-TPO negatív páciensek esetében nincs egyértelmű adat, hogy az L-thyroxin szubsztitúció javítaná a szülészeti kimenetelt, hacsak nem a felső határ felett van a TSH.

Amennyiben a szubsztitúció már terhesség előtt elindul, annak dózisztát célszerű 25-30%-kal emelni a terhesség elején és a TSH értékét 4-6 hetente kontrollálni kell.

Hyperthyreoid páciensek (alacsony TSH, magas T4, T3) gyógyszeres kezelésben kell, hogy részesüljenek. Propylthiouracil a javasolt gyógyszer, mert methimazolnak magzatkárosító hatása van. A kezelés hatásosságát a TSH és szabad T4 monitorizálásával végezzük. A cél, hogy a szabad T4 a normál felső határ felett maradjon kicsivel. (Level II-1)

Férfi kivizsgálása

Spermavizsgálat: 3-5 nap karenciát követően, maszturbáció útján nyert ondó minőségi és mennyiségi vizsgálata a WHO által előírt kritériumok szerint (WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – 5th edition-2010). Az alap spermavizsgálatnak jeleznie kell, ha a fehérvérsejtszám emelkedett. Magasabb érték esetén mikrobiológiai vizsgálat és szükség szerint infekciós markerek vizsgálata jöhet szóba [13, 14].

Első IVF kezelés előtt, ha a spermamparaméterek (WHO 5. kritériumrendszer) a WHO alsó referenciaérték-határ feletti, vizsgálat urológus/andrológus által javasolt. Ha a spermium paraméterek két, egymástól 4-6 hét különbséggel elvégzett teszt során is a WHO alsó referenciaérték-határ alatt maradnak, andrológiai szakvizsgálat szükséges. Az asszisztált reprodukciós eljárás indikációját a meddő párt ellátó reprodukciós nőgyógyász (meddőségi specialista) állítja fel, ilyen esetben az andrológus javaslata alapján.

Az andrológiai konzultáció, fizikális vizsgálat főbb szempontjai:

- familiárisan előforduló problémák (genetikai betegség, rákos megbetegedés, belgyógyászati betegségek)
- részletes kórelőzménybelgyógyászati betegségek, különös tekintettel a nemzőképességet befolyásoló problémákra (pl.: magas vérnyomás, cukorbetegség, malignus betegségek, hormonkezelések stb.)
- gyógyszerek szedése, gyógyszerallergia
- élvezeti szerek használata, életmódi tényezők

- meddőség tartama, korábbi kivizsgálás(ok), kezelés(ek) részletei
- andrológiai kórelőzmény (hereleszállási zavar, fejlődési rendellenességek, korábbi urológiai betegségek és ezek ellátása, korábban okozott terhességek, vetélések, korábbi meddő kapcsolat és beavatkozások, korábbi andrológiai vizsgálatok)
- korábbi műtétek (andrológiai/urológiai műtétek esetén műtéti dokumentáció beszerzése)

Fizikális vizsgálat:

- testsúly, testmagasság, centrális obezitás rögzítése
- általános habitus, emlővizsgálat, endokrinológiai problémára utaló fizikális jegyek
- külső genitálék vizsgálata (herevolumenek rögzítése, mellékherék, ductus deferensek és ondószinórok státuszának rögzítése)
- áttekintő scrotalis UH-vizsgálat (tapintható varicocele esetén színes Doppler vizsgálat)

Endokrin vizsgálatok:

Károsodott spermaparaméterek esetén, ill. hypogonadizmus gyanújánál alap andrológiai hormonvizsgálatok végzése szükséges: FSH, LH és teljes tesztoszteron. Amennyiben ezekben kóros eltérés igazolódik, további endokrin vizsgálatok szükségesek: TSH, PRL.

A hagyományos spermiumparaméterek (szám, mozgékonyosság, morfológia) nem korrelálnak teljes mértékben a férfi fertilitásával és a meddőségi kezelések kimenetelével. Ezért fontos, hogy olyan tesztek váljanak elérhetővé, melyek a spermiumokat funkció és genetikai integritás szempontjából is képesek vizsgálni [15, 16, 17]. A spermiumok az érés során jellegzetes változásokon mennek keresztül, melyek lehetővé teszik a női genitális traktusban a petesejthez való eljutást és a sikeres megtermékenyítést. A spermium termelés során az elősejtek (spermatogoniumok) mitotikus és meiotikus osztódások eredményeként jutnak el az érett haploid ivarsejt állapotba. A folyamat során a spermium membrán átalakuláson megy végig, a cytoplasma lényegesen redukálódik, kapacitáció, majd akroszóma reakció zajlik le, melyek eredményeként a spermium megtermékenyítő képessé válik. A megtermékenyítésben közvetlenül résztvevő spermium a DNS állományon túl petesejt aktiváló faktort (phospholipase C zeta), apai eredetű mRNS-t és a centriolumot is szállítja a fertilizáció során. A spermium érés folyamatának bármilyen zavara férfi eredetű meddőséget eredményezhet.

A spermium termelés és érés folyamatában a reaktív oxigén gyököknek (ROS) fontos szerepük van, hiszen a normál sejt funkciót szabályozzák (spermiumérés, DNS kompaktáció, szteroidogenezis, apoptózis, stb.). Ha azonban a ROS szintje emelkedett, a fiziológias lipid, protein és DNS funkció károsításán keresztül a sejtekre negatív hatást gyakorolnak. Az oxidatív stressz hatásai kivédésére a sejtek mind enzimatis, mind enzimekhez nem kötött antioxidáns mechanizmusokkal rendelkeznek. A fiziológias celluláris aktivitás feltétele, hogy a sejt a ROS szintet megfelelő kontroll alatt tartsa. A spermium érés során a sejtek cytoplasma tartalma jelentősen csökken. Miután a ROS jelentős része a cytoplasmához kötött mitochondriumokban termelődik, a cytoplasma vesztés kedvező a spermiumok számára. Ugyanakkor a sejtek, a cytoplasmához kötött antioxidáns mechanizmusok nagy részét is elvesztik és így érzékenyebbé válnak az oxidatív stresszel szemben. Az oxidatív stressznek és így a ROS szint emelkedésének számos oka lehet: ondóúti gyulladás, spermiumtermelési zavar, emelkedettebb éretlen spermatozoa jelenlét (magasabb cytoplasma állomány), varicocele, obezitás, életmód (dohányzás, alkohol), környezeti hatás (sugárzás, légszennyezettség), krónikus belgyógyászati betegség (diabetes, vesebetegség, pajzsmirigy diszfunkció), gyógyszerek.

Fontos megjegyezni azonban, hogy az egyensúly antioxidáns irányú megbomlása esetén (pl. antioxidáns túladagolás) reduktív stressz állapot alakul ki, ami szintén igen káros a fertilitásra és az embriófejlődésre. Így fontos lépéssé válik az ondó redox rendszerének vizsgálata.

Az utóbbi időben több ún. spermium funkcionális teszt is kifejlesztésre került, melyek a spermium termelés és érés folyamatának különböző zavarait hivatottak vizsgálni. Igaz, a spermium funkcionális tesztek jelenleg nem evidencia szintű vizsgálati módszerek, de azok eredménye a klinikai tapasztalatok szerint segíthet annak eldöntésében, hogy milyen kezelést javasoljunk a pácienseknek (inszemináció, IVF, ICSI).

- DNS-fragmentáció: Az ondóvizsgálata során a DNS fragmentáltság mérhető. DNS fragmentáció vizsgálatára több teszt is elérhető (SCSA, TUNEL, Halo teszt, Comet assay). A tesztek azt vizsgálják, hogy a mintában milyen arányban fordulnak elő spermiumok, melyekben a DNS kettősszál szétvált, feltöredezett. A módszerben és a határértékek vonatkozásában jelenleg nincs evidencia szintű következtetés. Különböző tanulmányok, különböző tesztek alkalmazva 15-30%-os határértékeket állapítottak meg, mint prediktív érték kedvezőtlenebb reprodukciós kimenetelre. A különböző tanulmányok egymásnak néha ellentmondó

eredményeikről számoltak be. Ezekre a tanulmányokra alapozva számos összefoglaló cikk és metaanalízis vizsgálta a DNS fragmentáció tesztelés klinikai jelentőségét. A tanulmányok többnyire egyetértenek abban, hogy mind a spontán terhesség, mind az inszeminációval elért terhességek aránya csökken magas DNS fragmentáció esetén. IVF kapcsán is alacsonyabb a terhességi ráta, ha az érték emelkedett. ICSI fertilizáció esetén azonban úgy tűnik, hogy nem befolyásolta a DNS fragmentáció értéke a teherbeesés esélyét. Magas DNS fragmentáció mellett azonban nő a vetélés rizikója és genetikai háttérű betegségek előfordulása. Kezelésre refrakter, magas DNS fragmentáció esetén, főleg, ha sikertelen kezelések szerepelnek a kórelőzményben, megfontolandó spermium nyerése közvetlenül a heréből asszisztált reprodukciós beavatkozáshoz [18-29], ami szintén nem evidencia szintű következtetés.

- Zona pellucida kapcsolódási tesztek: a hemizona kötődési teszt a spermium - zona pellucida (humán) interakciót vizsgálja. Kontrollként fertilis ondót használnak hozzá. A hemizona index az alábbi formula alapján számítható: kötött spermium infertilis mintából/kötött spermium fertilis mintából x 100. 30-as érték alatt spontán terhesség esélye csökkent. A teszt eredménye elviekben segíthet a megfelelő kezelés (ICSI vs. inszemináció vagy IVF) kiválasztásában, andrológiai klinikai gyakorlatban nem használjuk.
- Az akroszóma reakció teszt [16]: a spermium zona pellucidához történő kapcsolódása utáni akroszóma reakción áteső képességét vizsgálja. A teszthez hozzáférést limitálja a zona pellucida elérhetősége, mely feltétele a teszt elvégzésének. A nem megfelelő akroszóma reakció ICSI elvégzésének lehet indikációja. A vizsgálat nem evidencia szintű, az utóbbi időben az andrológiai klinikai gyakorlatban jelentősen vesztett értékéből.
- Spermium penetrációs tesztek [16]: a spermium petesejtet körülvevő membránon való átjutását vizsgálja. Ehhez zona pellucidától megtisztított hüvelyi petesejtet lehet használni. A fiziológiai folyamatoktól különbözik azonban, mert a sejtmembránon való átjutást nem előzi meg a spermium zona pellucidához való kötődése. A tesztnek igen limitált jelentősége van meddőségi kivizsgálás kapcsán, mert az eredménye rosszul korrelál a fertilizációs kimenetellel.
- A hyaluronsav kötődési teszt a spermiumokat biokémiai tulajdonságok alapján szelektálja. Huszár és mtsai. figyelték meg, hogy az érett, normál morfológiájú, intakt genetikai állománnyal rendelkező spermiumok hyaluronsav kötőhelyeket expresszálnak a sejtmembránjukban és kötődnek hyaluronsavhoz. Ez alapján fejlesztettek ki egy az ondó feldolgozásra alkalmas edényt, melynek belfelszíne hyaluronsavval bevont és a spermiumok fertilizációhoz történő szelekcióját teszi lehetővé, illetve a kötődés aránya alapján állították be a hyaluronan binding assay-t (HBA assay) [30]. Az assay szerint alacsony kötődés a sikeres spontán fertilizáció elmaradására utalhat, és ezáltal segíthet annak eldöntésében, hogy milyen kezelésben részesüljön a pár (inszemináció vagy in vitro fertilizáció). A HBA assayt vizsgáló tanulmányok azonban nem tudták annak klinikai hatékonyságát bizonyítani. Sem az intrauterin inszemináció kimenetelére, sem az IVF vs. ICSI utáni fertilizációra vagy azt követő embriófejlődésre nem volt prediktív értéke. Egy-két tanulmány talált csak valamilyen előnyt hyaluronan binding szelekcióval [31-40]. A HBA kötődés alapján szelektált spermiumokkal történő fertilizáció esetleges előnyeit vizsgáló metaanalízis sem igazolt alacsonyabb fertilizációt, klinikai terhességi rátát, vetélési rizikót, illetve élveszületést asszisztált reprodukció során alacsony kötődés mellett. A hyaluronsav kötődési teszt pontos szerepe a megfelelő asszisztált reprodukciós kezelés kiválasztásában nem bizonyított. Az eddig elvégzett legnagyobb RCT alacsonyabb arányú korai vetélést talált érett, intakt genetikai állománnyal rendelkező spermiumok HB kötődés alapján történő ICSI-hez való kiválasztása után, de az előbb idézett metaanalízis ezt nem tudta megerősíteni [40, 31]. A HB szelekció esetleg olyan esetekben megfontolandó, melyek előzményében többszöri alacsony arányú fertilizáció volt tapasztalható ICSI-t követően, vagy amikor az embrió fejlődés volt nem megfelelő több korábbi próbálkozás során. Ezekben az esetekben is csak empirikus lenne használata és nem tudományos eredményekre alapozott.

Mindezek alapján a következő ajánlások tehetőek a spermium funkcionális tesztek tekintetében:

- A férfi kivizsgálás első lépése a WHO érvényes előírása szerinti spermaanalízis.
- Infekció gyanúja esetén protein infektív markerek vizsgálata javasolt.
- DNS fragmentáció vizsgálata javasolt az alábbi esetekben: obezitás, varicocele, dohányzás, 50 év feletti kor, oligo-, astheno-, teratozoospermia; ismeretlen eredetű meddőség; habituális vetélő partnere; IVF során gyenge, <40% fertilizáció v. jó embrió hiánya; >2 sikertelen IVF
- Az ejakulátum redox potenciáljának vizsgálata erősíti a DNS fragmentáció diagnosztikai értékét, de önmagában nem helyettesíti azt.
- Magas (>25%, bár e határérték vitatott) és kezelésre refrakter DNS fragmentáció esetén ICSI javasolt AIH-

val szemben.

- Magas és kezelésre refrakter DNS fragmentáció esetén, ha ICSI-vel ismételten gyenge fertilizáció, vagy rossz embrió fejlődés az eredmény TESE-ICSI elvégzése megfontolandó (nem evidencia szintű következtetés).
- Magas DNS fragmentáció mellett magasabb a vetélés rizikója.
- A HBA kötődési teszt nem alkalmas arra, hogy eldöntsük milyen asszisztált reprodukciós kezelést javasoljunk.
- A HBA kötődési teszt alapján szelektált spermiumokkal (PCSI) nem javul a fertilizáció, embriófejlődés vagy teherbeesés esélye.
- HBA szelektált spermiumokkal történő fertilizációt követően alacsonyabb a vetélés rizikója.
- Több rossz kimenetelű ICSI kezelés után (gyenge fertilizáció, gyenge embriófejlődés) PICSİ megkísérelhető.
- A korábban felsorolt további spermium funkcionális tesztek klinikai gyakorlatban való használatát evidencia nem támasztja alá.

Petevezetékek átjárhatósági vizsgálata (Level II-III) [41-43]:

- hysterosalpingographia (HSG)
- hysterosalpingo-contrast-sonographia (HyCoSy)
- chromopertubatio laparoscopia során
- transvaginalis hydrolaparoscopia chromopertubatióval

Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata (Level II-1):

- hysteroscopia vagy ambuláns hysteroscopia
- HSG
- HyCoSy vagy salina sonohysterogram
- MRI (elsősorban az uterus fejlődési rendellenességeinek vizsgálatában segíthet)
- ultrahang (főleg 3D-UH)

Cervix vizsgálata:

- a cervix megfigyelése kapcsán annak pozícióját figyeljük meg, ill. kóros hámelváltozásra vagy gyulladásra utaló jelek válhatnak nyilvánvalóvá.

Laparoscopia, hasüreg, peritoneum vizsgálata [44-46]:

- a peritoneum vizsgálata nem szükséges rutin jelleggel a meddőség megfelelő kivizsgálásához (Level III). Amennyiben endometriózis komoly gyanúja felmerül vagy több sikertelen próbálkozás után ilyen irányú információt keres a kezelőorvos, laparoscopia elvégezhető. A korai stádiumú endometriózis műtéti kezelése emeli a teherbeesés esélyét (Level I). Nagyobb endometriomák eltávolítása asszisztált reprodukciós beavatkozás előtt szóba jöhet, de a műtét ovárium funkcióját károsan befolyásoló hatása miatt egyénileg mérlegelendő (Level II-2)
- polycystás ovárium szindrómában (PCOS) az ováriumok laparoscopos elektorkoagulációja csak abban az esetben javasolt, amennyiben az egyéb rendelkezésre álló módszerek egyike sem volt alkalmas az ovárium funkció visszaállítására (életmódváltoztatás, CC, gonadotropin, inzulin-szenzitizáló szerek, aromatázgátlók) (Level I)
- diagnosztikus laparoscopia hysteroscopiával kombinálva segítheti az uterus fejlődési rendellenességeinek pontos diagnózisát
- laparoscopia biztonságosabbá teheti az operatív hysteroscopos beavatkozásokat
- laparoscopos adhesiolysis és tubaplasztika sikeresen kezelheti a petevezeték- és peritonealis eredetű meddőséget
- laparoscopia chromopertubatióval a kürtök átjárhatóságának diagnosztikájában kap fontos szerepet

Immunológiai vizsgálatok:

- rutin meddőségi kivizsgálásban nem jönnek szóba (Level II)
- habituális vetélés esetén antifoszfolipid antitestek vizsgálata indololt (Level I)
- thrombophilia irányába történő kivizsgálás ellentmondásos (Level-I). A véralvadási rendszer fontos szerepet játszik a méhlepény kialakulásában, működésében és így a beágyazódásban. A trophoblastok coagulációt fokozó hatását fibrinképződés gátló tissue-factor pathway inhibitor-1, thrombomodulin, annexin és fibronilízis gátlók ellensúlyozzák. A méhlepény kifejlődése során kialakuló zavarok szülészeti szövődményekhez vezethetnek (intrauterin retardáció, lepényleválás, lepény infaktusok, toxemia, intrauterin

elhalás). Ezen esetek kb. 30%-ában a véralvadási faktorok genetikai polimorfizmusa figyelhető meg. Több tanulmány is gyakoribb veleszületett, vagy szerzett véralvadási defektust talált sikertelen reprodukció esetén (implantáció ismétlődő hiánya, habituális vetélés), de az eredmények ellentmondásosak, mert számos más tanulmány nem talált kapcsolatot [47-52, 61, 67]. Hasonlóan vegyes a kép, ha az intervenciós eredményeket nézzük. Quablan és mtsai., 83 több sikertelen IVF kezelésen részt vett és legalább egy véralvadási defektussal diagnosztizált pácienszt kezelt LMWH-val vagy placeboval egy randomizált tanulmányban [53]. A vetélés rizikója szignifikánsan alacsonyabb, míg a szülés esélye szignifikánsan magasabb volt az LMWH csoportban. Urman és mtsai., a randomizált tanulmányukban nem igazoltak magasabb élveszülési esélyt LMWH kezeléssel olyan páciensek között, akik korábban ≥ 2 sikertelen IVF kezelésen vettek részt [54]. Hasonlóan Berker és mtsai., sem igazoltak jobb klinikai eredményeket LMWH-val korábban több sikertelen IVF-t követően [55]. Egy 2013-as metaanalízis több sikertelen IVF-n átesett páciensek között végzett 3 randomizált kontrollált tanulmány (RCT; 1 RCT legalább 1 igazolt thrombophilia, 2 RCT ismeretlen eredetű meddőség) eredménye alapján magasabb szülési rátát (RR: 1.79; 95% CI: 1.10-2.90) és alacsonyabb vetélési rizikót (RR: 0.22; 95% CI: 0.06-0.78) talált LMWH mellett. Sharif és mtsai., 112 pácienszt kezeltek LMWH-val ≥ 2 sikertelen IVF után. A 273 kivizsgált esetből, 112-nél találtak valamilyen eltérést; ebből 84 páciensnél igazoltak szerzett vagy öröklött véralvadási defektust. Az esetükben 55%-os terhességi rátát értek el LMWH mellett [57]. Egy másik, 2012-es metaanalízis alapján, ha a randomizált tanulmányok eredményeit vesszük alapul, akkor heparin nem javította az IVF esélyét. Ha azonban a kohort és eset-kontrollált tanulmányok adatait nézzük, akkor heparin javította a szülés esélyét IVF után (RR: 2.64; 95% CI: 1.84-3.80) [58]. A 2013-ban publikált Cochrane összefoglaló, 3 randomizált tanulmány eredménye alapján emelkedett szülési rátát talált heparin kezelés mellett IVF során (OR: 1.77; 95% CI: 1.07-2.90). A szerzők azonban megjegyezték, hogy a tanulmányok gyenge minőségűek voltak és összességében kevés páciens bevonásával készültek [59]. Ezek alapján nem javasolták az LMWH használatát empirikus alapon, kivéve klinikai tanulmányok részeként.

