

Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich

we Wrocławiu

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pielęgniarstwo

Katarzyna Ledwig

**Diagnostyka i terapia niepłodności
w NaProTECHNOLOGY™**

Praca magisterska

Promotor: prof. dr hab.
Marian Goluda

Zakład Ginekologii

Zatwierdzono w dniu

Podpis

Wrocław 2012

>7 Nie mieli jednak dziecka, ponieważ Elżbieta była nieplodna;
oboje zaś byli już posunięci w latach.

8 Kiedy w wyznaczonej dla swego oddziału kolei
pełnił służbę kapłańską przed Bogiem,

9 jemu zgodnie ze zwyczajem kapłańskim przypadł los,
żeby wejść do przybytku Pańskiego i złożyć ofiarę kadzenia.

10 A cały lud modlił się na zewnątrz w czasie kadzenia. (...)

13 (...) anioł rzekł do niego: «Nie bój się Zachariaszu!

Twoja prośba została wysłuchana:

żona twoja Elżbieta urodzi ci syna, któremu nadasz imię Jan.

14 Będzie to dla ciebie radość i wesele;

i wielu z jego narodzenia cieszyć się będzie. < (NT, Łk 1, 7-10; 13-14)

Pracę dedykuję wszystkim małżeństwom,
starającym się o poczęcie dziecka.

Spis treści

Tytułem wstępu	5
Założenia i cel pracy.....	7
Rozdział 1. Podstawy płodności.....	8
1.1. Płodność mężczyzny.....	8
1.2. Regulacja cyklu płciowego kobiety.....	13
Rozdział 2. Biomarkery.....	20
2.1. Śluz szyjkowy.....	20
Rozdział 3. Zarys problemu niepłodności.....	22
Rozdział 4. Przyczyny niepłodności męskiej.....	25
4.1. Czynniki przedjądrowy.....	26
4.2. Czynniki jądrowy.....	27
4.3. Czynniki pozajądrowy.....	33
Rozdział 5. Przyczyny niepłodności żeńskiej.....	37
5.1. Zaburzenia funkcji jajników – brak owulacji.....	38
5.2. Niedoczynność jajników.....	41
5.3. Hiperprolaktynemia.....	41
5.4. Zespół policystycznych jajników (PCOS).....	42
5.5. Czynniki jajowodowy.....	43
5.6. Czynniki maciczny.....	44
5.7. Czynniki szyjkowy.....	49
5.8. Endometrioza	49
5.9. Schorzenia pochodzenia infekcyjnego i immunologicznego	51
5.10. Niepłodność idiopatyczna.....	51
5.11. Czynniki środowiskowe.....	52
5.12. Czynniki stresogenny.....	54
5.12.1. Mechanizm działania stresu.....	55
Rozdział 6. NaProTECHNOLOGY™ - technologia naturalnej prokreacji.....	56
6.1. Program diagnostyczno-leczniczy NaProTechnology™, a rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Medycyny Rozrodu.....	57
Rozdział 7. Diagnostyka niepłodności małżeńskiej.....	60
7.1 Badanie podmiotowe.....	60
7.1.1. Badanie podmiotowe mężczyzny.....	60
7.1.2. Badanie podmiotowe kobiety.....	62
7.2 Creighton Model FertilityCare™System.....	63
7.3. Badanie przedmiotowe.....	67
7.3.1. Badanie fizykalne kobiety.....	67
7.3.2. Badanie fizykalne mężczyzny.....	67

7.3 Badania dodatkowe.....	68
7.3.1. Badania hormonalne.....	68
7.3.2. Ultrasonografia.....	71
7.3.3. Histerosalpingografia.....	74
7.3.4. Histeroskopia.....	74
7.3.5. Laparoscopia.....	75
7.3.6. Persuflacja jajowodów.....	77
7.3.6. Badanie nasienia.....	78
Rozdział 8. Postępowanie terapeutyczne w zaburzeniach płodności kobiecej.....	80
8.1. Dieta sprzyjająca płodności kobiety.....	81
8.1.1. Postępowanie w zaburzeniach masy ciała.....	81
8.1.2. Nietolerancje pokarmowe i dieta eliminacyjna.....	83
8.1.3. Ogólne zalecenia dietetyczne.....	84
8.1.4. Prowadzenie dietetyczne w NaProTECHNOLOGY™.....	89
8.2. Farmakologiczna indukcja jajczkowania.....	92
8.3. Chirurgiczne leczenie niepłodności.....	96
8.3.1 Laparoscopia operacyjna.....	93
8.3.2. Klinowa resekcja jajników i laparoscopia w leczeniu PCOS.....	94
8.3.3. Leczenie mikrochirurgiczne niedrożności jajowodów.....	95
8.3.4. Leczenie endometriozy.....	95
Rozdział 9. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w zaburzeniach płodności męskiej.....	97
9.1. Algorytm diagnostyki niepłodności męskiej oraz możliwości leczenia w NaProTECHNOLOGY™.....	98
9.2. Dieta sprzyjająca płodności mężczyzny.....	100
Rozdział 10. Adopcja – połączenie dzieci bezrodzinnych z rodzicami bezdzietnymi..	102
Rozdział 11. Skuteczność NaProTECHNOLOGY™.....	105
Rozdział 12. NaProTECHNOLOGY™ w Polsce.....	110
12.1. Rozwój NaProTECHNOLOGY™ w Polsce.....	110
12.2. Koszty leczenia.....	111
Podsumowanie.....	112
Piśmiennictwo	114
Spis stron internetowych.....	121
Spis rycin.....	121
Spis tabel.....	121

Tytułem wstępu:

Etyczne spojrzenie na niepłodność i jej leczenie – podłoże NaProTECHNOLOGY™

Pragnienie posiadania dziecka przez małżonków jest czymś naturm. Dziecko jest owocem miłości małżeńskiej, wyraża się w nim powołanie do ojcostwa i macierzyństwa. Dziecko często nadaje sens relacjom małżeńskim i symbolizuje ciągłość rodziny. U par dotkniętych problemem niepłodności pragnienie dziecka jest szczególnie silne [71]. Niepłodność małżeńskiej nie można odnosić jedynie do zdrowia somatycznego, jest to cierpienie całego człowieka. Przekracza ono sferę biologiczną, sięga psychiki i ducha ludzkiego (natury moralnej). Brak potomstwa jest brakiem dobra, które w normalnym porządku rzeczy, winno być ich udziałem [21]. Dlatego też małżonkowie by móc począć dziecko rozpaczliwie szukają pomocy i tym samym stawają przed dylematami natury moralnej.

W szukaniu rozwiązania problemu niepłodności małżonkowie powinni zachować szacunek dla poczęcia dziecka, które powinno odbyć się w akcie małżeńskim. Wola posiadania dziecka „za wszelką cenę” obraża prawo dziecka do bycia poczętym i wydanym na świat w małżeństwie i przez małżeństwo [102]. Należy rozróżnić pragnienie posiadania własnego dziecka z prawem do posiadania dziecka. Małżeństwo nie ma prawa do dziecka, tak jak żaden człowiek nie może być własnością drugiego człowieka. Instrukcja Kongregacji Nauki Wiary *Donum vitae* wyjaśnia to w następujący sposób: „Małżeństwo nie posiada prawa do posiadania dzieci, lecz tylko prawo do podjęcia takich aktów naturalnych, które same przez się są przyporządkowane przekazaniu życia” (DV II/B 8). Nie można degradować człowieka do poziomu przedmiotu, a jego urodzenie do zamawianej usługi [71].

W tym miejscu należy uznać za niepodważalny, fakt rozpoczęcia życia człowieka od momentu poczęcia. Jérôme Lejeune (ur.1926 – zm.1994), światowej sławy genetyk, stwierdził, że: „Dzięki nadzwyczajnemu postępowi techniki wtargnęliśmy do

prywatnego życia płodu (...) Przyjęcie za pewnik faktu, że po zapłodnieniu powstała nowa istota ludzka, nie jest już sprawą upodobań czy opinii. Ludzka natura tej istoty od chwili poczęcia do starości nie jest metafizycznym twierdzeniem, z którym można się spierać, ale zwykłym faktem doświadczalnym” [55a]. W momencie zapłodnienia powstaje nowy organizm z jedyną, niepowtarzalną tożsamością – biologiczną, psychiczną i duchową. Obdarzony również godnością osoby ludzkiej i szacunkiem. Dlatego też niemoralne jest wykonywanie eksperymentów medycznych na embrionach, gdyż dziecko poczęte nie może w sposób świadomy udzielić na nie zgody oraz fakt, że eksperymenty zawsze wiążą się z ryzykiem niepowodzenia więc zagrożenia życia [102].

Wraz z rozwojem nauki konieczne jest określanie granic, których nie można przekraczać. Należy zadać sobie pytanie: czy istotnie, powinno się czynić wszystko co technicznie jest możliwe, by osiągnąć dany cel np. umożliwienie bezpłodnym parom posiadanie dziecka? Czy cel – który jest dobry, usprawiedliwia metodę? Czy usprawiedliwia zabicie chociażby jednego człowieka w zarodkowej fazie rozwoju?

Zastanówmy się na czym polega rola lekarza, jakie jest jego powołanie? Czym jest leczenie? W Art.2 Kodeksu Etyki Lekarskiej czytamy: „Powołaniem lekarza jest ochrona życia i zdrowia ludzkiego, zapobieganie chorobom, leczenie chorych oraz niesienie ulgi w cierpieniu; lekarz nie może posługiwać się wiedzą i umiejętnością lekarską w działaniach sprzecznych z tym powołaniem”[47]. Czy więc techniki wspomaganego rozrodu można nazwać leczeniem choroby? Nie usuwają one przyczyny niepłodności. Kobieta, która poddaje się tym metodom nadal pozostaje niepłodna [102].