Véralvadási faktoroknak fontos szerepük van a beágyazódás, placentáció fiziológiás kontrolljában. Szerzett vagy öröklött véralvadási defektusok akadályozhatják ezen folyamatok normál lefolyását. Azon páciensek között, akik több sikertelen IVF kezelésen vettek részt ellentmondásos, hogy gyakrabban-e a véralvadási defektusok. Szintén ellentmondásos, hogy az ő esetükben LMWH javítja-e egy következő kezelés esélyét. Első vagy második IVF kezelés során heparin használata nem javítja a teherbeesés esélyét ezért, hacsak más okból nem indokolt, heparin használata nem javasolt rutin jelleggel.

Hasonlóan nehéz a döntés, ha habituális vetélők esetében vizsgáljuk a véralvadási mechanizmusok szerepét. Logikusnak tűnik, hogy ha egy fokozott thrombozisos hajlam mellett a lepény kialakulás korai fázisában erek záródnak el, placenta részek hálnak el, akkor a vetélés is gyakoribbá válik. Ilyen esetekben alvadás gátló hatása kedvező lehet. Több randomizált tanulmány is vizsgálta, hogy heparin javítja-e terhesség, szülés esélyét habituális vetélők között. Shaaban és mtsai., 300 habituális vetélő bevonásával elvégzett randomizált tanulmányuk során magasabb 20 héten túljutó terhességi rátát értek el LMWH kezeléssel. Giancotti és mtsai., 361 habituális vetélőt vizsgáltak, akik vagy aspirint, vagy heparint vagy aspirin és heparin kombinációját kapták az első trimeszterben. Azok között, akiknél a thrombophilia szűrés pozitív eredményt adott a legjobb terhességi eredményeket aspirin és heparin kombinációjával érték el [60, 61]. Ugyanakkor a HABENOX tanulmányban nem bizonyult a 3 kezelési opció (aspirin vs. heparin vs. aspirin + heparin) egyike sem jobbnak a többinél habituális vetélők kezelése kapcsán [62]. A SPIN tanulmány sem igazolt alacsonyabb vetélési rizikót aspirin + heparin használatával habituális vetélők esetén [63]. A HepASA tanulmányba olyan habituális vetélőket vontak be, akiknél legalább egy antifoszfolioid ellenanyag vagy örökletes thrombophilia faktor pozitív volt. A páciensek vagy aspirint vagy aspirin + heparint kaptak. A két csoportban hasonló volt az élveszülés esélye [64]. A 2014-es Cochrane összefoglaló sem aszpirinnel, sem heparinnal, sem a kettő kombinációjával nem igazolt jobb terhességi kimenetelt habituális vetélők között, függetlenül attól, hogy volt-e vagy sem véralvadási defektusuk [65]. Egy 2018-as összefoglaló hasonlóan a Cochrane cikkhez, nem talált pozitív hatást terhességi kimenetelre aszpirinnel, vagy heparinnal [66].

Összességében elmondható, hogy a jelenleg elérhető szakirodalmi adatok nem támogatják az anticoaguláns kezelést habituális vetélők között. A kivételt az antifoszfolipid szindrómával diagnosztizált páciensek jelentik, akiknél aszpirin és heparin kombinációja javítja a szülés esélyét.

- immunológiai vizsgálatok (perifériás natural killer (NK) sejt, lymphocyták altípusok vizsgálata, citokinek meghatározása, ill. egyéb növekedési faktorok vizsgálata) csak klinikai kísérletek részeként javasoltak. Ezek

pontos szerepe a meddőségben egyelőre nem ismert. Jelenleg olyan immunológiai kezelés (Intralipid, IVIG, lymphocita infúzió), mely bizonyítottan javítja a meddőségi terápia kimenetelét, nincs (Level I, ill. Level II-2).

NK sejtek

A menstruációs ciklus luteális fázisára jellemző, hogy a strómában jelentős fehérvérsejt szaporulat figyelhető meg (macrophagok, T-regulátor sejtek, dendritikus sejtek, uNK sejtek). Ezek mennyisége napi szinten változik és a beágyazódási ablakban (LH+7-10) a legmagasabb a mennyiségük. Az uNK sejteknek fontos szerepe van a beágyazódás, trophoblast invázió, és az érképződés kontrolljában. Több tanulmány is felvetette, hogy emelkedett uNK sejt mennyiség, vagy aktivitás kedvezőtlen lehet az implantáció szempontjából és esetleg magyarázatot adhat a sikertelen beágyazódásra, illetve vetélésre. Az uNK sejtek jellegzetes immunhisztokémiai tulajdonsággal bírnak (CD56+ bright) és biopátumban immunhisztokémia, vagy flow cytometria útján mennyiségük meghatározható [67-77]. A mennyiséget vagy abszolút számban (db/mm²), vagy az összes stroma sejt arányában (CD56+/összes stroma sejt) lehet kifejezni. Kuon és mtsai., 58 idiopathiás habituális vetélő biopsziáját vizsgálták és 17 fertilis páciens mintájával hasonlították össze az uNK sejtek abszolút számát. A habituális vetélők mintája több uNK sejtet tartalmazott (átlag: 256 vs. 148). Két SD-ban meghatározva a kilógó értékeket a javaslatuk az alábbi: <40 alacsony uNK; 40-300 normál és >300 magas uNK sejt. Az idiopathiás habituális vetélők 34.5%-nál volt magas, míg 3.4%-nál alacsony az uNK sejt szám (fertilis kontrollnál 5.9% magas és 5.9% alacsony tartomány). Chen és mtsai., 97 habituális vetélő, vagy több sikertelen IVF-ön résztvevő páciens és 72 fertilis kontroll LH+7 napon vett biopsziás mintájában vizsgálta az uNK sejteket immunhisztokémiával. Az uNK sejtek %-os arányában adták meg az eredményeket. Rendellenesnek a fertilis páciensek mintájában kapott 5. és 95. percentil alatti, illetve feletti értékeket tartották (1.2% és 4.5%). Az átlag uNK sejt arány magasabb volt a vetélők (3.2%) és sikertelen IVF kezelés utáni páciensek (3.1%) között fertilis (2.5%) kontroll csoporttal összehasonlítva. A habituális vetélők 62%-ában, míg a korábbi sikertelen IVF-n átesett páciensek 53%-ban az uNK sejt arány a normál tartományon belül volt. Mindkét csoportban hasonló arányban fordultak elő a normál tartomány alá, vagy fölé eső uNK sejt arányok. Donoghue és mtsai., LH+7 napon nyert biopátumban vizsgálták a CD56+ sejtek százalékos arányát sikeres IVF-n áteső és többszöri sikertelen IVF kezelésen résztvevő páciensek között. Nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között az uNK sejtek arányát vizsgálva (10.8% vs. 7.7% [RIF]). Más tanulmányok ellentmondó eredményeket publikáltak az uNK sejt mennyisége habituális vetélők és sikertelen IVF kezelésen résztvevők között. Egy 2014-es metaanalízis nem talált különbséget az uNK százalékos előfordulásában meddő és nem meddő nőket összehasonlítva. Szintén nem találtak különbséget, amikor habituális vetélőket hasonlított össze fertilis kontrollokkal [77].

A tanulmányok kapcsán fontos kiemelni, hogy a biopsziák tipikusan spontán ciklusban és nem stimulációt követően, vagy hormonális felépítést követően lettek elvégezve. Nagyon kevés adat érhető el, ami a biopszia során kapott eredményt korrelálja egy rákövetkező terhesség kimenetelével. Michimata és mtsai., illetve Tuckerman és mtsai., azonban nem találtak összefüggést az uNK sejt mennyisége és egy következő terhesség kimenetele között. Végezetül nincs információ arról, hogy az egyes immunkezelések hogyan befolyásolják az uNK mennyiségét és ezen keresztül egy következő terhesség kimenetelét.

Intralipid

Az Intralipid egy szója, tojásfehérje foszfolipid, glicerin és vízből álló 20%-os oldat, melyet elsősorban parenterális táplálásra használnak. Szerepét vizsgálta több tanulmány is IVF kezelés során. Az Intralipidről feltételezik, hogy az immunrendszert moduláló hatása van; csökkenti az NK sejtek számát, aktivitását és csökkenti a pro-inflammatorikus citokinek szekrécióját, így segítve az embrió megtapadását, beágyazódását. Singh és mtsai., egy randomizált, placebo-kontrollált tanulmányban (N=102) azt találták, hogy az Intralipid javította mind a klinikai terhességi, mind az élveszülési rátát olyan páciensek esetében, akik legalább 1 sikertelen IVF kezelésen vettek már megelőzően részt [78]. Lédée és mtsai., 94 olyan páciensnek adtak Intralipidet, akik korábban több sikertelen embrió beültetésen vettek részt és endometrium biopszia magas endometrium II-18, II-15 szintet, illetve emelkedett uterinális NK (uNK) sejt mennyiséget talált. Ebben a csoportban 54%-os szülési rátát értek el. 27 páciens esetében egy második biopszia is volt a lipid infúziót követően és esetükben az inflammatorikus citokinek csökkent szintje, illetve kevesebb uNK sejt volt detektálható. Ebben a tanulmányban nem volt kontroll csoport [79]. El-Khayat és kollégái, 203, korábban több sikertelen IVF kezelésen áteső páciens kezelését randomizációt követően Intralipiddel, vagy placebóval. Mind a klinikai terhesség, mind az élveszülési ráta magasabb volt Intralipidet követően. A tanulmányt teljes, lektorált cikként még nem publikálták, csak 2015-ben konferencia absztraktként [80]. Check és mtsa., egy 10 párt magába foglaló eset-kontrollált tanulmányban vizsgálta az Intralipid szerepét olyan 40-42 év közötti nők esetében, akik vagy vetéltek korábban,

vagy sikertelen IVF cikluson vettek részt. Az Intralipid csoportban egy terhességet sem dokumentáltak, míg a kontrollcsoportban 30%-a szült a résztvevőknek [81]. Végeztek random módon Intralipiddel, vagy placebóval. A biokémiai terhességi ráta nem volt szignifikánsan különböző (58.3% vs. 50%) a két csoport között [82]. Ezekből a tanulmányokból is látszik, hogy a vizsgált beteganyag heterogén, a tanulmányok metodikája eltérő, ha használnak is immunológiai markereket, azok különbözőek, így nehéz definitív következtetéseket levonni. A jelenleg elérhető szakirodalom alapján az Intralipid használata nem támogatható a beágyazódás esélyének növelés céljából.

Immunterápia

Számos prospektív, randomizált tanulmány és metaanalízis vizsgálta a különböző immunológiai kezelések, elsősorban immunoglobulin (IVIG) hatását több sikertelen beütemezésen átesett, vagy habituális vetélő páciens között [83, 84]. Egy 2018-as metaanalízis az alábbi konklúziókat vonta le összességében 53 tanulmány eredményei alapján:

- IVIG nem javította az élveszülés esélyét RIF esetében (OR: 2.1; 95% CI: 0.63-6.92)
- IVIG nem javította a klínikai terhesség esélyét RIF esetében (OR: 1.09; 95% CI: 0.32-3.68)
- IVIG nem javította az élveszülés esélyét idiopátiás, primér, habituális vetélők között (OR: 1.56; 95%CI: 0.79-3.09)
- IVIG nem javította az élveszülés esélyét idiopátiás, szekunder habitualis vetélés esetén (OR: 1.45; 95% CI: 0.73-2.90)

A jelenleg elérhető szakirodalmi adatok alapján IVIG kezelést sem habituális vetélők esetében, sem több sikertelen IVF kezelésen átesett páciens esetében nem javasolja sem az ESHRE, sem az ASRM [83]. Kivételt az IVIG szerepét vizsgáló klinikai tanulmányokban való részvétel jelent.

- pajzsmirigyellenes antitestek vizsgálata hypo-, ill hyperthyreosis esetén mérlegelendő (Level II-2)
- ováriumellenes antitestek a korai petefészek elégtelenség („premature ovarian failure”, POF) kialakulásában játszhatnak szerepet. Kimutatásuk nem befolyásolja a POF-fal kapcsolatos meddőség ellátását.
- POF és habitualis vetélés esetén anti-TPO vizsgálat végzése javasolt
- egyéb autoantitestek (pl.: antinukleáris antitest) kimutatása nem befolyásolja a rutin meddőségi kezelés lefolyását. Limitált információ alapján több (≥ 3) sikertelen IVF után gyakrabban fordulnak elő és szteroid kezelés ilyen körülmények között javíthatja a kimenetelt [85] (Level II-1)

Genetikai vizsgálat

- amennyiben a kórtörténetben habituális vetélés szerepel, karyotípus meghatározás javasolt a pár mindkét tagjánál (Level II-2/3)
- amennyiben a kórtörténetben, a családban halmozottan előforduló genetikai rendellenesség szerepel, ill. korábbi terhességben súlyos fejlődési rendellenesség volt, genetikai tanácsadás javasolt és karyotípus meghatározás jön szóba
- több sikertelen ART beavatkozás után karyotípus vizsgálat elvégzése mérlegelendő [86] (Level II-3)
- súlyos férfi eredetű meddőség esetén az alábbi genetikai tesztek jönnek szóba: 1. Karyotípus, ha a spermiumszám < 5 mill/ml, 2. Y-kromoszóma microdeleció vizsgálata, ha a spermiumszám < 1 mill/ml, 3. Azoosermia esetén, ductus deferens tapintási eltérés esetén cisztikus fibrózis (CF) génmutáció vizsgálata javasolt. Amennyiben a férj CF szűrése pozitív eredményt ad, a hölgyet is szűrni kell (Level II-2)

Endometrium szöttani vizsgálat, endometrium biopszia

- Szövetminta vétele több okból is szóba jöhet meddőségi kivizsgálás/ kezelés során. Krónikus anovuláció esetén hyperplasia, atípiás kizárása céljából végezhető biopszia. Krónikus endometritis kizárása céljából is biopsziával lehet mintát venni. Egyéb diagnosztikus célból (endometrial receptivity assay), vagy endometrium stimulálás („endometrial scratch injury, ESI”) céljából végezhető még a beavatkozás.
- Az endometrium sérülése (ESI) egy akut inflammatórikus folyamatot indít el, melynek kapcsán cytokinek, növekedési faktorok és adhéziós molekulák lokális termelése fokozódik, és ezek segíthetik a beágyazódást. A sérülés és az azt követő regeneráció lassítja az endometrium felépülését és segítheti az embrió-endometrium megfelelő szinkronizáció kialakulását [87]. Barash és mtsai., figyelték meg, hogy azok a páciensek, akik sikertelen beültetések után egy újabb beültetés előtt többszöri biopszián estek át jobb eséllyel váltak sikeressé a következő kezelésükkel [88]. Ezt követően számos tanulmány vizsgálta az ESI (biopszia, curettage,

hysteroscopia) és az azt követő meddőségi kezelés sikeressége közti kapcsolatot. Egy 2018-as metaanalízis, 10 randomizált, kontrollált tanulmány adatai alapján azt találta, hogy az élveszülés esélye javult ESI-t követően (RR: 1.38; 95% CI: 1.05-1.80). Legjobb eredmény azok között volt, akik legalább két sikertelen megelőző beültetésen vettek részt (RR: 1.64; 95% CI: 1.21-2.21) és akik két biopszián estek át a beültetést megelőző ciklus luteális fázisában. Összességében azonban az eredményeket alacsony minőségűnek tartottak [89]. Az azóta eltelt időszakban, több nagy randomizált tanulmány eredményeit publikálták. Olesen és mtsai., 304 korábban legalább 1 sikertelen IVF kezelésen résztvevő páciens randomizáltak egyszeri luteális fázisbeli Pipelle biopszia vagy kontroll csoportba. Összességében nem volt különbség a klinikai terhességi rátában: 36.4% vs. 32.7% (RR: 1.11; 95% CI: 0.82-1.52). Azonban azok között, akik 3 vagy több sikertelen megelőző beültetésen vettek részt a biopsziát megelőzően, megnőtt a teherbeesés esélye: 45.5% vs. 27.5% (RR: 1.66; 95% CI: 1.01-2.78) [90]. Az eddigi legnagyobb tanulmányban [91] (Lensen és mtsai., Pipelle for Pregnancy, PIP trial) 1364 páciens osztozott be random módon a megelőző ciklus 3. napja és a stimuláció 1. napja közti ESI-re vagy kontroll csoportba. A résztvevők 75%-a vagy az első vagy a 2. IVF beültetésére készült. Összességében az intervenció nem javította az élveszülés esélyét (26.1% vs. 26.1%). Amikor külön vizsgálták azokat, akik ≥ 2 sikertelen beültetésen voltak túl, szintén nem találtak előnyt a biopszia csoportban. Frantz és mtsai., idő előtt lezárták tanulmányukat, melyben az IVF kezelést megelőző ciklus luteális fázisában elvégzett ESI-t követően rosszabb klinikai terhességi rátát találtak első, illetve második IVF kezeléseknél (23.5% vs. 35.9%) [92]. Végezetül, Gürkan és mtsai., 239 páciens korábbi több sikertelen beültetést követően randomizáltak hysteroscopia és endometrium biopszia, illetve kontroll csoportba. Az élveszülés esélye szignifikánsan jobb volt a hysteroscopia + biopszia csoportban (21.8% vs. 12.2%, $p=0.049$) [93]. Vitagliano és mtsai., egy másik metaanalízisben, 7 tanulmány adatai alapján nem igazoltak pozitív hatást a megelőző ciklusban elvégzett ESI beavatkozással és rosszabb teherbeesési esélyről számoltak be, ha az aktuális ciklusban (punkció alkalmával) került az ESI elvégzésre [94]. Egy harmadik metaanalízis eredménye alapján úgy tűnik, hogy inszeminációs kezelés follikuláris fázisában elvégzett ESI javítja a terhességi rátát [95].