Co więc możemy rozumieć jako leczenie niepłodności? Będą to wszelkie działania służące rozpoznaniu przyczyny: poznanie rytmu płodności kobiety, badania diagnostyczne wykonywane u mężczyzny i kobiety oraz wszelkie sposoby leczenia zdiagnozowanych zaburzeń od wprowadzenia zdrowego stylu życia przez dobranie odpowiedniej diety oraz zadbanie o odpowiednią masę ciała po leczenie hormonalne oraz chirurgiczne. Ten sposób terapii proponuje właśnie NaProTECHNOLOGY™. Leczenie niepłodności osiągnie swój efekt, gdy przywróci małżonkom zdolność do poczęcia dziecka w akcie małżeńskim.

Założenia i cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki i terapii leczenia niepłodności w NaProTECHNOLOGY™, ponadto ,ukazanie jej podłoża filozoficznego oraz wykazanie skuteczności metody.

Praca pisana jest przede wszystkim z myślą o małżeństwach, które oczekują poczęcia dziecka i pragną rozwiązać problem zaburzeń płodności, a także o osobach z środowiska medycznego, w których zainteresowaniach i/lub obowiązkach leży rozwiązywanie problemu niepłodności lub poradnictwo rodzinne.

Sposoby leczenia zaprezentowane w pracy są zgodne z naturalnym cyklem kobiety, oparte na szacunku dla małżonków oraz dziecka, którego poczęcie jest wyczekiwane. W ramach NaProTECHNOLOGY™ nie są proponowane parom techniki wspomaganego rozrodu.

Zaprezentowane leczenie proponuje małżonkom wspólne odkrywanie płodności przez prowadzenie obserwacji wskaźników płodności oraz proponuje zmianę stylu życia na zdrowszy, co ma doprowadzić do zwiększenia szans na poczęcie dziecka.

Praca przedstawia płodność jako dar i zachęca do spojrzenia na niepłodność przez głęboki szacunek dla życia ludzkiego.

Rozdział 1. Podstawy płodności

Zapłodnienie i ciąża zależą od czynników natury anatomicznej, fizjologicznej oraz immunologicznej. Znalezienie się wystarczająco licznych, ruchomych i prawidłowo zbudowanych plemników w sklepieniu pochwy jest uzależnione od prawidłowego procesu spermatogenezy, budowy anatomicznej narządów płciowych oraz sprawności seksualnej mężczyzny.

Płodnością kobiety zarządza hormonalna regulacja osi podwzgórze-przysadka-jajniki. Doprowadza ona do jajczkowania i wytworzenia ciała żółtego, produkującego hormony podtrzymujące rozwój wczesnej ciąży. Aby doszło do zapłodnienia komórka jajowa po owulacji musi zostać wychwycona przez strzępki jajowodu i przeniesiona w jego światło, natomiast plemniki muszą pokonać barierę śluzu szyjkowego. Zygota zagnieżdża się w jamie macicy, której błona śluzowa jest przekształcana m.in. dzięki prawidłowej czynności ciała żółtego [46].

1.1. Płodność mężczyzny

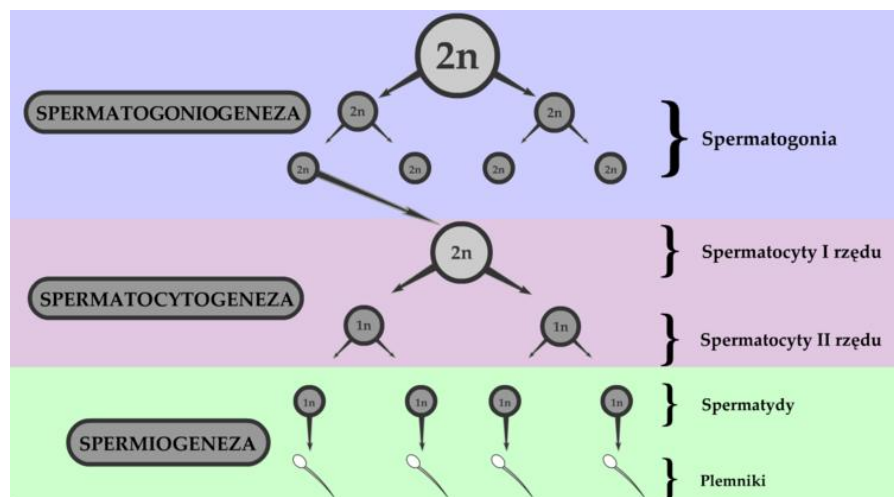
U podstaw płodności mężczyzny leży prawidłowe jakościowe i ilościowe wykształcenie plemników. Za ich rozwój odpowiedzialny jest proces spermatogenezy, który rozpoczyna się w okresie dojrzewania. Czynność hormonalną jądra, w którym przebiega ten proces kontroluje układ gruczołów dokrewnych. Podwzgórze wydziela w sposób pulsacyjny (od 15 do 30 min) GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon – hormon uwalniający gonadotropiny) do przysadki. Ta natomiast produkuje FSH (hormon folikulotropowy) oraz LH (hormon luteinizujący)[81]. Gonadotropiny te docierają do komórek Leydiga w jądrach, co powoduje produkcję przez nie testosteronu. Testosteron pobudza komórki Sertoliego do wytwarzania plemników [56].

Prawidłowa spermatogeneza może odbywać się w temperaturze o 3 do 5 °C niższej niż ciało i taka temperatura panuje w mosznie, w której mieszczą się jądra (34°C) [81]. Narażenie na wysoką temperaturę lub gorączka przez 2-3 miesiące może doprowadzić do czasowego zaburzenia liczebności, morfologii i ruchliwości plemników

[4].

Jądra spełniają podwójną rolę: gametogenetyczną i endokrynną. Zawierają liczne kanaliki (do 1,5 m), w których znajdują się komórki linii germinalnej i komórki Sertoliego. W przestrzeni śródmiąższowej jądra położone są małe komórki Leydiga produkujące i wydzielające steroidowe hormony płciowe. Kanaliki kończą się kanalikami prostymi, które tworzą głowę jądra i najądrze [81].

Spermatogeneza odbywa się w kanalikach nasiennych na tworzącej szkielet komórce Sertoliego. Ważną funkcją komórek Sertoliego jest tworzenie bariery krwionośno – jądrowej, która jest barierą pomiędzy elementami transportowanymi przez krew i naczynia limfatyczne a komórkami spermatogenezy. Przeciwstawia się dostawaniu do jądra pewnych składników z osocza krwi, jak również reguluje transport hormonów i spełnia rolę bariery immunologicznej. Uszkodzenie bariery krwionośno – jądrowej może być spowodowane: świąką, wzrostem ciśnienia w kanalikach nasiennych wywołanych niedrożnością dróg wyprowadzających nasienie, biopsją jądra. Prawdopodobne jest przechodzenie plemników do układu krwionośnego i powstawanie przeciwciał przeciwplemnikowych.



Ryc.1. Proces spermatogenezy, <http://pl.wikipedia.org/wiki/Spermatogeneza>.

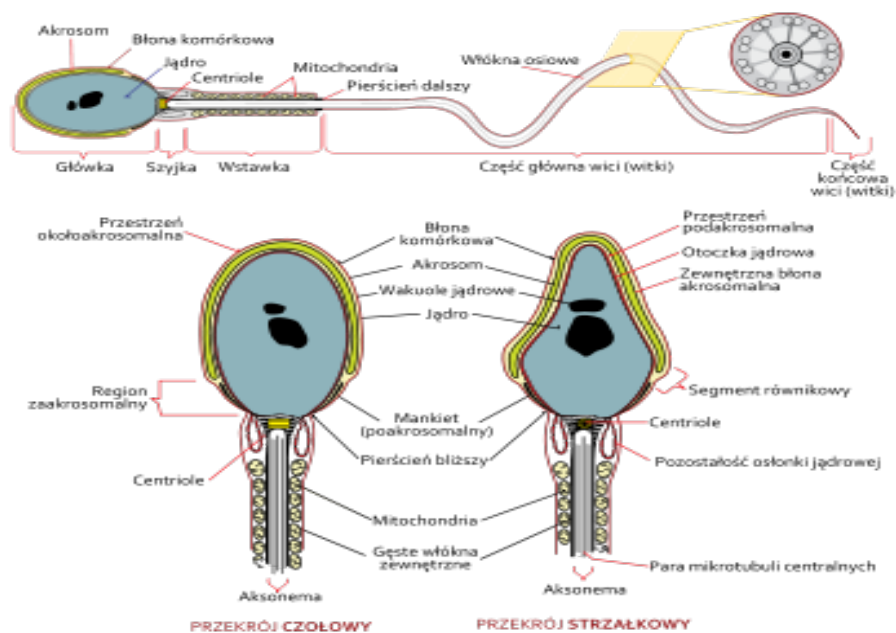
Spermatogeneza zaczyna się w okresie dojrzewania. Jest procesem różnicowania komórkowego, w którym wyróżniamy trzy kategorie komórek

germinalnych: spermatogonie, spermatocyty i spermatydy. Przemiana spermatydy w spermatozoid (plemnik) to spermiogeneza. W procesie tym dochodzi do reorganizacji jądra, pojawieniu się i rozwoju akrosomu, budowania struktury wici.

Czas spermatogenezy jest stały i wynosi u mężczyzny 74 dni. Czas życia komórek germinalnych wynosi odpowiednio: 16-18 dni spermatogonia; 22,2 dnia spermatocyty I rzędu; dzień dla spermatocytów II rzędu i 22,5 dnia – 30 dni dla spermatyd.