Az eddigi tudományos adatokra alapozva, megfontolandó több (min. 2) sikertelen embrió transzfer után az ESI beavatkozás, megfelelő tájékoztatás után. A tájékoztatásnak ki kell térnie rá, hogy nem minden tanulmány talált pozitív eredményeket az ESI beavatkozással. Egyelőre nem tisztázott, hogy mi lenne a legideálisabb időzítés, hogy egy vagy több beavatkozásra van-e szükség és melyik módszer a legideálisabb (Pipelle vs. curettage vs. hysteroscopia). Továbbá számolni kell a beavatkozással járó diszkomforttal, fájdalommal, esetleges szövődeményekkel (pl. fertőzés) és a plusz kiadással.

- ERA (endometrial receptivity assay): a teszt a beágyazódási intervallumban vizsgálja a génexpressziót és ez alapján az endometriumot receptív, pre-, vagy post-receptívnek minősíti és javaslatot tesz egyéniesített beültetésre, fagyasztott embrió transzfer kapcsán. Egy-egy menstruációs ciklus luteális fázisában az endometrium stroma fibroblast sejtei hormonális ingerek hatására decidua sejtekké válnak. Ez egy nélkülözhetetlen lépés a sikeres terhesség felé vezető úton. A decidualizáció folyamata az embriótól függetlenül történik meg. A decidua fennmaradása progeszteron-függő, ezért azok a rosszabb kompetenciájú embriók, melyek nem termelnek elég hCG-t és ezért nem tartanak fenn megfelelő sárgatest fázis-működést, nem képesek beágyazódás után megfelelően fejlődni. Embriónális szignálok befolyásolják a decidua sejtek szekréciós kapacitását és génexpresszióját. Rosszabb minőségű embriók lényegesen jelentősebb citokin termelést indukálnak és sokkal több gén aktivitását befolyásolják, mint a morfológiailag jó szerkezetű embriók. Ezek a megfigyelések valószínűleg arra vezethetők vissza, hogy a genetikailag ép embriók metabolikusan inaktívabbak, mert „csak” nőniük, fejlődniük kell, míg a genetikailag nem ép embrióknak pluszforrásokat kell használniuk a hibák korrigálására, apoptózisra. A decidua lényegesen több gén dysregulációjával reagál a genetikailag nem ép, metabolikusan aktívabb embriókból származó szignálokra. Mindezek alapján az embrió minőség, kompetencia a decidua sejteken belüli génexpresszió szabályozásának modulálásával támogatják, vagy akadályozzák a sikeres implantációt [96].

A decidua sejtek eleinte egy pro-inflammatorikus választ adnak, majd a szekréciós fázis közepén ez vált át egy antiinflammatorikus válasszá. Amennyiben a fokozott pro-inflammatorikus válasz marad fenn, az csökkentheti az endometrium receptivitását és így növeli a vetélés, vagy nem beágyazódás esélyét.

A megtapadást követően az epitehlumon átjutó blastocysta a stroma infiltrációját kezdi meg. Ennek részeként a decidualizálódott stroma sejtek a blastocysta felé vándorolnak, majd azt körülveszik. Ezt a trophoblastok által termelt kemotaktikus ingerek (pl.: platelet derived growth factor) hatására teszik meg. A

decidualizálódott stroma sejtek embrió irányába történő vándorlását jó minőségű, egészséges embriók tudják irányítani, míg genetikailag nem ép embriók során ez a migráció gátolt [96, 97].

Diaz-Gimeno és mtsai., 20 fertilis nő endometrium biopsziájában (5-5 minta LH+1, LH+3, LH+5 és LH+7. napon) vizsgálták a génexpressziót és 238 gén esetében találtak eltérő aktivitást (fokozott vagy csökkent aktivitás) a preceptív (LH+1, 3, 5) vs. receptív (LH+7) fázisban [98]. Ugyanez a kutatócsoport egy későbbi tanulmányában 7 mintán vizsgálta, hogy az ERA teszt eredménye mennyire reprodukálható, ha a biopszia egy későbbi ciklusban ugyanazon a ciklusnapon ismétlésre kerül. Azt találták, hogy az ERA profilban nincs eltérés, ha a biopszia ugyanazon a ciklusnapon kerül megismétlésre akár 29-40 hónappal később. Ruiz-Alonso és mtsai., az ERA teszt alapján meghatározott egyénre szabott embrió transzfer eredményességét vizsgálták 85 olyan páciens esetében, akik korábban ≥ 3 sikertelen IVF kezelésen vettek részt. Kontrollként 25 olyan páciens mintáit vizsgálták, akik max. 1 sikertelen IVF kezelésen vettek megelőzően részt. Az ERA teszt 63/85 (74%) és 22/25 (88%) esetben bizonyult receptívnek (nem szignifikáns különbség). A 22 nem receptív eredmény többsége preceptív volt (84%). 18 esetben egy második biopszia és ERA teszt készült az első teszt alapján javasolt módosított napon. Ekkor 15/18 adott receptív eredményt. Ezen 15 páciensből 8-nál volt beültetés és négyen terhesek lettek [99]. Az eredményeik alapján a szerzők egy nagy prospektív randomizált tanulmányt terveztek. Végül a tervezett páciensek 1/3-ás sikerült bevonni, de az eredményeiket egyelőre még nem publikálták.

Bassil és mtsai., egy retrospektív tanulmányban vizsgálták az ERA teszt szerepét olyan, jó prognózisú páciens (n=53) esetén, akik 1. vagy 2. fagyasztott embrió transzfer kezelésükre készültek. 503 hasonló karakterű páciens, akik nem használtak ERA tesztet szerepeltek kontrollként. Az ERA teszt 35.8%-ban adott receptív eredményt. A klinikai terhességi ráta nem különbözött az ERA teszt által korrigált transzfer és kontroll csoport között (39% vs. 35.2%) [100].

Neves és mtsai., az ERA teszt szerepét vizsgálták retrospektív tanulmányukban olyan páciensek között, akik vagy min. 1 sikertelen megelőző PGT-A euploid embrió beültetésen vettek részt, vagy min. 2 sikertelen donor petesejtől létrehozott embrió beültetésén voltak túl. Az euploid embrió transzfer csoportban 24 páciensnek volt ERA tesztje, míg 119-nek nem, míg a donor petesejt csoportban 32 páciensnek volt ERA tesztje és 158-nak nem. A klinikai terhességi ráta az euploid embrió transzfer csoportban hasonló volt ERA tesztet követően (58.3%), mint anélkül (70.6%) ($p=0.238$). A donor petesejt csoportban a klinikai terhességi ráta alacsonyabb volt ERA tesztet követően (34.4%) mint anélkül (65.2%) ($p=0.001$). Az ERA tesztek 58.9%-a adott receptív eredményt. Az implantáció és klinikai terhesség esélye hasonló volt az ERA receptív és ERA nem receptív csoportokat összehasonlítva [101].

Tan és mtsai., szintén az ERA teszt esetleges előnyeit vizsgálták olyan páciensek között, akik vagy több sikertelen IVF kezelésen vettek megelőzően részt, vagy volt legalább 1 sikertelen beültetésük bizonyítottan euploid embrióval. 88 vizsgált páciensből 55.7%-uknál kaptak receptív ERA eredményt. Standard kezelés, illetve ERA alapján egyéniesített beültetést követően az élveszülés esélye hasonló volt (40% vs. 31.3%). Azok a páciensek, akiknél PGT-A tesztelt euploid embrió került beültetésre az élveszülés esélye ugyanannyi volt standard vs. egyéniesített beültetéssel (36.1%). Több sikertelen megelőző IVF-et követően, PGT-A tesztelt euploid embrió beültetése esetén standard beültetést vagy egyéniesített beültetést követően az élveszületés esélye nem volt szignifikánsan különböző (33.3% vs. 42.9%, $p=0.72$) [102].

Ennek megfelelően az ERA teszt használata rutin jelleggel nem javasolt. Legfeljebb több sikertelen beültetés után lehet megfontolni használatát, de a páciens tájékoztatni, kell arról, hogy a klinikai kimenetelt javító szerepe egyelőre nem megfelelően igazolt és a várható költségek jelentősek. (Level II-2, ill. Level I)

- Endometriumból vett szövettani mintában vizsgálható, hogy krónikus gyulladás fennáll-e [103-105]. Ezt a plazmasejtek meghatározásával lehet legprecízebben felmérni. Több ajánlás is létezik a meghatározás standardizálására, bár a diagnosztikus kritériumok meglehetősen különbözőek. Ezek egyike a kórosnak tartja, ha több mint 5.1 plazmasejt látható a biopsziában 10 mm^2 -ében [103]. A diagnosztikus kritériumok alapján a krónikus endometritis előfordulása tág tartományok között mozog, de akár a páciensek közel 60%-át is érintheti. Vitagliano és mtsai., egy metaanalízissel vizsgálták, hogy antibiotikum kezelés javítja-e a meddőségi kezelés kimenetelét krónikus endometritis kapcsán olyan páciensek között, akik ≥ 2 sikertelen megelőző beültetésen vettek részt. Alapvetően három csoportot hasonlítottak össze: 1. krónikus endometritis kezelés nélkül, 2. krónikus endometritis + antibiotikum, de nincs második biopszia a terápia hatását igazolni, 3. krónikus endometritis + 2. biopszia, igazolni a hatást. Az eredményeik azt mutatták, hogy azok a páciensek, akik krónikus endometritis antibiotikum kezelésében részesültek és a sikeres kezelést egy 2. biopszia igazolta, jobb terhességi kimenetelre számíthatnak, mint a nem kezelt páciensek. Az esetükben a

terhességi kimenetel ugyanolyan volt, mint a krónikus endometritisszel nem diagnosztizált pácienseknél. Azoknál azonban, akik antibiotikumot ugyan kaptak, de annak terápiás hatását egy második biopszia nem igazolta a terhességi kimenetel nem javult [105].

A jelenleg elérhető és nem kifejezetten magas tudományos értékű eredmények alapján úgy tűnik, hogy azon páciensek esetében, akik több sikertelen beültetésen vettek már részt, endometrium biopsziával krónikus gyulladás szövettani jelei kereshetőek. Amennyiben fellelhetőek, antibiotikum kezelés, majd a terápia hatásának igazolása javíthatja a következő meddőségi kezelés kimenetelét.

Egyéb: A SARS-CoV-2

A 2020-as év mutatta meg, hogy megjelenhetnek olyan váratlan problémák, melyek alapvetően befolyásolják az asszisztált reprodukciós beavatkozások elvégzését. A SARS-CoV-2 fertőzéshez kötött COVID betegség kapcsán helyi, nemzeti és nemzetközi eljárásrendek kerültek elfogadásra, melyek szabályozzák a kezelésre érkező páciensek triage-olását, szűrését, illetve a helyes klinikai gyakorlatot (maszkhasználat, fertőtlenítés, távolságtartás, stb.). Az elérhető szakirodalmi adatok alapján a fertőzés rizikója nem nagyobb terhesek között, a betegség lefolyása nem rosszabb terhesség esetén és jelen ismereteink szerint a magzatot, újszülöttet sem érinti negatívan egy esetleges terhesség alatti betegség. Ezzel együtt akut fertőzés esetén a kezelés elvégzése nem javasolt. Ezen járványból okulva, egy-egy újabb pandémia kapcsán a megfelelő eljárásrendek kialakítása, szűrések bevezetése, ellátási folyamatok korlátozása/szabályozása lesz szükséges, annak érdekében, hogy az asszisztált reprodukciós beavatkozásokat mind az anya, mind az utód szempontjából minél nagyobb biztonsággal tudjuk elvégezni [196].

IVF-kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok

Ajánlás2

Első IVF-kezelés előtt az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges (A, B)

- A petefészkek funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”): a ciklus 2-4. napja között (FSH, LH, ösztradiol, prolaktin, TSH) és/vagy ciklustól függetlenül antimüllerian hormon (AMH) és/vagy antrális follikululus szám (AFC) ultrahanggal végzett meghatározása.
- Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata
- Hüvelyváladék vizsgálata (szűrés Chlamydia trachomatisra, klinikailag indokolt esetben a váladék bakteriológiai vizsgálata)
- Spermium analízis: ha a spermaparaméterek (WHO 5. kritériumrendszer) a WHO alsó referenciaérték-határ felettiiek, vizsgálat urológus/andrológus által javasolt. Ha a spermium paraméterek két, egymástól 4-6 hét különbséggel elvégzett teszt során is a WHO alsó referenciaérték-határ alatt maradnak, andrológiai szakvizsgálat szükséges. Az asszisztált reprodukciós eljárás indikációját a meddő párt ellátó reprodukciós nőgyógyász (meddőségi specialista) állítja fel, ilyen esetben, az andrológus javaslata alapján.

Cytológia:

- egy éven belüli negatív cytológia szükséges
- ASCUS esetén HPV szűrés és ha magas rizikójú genotípus az eredmény, colposcopia célzott biopszia (punch biopszia)
- három éven belül negatív cytológia + HPV szűrés
- amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges

Szerológiai vizsgálat:

- a pár mindkét tagjánál egy éven belül hepatitis B, C, RPR ill. HIV-szűrés végzendő. Pozitív lelet esetén a fertőzőképesség kizárása szükséges. Fertőzőképesség esetén csak olyan intézményben végezhető el a beavatkozás, melynek laboratóriuma megfelel az ESHRE IVF-laboratóriumok működésére vonatkozó irányelveinek. Korábban lezajlott/ kezelt fertőző betegség esetén, az abból való felépülést követően meddőségi kezelés elvégezhető. Hepatitis B esetén a partner immunizálása szükséges. Hepatitis C esetén negatív PCR teszttel kell a korábbi betegségből való felgyógyulást igazolni. Pozitív RPR (luesz szerológia) esetén a páciens a területileg illetékes Bőr és Nemibetegség gondozóba irányítandó.
- bár a gyermekkori védőoltások eredményeként rubeola védettségnek jelen kellene lenni, ilyen irányú szűrővizsgálat elvégzése javasolt, mivel a nem védett páciens immunizálható
- vércsoport vizsgálat a pár nőtagjánál

Belgyógyászati kivizsgálás:

- amennyiben a páciens olyan krónikus belgyógyászati problémában szenved, mely a teherbeesést, vagy egy sikeres terhesség kihordását befolyásolhatja, belgyógyász szakorvos véleményét a beavatkozás elvégezhetőségéről, ill. terhesség kihordásáról ki kell kérni
- a petesejtleszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az anaesthesiologiai irányelveknek megfelelően kell elvégezni, egy hónapon belüli vérkép vizsgálat végzése javasolt

Ajánlás3

Ismételt IVF kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok (A, B)

A petefészkek funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”) elvégzése javasolt

- amennyiben valaki az életkorához és hormonértékeihez képest váratlanul rosszabbul reagált megelőző kezelésben
- amennyiben a korábbi teszt óta legalább egy év eltelt
- amennyiben a korábbi vizsgálat óta az adnexumokat is érintő műtéti beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés (chemoterápia, sugárterápia) történt
- amennyiben a páciens 39 év feletti hat hónapon belüli ovarium rezerv teszt megléte javasolt

Spermium analízis és andrológiai szakorvosi vizsgálat

- 6 hónapnál régebbi teszt esetén ismétlés javasolt, és ha a korábbi eredményeknél érdemileg rosszabb az eredmény, ismétlés szükséges 4-6 hét különbséggel, illetve andrológiai szakvizsgálat javasolt
- amennyiben a korábbi próbálkozás óta olyan andrológiai/urologiai beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés volt, amely a spermiumtermelődést befolyásolhatta az analízis frissítése javasolt

Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata

- amennyiben a korábbi vizsgálat óta a méhüreget is érintő beavatkozás történt (terhesség, vetélés, szülés, műtét)
- amennyiben a ciklusok lefolyásában olyan változás következett be, mely felveti valamilyen patológiás tényező (myoma, polyp, stb.) jelenlétét
- amennyiben bármilyen vizsgálat (fizikális vizsgálat, UH-vizsgálat) felveti kóros folyamat jelenlétét

Hüvelyváladék vizsgálata klinikailag indokolt esetben

Cytológia:

- egy éven belüli negatív cytológia szükséges
- ASCUS esetén HPV szűrés, és ha magas rizikójú genotípus az eredmény, colposcopia célzott biopszia (punch biopszia)
- három éven belül negatív cytológia + HPV szűrés
- amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges

Szerológiai vizsgálat:

- a pár mindkét tagjánál egy éven belüli hepatitis B, C, RPR ill. HIV-szűrés (lásd a meddőség általános kivizsgálása során használt vizsgálatok, beavatkozások pont alatt)

Belgyógyászati kivizsgálás:

- amennyiben a páciens olyan krónikus belgyógyászati problémában szenved, mely a teherbeesést, vagy egy sikeres terhesség kihordását befolyásolhatja, belgyógyász szakorvos véleményét a beavatkozás elvégezhetőségéről, ill. terhesség kihordásáról ki kell kérni
- a petesejtleszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az anaesthesiologiai irányelveknek megfelelően kell elvégezni. Egy hónapon belüli vérkép vizsgálat végzése javasolt.
- PCOS-nél, obesitásnál, cukorbetegségekre utaló családi anamnéziséknél OGTT vagy inzulin rezisztencia (IR) vizsgálat végzése mérleglendő

„Recurrent implantation failure” (általában ≥ 3 sikertelen IVF-ICSI kezelés, vagy összességében 4-6 darab jó szerkezetű 3. napos, vagy 3-4 jó szerkezetű blastocysta sikertelen beültetése után beszélhetünk róla) diagnózisa esetén, egyéni elbírálás alapján, az elérhető szakirodalmi adatok hiányosságait figyelembe véve és a pácienssel átbeszélve immunológiai, hematológiai, genetikai vizsgálat, endometrium vizsgálata és laparoscopia végzése jöhet szóba.