U młodego mężczyzny (20 lat) wydolność produkcji plemników jest rzędu 6,5 mln plemników/dzień/gram jądra. Spada wraz z wiekiem i dochodzi do 3,8 mln plemników/dzień/gram jądra u mężczyzny pomiędzy 50 a 90 r.ż. Wzrasta również azoospermia (brak plemników w nasieniu) (22% w miejsce 7%).

Wiek ojca może mieć wpływ na poczęcie dziecka tak samo, jak wiek matki.



Ryc.2. Budowa plemnika, <http://pl.wikipedia.org/wiki/Plemnik>.

Plemnik ma długość ok. 60 mikronów, główkę pokrytą kapturem akrosomu. W momencie opuszczania jądra plemnik posiada jedynie słaby ruch wirujący [81].

Plemniki są uwalniane do światła kanalików i transportowane do najądrzy. W najądrzach podlegają procesowi uzyskiwania zdolności do zapłodnienia. Z powodu panującego tam kwaśnego pH, zostaje ograniczona ich ruchliwość. Plemniki są

gromadzone w najądrzach przez około 48 godziny, dlatego zbyt częste wytryski nasienia zmniejszają liczbę zmagazynowanych plemników aż do zupełnego ich braku. Zdolność do zapłodnienia zmagazynowanych plemników wynosi 42 dni [56].

W początkowym odcinku nasieniowodu rozpoczyna się proces kapacytacji, czyli dojrzwania gamety męskiej, czyniąc ją ostatecznie zdolną do zapłodnienia. W wyniku kapacytacji zwiększa się krzywizna i amplituda uderzenia witki oraz indukcja wzmożonej siły pchania. Tor ruchu zmienia się z prostoliniowego na krzywoliniowy. Zmianom ulega również struktura błon główki oraz witki. Bez tych zmian plemniki zostają niezdolne do penetracji osłonki przejrzystej. Proces kapacytacji zachodzi w różnych przedziałach czasowych dla różnych populacji gamet. Dla jego prawidłowego przebiegu konieczne są jony: Ca, K, Mg i Zn. Kapactacja kończy się w drogach rodnych kobiety [61].

Swoistą ruchomość uzyskują po zetknięciu się z wydzieliną gruczołów dodatkowych dróg wyprowadzających: pęcherzyków nasiennych, gruczołu krokowego, gruczołu opuszkowo-cewkowego. W skład płynu pęcherzykowego wchodzi tłuszcz, białka, sole mineralne, z wyjątkiem chlorków; kwas askorbinowy, kwas cytrynowy, fruktoza, prostaglandyny, fosforylocholina. W wydzielinie pęcherzyka nasiennego znajduje się również enzym - wesikulina, który powoduje koagulację nasienia zaraz po ejakulacji. Gruczoł krokowy wytwarza białą wydzielinę o odczynie zasadowym, która rozcieńcza masę plemników i stanowi znaczną część nasienia. Białko spermina nadaje mu również swoisty zapach.

Gruczoł opuszkowo – cewkowy produkuje śluzowatą, lepłą wydzielinę, która sprawia, że cewka moczowa jest śliska. Alkalizuje również resztki kwaśnego moczu i kwaśne środowisko pochwy. Wydzielina ta zwykle poprzedza ejakulację i może zwierać plemniki zdolne do zapłodnienia.

Duża ilość wydzielin gruczołów dodatkowych powoduje zbyt duże rozcieńczenie spermy, natomiast zbyt mała ogranicza ich dostęp do fruktozy.

Plemniki osiągają szczyt ruchliwości dopiero w świetle macicy i jajowodów, a ich zdolność zapładniająca trwa około 3 dni. Ma na to wpływ: skład całego nasienia i stan wydzieliny żeńskich narządów płciowych.

W wyniku ejakulacji złożonych zostaje w sklepieniu pochwy około 200-300 mln plemników. Tylko kilkaset osiąga miejsce zapłodnienia [81].

W świetle narządu rodnego kobiety plemniki poruszają się z szybkością około 3 - 5 mm/s. Pokonują odległość od ujścia zewnętrznego macicy do bańki w czasie 1 – 1,5 h [46].

Siłą sprawczą podróży plemnika oprócz jego witki jest pomoc i selekcja ze strony narządów płciowych żeńskich. Wspomaganie ruchów plemnika odbywa się poprzez mechanizmy:

- skurcze popychające mięśniówki macicy i jajowodów
- ruch rzęsek w narządach rozrodczych
- sekrecja, która przyspiesza bądź hamuje transport (przez właściwości upłynniające)

Narządy płciowe żeńskie pełnią również rolę odżywczą – dostarczają glukozę oraz selekcionują plemniki, za co odpowiada śluz szyjkowy. Tylko plemniki o ruchu spełniającym wymagania mogą go penetrować. Śluz szyjkowy eliminuje plemniki, które noszą anomalie witki. Penetracją mogą również hamować przeciwciała plemnikotwórcze, które mogą znajdować się na plemnikach.

Śluz szyjkowy jest produkowany przez gruczoły, tworzące krypty, które zajmują całą długość kanału szyjki. Pula plemników w kryptach jest stała (100 – 200 tys.) do 24 h po stosunku. Kanał szyjki pełni więc rolę filtra i zbiornika [81].

Plemnik zanim osiągnie oocyt musi przebić się przez wzgórek jajonośny *cumulus oophorus*, wieniec promienisty *corona radiata* i osłonkę przejrzystą *zona pellucida*. Akrosom położony na główce plemnika zawiera enzym hialuronidazę, która depolaryzuje kwas znajdujący się na wzgórku jajonośnym. Pod wpływem enzymu połączenia między komórkami wzgórka są przerywane i komórki szybko się rozpraszają. Plemnik zapładniający łączy się z *zona pellucida* i ulega zmianom określanym jako reakcja akrosomalna. Reakcja jest wyzwolona przez specyficzne białko zawarte w otoczce przezroczystej i powoduje połączenie się błony komórkowej plemnika z zewnętrzną oraz wewnętrzną błoną akrosomu i jej pęknięcie. Uwalniane zostają

wówczas z akrosomu liczne enzymy i akrosyna, która rozpuszcza *zona pellucida* tworząc tunel, przez który przesuwają się plemniki ku błonie komórki jajowej.

Następuje penetracja komórki jajowej przez plemnik i przyłączenie się go do błony komórkowej oocyta, która zawiera unikalną substancję określaną jako bindin, która działa jak receptor plemnika. Z tą chwilą na powierzchni błony komórkowej zachodzą zmiany elektryczne, które uniemożliwiają penetrację dalszych plemników. Pod powierzchnią komórki jajowej powstają tzw. ziarenka korowe zawierające enzymy proteolityczne uniemożliwiające przyłączenie się innych plemników do błony jajeczka (reakcja korowa). Plemnik, zarówno główka jak i ogon, dostaje się do cytoplazmy oocyta kończąc proces penetracji. Następuje koncepcja, czyli zapłodnienie. (Do najczęstszych wad zapłodnienia należy niekompletna reakcja korowa – w wyniku jej zaburzeń dochodzi do zapłodnienia polispermicznego)

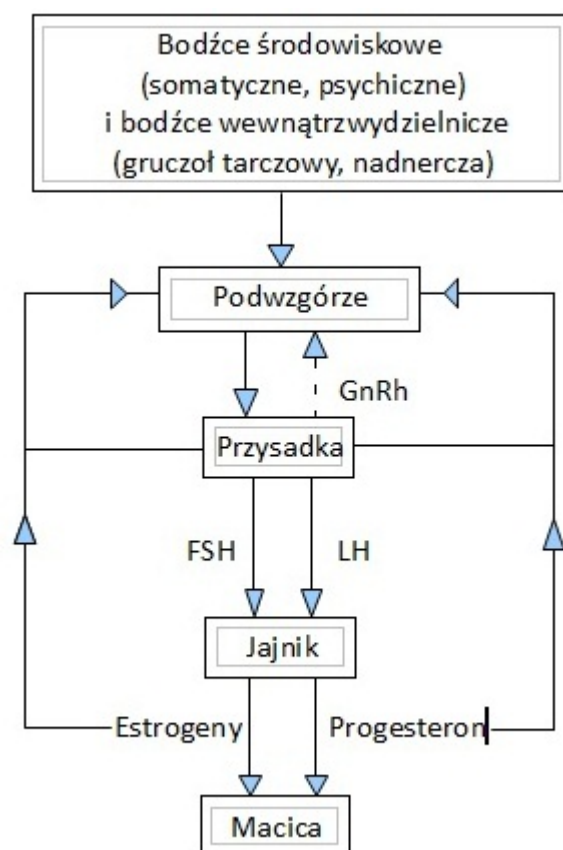
Główka plemnika przekształca się w męskie przedjądrze zawierające haploidalną liczbę chromosomów i jąderko. Jądro jajeczka tworzy żeńskie przedjądrze. Komórka ma już wtedy podwójną ilość chromosomów i po pewnym czasie następuje pierwszy podział zygoty na dwie komórki potomne pluripotencjalne. Zygota wędruje przez jajowód do macicy i w 3-cim dniu znajduje się w jamie macicy w stadium 8-16 komórek.

1.2. Regulacja cyklu płciowego kobiety

Cykl płciowy to powtarzające się cyklicznie zjawiska przygotowujące ustrój kobiety, do podjęcia funkcji rozrodczych. Prawidłowy przebieg cyklu wymaga skoordynowanej pracy centralnego układu nerwowego, przysadki, jajnika i macicy.