Adminisztratív, jogi feltételek: Az előző beavatkozás óta legalább három hónapnak kell eltelnie. Fagyasztott embrió transzfer, tekintettel arra, hogy stimulációt, invazív lépéseket nem tartalmaz, szakmai szempontok alapján hamarabb, akár ciklus kihagyás nélkül is elvégezhető.

Ajánlás4

Intrauterin inseminációt megelőzően végzendő vizsgálatok (A, B)

Női partner hormonvizsgálata a ciklus 3-5. napján (a petefészek funkcionális vizsgálata és egyéb hormonvizsgálatok pont).

Homológ inseminatio esetén a férfi partnernél spermaanalízis. Ha a spermium paraméterek két, egymástól 4-6 hét különbséggel elvégzett teszt során is a normál tartomány alatt maradnak, angológiai szakvizsgálat javasolt.

Petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata (Petevezetékek átjárhatósági vizsgálata pont). Nőgyógyászati vizsgálat (UH, cytológia, tenyésztés).

A meddőség kezelése

Megfelelő kivizsgálás után törekedni kell arra, hogy a pár számára a lehető legegyszerűbb, eredményre vezető és testre szabott terápiás módot válasszuk meg. Alapvetően in vivo és in vitro lehetőségek jönnek szóba. Az in vivo kezeléseknél közös, hogy a terhesség létrejöttét segítik, de a megtermékenyítés és korai embriófejlődés a petevezetékben következik be. Ezzel szemben az in vitro fertilizáció során az embrió laboratóriumi körülmények között jön létre. Súlyos esetekben az in vivo módszerek hatékonysága nem megfelelő, ilyenkor az in vitro módszerek szükségesek.

Ajánlás5

In vivo lehetőségek (A, B)

Tanácsadás (pl. ovulációs teszt használata, házasság megfelelő időzítése)

Életmódbeli változtatások (pl. fogyás túlsúly esetén)

Gyógyszeres kezelés

- gyulladáscsökkentő kezelés
- endokrin problémák gyógyszeres ellátása (pl.: hyperprolactinaemia)
- spermiumtermelés gyógyszeres serkentése, hormonális és nem hormonális kezelés
- tüszőérés gyógyszeres stimulációja

Intrauterin inseminatio (ondófelhelyezés) [106-110]

Homológ intrauterin inseminatio javallatai:

- Javallatok a női partner részéről:
 - a. ovulációs zavar
 - b. endometriosis (American Fertility Society I. és II. stádium)
 - c. közösülési képtelenség (pl. vaginizmus)
- Javallatok a férfi partner részéről:
 - a. mérsékelt fokú nemzőképesség-csökkenés (oligo/asthenozoospermia)
 - b. spermiumfunkció igazolt zavara
 - c. erectilis dysfunctio/ejakulációs zavarok
 - Kombinált női és férfi okok
 - Ismeretlen eredetű meddőség
 - Vallási vagy egyéb okból a javasolt IVF-kezelés elutasítása

Heterológ intrauterin inseminatio javallatai:

- azoospermia azon esetei, amikor spermium műtéti úton sem nyerhető, vagy a pár a műtéti úton történő spermiumnyerést nem vállalja
- olyan súlyos férfi nemzőképesség-zavar, amikor a spermiumokkal a normál megtermékenyülés esélye minimális
- súlyos, nem kezelhető ejakulációs zavarban, amennyiben a pár a műtéti úton történő spermiumnyerést elutasítja és egyéb ART nem vezetett sikerre
- amennyiben több IVF kezelés során ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megfelelő arányú megtermékenyítése, és ennek férfi eredete feltételezhető

- Rh-isoimmunizált nőbeteg, amennyiben a terhesség alatti kezelésnek nincs meg a lehetősége vagy a pár ezt nem vállalja
- olyan genetikai ok, melyben az utód súlyos, genetikai betegség által nagy valószínűséggel érintve lenne és a megfelelő preimplantációs vagy prenatalis diagnosztikára nincs lehetőség
- egyedülálló nő kezelése

Intrauterin inseminatio ellenjavallatai:

- mindkét oldalon lezárt vagy eltávolított petevezetékek
- folliculometria során háromnál több ≥ 16 mm átmérőjű tüsző jelenléte
- aktív, súlyos genitális fertőzés
- súlyos fokú férfi nemzőképesség-zavar (andrológiai szakorvosi vélemény)
- akroszóma reakció teljes hiánya
- kezelés során használatos gyógyszerek használatának bármilyen kontraindikációja
- terhesség belgyógyászati kontraindikációja (pl.: súlyos cardiovascularis betegség)
- fertőző betegség akut stádiuma. Krónikus, hordozó stádiumban megfelelő tájékoztatás és belgyógyászati konzultáció után elvégezhető
- ismeretlen eredetű (nem kellően diagnosztizált) emlő daganat
- Lem kivizsgált, kezelt cervix dysplasia
- beleegyező nyilatkozat vagy az adatszolgáltatáshoz hozzájárulás hiánya a pár valamelyik tagjától

Intrauterin inseminatio végzése spontán ciklusban vagy ovulatioinductiót követően javasolt. Tüszőrepestésre 5-10.000 NE urinális eredetű, illetve 250 mcg rekombináns choriogonadotropin vagy egyszeri GnRH-agonista (pl. 0,2 mg inj. Gonapeptyl sc.) alkalmazandó.

Ovuláció indukció

Inszemináció ugyan spontán tüszőérés mellett is elvégezhető, de hatékonyságát emeli, ha kontrollált hiperstimuláció előzi meg. Anovuláció esetén ovuláció indukció szükséges [111].

Ovuláció indukciós kezelés csak a megfelelő meddőségi kivizsgálást követően kezdhető meg.

Anovulációs ciklusok lehetséges okai a következők:

- Hiperprolaktinémia [112, 113]

Miután a prolaktin szintje cikluson belül változik és napi ingadozást is mutat, továbbá típusos ún. stressz hormon, a helyes diagnózis felállításához a korai folliculáris fázisban, lehetőség szerint a reggeli órákban, stresszmentes állapotban lévő vérvétel szükséges. Magas prolaktin szint esetén ismételt vizsgálat, illetve makroprolaktin meghatározás javasolt. A normál értéket kétszeresen meghaladó valódi hiperprolaktinémia esetén sella MRI végzése szükséges a hipofízis mikroadenoma kizárása céljából. Kezelése elsődlegesen egyéni dózisban alkalmazott bromocriptine folyamatos szedésével kezdődik. Súlyos mellékhatások, illetve igazolt mikroadenoma esetén a kezelést egyéni dózisú quinagolide terápiával lehet folytatni. A kezelésre ugyancsak alkalmas a cabergoline, mely kevesebb mellékhatással rendelkezik, hazánkban azonban csak egyedi import útján szerezhető be. A hiperprolaktinémia eredményes kezelése sokszor önmagában elegendő arra, hogy a bifázisos ciklusok alakuljanak ki, de sok esetben további ovuláció indukciós kezelés szükséges.

- Hipogonadotrop hipogonadizmus [114]

Anovulációs ciklusok, illetve amenorrhoeák legritkábban előforduló formája. Gyakran fordul elő anorrhexia nervosa esetén, ilyenkor a pszichoterápia önmagában hatásos lehet. A kezelés megkezdése előtt intracranialis térfoglaló folyamat kizárása szükséges. Ovuláció indukcióra csak LH és FSH hormonokat egyaránt tartalmazó gonadotropin készítmény használható.

- Normogonadotrop anovuláció

Az anovulációs ciklus leggyakoribb formája, leggyakoribb oka a policisztás petefészek szindróma (PCOS).

- Hipergonadotrop hipogonadizmus

Ovuláció indukciós kezelés nem jön szóba, kizárólag donor petesejt használata javasolható.

Az ovuláció indukció célja a bifázisos ciklus beindítása és minden esetben monofolliculáris tüszőérésre kell törekedni az iker-, illetve többes iker terhesség megelőzése céljából [115-118]. Az ovuláció indukciós kezelés alatt a páciens - akár egy cikluson belüli rendszeres - ellenőrzése szükséges. Helytelen gyakorlat, ha a meddőségi kezelés céljából jelentkező betegnél minden előzetes kivizsgálás nélkül clomifene felírása történik és a kezelés

ellenőrzése sem történik meg. A tüszőérés nyomon követését monitorizálni kell. Erre alkalmas módszerek a következők:

- Bazál temperatura mérés
- Vizelet LH teszt
- Progeszteron meghatározás a ciklus második felében
- UH follikulometria
- E2 és LH meghatározás

Az 1., 2. és 3. pont alatt szereplő módszerek nem alkalmasak a tüszőfejlődés nyomon követésére, illetve az ovuláció időpontjának előrejelzésére, csupán az ovuláció megtörténtét valószínűsítik. Végzésük éppen ezért nem javasolható. Ovulációs indukciós kezelés alatt a tüszőfejlődés legjobban az UH follikulometria segítségével követhető, E2 és LH meghatározásra ritkán szükség lehet. A follikulometriát addig kell folytatni, amíg a domináns tüsző átmérője el nem éri a 18 mm-t, illetve míg ez előre nem jelezhetővé válik (a tüsző kiválasztódást követően (9 mm) normál tüszőfejlődés esetén a napi növekedés 2 mm).

Kezelési lehetőségek:

- Testsúly kontroll, illetve életmód változtatás [116]

A kóros soványság kevésbé befolyásolja a normál ovulációs ciklust, de megnöveli a terhességgel járó kockázatokat, mint, pl. a hyperemesis gravidarum, anémia, intrauterin magzati retardáció, koraszülés. A túlsúly jelentősen befolyásolja a menstruációs ciklust, gyakran jár anovulációval, amenorrhoeával. Már 5% súlycsökkenés is elegendő lehet ahhoz, hogy helyreálljon a normál bifázisos ciklus.

- Gyógyszeres kezelés

Antiösztrogének

- Clomifene [119, 120]

Normogonadotrop anovulációs ciklus esetén, különös tekintettel PCOS-ban az elsődleges ovuláció indukciós szer. A kezelést a ciklus 3-5. napján kell elkezdni. Amenorrhoea esetén a kezelés megkezdése előtt progeszteron készítménnyel megvonásos vérzést kell létrehozni. A kezdő dózis 50-100 mg/die 5 napon keresztül. Amennyiben tüszőfejlődés nem indul meg, az ovuláció indukciós kezelés gonadotropin kezeléssel folytatható vagy clomifene és metformin kombinációjával lehet tüszőérés elindítását megpróbálni még gonadotropin stimuláció előtt. A gonadotropin dózisa egyéni, 50-150 IU/die. Magasabb dózis a multiplex tüszőfejlődés miatt nem ajánlott. Amennyiben a domináns tüsző átmérője eléri a 17-20 mm-t, az ovulációt GnRH agonista analóggal (0,1 mg triptorelin), vagy hCG-vel (5000-10000 IU urinális, vagy 250 ug rekombináns) lehet kiváltani. Hatnál több kezelési ciklus nem javasolható. Antiösztrogén lévén az endometriumra gyakorolt hatása kedvezőtlen.

- Tamoxifen

Hatása és hatásossága a clomifennel megegyezik. Ajánlott dózisa 5 napon keresztül 20-40 mg a 3-5. ciklusnaptól. Csak off-label körülmények között alkalmazható.

- Aromatáz inhibitorok [120-125]

Az aromatáz inhibitorok gátolják az androsztendion és tesztoszteron átalakulását ösztroinná és ösztradiollá, ezáltal ösztrogén hiányt hoznak létre, melynek következtében az FSH kiáramlása nő a hipofízisből. Az aromatáz inhibitorok közül a leggyakrabban a letrozole-t használják meddőség kezelésre. Szokásos dózisa 2,5 – 5 mg 5 napon keresztül a 3-5. ciklusnaptól, de alkalmazható egyszeri 20 mg dózisban is a 3. ciklusnapon. Letrozole használatával 70-84% ovulációs- és 20-27% terhességi arányt lehetett elérni olyan PCOS betegeknek, akik a clomifene terápiára nem reagáltak. Nagy esetszámú tanulmány alapján kijelenthető, hogy sem minor, sem major magzati fejlődési rendellenességet nem okoz. Mivel a clomifenehez hasonló antiösztrogén tulajdonságokkal nem rendelkezik, a méhnyálkahártya vastagodását nem befolyásolja. Mindezek alapján az ESHRE PCOS kezelésre kidolgozott 2018-as irányelve alapján a letrozole ebben a betegcsoportban az elsődleges ovuláció indukciós szerként ajánlható. Hazánkban azonban csak off-label terápiaként alkalmazható.

- Metformin [126-128]

Annak ellenére, hogy hosszú évek alatt számtalan tanulmány foglalkozott a metformin meddőségi kórképekben történő használatával, továbbra sincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy valóban növeli a teherbe esési esélyeket. Cochrane adatbázis alapján a metformin monoterápiás használatával nem volt igazolható a klinikai terhességi arányok növekedése. Ugyanakkor az ESHRE az obes, PCOS betegeknek a bizonyítékokon alapuló irányelv (evidence based guideline) lehetséges kezelésként említi, különösen, ha annak használata más gyógyszerekkel együtt, kombinációs kezeléssel történik. Kezdő dózisa 500 mg, mely szükség esetén napi 2x850

mg-ig emelhető. Hazánkban meddőség kezelés céljára a metformin csak off-label körülmények között használható.

- Gonadotropin

Normogonadotrop anovulációban gonadotropin kezelés ovuláció indukció céljából abban az esetben jön szóba, ha a korábbi ciklusokban használt per os gyógyszerekkel ovulációt nem sikerült elérni, vagy többszöri igazolt ovulációval járó kezelés mellett terhesség nem jött létre. A gonadotropin kezelés célja azonban ebben az esetben a monofolikuláris növekedés elérése. Ovuláció indukció végezhető FSH és LH hormonokat vegyesen tartalmazó, vagy csak FSH-t tartalmazó készítménnyel. Mind az urinális, mind a rekombináns készítmények használhatók. A tüszőfejlődés rendszeres monitorizálása szükséges vaginális ultrahang follikulometriával. Alapvetően kétfajta protokoll használata ajánlott.

- Alacsony dóziszú „step up” protokoll

A kezdő dózisként 37,5 IU – 75 IU legalább 10-14 napig. Amennyiben tüszőfejlődés nem indul meg a dózisok hetente 37,5 IU-tal emelhetők a maximális 225 IU eléréséig. Amennyiben a domináns tüsző átmérője eléri a 18 mm-t, az ovulációt GnRH agonista analóggal, vagy hCG adásával lehet kiváltani. A kezelés több hétig is eltarthat. Amennyiben terhesség nem jön létre, a következő stimuláció kezdő dózisa az a mennyiség, mely mellett az előző ciklusban a tüszőfejlődés elindult.

- „Step-down” protokoll

Ez a kezelés séma a fiziológiás ciklust utánozza. A kezdő dózis a ciklus 2. és 3. napjától 150 IU, melyet a 10 mm-es domináns tüsző eléréséig kell folytatni. Ekkor 3 napig 112,5 IU, majd 75 IU/die dózis adandó mindaddig, míg a domináns tüsző átmérője eléri a 18 mm-t. Ekkor az ovuláció szintén GnRH agonista analóggal, vagy hCG adásával váltható ki. A protokoll használatával sokkal gyakoribb a multiplex tüszőfejlődés, valamint a hiperstimuláció előfordulása.

A különböző gyógyszeres kezelések egymással kombinálhatók.

Intrauterin inseminatio elvégzésének feltételei:

- ultrahangvizsgálattal legalább egy ≥ 16 mm átmérőjű folliculus igazolása
- megfelelő méhnyálkahártya vastagság (> 6 mm)
- az inseminációra kerülő mintában a teljes mozgó spermiumszám (kezdeti mintában) legalább 10 millió, preparálási eljárást követően a teljes mozgó spermiumszám legalább 5 millió spermium. A spermium normál morfológia aránya $> 4\%$ (WHO „strict” kritériumok szerint)
- teljeskörű tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat mindkét fél részéről (heteológ inseminatio esetén a nő részéről)

Spermapreparálás javasolható technikája inseminatio céljára:

- normozoospermia esetén swim-up technika
- oligozoospermia esetén sűrűség-grádiens centrifugálás
- spermapreparálás Zymot eszközzel

Intrauterin inseminatio technikája:

- Intrauterin inseminatio elvégzése hüvelyi feltárásban flexibilis inseminációs katéterrel javasolt. Szükség esetén a portio golyófogóval kifogható. Amennyiben flexibilis katéterrel az uterus nem szondázható, merev katéter is használható.
- Az inseminációt 0,2-1,0 ml spermapreparátum intrauterin lassú befecskendezésével javasolt végezni.
- Egy ciklusban egy inseminatio végzése javasolt.

Műtéti rekonstrukció

- (pl.: tubaplasztika, fejlődési rendellenességek korrekciója, vas deferens anasztomózis, stb). Tekintettel a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel elérhető magasabb terhességi arányra, a petevezeték rekonstrukcióját célzó műtéti indikáció felállítása csak az IVF korlátozott alkalmazhatósága esetén (pl. vallási okok), egyéni méregelés után javasolt.

Endometriózis kezelése

A fenti kezelések kombinációja

Ajánlás6

Szervezetten kívüli megtermékenyítés (in vitro fertilizáció = IVF) (B)

In vitro fertilizáció javallatai

- petevezeték eredetű meddőség (mindkét petevezető hiánya, vagy elzáródása, kiterjedt kismedencei adhéziók, sikertelen tuba plasztika, korábbi ismételt extrauterin graviditás)
- III-IV. stádiumú endometriózis (ASRM beosztás szerint)
- I-II. stádiumú endometriózis sikertelen egyéb kezelést (stimulációval kombinált inszemináció) követően
- súlyos férfi eredetű nemzőképesség-zavar (andrológiai szakorvosi vélemény)
- elégtelen petefészek működés, mely donor petesejt használatát igényli
- ovulációs zavar, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez
- genetikai rendellenesség, mely preimplantációs genetikai vizsgálat elvégzését igényli
- idiopathiás meddőség, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez
- csökkent petefészek működés (idősebb reprodukciós kor (38 év felett), 35 év felett rossz ovárium működésre utaló hormonális eredmények)
- kombinált indikáció; több, önmagában indokként nem elegendő probléma együttes megléte (pl.: 35 év feletti életkor, enyhe oligozoospermia és egyoldali tuba occlusio)

Az irányelvnek életkorra történő utalások szakmai körökben elfogadott általános elvek szerint történtek. Kellően indokolt, speciális körülmények között ettől el lehet térni.