Mechanizm regulacji płodności podlega wpływom różnym ośrodkom obszarów kory mózgowej oraz czynnikom środowiskowym, psychicznym, somatycznym i funkcjonowania innych gruczołów dokrewnych, takich jak np.: tarczyca i nadnercza. [40].

W centralnym układzie nerwowym główną rolę regulacji cyklu płciowego pełni podwzgórze [81].



Ryc.3. Układ czynnościowy: podwzgórze – przysadka – jajnik, Hoffman G. Strauss G., Fizjologia cyklu miesięczkowego,[w:] „Ginekologia praktyczna”, pod red. Pschyrembla W., Straussa G. , Petriego E., s. 483.

Stąd generowane są impulsy nerwowe, które powodują pulsacyjne (mniej więcej co 1-2 godziny) wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny do układu wrotnego przysadki mózgowej. Pobudza to komórki gonadotropowe przedniego płata przysadki mózgowej również do pulsacyjnego wydzielania hormonów: folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH) [87].

Przysadka produkuje również hormon peptydowy – prolaktynę. Jej stężenie w cyklu, u większości kobiet, nie ulega zmianom. Natomiast wzrost wydzielania prolaktyny ponad normę hamuje przebieg cyklu płciowego i zatrzymuje rytm krwawień miesięcznych [81].

Krótko przed i podczas miesiączki zmniejszona produkcja estrogenów i progesteronu wpływa na zwiększenie sekrecji FSH przez przedni płatek przysadki (ujemne sprzężenie zwrotne) [76].

Pod wpływem FSH i LH dojrzewa pęcherzyk jajnikowy i są syntetyzowane hormony jajnikowe. W miarę dojrzewania pęcherzyka jajnikowego zwiększa się wytwarzanie estradiolu (estrogen o najwyższej aktywności biologicznej) i następuje hamowanie wysiewu gonadotropin (głównie FSH) z przysadki (ujemne sprzężenie zwrotne). Jeśli jednak stężenie estradiolu przez wystarczająco długi okres przekracza określone szczytowe stężenie, to zostaje przerwane hamujące działanie i następuje nagły wysiew gonadotropin z przysadki (dodatnie sprzężenie zwrotne). Wynika stąd znaczny wzrost stężenia gonadotropin w surowicy, zwłaszcza LH, który powoduje całkowite dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego, jajczkowanie i powstanie ciała żółtego. Duże stężenia hormonów płciowych w fazie ciała żółtego ponownie hamują przysadkę i podwzgórze, a tym samym zmniejsza się wydzielanie gonadotropin. Zmniejszone wydzielanie lutropiny utrzymuje się przez około 14 dni tworzenia progesteronu w ciałku żółtym. Progesteron m.in. hamuje wzrost innych pęcherzyków jajnikowych. Wraz z wystąpieniem zmian zanikowych w ciałku żółtym ustępuje blokujące wzrost pęcherzyków działanie progesteronu i może rozpocząć się nowy cykl [40].

Rozwój pęcherzyka jajnikowego

Kobieta wchodząc w okres dojrzałości ma w obu jajnikach około 400 tys. komórek jajowych. Tylko 0,1% wejdzie w cykl jajnikowy i owuluje (400 cykli). Wyróżniono kilka klas pęcherzyków jajnikowych.

Pierwsze, pęcherzyki primordialne (najmniejsze, komórka jajowa otoczona pojedynczą warstwą płaskich komórek pregranulozy) pojawiają się około 16 tyg. życia płodowego. Położone są w części korowej jajnika. Spotyka się je w całym okresie rozrodczym, ale wraz z wiekiem zmniejsza się ich pula w jajniku i coraz mniejsza ich liczba wchodzi w dalszy rozwój. Następnie komórka jajowa w pęcherzyku powiększa się i wydziela glikoproteiny, które tworzą osłonkę przejrzystą wokół komórki jajowej. Pęcherzyk pierwotny jest otoczony jedną warstwą komórek ziarnistych, kolejne podziały tych komórek prowadzą do wytworzenia kilku warstw i powstania pęcherzyka

wtórnego. Pęcherzyk ten przesuwa się do części rdzennej jajnika i zostaje zaopatrzony w składniki odżywcze i tlen przez naczynia krwionośne. Jego rozmiary się powiększają. Kolejne stadium to pęcherzyk antralny. Komórka jajowa znajduje się w części przyśrodkowobocznej pęcherzyka i otoczona jest dwoma lub trzema warstwami komórek ziarnistych, tzw. wzgórek jajonośny. Przez dwa cykle (65 dni) pęcherzyk dojrzewa, by w końcu, wejść w fazę gonadotropowo zależną.

W fazie zależnej od gonadotropin w jajniku zachodzą procesy rekrutacji pęcherzyków, selekcji, uzyskania dominacji, owulacja i powstanie ciała żółtego.

Proces rekrutacji polega na wejściu pęcherzyków antralnych na drogę rozwoju zależną od gonadotropin. Zapoczątkowują go zmiany w wydzielaniu FSH. Rekrutacja jest procesem koniecznym do wystąpienia owulacji.

Kolejnym procesem jest selekcja pęcherzyka, który uzyska dominację. Selekcja zachodzi między 1. a 5. dniem cyklu, a do dominacji pęcherzyka dochodzi na około tydzień przed owulacją. Wzrastający pęcherzyk produkuje coraz większe ilości estradiolu, który przenika do układu krążenia.

Główną drogą eliminacji pęcherzyków są procesy degeneracyjne, czyli atrezja [81].

Owulacja

Zwiększone stężenie estradiolu we krwi powoduje wyrzut gonadotropin, co wpływa na syntezę prostaglandyn i aktywację enzymów proteolitycznych w ścianie pęcherzyka. Następuje rozluźnienie połączeń międzykomórkowych między wzgórkami jajonośnymi, wieńcem promienistym i komórką jajową oraz przerwanie dostaw do komórki cAMP i czynnika hamującego dojrzewanie komórki jajowej tzw. OMI (*ocyte maturation inhibitor*). Komórka jajowa kończy dojrzewanie jądrowe i cytoplazmatyczne.

Pęknięcie ściany pęcherzyka przypada w 36.- 42. godzinie od początku wzrostu stężenia LH w surowicy. Badanie laparoskopowe wykonane w czasie owulacji ukazuje stożkowate wypuklenie na ścianie pęcherzyka - stigmę. Świadczy to raczej o powolnym wypływie płynu pęcherzykowego niż o gwałtownym wyrzucie zawartości pęcherzyka.

Luteinizacja pęcherzyka, funkcja ciała żółtego

Po owulacji pęcherzyk podlega wielu zmianom, w wyniku których wytwarza się ciało żółte, które staje się dodatkowym gruczołem dokrewnym. Miejsce po pękniętym pęcherzyku wypełnione jest małą ilością krwi i płynem pęcherzykowym. Dochodzi do rozrostu elementów tkanki łącznej. Naczynia krwionośne wnikają do zmienionych, zluteinizowanych komórek ziarnistych [77].

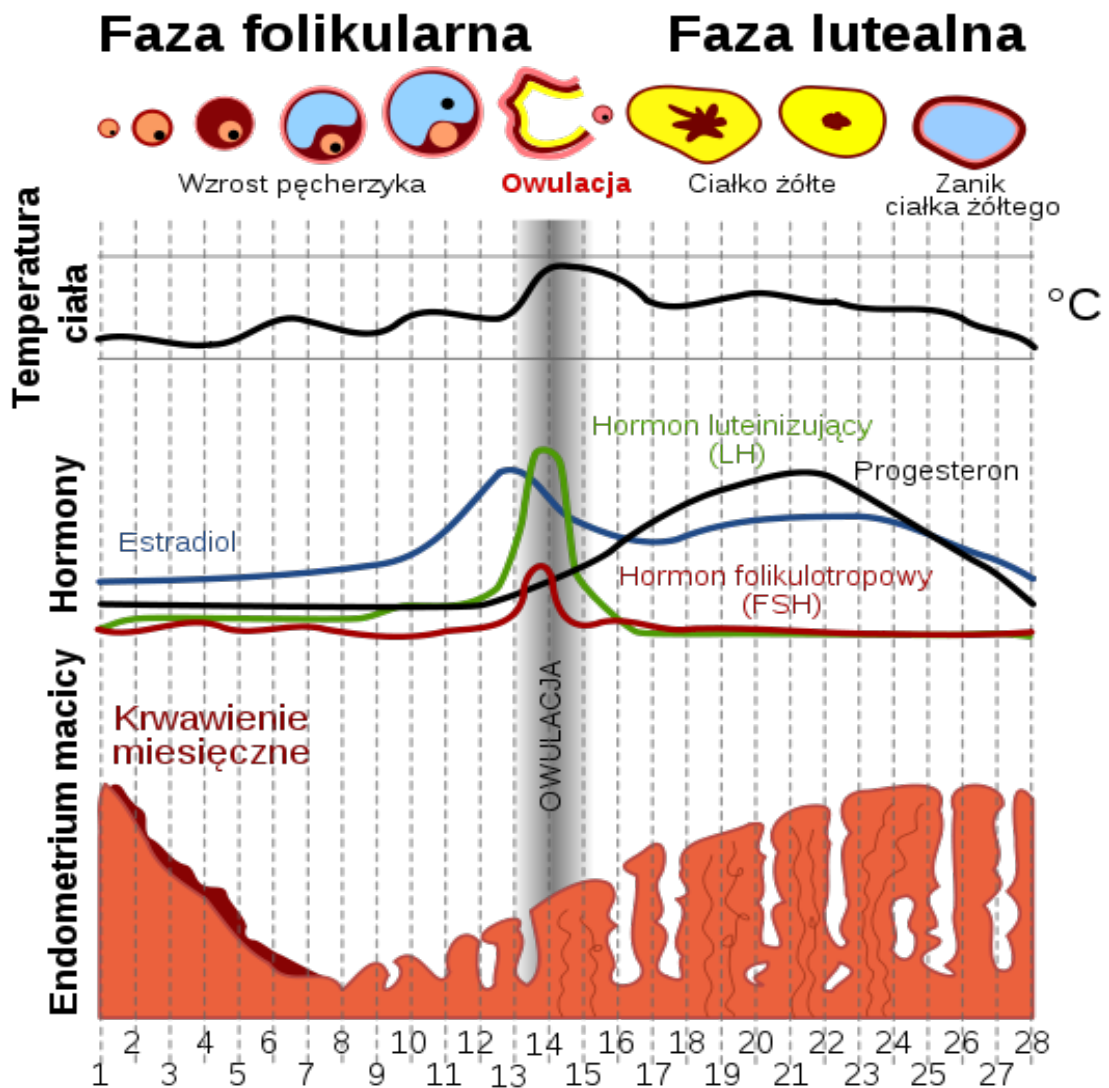
Dzięki waskularyzacji komórki ziarniste uzyskują dostęp do substratu, z którego będzie powstawał progesteron – cholesterol z frakcji LDL [81].