Ajánlás7

In vitro fertilizáció ellenjavallatai (B)

- a kezelés során használatos gyógyszerek használatának bármilyen kontraindikációja
- a kezeléshez szükséges beavatkozások elvégzésének ellenjavallata (pl.: punkcióhoz javasolt narkózis kontraindikációja)
- terhesség belgyógyászati kontraindikációja (pl.: súlyos cardiovascularis betegség)
- fertőző betegség akut stádiuma. Krónikus, hordozó stádiumban megfelelő tájékoztatás és belgyógyászati konzultáció után elvégezhető
- ismeretlen eredetű (nem kellően diagnosztizált) emlődaganat
- olyan anatómiai eltérés, mely a kezelés biztonságos kivitelezését akadályozza (pl.: petefészek rendellenes helyzete, mely a petesejtleszívást nem teszi lehetővé)
- olyan anatómiai defektus mely a kezelés sikerességét kizárja (pl.: terhesség kihordására alkalmatlan méh (kivéve, ha dajkaterhességről van szó), petefészek hiánya (kivéve, ha donor petesejt felhasználására kerül sor))
- Bethesda-klasszifikáció szerint LSIL vagy annál súlyosabb fokú cervicalis dysplasia
- beleegyező nyilatkozat vagy az adatszolgáltatáshoz hozzájárulás hiánya a pár valamelyik tagjától
- relatív ellenjavallat a nő 45 év feletti kora, mert ennyi idősen a teherbeesés valószínűsége minimális (<1%)

Ajánlás8

Kezelés (A, B)

Az IVF eredményessége javul a leszívott petesejtek számával [129, 130]. Ugyanakkor az ovarialis hyperstimulációs szindróma (OHSS) rizikója is emelkedik a petesejtszámmal. Mindezek tükrében ideálisnak a 10-15 közötti petesejtszámot tartjuk. Ennyi sejttel a biológiai folyamatok jól működnek és az OHSS rizikója sem magas.

A tüszőérés hullámokban zajlik és hónapokig tart. Az érési folyamat nagyobb részét különböző stimuláló és gátló növekedési faktorok szabályozzák, gonadotropinok csak az utolsó 2-2.5 hét folyamataiba szólnak bele. A gonadotropin dependens fázist tipikusan a tüszők egy csoportja éri el. Elsősorban ennek a csoportnak a mérete és a stimulációhoz használt gyógyszerek mennyisége határozza meg az egy-egy kezelés során leszívható petesejtek számát. Egy-egy ciklus során két vagy három hullámban is eljuthatnak a tüszők a gonadotropin dependens fázisba és ez lehetővé teszi, hogy stimulációt ne csak a tradicionális korai follikuláris fázisban lehessen indítani.

Az IVF kezelésre való felkészülés részeként fontos felmérni az ovárium kapacitását, rezervjét, azaz a "tüsző hullámok méretét". Ez segíti a megfelelő kezelési séma, illetve gonadotropin dózis megválasztását.

Az ovárium rezerv felmérése elsősorban szérumban markerekkel, illetve UH vizsgálat során az ovárium volumen és antrális tüszőszám (AFC) meghatározásával történik. A legmegbízhatóbb markerek az anti-Müllerian hormon (AMH) és AFC, melyek mind a gyenge, mind a fokozott választ jól jelzik előre. (1. Táblázat)

1. Táblázat: Ovárium rezerv markerek [7, 8]

	Gyenge válasz	Normál válasz	Fokozott válasz
AMH ng/ml	<1.1	1.1-(3.5-4)	> 3.5-4
AFC	<7	8-(18-20)	>18-20
FSH (IU/l)/ E2 (pg/ml)	>10-15/ 50-75	<10	LH>FSH
Inhibin B (pg/ml)	<45		

Egy tipikus stimuláció vagy a spontán vagy indukált menstruáció 2-3. napján vagy valamilyen felkészítő kezelést követően indul [131-139]. A felkészítő kezelés célja lehet: tüsző szinkronizáció, ciszta/domináns tüsző elkerülés, kezelésidezítés. Ez történhet: 1. ösztrogénnel, (nem emeli a terhességi rátát, de növelheti a leszívott sejtek számát). 2. progeszteronnal, (nem emeli a terhességi rátát), 3. fogamzásgátló tablettával (csökkentheti a terhességi rátát (bár ez valószínűleg függ a tablettától és az utolsó tablettától után kihagyott napok számától), nem befolyásolja a leszívott sejtek számát). 4. gonadotropin-releasing hormon (GnRH) antagonistával (ellentmondásos eredmények a hatásáról).

A válaszkészség alapján az alábbi kezelési sémák javasoltak (2. Táblázat).

2. Táblázat: Javasolt kezelési sémák, gonadotropin típus/dózis, trigger mechanizmus, luteális támogatás válaszkészség alapján [125-135, 142-165]

	Gyenge válasz	Normál válasz	Fokozott válasz
Kezelési protokoll	Antagonista, Agonista long, short, ultrashort; CC v. aromatáz gátló + gonadotropin + antagonista	Antagonista/agonista long	Antagonista
Gonadotropin dózis/ típus	rFSH v. hMG v. hpHMG v. rFSH+hMG/hpHMG 150-375 IU/nap	rFSH v. hMG v. hpHMG v. HMG 150-225 IU/nap	rFSH v. HMG, v hpHMG 100-150 IU/nap
Trigger	hCG v. emelt hCG v. dual trigger [hCG+GnRH agonista]	HCG v. dual trigger [hCG+GnRH agonista]	Csökkentett hCG v. csökkentett hCG + GnRH agonista v. GnRH agonista
Luteális támogatás	Progeszteron v. hCG v. progeszteron + hCG	Progeszteron	Freeze all v. progeszteron v. GnRH agonista trigger esetén: hCG + progeszteron v. s.c./i.m. progeszteron + vaginális progeszteron + estradiol

Tekintettel arra, hogy a tüszőérés nem csak a folliculáris fázis elején figyelhető meg, hanem 2-3 hullám is elindulhat egy ciklus során felmerült a lehetősége a nem menstruációhoz kötött stimuláció indításnak [140, 141, 149-154]. Erre elsősorban az onkológiai kezelés előtt álló páciensek esetében lehet szükség, akik fertilitás prezerváció miatt kezdenének kezelést és nem tudnak várni egy következő menstruációig a stimuláció elindításával. Ezekben az esetekben a stimuláció indítható random módon a ciklusban bármikor, akár a luteális fázisban is. A leszívott petesejtek száma hasonló a folliculáris fázis eleji kezdéshez. Az ilyen sejtekből létrehozott embriókat viszont mélyhűteni kell, mert az endometrium nem lesz receptív fázisban.

IVF kezelés során a stimuláció, petesejtleszívás és a trigger mechanizmus miatt a sárgatest fázis elégtelen lesz és ezért a megfelelő terhességi ráta eléréséhez a sárgatest fázis támogatása szükséges. A luteális támogatás a petesejtleszívás napja és az azt követő 3 napon belül indítható. Sárgatest fázis támogatás történhet progeszteron készítménnyel (im., s.c., intravaginálisan, per os). Megfelelő dózis alkalmazása esetén az im., s.c. és a vaginális út egyforma hatékony. Estradiol használata a luteális fázisban nem javítja a terhességi rátát. Kis dózisu ismételt

hCG adagolással a luteális fázisban jó terhességi rátát lehet elérni, de az OHSS rizikója is magasabb. A luteális fázisban adott GnRH injekció pozitív hatása egyelőre nem kellően bizonyított [142].

Miután egyre több az idősebb reprodukciós korban kezelést igénylő páciens, akik között sokuknak a petefészek kapacitása már nem megfelelő, több irányba is indultak vizsgálatok, hogy az ovárium rezervet lehet-e javítani. A több vizsgált komponens közül dehidroepiandrosteron (DHEA) és coenzyme Q10 (CoQ10) tűnik úgy, hogy javítja a klinikai terhességi rátát. Nagels és mtsai., 2015-ös metaanalízise mind DHEA, mind tesztoszteron esetében emelkedett élveszülési esélyt mutatott ki, de a metodikailag gyengébb tanulmányok kiszűrése után a szignifikáns előny eltűnt. Egy 2017-es metaanalízis, 562 páciens adatai alapján növekedési hormon (GH) előkezelés után magasabb élveszülési esélyről számolt be, de azóta két randomizált tanulmány, összesen 254 páciens adatai alapján nem igazolta a pozitív hatást. Végül aspirin használata (hematológiai indikáció hiányában) nem javítja az élveszülés esélyét, de vérzéses komplikációkat okozhat [143-148].

Az IVF-kezelés lépései

- Petefészek-működés szuppressziója
- Petefészek-működés stimulációja
- Petesejtleszívás
- Megtermékenyítés
- Asszisztált hatching (AH)
- Embrióbeültetés (embriotransfer = ET)
- Sárgatestfázis támogatása
- Cryociklus
- Preimplantációs genetikai teszt (PGT)
- Egyéb speciális ART beavatkozások

Szuppresszió:

Egy tipikus stimuláció vagy a spontán vagy indukált menstruáció 2-3. napján vagy valamilyen felkészítő kezelést követően indul. A felkészítő kezelés célja lehet: tüsző szinkronizáció, ciszta/domináns tüsző elkerülés, kezelés időzítés. Ez történhet: 1. ösztrogénnel, (nem emeli a terhességi rátát, de növelheti a leszívott sejtek számát). 2. progeszteronnal, (nem emeli a terhességi rátát). 3. fogamzásgátló tablettával, (csökkentheti a terhességi rátát (bár ez valószínűleg függ a tablettá típusától és az utolsó tablettá után kihagyott napok számától), nem befolyásolja a leszívott sejtek számát). 4. gonadotropin-releasing hormon (GnRH) antagonistával (ellentmondásos eredmények a hatásáról).

Stimuláció [155-168]

Várható jó válasz („normal responder”) esetén:

Luteális hosszú GnRH-analóg protokoll

Ha a betegnek rendszeres ciklusai vannak:

- Az ovulációt követő 7. napon a páciens megkezdi a GnRH-agonista analóg adagolását
- 10-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, szuppresszió ellenőrzése UH vizsgálattal +/- szérumban ösztadiol meghatározással
- Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a GnRH analóg dózisát felére csökkenti a páciens és elindítja a gonadotropin adagolását
- 4-7 nappal a stimuláció elkezdése után follikulometria +/- szérumban ösztadiol meghatározás
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a stimulációra adott válasz függvényében
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként
- A hCG injekciót követően 34-36 óra múlva végzendő a petesejtleszívás

Ha a beteg oligo- vagy anovulációs:

- A kezelés spontán vérzéssel, vagy annak hiányában megvonásos vérzés meghozásával (progeszteron készítmény adását követően) indul
- A spontán vérzés, vagy megvonásos vérzés 2-3 napjától orális antikonceptív (OAC) szedése indul. A tablettá 7-10 napjától, a választott GnRH analóg is elindul

- Míg az OAC szedése 10-12 napig tart, a GnRH analógot a páciens tovább folytatja. 10-12 nap GnRH analóg adagolás után szuppresszió ellenőrzése következik
- Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a stimuláció a fentihez hasonló módon történik

Luteális long protokoll depot GnRH analóg felhasználásával:

- Az utolsó depot GnRH analóg adását követően 3 héttel szuppresszió ellenőrzése
- Amennyiben a petefészek működése szupprimált, a stimuláció gonadotropin adagolással elindulhat. Tartós szuppressziót követően LH tartalmú készítmény adása javasolt
- A kezelés és a gonadotropin dózisának változtatása a fentiekhez hasonlóan történik

GnRH antagonistá felhasználása:

- A kezelést megelőzheti előkezelés OAC-sel, vagy spontán, vagy megvonásos vérzéssel is elindulhat
- OAC használata esetén a gonadotropin stimuláció az utolsó tablettát követő 4-5. napon indul. Spontán, vagy megvonásos vérzés esetén a 2-3. napon indulhat a kezelés
- Az első ultrahang vizsgálat öt-hét nap stimuláció után szükséges. A vizsgálat eredményének függvényében a gonadotropin dózisa csökkenthető, vagy emelhető
- Ennél a stimulációnál GnRH antagonistá segítségével akadályozzuk meg a korai LH csúcsot. Ez történhet az úgynevezett flexibilis, vagy fix protokoll alapján. A flexibilis séma alapján a GnRH antagonistát akkor kell elindítani, amikor a legnagyobb tüsző 14-15 mm-es átmérőt és az ösztradiol 1400-1600 pmol/l-es szintet ér el. A fix séma szerint a GnRH antagonistát a stimuláció 6 napján kell elindítani
- GnRH antagonistá adható napi dózisban vagy egyszeri 3 mg-os dózisban, majd az antagonistá 5. napjától, ha szükséges, további 0,25 mg-os adagokban. A GnRH antagonistát a hCG injekció napján is adni kell
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként
- GnRH antagonistá használata mellett az ovulációhoz vezető folyamat GnRH analóggal is kiváltható. GnRH analóg használata mellett kevesebb a hyperstimuláció
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva történik petesejtleszívás
- A GnRH antagonistá elindításakor nem szükséges a gonadotropin dózisának emelése, vagy a stimuláló szerek kiegészítése LH tartalmú készítménnyel

„Lágy” (mild) protokoll

Lényege, hogy kíméletes, kevés stimulációs szert igényel, olcsó. Célja kevés, jó minőségű petesejt nyerése és embrió létrejötte. A 150 NE gonadotropinnal végzett kezelést a mensis 5-6. napján indítjuk és az 5-6. naptól GnRH-antagonistá szuppresszió történik napi 0,25 mg-s adagokban. A GnRH antagonistá felhasználása pont megegyezik a „GnRH antagonistá felhasználása” c. protokollal.

Várható rossz válasz esetén az alábbi stimulációs protokollok használata javasolt:

- GnRH short protokoll
- GnRH ultrashort protokoll
- GnRH stop protokoll
- Clomiphene citrát és gonadotropinok kombinációja, GnRH antagonistá kiegészítéssel
- GnRH antagonistá vagy GnRH agonistá long
- Nem stimulált ciklus („natural cycle”)
- Nem konvencionális stimuláció indítás

GnRH short- és ultrashort protokoll:

- Amennyiben a GnRH analógot a folliculáris fázis elején indítjuk el, az az első 4-5. nap során a hypophysisből FSH és LH felszabadulását eredményezi, és hozzájárul a stimulációhoz. Ezt követően a hatása módosul, és a korai LH surge-öt akadályozza meg. A folliculáris fázis eleji stimuláló hatást használják ki a különböző rövid protokollok.
- A kezelés indulhat OAC előkezeléssel, az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy a megvonásos vérzés 2-3. napján vagy a luteális fázisban indított ösztradiol mellett jelentkező vérzéssel.
- A stimuláció első napján csak GnRH analógot kap a páciens.
- Ultrashort protokoll használata esetén a GnRH-t négy napon át kapja a páciens változatlan dózisban, míg a gonadotropin stimuláció a GnRH analóg második napján indul.
- Short protokoll esetén, a harmadik napon a GnRH analóg dózisa a felére csökken, és folytatódik egészen a

hCG injekció napjáig. A gonadotropin stimuláció a GnRH analóg 2. napján indul.

- Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztadiol meghatározás.
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

GnRH analóg stop protokoll

- A GnRH analóg adagolása a luteális long protokollhoz hasonlóan a luteális fázisban (21. nap, vagy pozitív vizelet LH teszt-et követő 7. napon) indul.
- 10-12 nap GnRH adagolás után szuppresszió ellenőrzés. Amennyiben az ultrahang vizsgálat ovárium cisztát nem igazol, és az ovárium működése szupprimált, a GnRH analóg további adagolása abbamarad, és a gonadotropin stimuláció elindul.
- Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztadiol meghatározás.
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Clomiphene plusz gonadotropin protokoll

- A clomiphene citrát egy szelektív ösztrogén receptor modulátor, mely negatív feed-back mechanizmuson keresztül emeli a hypophysisből felszabaduló FSH és LH mennyiségét, és ezzel növeli a stimuláció hatékonyságát.
- A kezelés indulhat OAC előkezeléssel az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy megvonásos vérzés 2-3. napján.
- Clomiphene citrátot öt napon át napi 100 mg-os dózisban kapja a páciens.
- A gonadotropinok eleinte vagy másnaponta, vagy két nap késéssel naponta adhatóak.
- Az első follikulometria 7. nap stimulációt követően történik meg.
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
- A kezelés hatékonyságát emeli, ha a spontán LH csúcsot GnRH-antagonistával megakadályozzuk. A GnRH-antagonistát akkor kell elindítani, amikor a legnagyobb tüsző 14-15 mm-es átmérőt ér el, és az ösztadiol 1400-1600 pmol/l-os szintre jut.
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Spontán ciklus IVF

- Azoknál a pácienseknél, akiknél spontán tüszőérés van, de nagy dóziséjú gonadotropin (> 300 IU/ nap) stimuláció ellenére is csak kevés (≤ 2) tüsző érését sikerül elérni, IVF kezelés saját spontán ciklusukban is megkísérelhető.
- Ilyen esetben, a páciens a ciklus hosszának függvényében, a ciklus 7-10. napján jelentkezik az első UH kontrollra.
- Amennyiben a tüsző eléri a 17 mm-es átmérőt, 5000-10000 IU hCG im. adandó (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) a punkcióra való felkészülésként.
- A spontán LH surge kivédése céljából GnRH antagonista használható a korábban említett szempontok szerint.
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva történik petesejtleszívás.
- A módosított spontán ciklusban 13-14 mm-es tüsző mérettől GnRH antagonista és minimális gonadotropin indul az idő előtti ovuláció megakadályozása végett.

A fent részletezett stimulációs protokollok irányadóak. Egy-egy páciens ellátása során, a minél jobb kimenetel érdekében módosíthatóak.

Progeszteron az ovuláció megakadályozására

Azokban a ciklusokban, amikor GnRH agonistát nem használunk progeszteronnal (GnRH agonista vagy antagonistá helyett) is megakadályozható az idő előtti ovuláció a stimuláció során. Ezekben a ciklusokban azonban az embriókat mélyhűteni kell, mert a progeszteron a beágyazódásra alkalmatlanná teszi az endometriumot.