Rozrasta się również błona wewnętrzna i zluteinizowane komórki błony wnikają do ciała żółtego i stają się źródłem wydzielania estrogenów i androgenów [77].

Ostatecznie wykształcone ciało żółte powstaje około 5.-7. dnia po owulacji, w czasie gdy pojawia się blastocysta (w przypadku zapłodnienia), która rozpoczyna sekrecję hCG (gonadotropiny kosmówkowej) i może przedłużyć funkcję ciała żółtego przez okres pierwszego trymestru ciąży. Oprócz hormonów steroidowych (estrogenów, androgenów, progesteronu) ciało żółte produkuje również hormony białkowe: inhibinę i relaksynę. Produkcja progesteronu dochodzi do 50 mg na dobę.

Główną rolę w regulacji funkcji ciała żółtego pełni LH, którego funkcja polega na stymulacji sekrecji progesteronu i przebudowie struktury komórki lutealnej przystosowując ją do zwiększonej produkcji. FSH pośrednio przez 17-beta-estradiol obniża produkcję progesteronu. Ilość progesteronu obniża również prolaktyna [81].

Cykl jajnikowy



Ryc.4 Cykl jajnikowy z uwzględnieniem poziomów hormonów i zmian podstawowej temperatury ciała,, <http://pl.wikipedia.org/wiki/Menstruacja>.

Cykl jajnikowy to przebiegające cyklicznie zmiany w jajniku w okresie dojrzałości płciowej. W cyklu jajnikowym wyróżniamy dwie fazy (cykl dwufazowy) [40].

A) Faza dojrzewania pęcherzyka (faza folikularna, estrogenna) [40,50]

Faza folikularna trwa do jajczkowania. W jej czasie dojrzewa pęcherzyk jajnikowy, który jako gruczoł wydzielania wewnętrznej przekazuje do krwi estrogeny.

Estrogeny powodują:

- rozrost błony śluzowej macicy z powstawaniem w niej długich kanalikowych gruczołów, [40]
- zwiększone wydzielanie śluzu szyjkowego, zmiany jego cech charakterystycznych, np. utrata lepkości, wzrost rozciągliwości, ułatwienie penetracji plemników [87], pojawienie się odczucia wilgoci oraz mokrości w przedsionku pochwy,
- utrzymanie w pierwszej fazie cyklu temperatury na niższym poziomie
- zmiany w usytuowaniu, konsystencji i rozwarciu szyjki macicy (zmiana konsystencji na miękką, rozwieranie i unoszenie się) [24]

B) Faza ciała żółtego (lutealna, progesteronowa) [40,50]

Drugi etap to faza ciała żółtego – faza lutealna. Pęknięty pęcherzyk jajnikowy przekształca się w nowy gruczoł dokrewny, ciało żółte, które oprócz progesteronu wytwarza także estrogeny [40]

Progesteron wpływa na:

- przemiany wydzielnicze we wzrastającej błonie śluzowej macicy oraz gromadzenie się w niej glikogenu,
- redukcję wydzielania śluzu szyjkowego, wzrost lepkości, zmniejszenie rozciągliwości [87] oraz pojawienie się odczucia suchości w przedsionku pochwy [24]
- zmiany w szyjce (staje się z powrotem twarda) i ujściu szyjki (znika rozwarcie),
- wzrost podstawowej temperatury ciała [87]

Estrogeny są konieczne do utrzymania wydzielniczo przemienionej błony śluzowej macicy. Progesteron jest wytwarzany w ograniczonych ilościach także przed jajczkowaniem. Jeśli nie dochodzi do zapłodnienia komórki jajowej, to w ciałku żółtym następują zmiany wsteczne, a tym samym gwałtowne zmniejszenie stężenia estrogenów i progesteronu we krwi. Spadek stężenia tych hormonów wywołuje krwawienie z błony śluzowej macicy, czyli miesiączkę [40].

Rozdział 2. Biomarkery

Dla dokładnego oznaczenia okresu płodności i niepłodności w cyklu nie wystarcza znajomość fizjologii narządów płciowych, długości cyklów, czy daty ostatniej miesiączki. Długość cyklów nie jest stała. Może się zmieniać po porodzie, po poronieniu, w czasie klimakterium. Przyczyną zaburzeń może stać się choroba, zmiana klimatu, trudne przeżycie. Wtedy również okres płodności ulega przesunięciu. Śledzenie czynności jajników i rozpoznawanie dni płodności umożliwiają tzw. wskaźniki płodności – biomarkery [50].

Główne objawy cyklicznej płodności to śluz szyjkowy, różnice wartości podstawowej temperatury ciała, zmienność konsystencji i ułożenia szyjki macicy [87].

W przedstawionym w dalszej części pracy Creighton Model FertilityCare™ System, na bazie którego prowadzona jest diagnostyka małżeństwa w NaProTECHNOLOGY™, obserwacje dotyczą jedynie wydzieliny z szyjki macicy.

2.1. Śluz szyjkowy

Gruczoły śluzowe znajdują się w kanale szyjki macicy. Wypełnione są śluzem, który stanowi magazyn dla plemników, uwalnianych stopniowo (nawet do 7 dni) do jamy macicy. Szyjkę macicy opuszcza mieszanina kilku typów śluzu. Ich skład zależy od faz cyklu i decyduje o szybkości poruszania się plemników.

Rozróżnia się kilka typów śluzu szyjkowego:

- Śluz G – zależy od progesteronu, wytwarzany jest w dolnej części szyjki macicy przed rozpoczęciem rozwoju objawu śluzu. Jest gęsty, lepki i zamyka ujście macicy w formie krystalicznej kropli. Zawiera 90% wody, nie zawiera jonów sodu i nie krystalizuje. Kobieta odczuwa brak wilgotności i suchość. Może się także zdarzyć, że nic nie będzie odczuwać. Śluzu nie można również zaobserwować.

➤ Śluz L – zależy od estrogenów, wydzielany jest w kryptach gruczołowych L w całym kanale szyjki macicy podczas fazy folikularnej. Jest gęstawy, bardziej zbrylony, mętniejszy, mniej przejrzysty, biały. Zawiera 95 -96 % wody. Po wysuszeniu krystalizuje. Śluz L zatrzymuje wadliwe plemniki. W powiększeniu mikroskopowym zauważymy wśród płynnej treści śluzu S, zbite bryłki przypominające kamyczki lub bochenki. W tym okresie kobieta u wejścia pochwy odczuwa najczęściej wilgotność.

➤ Śluz S – estrogenozależny, wytwarzany w kryptach gruczołowych S podczas późnej fazy folikularnej. Cechuje się dużą płynnością – zawiera około 98% wody, dużo jonów Na i krystalizuje. Micele śluzu S układają się w kanały ułatwiające plemnikom wędrówkę. Jest to śluz dobrej i najlepszej jakości, jest szklisty, przezroczysty, rozciągliwy, dający się wciągnąć w nitkę, elastyczny. Wyglądem i właściwościami przypomina surowe białko. Przy dotykaniu okolicy pochwy np. papierem kobieta ma wrażenie jakby na oliwieniu. Jego objętość wzrasta dziesięciokrotnie do 600-1700 mg/dzień. Największe ilości śluzu pojawiają się 1-2 dni przed owulacją, w dniu szczytu estradiolu. Śluz S sprzyja zapłodnieniu i pokrywa zapotrzebowanie energetyczne plemników. Śluz L i S stanowią tzw. płodny typ śluzu.

➤ Śluz P – estrogenozależny, występuje pod postacią P2 i P6. Śluz P2 pojawia się na 4-8 dni przed owulacją, a P6 występuje w dniu szczytu objawu śluzu i krótko po owulacji. Śluz P2 wraz z enzymem mukolitycznym ułatwia przemieszczanie się plemników pod koniec okresu płodności.

W fazie okołowoowulacyjnej, przed samym jajczkowaniem, zmniejsza się stężenie estrogenów, a wzrasta stężenie progesteronu. Śluz szyjkowy traci na jakości, zmniejsza się jego ilość. Czasem już na drugi dzień jest on niewidoczny i niewyczuwalny, lub stwierdza się jego małe ilości o dużo gorszej jakości [87, 24].

W śluzie szyjkowym znajduje się ponadto mała ilość wydzieliny nie należąca do żadnego rodzaju śluzu. Może to być wydzielina jajowodowa lub endometrialna albo też powierzchniowe glikoproteiny, które są obecne we wszystkich komórkach. Śluz razem z tą wydzieliną określa się śluzem F [67, 68].

Rozdział 3. Zarys problemu niepłodności

Za niepłodność uważa się brak ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (4-5 w tyg.), utrzymywanych powyżej 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych. Problem niepłodności dotyczy bardzo wielu par małżeńskich, wg WHO aż 10-18% i niestety liczba ich wzrasta (co roku dodatkowo 2 mln).

Czy niepłodność jest chorobą? Jest to sprawa dyskusyjna. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) twierdzi że tak - określiła niepłodność jako chorobę społeczną [95]. Inne spojrzenie na niepłodność prezentują lekarze konsultanci NaProTECHNOLOGY™. Barcentewicz i Klimas przedstawiają niepłodność jako objaw choroby, która wymaga rozpoznania i leczenia. Taki więc np. endometrioza lub hiperprolaktynemia (choroby) mogą objawiać się zaburzeniami płodności [10,45].

Biorąc pod uwagę przyczyny niepłodności, dzielimy ją na:

- niepłodność całkowitą, czyli bezpłodność

Przyczyną bezpłodności mogą być: wady wrodzone np.: brak macicy, jajników, pochwy, jajowodów, macica szczątkowa, wady genetyczne. U mężczyzn przyczyną bezpłodności jest wrodzony brak jąder.

- niepłodność względną

Powodują ją wszelkie czasowe zaburzenia płodności, które można wyleczyć [107].

Ze względu na okres trwania, niepłodność dzielimy na:

- pierwotną – niemożność zajścia w ciążę
- wtórną – ciąża w wywiadzie, zakończona porodem lub poronieniem i niemożność ponownego zajścia w ciążę lub brak kłopotów z poczęciem, ale trudności w donoszeniu ciąży – poronienie lub poród przedwczesny.

Niepłodność pierwotna dominuje w krajach rozwiniętych, natomiast wysoki wskaźnik niepłodności wtórnej charakteryzuje kraje rozwijające się (Zimbabwe - 62%; Indie, Nepal, Indonezja – powyżej 25%; Egipt, Peru, Turcja – ok. 20%).

W krajach rozwijających niepłodność pierwotna stanowi problem jedynie 3% małżeństw. Niski wskaźnik tłumaczy się młodym wiekiem zawierania związków małżeńskich i wczesną decyzją o pierwszej ciąży. Za wysoki wskaźnik niepłodności wtórnej w tych regionach odpowiadają choroby przenoszone drogą płciową oraz wszelkie interwencje chirurgiczne po porodzie w warunkach o niskim standardzie sanitarno – epidemiologicznym.

Europejskie Towarzystwo Reprodukcyjności Człowieka i Embriologii oceniło częstość występowania niepłodności w Polsce na 10-15% par, co dotyczy około miliona małżeństw. Zastraszające są dane, że jedynie 19% niepłodnych par szuka pomocy u specjalistów.

Violetta Skrzypulec podaje, iż wzrost liczby niepłodnych par jest wynikiem:

- × wzrostu zachorowalności na choroby przenoszone drogą płciową
- × częstych zmian partnerów seksualnych
- × wczesnego rozpoczęcia kontaktów seksualnych przez młodzież
- × opóźnienia wieku planowania rodziny
- × wysokiego poziomu stresu w życiu codziennym
- × większej świadomości i wcześniejszego zgłaszania się do lekarza [95]

Okres największej płodności przypada na 18 – 20 r.ż., następnie utrzymuje się na wysokim, ale już obniżonym poziomie do wieku 28 lat. (90% ciąż po 12 miesiącach starania się o poczęcie dziecka oraz 93% po 24 miesiącach). Po 33 r.ż. płodność zaczyna się raptownie obniżać (75% ciąż po 12 miesiącach regularnego współżycia i 80% po 24 miesiącach). Wraz z wiekiem kobiety rozpoczynają się zaburzenia hormonalne oraz stany patologiczne macicy. Zmniejsza się jakość komórek jajowych i czynność jajników, wzrasta ryzyko poronień samoistnych, niepowodzeń implantacji zarodka i nieprawidłowego bruzdkowania.

Również płodność mężczyzny maleje z wiekiem [95]. Ocenia się, że szansa na zapłodnienie kobiety przez starszego mężczyznę obniża się o 23 – 38%. U mężczyzn w wieku ok.35-40 lat obniża się jakość plemników, a także maleje odsetek plemników o

szybkim, postępującym ruchu. Konsekwencją obniżonej jakości komórek rozrodczych jest wzrost częstości zaburzeń chromosomalnych i ryzyko poronień samoistnych [2].

Wasilewski podaje następujący podział patogenezy niepłodności:

- ✘ czynniki mechaniczne – stanowią 20 – 30% niepłodności (np. niedrożność jajowodów, guzy, zrosty w obrębie miednicy)
- ✘ czynnik męski – 30 – 40% (obniżone parametry nasienia)
- ✘ czynniki hormonalne – 20 – 30 % (np. zaburzenia owulacji, policystyczność jajników, hyperprolaktynemia, niedostateczna aktywność progesteronu)
- ✘ czynniki immunologiczne – 5 %
- ✘ czynniki niezidentyfikowane – 10-20 % [110]

U wielu par niepłodność jest wieloczynnikowa. Statystycznie, za niepłodność pary odpowiada w 40% mężczyzna, w 40% kobieta, a u 20% par małżeństw przyczyna tkwi u kobiety i mężczyzny równocześnie [110].

Kiedy należy rozpocząć diagnostykę? Standardem jest jej wdrożenie po roku bezowocnych starań o poczęcie.

Natomiast wytyczne UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists zalecają jednak wcześniejsze rozpoczęcie procesu diagnostycznego – po 6 miesiącach regularnego współżycia w pewnych przypadkach klinicznych:

U małżonki: wiek powyżej 35 lat lub w wywiadzie przebyta ciąża ektopowa, zdiagnozowana patologia jajowodów, zakażenie chorobą przenoszoną drogą płciową (STI – sexually transmitted infections) lub stan zapalny narządów miednicy mniejszej, przebyte zabiegi chirurgiczne w obrębie miednicy mniejszej, zaburzenia miesiączkowania.

U męża: stan po chemioterapii lub/i radioterapii, przebyte zabiegi chirurgiczne układu moczowo – płciowego, STI, żylaki powrózka nasiennego potwierdzone badaniem klinicznym [95].

Rozdział 4. Przyczyny niepłodności męskiej

Przypomnijmy, że płodność mężczyzny zależna jest od ciągłej produkcji plemników przez nabłonek, co kontrolowane jest przez występujące lokalnie wysokie stężenia testosteronu (które powstają pod wpływem LH działającego na komórki Leydiga) i bezpośrednią stymulację komórek przez FSH. W następnej kolejności nasienie przechodzi proces dojrzewania i osiąga ruchliwość w najądrzu. W czasie ejakulacji nasienie miesza się z wydzielinami dodatkowych gruczołów płciowych, które stanowią 95% ejakulatu. Aby doszło do zapłodnienia, pobudzenie płciowe, objawiające się erekcją i ejakulacją, musi nastąpić w okresie płodności kobiety. Nieprawidłowości na którymkolwiek poziomie mogą prowadzić do niepłodności.

Na problem niepłodności męskiej zwraca się dziś dużo większą uwagę, gdyż aż co dwudziesty mężczyzna ma problem z płodnością. W diagnostyce konieczne jest oprócz standardowego badania nasienia, przeprowadzenie cyklu dodatkowych badań. Należy pamiętać, że w wielu przypadkach chorobowych istnieją metody leczenia, dzięki którym możliwe jest przywrócenie naturalnej płodności [62].

Niezdolność do zapłodnienia może wynikać z istnienia mechanicznych przeszkód w wydostawaniu się na zewnątrz dostatecznej ilości prawidłowo budowanych plemników oraz z zaburzeń w samej spermatogenezie i spermioogenezie.

Przeszkody mechaniczne mogą być skutkiem zaburzeń rozwojowych, urazów fizycznych, a także pozostałością stanów zapalnych (np. po przebytych chorobach wenerycznych).

Zaburzenia spermatogenezy, mogą być spowodowane zarówno zmianami dziedzicznymi jak i rozwojowymi (najczęściej nieprawidłowe umiejscowienie jąder poza workiem mosznym) oraz pierwotnym lub wtórnym uszkodzeniem jąder [46].

Do zmian patologicznych nasienia należą:

1. Zaburzenia ilościowe:

- brak plemników w nasieniu (azoospermia) [82]

Azoospermia może być spowodowana niedrożnością, wrodzonym brakiem

nasieniowodów lub pierwotną dysfunkcją jąder. Na drożność przewodów ejakulacyjnych wskazuje obecność fruktozy, która produkowana jest przez pęcherzyki nasienne [61].

- ograniczenie liczby plemników (kryptozoospermia) : poniżej 1 mln/ml
- oligozoospermia II stopnia : poniżej 10 mln/ml
- oligozoospermia I stopnia : poniżej 20 mln/ml
- zwiększonej ilości plemników (polizoospermia) : 250 mln/ml

2. Zaburzenia jakościowe:

- odsetek form nieprawidłowych mniejszy od 50% (teratozoospermia)
- odsetek form ruchomych mniejszy od 25% (asthenozoospermia)

Przyczyny niepłodności męskiej dzieli się na: przedjądrowe, jądrowe oraz pozajądrowe.

4.1 Czynniki przedjądrowe

Do przyczyn przedjądrowych należą:

➤ Zaburzenia hormonalne

a) hipogonadyzm hipogonadotropowy

Niedobór gonadotropin objawia się opóźnionym lub zahamowanym dojrzewaniem płciowym młodzieży i zmniejszoną potencją seksualną, azoospermią lub oligospermią u dorosłego mężczyzny. Objętość nasienia jest często zmniejszona przez niedobór androgenów i ich słabe oddziaływanie na gruczoły dodatkowe.