Nem konvencionális stimuláció indítás

- Tekintettel arra, hogy a tüszőérés nem csak a follikuláris fázis elején figyelhető meg, hanem 2-3 hullám is elindulhat egy ciklus során felmerült a lehetősége a nem menstruációhoz kötött stimuláció indításnak. Erre elsősorban az onkológiai kezelés előtt álló páciensek esetében lehet szükség, akik fertilitás prezerváció miatt kezdenének kezelést és nem tudnak várni egy következő menstruációig a stimuláció elindításával. Ezekben az esetekben a stimuláció indítható random módon a ciklusban bármikor, akár a luteális fázisban is. A leszívott petesejtek száma hasonló a follikuláris fázis eleji kezdéshez. Az ilyen sejtekből létrehozott embriókat viszont mélyhűteni kell, mert az endometrium nem lesz receptív fázisban.
- DuoStim, Shanghai protokoll: elsősorban gyenge válaszkészségű páciensek esetében jöhet szóba, illetve onkológiai kezelést megelőzően. Célja, hogy egy cikluson belül több tüszőérési hullámot is kihasználva kétszer is induljon (mind a follikuláris, mind a luteális fázisban) stimuláció. Ezekben az esetekben az idő előtti luteinizáció meggátolható progeszteronnal, vagy GnRH antagonistával. A follikuláris fázisban a vérzés 2-3. napján indul a stimuláció és az „antagonista sémát” követve jut el a páciens a punkcióig. Ezt követően pár nap szünettel egy újabb antagonistá sémát követő stimuláció indul és jut el egy 2. punkcióig. Ezekben az esetekben a létrejövő embriókat mélyhűteni kell későbbi beültetéshez.

Petesejtleszívás

- A petesejtleszívás ultrahangvezérlés mellett, a hüvelyen keresztül steril körülmények között történik.
- A beavatkozás elvégzéséhez célszerű, de nem kötelező narkózis használata.
- A beavatkozás elvégzésének tárgyi feltételei: hüvelyi ultrahang tüvezetővel, hüvelyi beavatkozáshoz szükséges eszközök (speculum, golyófogó, törlok, stb.), steril fiziológiás sóoldat a hüvely kiöblítéséhez, leszívóegység, megfelelő tápoldatok.
- A petesejtleszívás napján a páciens éhgyomorral érkezik. Amennyiben a beavatkozásnak nincs kontraindikációja, az az alábbiak szerint zajlik le:
 - a beavatkozás előtt a tüszők jelenlétének ultrahangos kontrollja
 - a húgyhólyag kiürítése
 - a leszívó egység működésének ellenőrzése
 - a páciens elhelyezése kőmetsző helyzetben
 - intravénás narkózis beállítása
 - a hüvely kiöblítése fiziológiás sóoldattal
 - kétoldali, ultrahang vezérelt tüszőleszívás
 - a szúrások helyének ellenőrzése
 - narkózis megszüntetése
 - helyi érzéstelenítés alkalmazásakor 1-2 óra, narkózis után 2-4 óra megfigyelés szükséges. Saját felelősségére a páciens kíséreljével ennél hamarabb is távozhat
 - a kezelőorvos a stabil állapotban levő páciens és kíséreljét elbocsátja

Megtermékenyítés [169-172]

- A petesejtleszívás során nyert petesejtek megtermékenyítésére steril laboratóriumi körülmények között a beavatkozást követően 2-8 órával kerül sor.
- A megtermékenyítés történhet hagyományos inszeminációval (micromanipuláció nélkül), amikor petesejtenként kb. 100 000 megfelelően előkészített spermiumot a tenyészőedénybe cseppentünk.
- Intracytoplazmatikus spermium injekció (ICSI) jelentheti a megoldást az alábbi esetekben:
 - amennyiben a spermiumszám vagy minőség nem megfelelő (oligo-, asthenozoo-, teratozoospermia)
 - ha a spermiumszám jó, de korábbi ciklus során a megtermékenyülés nem volt megfelelő (megtermékenyülési arány <40%)
 - súlyos endometriosis
 - kevés petesejt [≤ 3] esetén megfontolandó (amennyiben korábban volt megfelelő fertilizáció IVF-val, akkor az a választandó, ha ez az első punkció eredménye, akkor megfontolandó az ICSI). Ezt a gyakorlatot

- alátámasztó adatok ugyan nincsenek, de ennek ellentmondóak sem. A 2020-as ASRM ajánlás egy tanulmányt említ ennek kapcsán, amelyben a kevés sejtet ≤ 6 -ban határozták meg. Ebben a tanulmányban az ICSI nem bizonyult eredményesebbnek
- ismeretlen eredetű meddőség, korábbi sikertelen inszemináció. Ezekben az esetekben nem lehet tudni, hogy a spontán fertilizáció mennyire jól működne. Ilyen esetben ICSI-vel szignifikánsan magasabb fertilizációs rátát lehet elérni és ritkább a fertilizáció teljes hiánya. Terhességre vonatkozó adatok külön ICSI, illetve IVF-val azonban nincsenek. Kumulatív terhességi ráta a magasabb fertilizáció és ennek eredményeként több létrejövő embrió miatt azonban ICSI esetében feltételezhetően magasabb. Ismeretlen eredetű meddőség esetén, normál spermium paraméterek mellett is megfontolandó, legalább a sejtek egy részénél, az ICSI igénybevétele az első in vitro kezelésnél. Amennyiben IVF-val jó a fertilizáció, akkor a későbbiekben, amennyiben a spermium paraméterek nem romlanak, az IVF használata javasolt
 - in vitro maturáció útján nyert petesejtek megtermékenyítéskor
 - preimplantáció genetikai teszttel kombinált meddőségi kezelés során
 - fagyasztott spermium felhasználása
 - sebészi úton nyert spermium felhasználása

Asszisztált hatching (Level I) [173, 174]:

- A beágyazódási folyamat fontos része, az embriót körülvevő zona pellucida elvékonyodása, és az embrió kiszabadulása, amely folyamat enzimatis és mechanikai hatásra megy végbe („hatching”). Ez a folyamat elősegíthető (mechanikusan, kémiai úton, lézerrel), és így bizonyos esetekben a beágyazódás esélye növelhető.
- Asszisztált hatching elvégzése mérlegelendő:
 - amennyiben a zona pellucida vastag ($>15 \mu\text{m}$)
 - több (>2) sikertelen korábbi IVF beavatkozás
 - 35 év feletti életkor
 - magas ciklus 3. napi FSH ($>10\text{IU/l}$)
 - gyenge minőségű, fragmentált embriók
 - fagyasztásból felengedett embriók
- az asszisztált hatching kis mértékben emeli a monozygóta ikerterhesség előfordulását

Embrióbeültetés

- A létrejött embriók a petesejtleszívás utáni 2-6. napon ültethetőek vissza. A visszaültetett embriók számát úgy kell meghatározni, hogy a kezelés lehetőleg terhességgel végződjön, de minél kisebb valószínűséggel alakuljon ki többesterhesség. Jó prognózisú páciensek esetében (37 év alatti kor, normál ovárium működés, jó stimulációs eredmény, jó szerkezetű embriók, számfeletti embriók krioprezervációhoz, első vagy második ciklus) egy, maximum két embrió visszaültetése javasolt. 38-40 éves kor között kettő, maximum három embrió visszaültetése javasolt. 40 év alatt, 5. napi transzfer esetén 2-nél több blastocysta transzfere csak kivételes esetben, megfelelő tájékoztatást követően javasolt.
- 3-4 embrió visszültetése esetén a páciens tájékoztatni kell a többesterhesség lehetőségéről és csak megfelelő tájékoztatását követően, beleegyezésével történhet meg a beavatkozás.
- Az embrió transzfer során a visszaültetendő embriókat a méhüreg középső harmadába célszerű juttatni. A transzfer eredményességét növelheti, ha előre lemérjük a távolságot az uterusúr közepéig, ahová az embriókat szeretnénk juttatni, ha a transzfert megelőzően egy „próba transzferrel” annak könnyű kivitelezhetőségét felmérjük, és ha a transzfert UH kontroll mellett végezzük. A visszaültetés során törekedni kell arra, hogy az minél atraumatikusabb legyen, ezért lehetőleg műszerek (golyófogó, tágitók) használatát mellőzni kell. A transzferhez nem szükséges szedálás, kivéve, ha a szedálással járó relaxáció nélkül az nem kivitelezhető.
- A transzfert követően fél-egy órával a páciens tanácsokkal ellátva otthonába távozhat.

Luteális fázis támogatása (Level I):

- Részben a kezeléshez felhasznált gyógyszerek miatt (GnRH analóg), részben a follikulus punkció miatt, a petesejtleszívást követően célszerű a ciklus második felét hormonálisan támogatni. Ez történhet progeszteron készítménnyel vagy a sárgatestek működésének serkentésével. A luteális támogatás a petesejtleszívás napja és az azt követő 3. napon belül indítható.
- Progeszteron készítmény adható orális, transvaginális, intramusculáris vagy subcutan úton. Klinikai

tanulmányok az orális készítményeket placébóval egyenértékűnek találták. Transzvaginális, subcutan és muszkuláris progeszteron készítmények egyforma hatékonyak és a placébónál jobb eredményekre vezetnek.

- Progeszteron szubsztitúció folytatása terhesség létrejötte esetén ugyan nem bizonyított, de megfontolandó a luteo-placentáris váltásig folytatni, mely a terhesség 8-9. hetére megtörténik.
- hCG injekció a sárgatest működését serkenti a luteális fázisban. Mivel alkalmazása során ovárium túlstimuláció léphet fel, ezért felhasználása a progeszteron készítményekhez képest háttérbe szorult.
- Amennyiben az ovuláció kiváltása GnRH-analóggal történt, a tüszőleszívást követően 1500-2500 NE hCG adása javasolt a megfelelő klinikai kimenetel elérése céljából.
- Estradiol használata a luteális fázisban nem javítja a terhességi rátát.
- A luteális fázisban adott GnRH injekció pozitív hatása egyelőre nem kellően bizonyított.

Embrió mélyhűtés (fagyasztás), fagyasztva tárolás [175-177]

Embrió fagyasztás az alábbi körülmények között jöhet szóba:

- amennyiben a kezelés során visszaültetésre nem kerülő, számszerű embriók maradnak, azok lefagyasztása és későbbi ciklusban történő felhasználása javasolt
- ovárium túlstimulációs szindróma veszélye esetén („freeze-all”)
- amennyiben a petesejtleszívás után olyan probléma merült fel (vérzés, infekció, egyéb akut betegség) mely az embriók visszaültetését akadályozza
- amennyiben a méhnyálkahártya vastagsága nem megfelelő (≤ 5 mm)
- amennyiben a follikuláris fázis végén a progeszteron szintje emelkedett (>1.5 ng/ml)
- amennyiben a páciens chemo-, sugárterápia előtt kezdett IVF ciklust embrió cryopreservatio céljából

A mélyhűtés (fagyasztás) feltétele minimum egy, szerkezetileg jó minőségű, az adott időpontnak megfelelő osztódási állapotú, fagyasztásra alkalmas embrió jelenléte. A fagyasztva tárolás maximális tartama jelenleg 10 évben van meghatározva. Számos tanulmány publikált ugyanakkor sikeres beültetésről adatokat, olyan esetekben, amikor ennél hosszabb idejű tárolás után engedtek fel és ültettek be embriókat. Ráadásul nincs arra tudományos bizonyíték, hogy 10 évnél hosszabb tárolás károsítaná az embriókat. Erre alapozva elindult a 10 éves tárolási időintervallum felülvizsgálata, de döntés hosszabításról egyelőre nem született.

A fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése történhet a páciens saját ciklusában, stimulált ciklusban, vagy mesterségesen felépített ciklusban. Ezek terhességi esély szempontjából vizsgált hatékonysága hasonló. Az arteficiális ciklusokban azonban szignifikánsan magasabb a terhesség alatti magas vérnyomásos komplikációk aránya [178-181].

Fagyasztott embrió transzfer – saját ciklus:

- ciklus 7-8. napján UH, follikulometria (+/- ösztradiol meghatározás)
- ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb, és az endometrium 8 mm-nél vastagabb 5.000-10.000 IU hCG-vel vagy
- 250-500 µg rekombináns hCG s.c. ovuláció kiváltása
- a luteális fázis a hCG injekció utáni harmadik naptól progeszteron készítménnyel, vagy hCG-vel támogatható
- amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer a hCG után 4 nappal, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy 5 nappal, ha a fagyasztás a harmadik napon történt, stb. következik
- 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt.

Fagyasztott embrió transzfer - stimulált ciklus:

- oligo-anovuláció esetén, vagy rendszeres ciklusok esetén is elvégezhető
- a stimuláció a ciklus 3. napján indul. A stimuláláshoz clomiphene citrát, vagy a különböző gonadotropinok használhatóak fel
- az első follikulometriára öt nap stimulációt követően van szükség, majd azt követően a stimulációra adott válasz függvényében
- ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG-vel (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) ovuláció kiváltása
- a luteális fázis a hCG injekció utáni harmadik naptól progeszteron készítménnyel, vagy hCG-vel támogatható
- amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer a hCG után 4 nappal, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy 5 nappal, ha a fagyasztás a harmadik napon történt, stb. következik

- 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt
- fagyasztott embrió transzfer - arteficiális ciklus
- a ciklus 21. napjától vagy LH surge után 7. nappal GnRH analóg adagolása indul
- 7-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, az ovárium működés szuppressziójának ellenőrzésére. Amennyiben az ovárium működésének szuppressziója igazolt, a GnRH analóg dózisének felére kell csökkenteni és az endometrium proliferációját szintetikus ösztrogén készítménnyel (transzdermális vagy orális) elindítani
- spontán vagy megvonásos vérzés 2-3. napjától az endometrium proliferációját szintetikus ösztrogén készítménnyel (transzdermális vagy orális) lehet elindítani. 7-10. nap után UH az endometrium vastagság meghatározása végett ≥ 7 mm-es endometriumnál progeszteron (hüvelyi v. s.c. v. im.) indítása majd a fagyasztás stádiumának függvényében 4-6. nap után felengedés és transzfer.

Az embrió genetikai vizsgálata - Preimplantációs genetikai teszt strukturális kromoszóma eltérés miatt (PGT-SR), preimplantációs genetikai teszt aneuploidia irányába (PGT-A), PGT-M (monogénes probléma szűrése).

Preimplantációs genetikai vizsgálat aneuploidia irányába - PGT-A

Közismert, hogy az IVF eredményessége csökken az életkor előrehaladtával. Az is széles körben elfogadott, hogy ebben elsősorban az életkor emelkedésével gyakrabban előforduló genetikai anomáliák (aneuploidiák) játszanak szerepet. (35 év alatt 20-30% aneuploidia arány; 45 éves korra 90% feletti aneuploidia előfordulás). A genetikai eltérések zöme az embrió osztódása során alakul ki. A mozaicizmus előfordulása is magas, még a blastocysták 10-30%-ában is fellelhető. Ennek tükrében logikusnak tűnik, hogy az euploid embriók kiválasztásával és beültetésével javítani kellene az IVF eredményességét. Ez a célja a preimplantációs genetikai tesztnek, ami az aneuploidiákat vizsgálja (PGT-A).

PGT-A-hoz manapság a mintavétel a blastocysta stádiumban a trophectodermából történik meg. A trophectodermából végső soron a placenta fejlődik ki, de a trophectoderma sejtek nagy hasonlóságot mutatnak a belső sejtmassza sejtjeinek genetikai összetételével (közel 100%) és ezért elfogadott, hogy az ilyen módon nyert genetikai eredmény reprezentatív az embrióra nézve. A blastocysta stádiumban alacsonyabb a mozaicizmus aránya a 3. napos fejlettségi stádiumhoz képest. Minta nyerhető poláris test kivételével, illetve 3. napos stádiumban eltávolított blastomerek esetén. Egyelőre kísérleti jelleggel vizsgálják a tápoldatból, illetve blatocoelből nyert minták genetikai elemzését.

Az eltávolított minta genetikai analizéséhez különböző teszt platformok érhetőek el (Fluorescent In Situ Hybridization [FISH], PCR, NGS (next generation sequencing)). Manapság a legtöbb genetikai labor a next generation sequencing technológiát alkalmazza az analízis során. Az évek során rengeteget fejlődött a PGT-A, de még ma is erősen megosztja a szerepe a szakmai közösséget [182-186]. Nem egyértelmű, hogy csökkenti-e az implantáció esélyét a biopszia, nem minden biopszia után lehet értékelhető eredményt kapni, nem mindegyik, amúgy beágyazódásra alkalmas embrió éri el laboratóriumi körülmények között a blastocysta stádiumot, a mozaicizmussal érintett embriók értékelése gondot okozhat, a mélyhűtés-felengedés során elveszhetnek embriók és mindezek eredményeként egészséges embriók semmisülhetnek meg. Egy 2015-ös metaanalízis 3 randomizált kontrollált tanulmány eredménye alapján azt találta, hogy a PGT-A javítja a kedvező klinikai kimenetel esélyét, jó prognózisú, fiatal páciensek között [187]. Ezt követően több nagy tanulmány is újra vizsgálta a PGT-A szerepét [188-190].

Ozgur és mtsai., olyan 35 év alatti pácienseket randomizáltak PGT-A szelekció vs. morfológiai szelekció csoportokba. Az élveszülés esélye hasonló volt (56.3% vs. 58.6%) [188]. Egy nagy multicentrikus randomizált tanulmány a poláris testeken elvégzett PGT-A szerepét vizsgálta (PGT-A vs. kontroll) és egy éven belül mindkét csoportban ugyanolyan szülési arányt ért el (24% vs. 24%). Végezetül Munne és mtsai., szintén egy randomizált tanulmányban hasonlították össze 1 genetikai tesztelt (a procedúra során mélyhűtött-felengedett) embrió vs. 1 mélyhűtött-felengedett genetikailag nem tesztelt, morfológia alapján kiválasztott embrióval a terhesség esélyét és nem találtak eltérést (terhességi ráta randomizált páciensek alapján: 41.8% vs. 43.5%; terhességi ráta transzferre számolva: 50% vs. 45.7%). Ez utóbbi tanulmány publikálása után újra felerősödtek a kritikus hangok [191-193].

A fentiek alapján a következő ajánlások fogalmazhatóak meg az embrió genetikai vizsgálatával kapcsolatban:

- PGT-SR javasolt ismert kromoszóma eltérés esetén (pl.: kiegyensúlyozott translokáció). PGT-A lehetőséget

nyújt nem ismert, random módon, de nagyobb valószínűséggel előforduló kromoszóma számbeli eltérés kimutatására. A PGT-M olyan monogénes öröklődésű genetikai betegségek elkerülésére nyújt lehetőséget, melynek génhibáját a szülők hordozzák.