Przyczyną niedoborów hormonalnych może być:

- podwzgórzowy niedobór GnRH występujący w zespole Kallmana

Zespół Kallmana należy do najczęstszych zespołów genetycznych związanych z chromosomem X spotykanych w leczeniu niepłodności męskiej. Częstość występowania szacuje się na 1 na 8000 żywych urodzeń. Przyczyną jest delecja w genie KAL-X

zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu X. Chorych cechuje hipogonadyzm hipogonadotropowy, którego podłożem jest brak wydzielania GnRH w podwzgórzu oraz anosomia, czyli niezdolność odczuwania zapachów oraz niepłodność. Chory z zespół Kallmana jest leczony jak pacjent z idiopatycznym hipogonadyzmem hipogonadotropowym → podawany zostaje pulsacyjnie GnRH lub przeprowadza się stymulację gonadotropinami [42].

- niewydolność przysadki

Niedobór gonadotropin może nastąpić w wyniku rozwinięcia się gruczolaka przysadki, zawału lub urazu przysadki [62].

b) izolowany niedobór FSH

c) niewrażliwość na androgeny

W przypadku tej nieprawidłowości stężenia FSH, LH i testosteronu w osoczu są podwyższone, a u mężczyzny występuje azoospermia lub znaczna oligozoospermia.

d) częściowy niedobór FSH

e) hiperprolaktynemia

U mężczyzny nadmiar prolaktyny może objawiać się impotencją (brak erekcji lub ejakulacji), mlekotokiem, ginekomastią oraz mniej licznymi plemnikami o obniżonej ruchliwości [46].

f) nadmierne stosowanie androgenów

Skutkiem nadmiernego stosowania androgenów (np. u kulturystów) może być obniżenie poziomu LH i FSH prowadzące do atrofii jąder.

➤ **przyczyny psychologiczne** (stres) [62]

4.2 Czynniki jądrowy

O defekcie spermatogenezy świadczy wielkość jąder. Im ubytek komórek rozrodczych – spermatocytów i spermatyd jest większy, tym mniejsze są jądra. Podwyższony jest również poziom FSH.

Do przyczyn zaburzeń funkcjonowania jąder należą:

➤ **Chemio – i radioterapia**

Chemioterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych wpływają niekorzystnie na nasienie mężczyzny. Takie środki jak np. prokarbazyna i cyklofosfamid w 85% przypadków doprowadzają do nieodwracalnej azoospermii. Przy stosowaniu nowszych schematów leczenia i stosowania innych chemioterapeutyków jak np. adriamycyna i bleomycyna obserwuje się powrót do płodności. W badaniu klinicznym stwierdza się zmniejszenie wielkości jąder [62].

Istotnym czynnikiem jest przebyta radioterapia. Aplikowanie dawki 200 radów na jądro może doprowadzić do nieodwracalnej niepłodności [79].

➤ **Infekcje uszkodzające jądra i najądrze**

Do chorób, w przebiegu których może dojść do zapalenia jąder (po okresie ich dojrzwania), należy choroby infekcyjne: świnka, rzeżączka oraz gruźlica. Proces zapalny może uszkodzić proces spermatogenezy.

➤ **Problemy autoimmunologiczne**

Niepłodność z przyczyn immunologicznych może być wynikiem autoimmunizacyjnego zapalenia jądra lub przeciwciał przeciwplemnikowych.

Autoimmunizacja, przez przewlekły proces zapalny, doprowadza do uszkodzenia jąder. Natomiast przeciwciała przeciwplemnikowe powstają np. w wyniku urazu lub infekcji jądra bądź najądrza (uraz lub infekcja mogą przerwać barierę krew-jądro). Jest to najczęstsza przyczyna niepłodności męskiej (6-7% przypadków). Przeciwciała w nasieniu i/lub surowicy skierowane są przeciwko różnym elementom plemników (główka, część pośrednia, witka). Mogą powodować: aglutynację plemnika, obniżoną żywotność oraz ruchliwość, słabszą penetrację śluzu szyjkowego i hamowanie połączenia plemnika z jajem [62]. Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie wykrywane przeciwciała przeciwplemnikowe przyczyniają się do niepłodności. Dlatego ważna jest dokładna diagnostyka wykrywająca jedynie przeciwciała wpływające na funkcjonowanie lub

łączenie się gamet [33].

➤ **Mutacje genetyczne**

Do zaburzeń genetycznych należy tzw. zespół Klinefeltera (47XXY) [46]. Występuje z częstością 1:500 urodzonych chłopców. Jest najczęstszą nieprawidłowością chromosomalną występującą u mężczyzn. Objawia się zaburzeniem dojrzewania, a u dojrzałych mężczyzn ginekomastią (powiększeniem gruczołów piersiowych), małymi jądrami i niepłodnością. U mężczyzn stwierdza się m.in. brak rozwoju funkcjonalnego kanalików nasiennych [62] oraz azoospermie, która jest spowodowana zanikiem nabłonka plemnikotwórczego [46].

Do innych przyczyn genetycznych dotyczących czynnika jądrowego należą np. mikrodelecje chromosomu Y (regionu AZF) [42].

➤ **Choroby ogólnoustrojowe**

Ciężkie choroby przebiegające z niedożywieniem organizmu, spadkiem masy ciała, prowadzą do obniżenia jakości nasienia. Również leki mogą upośledzać proces spermatogenezy (np. salazopiryna stosowana w stanach zapalnych jelita grubego; wysokie dawki glikokortykosteroidów) i mieć wpływ na funkcje seksualne (środki stosowane w leczeniu nadciśnienia, leki psychotropowe)

➤ **Nieprawidłowości naczyniowe** (np. żylaki powrózka nasiennego)

a) skręcenie jądra

Do skręcenia jąder może dojść u małych chłopców, u których jądra nie są zbyt dobrze umocowane w mosznie. Przy pewnych ruchach może dojść do skręcenia o 90, 180, a nawet 360 stopni. Dochodzi do zaciśnięcia powrózka nasiennego, w którym położone są naczynia krwionośne i następnie do silnego niedokrwienia jądra. Stan taki po 10-12h kończy się martwicą jądra i upośledzeniem płodności. Choroba zaczyna się ostrym bólem jądra. U starszych chłopców może przebiegać bezbólowo [16].

b) żylaki powrózka nasiennego

Żylaki powrózka nasiennego są najczęstszą wadą anatomiczną spotykaną u niepłodnych

mężczyzn. Problem żylaków powrózka jako przyczyny niepłodności jest kontrowersyjny, gdyż występuje u 10% populacji zdrowych mężczyzn i w 30% populacji mężczyzn niepłodnych. Żylaki są najczęściej zlokalizowane po stronie lewej, gdzie żyła nasienna łączy się z żyłą nerkową lewą. Żylaki są przyczyną niewystarczającego odpływu krwi z jąder, co wpływa na gromadzenie się krwi i wzrost temperatury w worku mosznowym [61].

➤ **Wnętrostwo**

W przypadku wnętrostwa, gdzie jądro lub jądra nie są położone w worku mosznowym, a w jamie brzusznej lub w kanale pachwinowym, dochodzi do ograniczenia ich czynności plemnikotwórczych. Spowodowane jest to wyższą temperaturą, niż ta która występuje w worku mosznowym. Leczenie wnętrostwa powinno się przeprowadzić przed 2 rokiem życia [46].

➤ **Pierwotna niewydolność kanalików nasiennych (seminiferous tubule failure – STF)**

W przypadku nie znalezienia przyczyny obniżenia jakości i ilości nasienia stawia się rozpoznanie STF. Najczęściej nie stwierdza się zmniejszenia objętości jąder, a większość mężczyzn ma prawidłowe cechy męskie. W obrazie laboratoryjnym STF występuje:

- oligospermia lub kryptospermia (prawdziwa azospermia → pojedyncze plemniki w preparacie)
- defekty ruchliwości plemników (od średniej lub prawie prawidłowej ruchliwości aż do stu procentowej nieruchomości)
- nieprawidłowości w budowie główki i/lub wici [62]

➤ **Czynniki środowiskowe**

Czynnikiem ryzyka dla spermatogenezy jest m.in:

- x ekspozycja na metale ciężkie (głównie ołów), pestycydy,
- x organiczne środki chemiczne
- x narażenie na wysoki stopień promieniowania
- x przebywanie w wysokiej temperaturze otoczenia

- x stosowanie sterydów anabolicznych
- x palenie tytoniu
- x nadużywanie alkoholu
- x przyjmowanie narkotyków (heroina, morfina, marihuana)

Wpływ czynników środowiskowych jest szczególnie niekorzystny we wczesnych stadiach rozwojowych komórek płciowych. Może on hamować podziały mitotyczne, być odpowiedzialny za wady genetyczne oraz nawet niszczyć młode komórki rozrodcze. Czynniki hamujące spermatogenezę hamują również produkcję i uwalnianie komórek, co daje przełożenie na obniżenie gęstości nasienia [93].

W nasieniu mężczyzn palących papierosy zauważono obniżenie jakości nasienia: mniejszą ruchliwość, krótszą przeżywalność, trudności w penetracji komórki jajowej. Stwierdzono, że u mężczyzn niepalących jest o 4% więcej plemników prawidłowych. [79] Palenie ma również wpływ na zwiększenie ilości leukocytów (przewlekły proces zapalny płuc), co z kolei aktywuje szpik kostny. W wyniku tzw. stresu oksydacyjnego wydzielane zostają cytokiny prozapalne [25].