- Az elvi háttér ellenére és annak ellenére, hogy sok klinika rutin jelleggel használja az embriók genetikai szűrését a szakirodalom nagyon megosztott annak hatásosságát illetően. Összességében elmondható, hogy azoknál a pácienseknél, akik között a PGT-A a tanulmányok eredményeit figyelembe véve (fiatal, kifejezetten jó válaszkészségű páciensek) javítja a klinikai kimenetelt (Level I), a beavatkozást nem érdemes elvégezni, mert a fiatal korukból eredendően, anélkül is jók az esélyeik. Idős páciensek, akik kevés petesejttel, kevés embrióval fejezik be egy-egy kezelésüket, nem engedhetik meg, hogy technikai okokból embriót veszítsenek. Talán annál a csoportnál lenne igazán szerepe, akik életkorukat tekintve a középső csoportba esnek (35-40), még többnyire jól reagálnak, több embriójuk van, de már sikertelen beültetésen vettek részt. Bárkinél is tervez a kezelőorvos PGT-A-t, a páciens mindenre kiterjedő tájékoztatása elengedhetetlen, mert a páciensnek pontosan látnia kell, hogy a PGT-A nem emeli meg az embriók számát, legfeljebb azok beültetés sorrendjét változtatja meg.
- A PGT-A eredmények értelmezése néha nehéz lehet, hiszen sok az embrionalis mozaicizmussal érintett embrió a fejlődés ilyen korai fázisában. Mozaicizmussal érintett embriók beültetését követően alacsonyabb a terhességi ráta, de számos publikáció egészséges gyermekek születéséről számol be.
- PGT-M - (monogénes betegségek mutáció szűrése PCR technikával): lehetővé teszi az embrióknak ismert monogénes vagy poligénes betegségekre vonatkozó szűrését.

Az embrión végzett genetikai vizsgálat megfelelő indikáció alapján, klinikai genetikus javallatára végezhető el és 2019. vége óta egy háromfős genetikai bizottság engedélye szükséges hozzá. Az ETT HRB nem tartja rutin beavatkozásra javasoltnak a PGT-A-t és annak elvégzését külön engedélyhez köti.

Kivitelezés:

- A petesejtet körülvevő burkon folytonossági hiányt kell ejteni, majd azon keresztül a poláris testet eltávolítani (poláris test biopszia). Blastomer biopsziához az osztódó (6-8 sejt) embriót körülvevő burkon kell folytonossági hiányt ejteni, majd azon keresztül egy vagy két blastomért vagy blastocystából 2-10 sejtet eltávolítani. A blastomereket ezután többször át kell mosni, majd műanyag PCR csőbe (PCR), vagy tárgylemezre (FISH) kell helyezni, és a vizsgálat elvégzésére alkalmas genetikai intézetbe szállítani.
- Az embriókat a genetikai vizsgálat tartamára továbbra is inkubátorokban, laboratóriumi körülmények között kell tartani. Blastociszta biopszia esetén, az 5-6. napon állapotban vizsgált blastociszták egyenkénti lefagyasztása szükséges, mert az eredmény csak pár nap múlva várható, így visszaültetés csak a későbbi ciklusokban végezhető el.
- A genetikai vizsgálat eredményének függvényében, az egészséges embriók közül a 4-6. napon történik meg a transzfer.
- PGD után prenatális genetikai vizsgálat elvégzése ajánlott a téves eredmények (2-4%) kizárásának céljából.

Egyéb asszisztált reprodukciós beavatkozások (donor petesejt, donor spermium felhasználása, dajkaterhesség, petesejt fagyasztás)

Donor spermium felhasználásának indikációja (történhet inszeminációhoz vagy IVF-hoz, annak függvényében, hogy milyen egyéb meddőségi probléma áll fenn):

- a spermakép rendkívül súlyos számbeli, minőségi (motilitási, morfológiai), vagy funkcionális eltérése
- spermiumok hiánya (ha sebészi módon sem nyerhető spermium)
- súlyos, nem kezelhető ejakulációs zavarban, amennyiben a pár a műtéti úton történő spermiumnyerést elutasítja, és egyéb ART nem vezetett sikerre
- ha több IVF kezelés során, ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megtermékenyítése, és ennek férfi eredete feltételezhető
- Rh- isoimmunizált nőbeteg, amennyiben a terhesség alatti terápiának nincs meg a lehetősége, vagy a pár ezt nem vállalja
- genetikai okokból, amennyiben az utód nagy valószínűséggel érintve lenne súlyos genetikai eredetű betegség által

Donor petesejt felhasználása jön szóba:

- az ováriumok hiányában
- az ováriumok működésének olyanfokú beszűkülése esetén, mely a sikeres terhesség esélyét minimálissá teszi
- ha több IVF kezelés során ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megtermékenyítése és ennek női eredete feltételezhető
- genetikai okokból, amennyiben az utód nagy valószínűséggel érintve lenne súlyos genetikai eredetű betegség által

Az ivarsejtdonorok kivizsgálásának magába kell foglalnia az alábbi teszteket:

- anamnézis, családi kórtörténet, fizikális vizsgálat
- genetikai tanácsadás
- férfinél andrológiai vizsgálat (citogenetikai vizsgálat), míg nőnél ciklus diagnosztika
- általános laborok
- szűrővizsgálatok a donor szérumból: HIV, syphilis, hepatitis B, C; szűrővizsgálatok tenyésztéssel: Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis; szűrővizsgálatok PCR technikával: herpes genitalis, cytomegalovirus, chlamydia trachomatis
- szükség szerint pszichológiai konzultáció

Adományozott hímvarsejtet felhasználás előtt hat hónapig fagyaszttva kell tárolni, és felhasználni csak akkor szabad, ha az összes szűrővizsgálat eredménye negatív. Egy reprodukciós beavatkozáshoz, csak egy donortól használható fel ivarsejt. Egy donortól származó ivarsejtek felhasználása során, különböző személyek esetén sem haladhatja meg az utódok száma a 4-et.

Embrióadományozás

Javasolt kombinált férfi és női eredetű meddőség esetén, amikor mindkét fél részéről ivarsejtdományozás lenne szükséges, vagy ha ivarsejtdományozás nem érhető el.

Dajkaterhesség

Amennyiben embriók létrehozásának nincs akadálya, de az uterus hiányzik, vagy terhesség kihordására nem alkalmas, az embriók egy harmadik személy hormonálisan megfelelően előkészített uterusába is visszaültethetők. Szintén dajkaterhesség jöhet szóba habituális vetélőknél, amennyiben annak hátterében uterus eredetű probléma feltételezhető. Ha a terhesség kihordásának belgyógyászati ellenindikációja van, szintén dajkaterhesség jelentheti a megoldást.

Petesejtfagyasztás az alábbi javallatok alapján jöhet szóba [194, 195]:

- Daganatos betegség esetén gonadotoxikus kezelését megelőzően (akár stimulációt követően (follikuláris fázis elejétől, random start stimuláció, dual stimuláció), akár éretlen petesejtek leszívása majd in vitro maturációja)
- Veszélyes munkakörben dolgozók (pl.: rendőr, tűzoltó)
- IVF kezelés kapcsán, ha a férj a petesejteszívás napján nem képes ondómintát leadni
- Az IVF-ICSI kezelések igen kis százalékában előfordul, hogy a párok csak kisszámú petesejtet szeretnének megtermékenyíteni, mert az embrió fagyasztását vallási/etikai okokból szeretnék elkerülni. Ilyen esetben a petesejtek fagyasztása jelenthet megoldást
- Genetikai mutáció hordozók esetében (pl.: BRCA 1 és 2), amelyek mellett fiatal korban igen magas a petefészek vagy emlőcarcinoma rizikója és ezért elektív oophorectomia tervezett fiatalabb korban.
- Elektív petesejtfagyasztás fiatal korban a termékenység megőrzése céljából, arra az esetre, ha páciens nem talál időben megfelelő partnert családalapításhoz, vagy ha tanulmányai/munkája nem teszi lehetővé az ideálisabb, fiatal korban történő családalapítást.

Ajánlás9

Petefészekszövet fagyasztása a fertilitás megőrzése céljából (B)

Az elérhető klinikai adatok még limitáltak, ezzel együtt nemzetközi szakmai társaságok már nem tartják kísérleti jellegűnek [198]. Magyarországon az ETT azonban még etikai engedélyhez köti az elvégzését. Csak olyan központban javasolt elvégzése, ahol mind a szövet eltávolításában, mind annak in vitro kezelésében [fagyasztás, tarolás, felengedés], mind a visszaültetésben megfelelő jártassága van.

- daganatos betegségek miatt végzett kemoterápiás, műtéti kezelés előtt
- III. - IV. stádiumú endometriosis esetén

- kezdődő ovarium kimerülő esetén (főleg 35 év alatt)

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

Nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

A szervezeten kívüli mesterséges metermékenyítési program 40 éves múlta tekint vissza.

Jelenleg 13 centrum működik Magyarországon melyeknek nagy része rendelkezik NEAK szerződéssel, kisebb része privát ellátást végez.

Ciklusonként körülbelül 25-35% terhességi arány várható, amely megfelel az Európai átlagnak. Eddig kb. 50 ezer gyermek köszönheti életét az asszisztált reprodukciós eljárásoknak.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl.: licenc, akkreditáció, stb), kapacitása

Valamennyi orvosnak szükséges rendelkeznie szülész-nőgyógyász szakképesítéssel, valamint kötelező ultrahang licenc vizsgával.

Egyre több intézet törekszik arra, hogy orvosai második szakvizsgaként endokrinológiai szakképesítéssel is rendelkezzen.

IVF centrumvezető olyan szülész-nőgyógyász szakorvos lehet, aki 5 év asszisztált reprodukciós gyakorlattal rendelkezik.

A szövetenyeszti laboratórium vezetőjének (embriológus) 3 év IVF laborban eltöltött gyakorlattal kell rendelkeznie.

Spermaanalízis értékelése kizárólag a WHO 5. kritérium rendszer alapján végzett vizsgálat alapján lehetséges. Ebben normál érték nem létezik, a WHO alsó referenciaérték-határt különböztet meg. Andrológiai szakvélemény, andrológiai szakképesítéssel adható ki és az asszisztált reprodukciós eljárás indikációját ennek figyelembevételével állítja fel a meddő pár kezelését végző reprodukciós nőgyógyász, meddőségi szakember.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések

Az asszisztált reprodukciónak speciális személyi és tárgyi feltételei vannak.

Személyi feltételek: speciális elméleti és gyakorlati szaktudással rendelkező szülész-nőgyógyász szakorvos, egyetemi végzettségű biológus-embriológus és szakképzett szakasszisztencia szükséges. Társszakmaként feltétlenül fontos az urológiai-andrológiai háttér biztosítása.

Tárgyi feltételek:

Speciális laboratóriumok- szövet és sejtenyesztésre alkalmas inkubátorok, speciális mikroszkopok centrifugák, fagyasztó és tároló berendezések biztosítása.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az asszisztált reprodukciós ellátásban részesülő nők és családtagjaik, hozzátartozóik különböző szociális, kulturális körből kerülnek ki. Ennek megfelelően vannak jól és kevésbé tájékozott páciensek. A kezelésbe vétel megkezdésétől folyamatosan megfelelő tájékoztatásban kell részesíteni őket, amely elsődlegesen az ellátó intézetek feladata.

1.4. Egyéb feltételek

Nincs.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincs.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincs.

2.3. Táblázatok

1. Táblázat: Ovárium rezerv markerek
2. Táblázat: Javasolt kezelési sémák, gonadotropin típus/dózis, trigger mechanizmus, luteális támogatás válaszkészség alapján.

2.4. Algoritmusok

Nincs.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nincs.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Nincs.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Soron kívüli felülvizsgálat: Ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, az irányelvben meghatározott időpontnál korábban szükséges elvégezni bizonyos mértékű felülvizsgálatot.

A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg. Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban annak teljes körű felülvizsgálatának elvégzése szükséges. Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata során azonosítani kell, hogy új bizonyíték, vagy a hazai ellátó környezet változása miatt szükséges-e módosítani az egészségügyi szakmai irányelv valamely ajánlását.

Az irányelv felülvizsgálata három év múlva tervezett. Ekkor át kell tekinteni az eddig összegyűlt irodalmi adatokat, különös tekintettel az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről vonatkozó bizonyítékokra. A dokumentum felülvizsgálatát a Humán reprodukció Tagozat kezdeményezi, a tényleges felülvizsgálatot pedig a Tagozat által kijelölt személyek végzik el. A kijelölt személyek feladata az irodalom kutatása, az időközben megjelent szakmai javaslatokban vagy vonatkozó jogszabályokban történt változások azonosítása, a folyamat során a közös, egymást tájékoztató és egymás feladatait támogató munka, az aktualizálás elvégzése és minderről a Tagozat tájékoztatása. Az irányelv felülvizsgálatának kezdeményezéséig a szakirodalom követése és az abban való magas szintű jártasság fenntartása a dokumentum szerzőinek folyamatos feladata. Az időközben megjelent releváns szakirodalommal, esetleges jogszabály módosításokkal kiegészített dokumentumot a Tagozat által kijelölt személyek a Tagozat rendelkezésére bocsátják, majd pedig a véleményező tagozatok számára megküldi. A véleményező tagozatoktól érkező visszajelzések alapján a Humán reprodukció Tagozat által kijelölt szerzők véglegesítik a dokumentum felülvizsgált és frissített változatát.

IX. IRODALOM

1. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol.* 1991;77:33-6. (Level II-2)
2. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Diagnosis of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;113:533-5. (Level I)
3. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982;306:404-6. (Level II-2)
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Guideline no 4. The management of infertility in tertiary care *BJU International* 2001; 87:213-217. (Level I)
5. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril.* 2001;76:1185-90. (Level II-2)
6. Navot D., Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-

647.(Level II-2)

7. Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, et al. Prediction of an excessive response in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:420-9. (Level I)
8. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod* 2013;19:26-36. (Level I)
9. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011; 21): 1081–1125. (Level I)
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 104:545-53. (Level I)
11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, 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. (Level I)
12. Rao M, Zend Z, Zhou F, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:344-61.(Level I)
13. The ESHRE Capri Workshop Male Infertility Update *Hum Reprod* 1998;13:2025-2032. (Level III)
14. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervix mucous interaction. WHO, Cambridge, University Press, 4th edition, 1999. (Level III.)
15. Baskaran S, Finelli R, Agarwal A, et al. Reactive oxygen species in male reproduction: A boon or a bane? *Andrologia* 2020;00:e13577. (Level III)
16. Oehninger S, Franken DR, Ombelet W. Sperm functional tests. *Fertil Steril* 2014;102:1528-33. (Level III)
17. Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:164-71. (Level III)
18. Thomson LK, Zieschang JA, Clark AM. Oxidative Deoxyribonucleic Acid Damage in Sperm Has a Negative Impact on Clinical Pregnancy Rate in Intrauterine Insemination but Not Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles *Fertil Steril*. 2011;96:843-7. (Level II-2)
19. O'Neill CL, Parrella A, Keating D. Treatment Algorithm for Couples With Unexplained Infertility Based on Sperm Chromatin Assessment *J Assist Reprod Genet*. 2018 Oct;35(10):1911-1917. (Level II-2)
20. Sugihara A , Avermaete FV , Roelant E, et al. The role of Sperm DNA Fragmentation Testing in Predicting Intra-Uterine Insemination Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jan;244:8-15. (Level I)
21. Zini A. Are Sperm Chromatin and DNA Defects Relevant in the Clinic? *Syst Biol Reprod Med*. 2011 Feb;57(1-2):78-85. (Level III)
22. Bungum M, Humaidan P, Spano M, et al. The Predictive Value of Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) Parameters for the Outcome of Intrauterine Insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod*. 2004;19:1401-8. (Level II-2)
23. Chen Q, Zhao JY, Xue X, et al. The Association Between Sperm DNA Fragmentation and Reproductive Outcomes Following Intrauterine Insemination, a Meta Analysis. *Reprod Toxicol* 2019 Jun;86:50-55. (Level I)
24. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, et al. Sperm DNA Quality Predicts Intrauterine Insemination Outcome: A Prospective Cohort Study. *Hum Reprod*. 2002;17:3122-8. (Level II-2)
25. Osman A, Alsomait H, Seshadri S, et al. The Effect of Sperm DNA Fragmentation on Live Birth Rate After IVF or ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *RBMO* 2015;30:120-7. (Level I)
26. Deng C, Li T, Xie Y, et al. Sperm DNA Fragmentation Index Influences Assisted Reproductive Technology Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis Combined With a Retrospective Cohort Study. *Andrologia* 2019;51:e13263. (Level I)
27. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA Fragmentation and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertil Steril* 2019;112:54-60. (Level I)
28. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage rate after in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review

- and metaanalysis. 2014;102:998-1005. (Level I)
29. Esteves SC, Sánchez-Martín F, Sánchez-Martín P, et al. Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. *Fertil Steril*. 2015;104:1398-405. (Level II-2)
30. Huszar G, Jakab A, Sakkas D, et al. Fertility testing and ICSI sperm selection by hyaluronic acid binding: clinical and genetic aspects. *RBMO* 2007;14:650-63. (Level III)
31. Beck-Fruchter R, Shalev E, Weiss A. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and metaanalysis. *RBMO* 2016;32:286-98. (Level I)
32. Yildirim M, Duvan CI, Pekel A, et al. Can hyaluronan binding assay predict the outcome of intrauterine insemination in couples with unexplained or mild male factor infertility? *J Reprod Infertil* 2015;16:18-23. (Level II-2)
33. Boynukalin FK, Esinler I, Guven S, et al. Hyaluronan binding assay does not predict pregnancy rates in IUI cycles in couples with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1577-80. (Level II-2)
34. Choe SA, Tae JC, Shin MY, et al. Application of sperm selection using hyaluronic acid binding in intracytoplasmic sperm injection cycles: a sibling oocyte study. *J Korean Med Sci* 2012;27:1569-73. (Level I)
35. Kovacs P, Kovacs T, Sajgo A, et al. The role of hyaluronic acid binding assay in choosing the fertilization method for patients undergoing IVF for unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:49-54. (Level I)
36. Majumdar G, Majumdar A. A prospective randomized study to evaluate the effect of hyaluronic acid sperm selection on the intracytoplasmic sperm injection outcome of patients with unexplained infertility having normal semen parameters. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1471-5. (Level I)
37. Nijs M, Creemers E, Cox A, et al. Relationship between hyaluronic acid binding assay and outcome in ART: a pilot study. *Andrologia* 2010;42:291-6. (Level I)
38. Pregl Breznik B, Kovačić B, Vlaisavljević V. Are sperm DNA fragmentation, hyperactivation, and hyaluronan-binding ability predictive for fertilization and embryo development in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril* 2013;99:1233-41. (Level II-2)
39. Erbelli RF, Salgado RM, Pereira DH, et al. Hyaluronan-binding system for sperm selection enhances pregnancy rates in ICSI cycles associated with male factor infertility. *JBRA Assist Reprod* 2017;21:2-6. (Level II-2)
40. Worrilow KC, Eid S, Woodhouse D, et al. Use of hyaluronan in the selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): significant improvement in clinical outcomes – multicenter, double-blind and randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2013;28:306-14. (Level I)
41. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril*. 2005;83:1595-606. (Level III)
42. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography *Hum Reprod*. 1997;12:487-90. (Level II-1)
43. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59:184-8. (Level II-1)
44. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337:217-22. (Level I)
45. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherif L. Laparoscopy--or not--for management of unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):712-5. (Level-I)
46. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994 Dec;9(12):2306-10. (Level II-2)
47. Kuperman A, Di Micco P, Brenner B. Fertility, infertility and thrombophilia. *women's Health* 2011;7:545-53. (Level III)
48. Quablan HS, Eid SS, Ababneh AA, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006;21:2694-8. (Level II-2)
49. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008;23:278-84. (Level II-2)
50. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, et al. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *RBMO* 2006;12:322-7. (Level II-2)
51. Di Nisio M, Ponzano A, Tiboni GM, et al. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on

- outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res* 2018;167:26-31. (Level II-2)
52. Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology – any detrimental impact of unnecessary overuse? *J Assist Reprod Genet* 2019;33:1305-1310. (Level III)
53. Quablan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight Heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil* 2008;11:246-53. (Level I.)
54. Urman B, Ata B, Yakin K, et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Hum Reprod* 2009;24:1640-7. (Level I)
55. Berker B, Taskin S, Kahraman K, et al. The role of low-molecular weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2011;95:2499-502. (Level I)
56. Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, et al. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:674-84. (Level I)
57. Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *RBMO* 2010;21:373-80. (Level I)
58. Seshadri S, Sunkara SK, Khalaf Y, et al. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *RBMO* 2012;25:572-84. (Level I)
59. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;17:CD009452. (Level I)
60. Shaaban OM, Abbas AM, Zahran KM, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:567-72. (Level I)
61. Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1191-4. (Level II-2)
62. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011;105:295-301. (Level I)
63. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention (study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7. (Level I)
64. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87. (Level I)
65. de Jong P, Kaandorp S, DiNisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD004734 (Level I)
66. Roepke ER, Hellgren M, Hjertberg R, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol* 2018;97:921-41. (Level I)
67. Liu X, Qiu Y, Yu ED, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Am J Reprod Immunol* 2020;83:e03219. (Level I)
68. Kuon RJ, Weber M, Heger J, et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2017;78:e12721 (Level II-2)
69. Chen X, Mariee N, Jiang L, et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:680.e1-6. (Level II-2)
70. Donoghue JF, Paiva P, Teh WT, et al. Endometrial uNK cell counts do not predict successful implantation in an IVF population. *Hum Reprod* 2019;34:2456-66. (Level II-2)
71. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ Natural Killer Cells in Women With Recurrent Miscarriage: A Histomorphometric Study. *Hum Reprod* 1999 Nov;14(11):2727-30. (Level II-2)
72. Quenby S, Bates M, Doig T, et al. Pre-implantation Endometrial Leukocytes in Women With Recurrent Miscarriage. *Hum Reprod* 1999 Sep;14(9):2386-91. (Level II-2)
73. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, et al. Prognostic Value of the Measurement of Uterine Natural Killer

- Cells in the Endometrium of Women With Recurrent Miscarriage. *Hum Reprod* 2007 Aug;22(8):2208-13. (Level II-2)
74. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, et al. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996;156:4027-34. (Level II-2)
75. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:196-202. (Level II-2)
76. Matteo MG, Greco P, Rosenberg P, et al. Normal percentage of CD56bright natural killer cells in young patients with a history of repeated unexplained implantation failure after in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2007;88:990-3. (Level II-2)
77. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:429-38. (Level I)
78. Singh N, Davis AA, Kumar S, et al. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2019;240:45-51. (Level I)
79. Lédée N, Vasseur C, Petitbarat M, et al. Intralipid may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol* 2018;130:18-22. (Level II-2)
80. El-Khayat W, El Sadek M. Intralipid for repeated implantation failure (RIF): randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2015; 104. No3 Suppl. e26. (Level I)
81. Check JH, Check DL. Intravenous Intralipid therapy is not beneficial in having a live delivery in women aged 40-42 years with a previous history of miscarriage or failure to conceive despite embryo transfer undergoing in vitro fertilization – embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016;43:14-15. (Level II-2)
82. Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, et al. Intrapipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int J Obstet Gynecol* 2016;135:324-327. (Level I) <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>
83. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril* 2018;110:387-400. (Level I)
84. Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, et al. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2018;110:1089-1100. (Level I)
85. Ando T, Suganuma N, Furuhashi M, Asada Y, Kondo I, Tomoda Y. Successful glucocorticoid treatment for patients with abnormal autoimmunity on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:776-81. (Level II-2)
86. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;78:515-9. (Level II-3)
87. Gnainsky Y, Granot I, Also P, et al. Biopsy-induced Inflammatory Conditions Improve Endometrial Receptivity: The Mechanism of Action. *Reproduction* 2015 Jan;149(1):75-85. (Level II-3)
88. Barash A, Dekel N, Fieldust S, et al. Local Injury to the Endometrium Doubles the Incidence of Successful Pregnancies in Patients Undergoing in Vitro Fertilization. *Fertil Steril* 2003 Jun;79(6):1317-22. (Level II-2)
89. Vitagliano A, Sardo ADS, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2018;110:687-702. (Level I)
90. Olesen MS, Hauge B, Ohrt L, et al. Therapeutic endometrial scratching and implantation after in vitro fertilization: a multicenter randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2019;112:1015-21. (Level I)
91. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, et al. A randomized trial of endometrial scrtaching before in vitro fertilization. *NEJM* 2019;380:325-34. (Level I)
92. Frantz S, Parinaud J, Kret M, et al. Decrease in pregnancy rate after endometrial scratch in women undergoing a first or second in vitro fertilization. A multicenter randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2019;34:92-99. (Level I)
93. Gürkan T, Kalem Z, Kalem MN, et al. Systematic and standardized hysteroscopic endometrial injury for treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2019;39:477-83. (Level I)
94. Vitagliano A, Andrisani A, Alviggi C, et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first

- embryo transfer: systematic review and metaanalysis of published and unpublished data from randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2019;111:734-46. (Level I)
95. Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2018;109:84-96. (Level I)
96. Liu Y, Ko EY, Wong KK, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range – based method. *Fertil Steril* 2019;112:707-17. (Level II-2)
97. Cicinelli E, Matteo M, Tienlli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015;30:323-30. (Level II-2)
98. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2018;110:103-12. (Level II-2)
99. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999;340:177-83. (Level I)
100. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, gonadotropins, or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med* 2015;373:1230-40. (Level I)
101. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles clomiphene citrate – intrauterine insemination *Fertil Steril*. 2002;78:1088-95. (Level II-2)
102. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrzek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril*. 2001;75:88-91. (Level II-1)
103. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:74-81. (Level II-3)
104. Li RHW, Ng EHY. Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Dec;26(6):757-68. (Level III)
105. Yuen YP, Lai JP, Au KM et al. Macroprolactin-a cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 119–121. (Level III)
106. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Safety* 1996; 14: 228–238. (Level III)
107. European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1507–1514. (Level I)
108. Von Hofe J., Wright Bates G. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42:27-37. (Level III)
109. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359–372. (Level III)
110. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS ConsensusWorkshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462–477. (Level I)
111. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966–1982. (Level I)
112. Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043–2051. (Level I)
113. Badawy A, Abdel Aal I & Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92: 849–852. (Level I)
114. Mitwally MF, Biljan MM & Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for

- ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 381–386. (Level I)
115. Holzer H, Casper R & Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006; 85: 277–284. (Level I)
116. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761–1765. (Level II-2)
117. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75(2):305–9. (Level II-2)
118. Begum MR, Ferdous J, Begum A, et al. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2009;92(3):853–7. (Level I)
119. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L., Piltonen T., Norman RJ. On behalf of the International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome First published: 19 July 2018. <https://doi.org/10.1111/cen.13795> (Level I)
120. Tang T, Lord JM, Norman RJ et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD003053. (Level I)
121. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462–477. (Level I)
122. van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, et al. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 2006;13:476-80. (Level II-2)
123. 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. (Level II-2)
124. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, et al. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD006109. (Level I)
125. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Oct 2019. (Level I)
126. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD006919. (Level I)
127. Al-Inany, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD001750. (Level I)
128. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005354. (Level I)
129. Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD005070. (Level I)
130. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD003719. (Level I)
131. Humaidan P, Polyzios NP, Alsbjerg B, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multicentre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013;28:2511-21. (Level I)
132. Ding N, Liu X, Jian Q, et al. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus hCG alone trigger in GnRh antagonist cycle for in vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2017;218:92-8. (Level I)
133. Qin N, Chen Q, Hong Q, et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2016;106:334-41. (Level II-2)

134. Pereira N, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, et al. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. *RBM Online* 2017;35:400-406. (Level II-2)
135. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009154. (Level I)
136. Zhang Y, Zhang C, Shu J, et al. Adjuvan treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2020;26:247-63. (Level I)
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009749. (Level I)
138. Li XL, Wang L, Lv F, et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: a systematic review and metaanalysis. *Medicine* 2017;96:e6443. (Level I)
139. Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, et al. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2016;105:697-702. (Level I)
140. Norman RJ, Alvino H, Hull LM, et al. Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. *RBM Online* 2019;38:908-15. (Level I)
141. Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, et al. Aspirin for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD004832. (Level I)
142. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *RBM Online* 2014;29:684-91. (Level III)
143. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 14;9:317. (Level II-2)
144. Rombauts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril*. 1998 Apr;69(4):665-9. (Level I)
145. Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR, Martino L, Coutifaris C, Barnhart KT. Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2008 Dec;17(6):745-50. (Level I)
146. Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, Hao C. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):193-198. (Level II-1)
147. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online*. 2019 Aug;39(2):321-331. (Level III)
148. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, et al. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and metaanalysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):433-57. (Level II-2)
149. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:699-704. (Level I)
150. Beck JJ, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 4 (Level I)
151. Damario MA, Moomjy M, Tortoriello D, Moy F, Davis O, and Rosenwaks Z. Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilization pregnancy rates. *Fert. Steril*. 1997; 68: 1004-10. (Level II-3)
152. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9:788-791. (Level II-2)
153. Ditkoff EC, Sauer MV. A combination of NETA and LA blocks the GnRH agonist response and minimizes cyst formation during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11: 1035-7. (Level I)
154. Pantos K, Meimeth-Damianaki T, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E., et al. Prospective study of modified GnRH agonist long protocol in an IVF program. *Fertil Steril* 1994; 61:709-713. (Level I)

155. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of GnRH agonist during ovulation induction for IVF. *Fert Steril* 1994; 61:880-5. (Level II-1)
160. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy result in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69:826-830. (Level II-2)
161. Schoolcraft WB, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved COH in poor responder IVF patients with microdose FSH flare, GH protocol. *Fertil Steril*. 1997;67:93-7. (Level II-1)
162. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Liu HC, Rosenwaks Z., et al. Clomiphene citrate and hMG: an alternative stimulation protocol for selected failed IVF patients. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:8-12. (Level II-1)
163. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2003;9:61-76. (Level III)
164. Surrey ES, Schoolcraft WB Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques *Fertil Steril* 2000; 73:667-676. (Level I)
165. Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J. Comparison of gonadotrophin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod*. 1996;11:1399-402. (Level II-2)
166. van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005;83:612-7. (Level II-1)
167. Tournaye H, Verheyen G, Albano C, Camus M, Van Landuyt L, Devroey P, Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a metaanalysis of the literature. *Fertil Steril*. 2002;78:1030-7. (Level I)
168. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;114:239-45. (Level III)
169. van Rumste MME, Evers JLH, Farquhar CM. ICSI versus conventional techniques for oocyte insemination during IVF in patients with non-male factor subfertility: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2004;19(2):223-7. (Level III)
170. ASRM Practice Committee Report The role of assisted hatching in IVF: a review of the literature August 2000. (Level I)
171. Sallam HN, Sadek SS, Agameya AF. Assisted hatching--a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2003;20:332-42. (Level I)
172. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2002;77:956-60. (Level I)
173. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 5;7(7):CD003414. (Level I)
174. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S, Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):139-155. (Level I)
175. Wei D, Liu JY, Sun Y, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Mar 30;393(10178):1310-1318. (Level I)
176. Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):126-136. (Level I)
177. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, et al. Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):137-147. (Level I)
178. Ernstad EG, Wennerholm UB, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2019 Aug;221(2):126.e1-126.e18. (Level II-2)
179. Esfandiari N, Bunnell ME, Casper RF. Human embryo mosaicism: did we drop the ball on chromosomal testing? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33:1439-1444. (Level III)

180. Griffin DK, Ogur C. Chromosomal analysis in IVF: just how useful it is? *Reproduction* 2018;156:F29-F50. (Level III)
181. Gleicher N, Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening still supportable? A review. *J Ov Res* 2017 Mar 27;10(1):21. (Level III)
182. Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017;107:1085-1091. (Level III)
183. Paulson RJ. Preimplantation genetic screening: what is the clinical efficiency? *Fertil Steril.* 2017;108:228-230. (Level III)
184. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2015;30:281-9. (Level I)
185. Ozgur, K, Berkkanoglu M, Bulut H, et al. Single Best Euploid Versus Single Best Unknown-Ploidy Blastocyst Frozen Embryo Transfers: A Randomized Controlled Trial. *J Assist Reprod Genet* 2019 Apr;36(4):629-636. (Level I)
186. Verpoest W, Staessen C, Bossuyt PM, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1767-1776. (Level I)
187. Munne S, Kaplan B, Frattarelli JL, et al. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Versus Morphology as Selection Criteria for Single Frozen-Thawed Embryo Transfer in Good-Prognosis Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Fertil Steril* 2019 Dec;112(6):1071-1079.e7. (Level I)
188. Schattman GL. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: It's déjà vu all over again! *Fertil Steril.* 2019 Dec;112(6):1046-1047. (Level I)
189. Gleicher N, Albertini DF, Barad DH, et al. International Do No Harm Group in IVF (IDNHG-IVF). The 2019 PGDIS position statement on transfer of mosaic embryos within a context of new information on PGT-A. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):57. (Level III)
190. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):429-436. (Level I)
191. Rienzi L, Romano S, Albricci L et al. Embryo development of fresh „versus” vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study”. *Hum Repr.*2010;25,1:66-73.(Level III)
192. Lore AW, Mangu PB, Beck LN, Magdalinski AJ, Partridge AH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J of Clinical Oncology.* 2013;31.19:2500-2510.(Level I)
193. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynecology. 2012; 26,3:391-405 (Level II)
194. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *BioMed Research International.* 2014; 307268,9 pages, (Level III)
195. Practice Committee of the American society of Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonaxectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022-33. (Level III)
196. <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News#COVID19Joint>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium Humán reprodukció Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A nemzetközi szakirodalom szisztematikus áttekintése érdekében a „PubMed”, UpToDate, az OVID „MEDLINE” és „PsycInfo” adatbázisokban a következő kereső kifejezés használatával végeztünk keresést: „meddőség, infertilitas, subfertilitas, asszisztált reprodukció, szervezetén kívüli megtermékenyítés, járóbeteg-ellátás”. Időkorlátként 20 évet határozott meg a fejlesztő csoport.

A fejlesztő csoport további nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásait is átvette (ESHRE, ASRM, RCOG, WHO). Azokban az esetekben, ahol a hivatkozott irányelvek nem tartalmaztak utalást az adott gyakorlatra a szakirodalom szisztematikus áttekintésére volt szükség. A hivatkozásként megjelölt további közlemények, evidencia szintje meghatározásra került, mely besorolás és az ajánlás hazai gyakorlati alkalmazhatósága együtt határozta meg az ajánlás erősségét. Az irodalomkeresés 2000-től kezdődött és 2020. zárult le.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport a hazai gyakorlatnak megfelelően a NICE (2013) protokoll alapján végezte az ajánlások rangsorolását. ESHRE és az ASRM irányelvek kiadott vezérfonalainak felhasználásával.

A javaslatokat a következő fokozatok szerint osztályoztuk:

Evidencia szint	Ajánlások osztályozása
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. ill. II. szintből vezethető le
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. v. III. szintű bizonyítékból vezethető le.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. Jelen irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok a hazai ellátó környezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költséghatékonysága, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre. Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

A fejlesztőcsoport nemzetközi irányelvek ajánlás rangsorolását (A, B, C és D erősségű ajánlás) követte, ami a hazai, szakmai konszenzuson alapuló szakértői véleményeket tükrözi.

5. Véleményezés módszere

A különböző fejezetek megírása, valamint a részfolyamatok befejezése során a szerzők a módosított anyagot véleményezték és módosításokra tettek javaslatot. Ezen vélemények a végső anyagba bevezetésre kerültek, amennyiben evidencián alapultak, megfeleltek a jelenlegi hazai és nemzetközi irányelveknek.

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum megküldésre került a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó szakmai tagozatnak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

Véleményezésre azon szakterület tagozatának került megküldésre az irányelv tervezet, aki az asszisztált reprodukciós ellátásban részt vesz.

A vezető szerző irányításával a fejlesztő csoport konszenzusos véleményt alakított ki a véleményezőkkal. Nem volt olyan ajánlás, melyet az egyeztetés végén ne fogadott volna el valamennyi érintett szakterület.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincs.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincs.

1.3. Táblázatok

1. Táblázat: Ovárium rezerv markerek

	Gyenge válasz	Normál válasz	Fokozott válasz
AMH ng/ml	<1.1	1.1-(3.5-4)	> 3.5-4
AFC	<7	8-(18-20)	>18-20
FSH (IU/l)/ E2 (pg/ml)	>10-15/ 50-75	<10	LH>FSH
Inhibin B (pg/ml)	<45		

2. Táblázat: Javasolt kezelési sémák, gonadotropin típus/dózis, trigger mechanizmus, luteális támogatás válaszkészség alapján

	Gyenge válasz	Normál válasz	Fokozott válasz
Kezelési protokoll	Antagonista, Agonista long, short, ultrashort; CC v. aromatáz gátló + gonadotropin + antagonista	Antagonista/agonista long	Antagonista
Gonadotropin dózis/ típus	rFSH v. hMG v. hpHMG v. rFSH+hMG/hpHMG 150-375 IU/nap	rFSH v. hMG v. hpHMG v. HMG 150-225 IU/nap	rFSH v. HMG, v hpHMG 100-150 IU/nap
Trigger	hCG v. emelt hCG v. dual trigger [hCG+GnRH agonista]	HCG v. dual trigger [hCG+GnRH agonista]	Csökkentett hCG v. csökkentett hCG + GnRH agonista v. GnRH agonista
Luteális támogatás	Progeszteron v. hCG v. progeszteron + hCG	Progeszteron	Freeze all v. progeszteron v. GnRH agonista trigger esetén: hCG + progeszteron v. s.c./i.m. progeszteron + vaginális progeszteron + estradiol

1.4. Algoritmusok

Nincs.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nincs.