Cytokiny są grupą cząsteczek, które regulują różnorodne procesy: są mediatorami reakcji immunologicznych, regulują proliferację, różnicowanie i migrację wszystkich typów komórek. Badania wykazują ich rolę w regulacji funkcjonowania jąder, zarówno w procesach patologicznych jak i fizjologicznych.

W przebiegu procesu zapalnego dochodzi do uszkodzenia bariery krwi – jądro i napływu makrofagów i limfocytów, co stymulowane jest właśnie przez cytokiny prozapalne.

Reakcja zapalna (oprócz infekcji może towarzyszyć urazom) traktowana jest jako czynnik potencjalnie powodujący uszkodzenie komórek plemnikotwórczych. Jednym z powodów niepłodności męskiej w przebiegu chorób zapalnych jest hamowanie produkcji testosteronu. Zauważono również, że u mężczyzn po oparzeniach, uogólnionym zakażeniu oraz chorujących na RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) dochodzi do obniżenia poziomu testosteronu i okresowej niepłodności [19].

Powracając do wpływu dymu tytoniowego, należy zauważyć, że w przypadku

zaprzestania palenia papierosów, po sześciu miesiącach, dochodzi do polepszenia jakości nasienia.

Czynnikami niekorzystnie wpływającymi na nasienie mogą być warunki pracy, a szczególnie: długotrwałe narażenie na wysoką temperaturę, kontakt z promieniami X lub mikrofalami, nieprzestrzeganie rytmu biologicznego w przypadku pracy zmianowej. Istotnym problemem jest niedopuszczenie do podniesienia temperatury w mosznie, gdyż podgrzanie jej o 1 - 2 stopnie prowadzi do zahamowania spermatogenezy. Obniżenie płodności wykazano u mężczyzn, którzy siedzieli ponad trzy godziny w samochodzie lub w pracy narażeni byli na przebywanie w wyższej temperaturze. Niekorzystne jest również noszenie ciasnej bielizny, długotrwałe zanurzenie w wodzie powyżej 40 stopni Celsjusza. Czynnikiem ryzyka związanym z przegrzewaniem jąder jest otyłość, poruszanie się na wózku inwalidzkim oraz choroba przebiegająca z wysoką temperaturą. Po 3-6 miesiącach od czasu ekspozycji na wysoką temperaturę powinien być zbadany obraz nasienia. Przy niekorzystnych wynikach badanie należy przeprowadzić powtórnie [79, 62].

Mężczyzna w pracy może mieć kontakt z substancjami toksycznymi, takimi jak: tlenek węgla, metale ciężkie → ołów, kadm, rtęć; lub herbicydami (rozpuszczalniki organiczne) . Gonadotoksyną środowiskową jest głównie ołów. Działanie ołowiu polega na: upośledzeniu tworzenia testosteronu, zmiany masy jąder i pęcherzyków nasinnych, zmniejszeniu liczby plemników w wyniku śmierci komórek. Na ołów są narażone szczególnie osoby pracujące przy produkcji czcionki drukarskiej, łożysk, akumulatorów, drutów, kabli, farb, emalii, lakierów i kryształów [1]. W Polsce stwierdzono wysoką emisję ołowiu na terenie Górnego i Dolnego Śląska (wg danych z Raportu Komisji Toksykologicznej Rady Sanitarno-Epidemiologicznej). Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) ołowiu lub jego związków w Polsce to 0,05 mg/m³. Dla porównania, WHO ustaliła dopuszczalne stężenie średnioroczne ołowiu w powietrzu na poziomie 0,5 µg/m³.

Ołów kumulowany jest w organizmie już od życia płodowego, gdyż łatwo przenika przez łożysko. Przypuszcza się, że poziom ołowiu we krwi powyżej 40 µg/ dl zagraża męskiej płodności.

Mężczyźni uprawiający sport, którzy stosują steroidy anaboliczne narażają się na duże ryzyko zaburzeń płodności. Do środków dopingujących (środek dopingujący – “każda substancja obca dla organizmu, również leki lub substancje fizjologiczne, ale użyte w nieprawidłowej dawce lub zastosowane niefizjologiczną drogą z zamiarem sztucznego lub nieuczciwego podwyższenia sprawności powinna być uważana za doping” wg Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego) należą m.in.: testosteron, omnadren, provirom, metandienon, deksametazon, encorton, substancje anaboliczno-androgenne AASs (anabolic-androgenic steroids). AASs stosowane są również w celu przyspieszenia przyrostu masy mięśniowej. Stosowanie steroidów obarczone jest ciężkimi konsekwencjami zdrowotnymi m.in. powoduje gwałtowne obniżenie jakości życia z powodu zaburzeń potencji i atrofii jąder. Prawdopodobne jest, że przyjmowane wysokie dawki anabolików androgennych, są zamieniane na estrogeny w tkankach obwodowych, co może spowodować wystąpienie nieodwracalnej ginekomastii. Natomiast trenowanie na siłowni i jednoczesne stosowanie steroidów anabolicznych przekłada się na dysfunkcję wzrodu prącia, co może objawić się najwcześniej po miesiącu [2].

4.3 Czynniki pozajądrowe

Niedrożność w obrębie dróg wyprowadzających nasienie może zaistnieć w wyniku wad wrodzonych, infekcji lub urazów chirurgicznych. Zmniejszenie objętości nasienia może zaistnieć w wypadku nieprawidłowości prostaty i pęcherzyków nasiennych, których wydzielina stanowi 95% ejakulatu. Przy niedrożności najczęściej stwierdzana jest azoospermia, rzadziej oligospermia.

Przyczyny pozajądrowe to:

➤ **Wrodzony brak nasieniowodów** (Congenital absence of vas – **CAV**)

Wrodzony brak nasieniowodów jest wynikiem zaburzenia różnicowania się przewodów Wolffa. Często dochodzi również do niedorozwoju pęcherzyków nasiennych i ubytków najądrza. W badaniu klinicznym stwierdza się: azoospermię, niewyczuwalne badaniem palpacyjnym nasieniowody, prawidłowe jądra i prawidłowy poziom gonadotropin. Objętość ejakulatu jest minimalna i wynosi od 0,1 ml do 1,0 ml . W 50% przypadków występują przeciwciała przeciwplemnikowe [62].

➤ **Mutacje genetyczne**

Chorobą genetyczną, wieloukładową, której niektóre mutacje mogą doprowadzić do zaburzeń układu rozrodczego, jest mukowiscydoza. Należy do chorób dziedziczonych autosomalnie, recesywnie. Mukowiscydoza występuje z częstotścią 1 na 2500 żywych urodzeń. Spowodowana jest mutacją genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), który jest zlokalizowany na chromosomie 7. Gen ten odpowiada za produkcję białka tworzącego kanały chlorkowe zależne od cAMP. Może przejawiać się nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych, niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, a także, co dotyczy płodności – nieprawidłowościami dróg wyprowadzającymi nasienie (stwierdzone u 95% mężczyzn chorujących na mukowiscydozę). Fenotypy obejmują brak jednego lub obu nasieniowodów lub ich niedrożność [42].

Inną mutacją genetyczną należącą do czynników pozajądrowych jest wielotorbielowatość nerek typu dorosłych (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPK). Jej występowanie w populacji szacuje się na 1:400 – 1:1000. Niepłodność w tej grupie chorych spowodowana jest torbielowatością przewodów wyprowadzających nasienie, co powoduje ich niedrożność [42].

➤ **Wrodzona lub poinfekcyjna niedrożność nasieniowodów**

Przybycie chorób przenoszonych drogą płciową może mieć konsekwencje w niedrożności najądrza. Stany zapalne prostaty i pęcherzyków nasiennych mogą wpłynąć na zaburzenie drożności dróg wyprowadzających nasienie.

➤ **Niepłodność po wazektomii**

U 25% par po próbach chirurgicznego przywrócenia niedrożności występuje niepłodność.

➤ **Nieprawidłowości stosunku płciowego i ejakulacji [62]**

Do zaburzeń w wyprowadzaniu nasienia należy brak zdolności do wytrysku (anejakulacja), co może wynikać z uszkodzenia pewnych grup mięśniowych lub nerwów. [82]

Inną dysfunkcją jest wsteczny wytrysk nasienia do pęcherza, częściej występujący u mężczyzn mających zaburzenia neurologiczne, lub będących po zabiegach operacyjnych [61].

➤ **Choroby ogólnoustrojowe**

Staranie przeprowadzony wywiad może ujawnić u pacjenta cukrzycę lub stwardnienie rozsiane (SM), które mogą wpływać na płodność [62].

Wśród przyczyn męskiej niepłodności coraz częściej wymienia się cukrzycę, na którą choruje w Polsce około 400 tys. mężczyzn po 20 r.ż. Szacuje się, że nawet co drugi mężczyzna z cukrzycą może mieć problemy z płodnością. Do zaburzeń tych należą najczęściej: impotencja, zaburzenia funkcji jąder, zmniejszona zdolność do zapłodnienia oraz ejakulacja wsteczna. Czynniki, które niekorzystnie wpływają na erekcję jest neuropatia włókien autonomicznych ciał jamistych oraz zaburzenia naczyniowe → zaburzenia śródbłonna, który produkuje czynniki regulujące stany skurczowe błony mięśniowej naczyń. Utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do nasilenia zjawiska stresu oksydacyjnego, a przez to do zaburzeń w produkcji i działaniu hormonów, czynników wzrostu i wcześniej opisywanych cytokin.

Zaburzenia metaboliczne w hiperglikemii mogą powodować zmiany strukturalne męskich narządów płciowych. Należą do nich: stwardnienie ciał jamistych prącia (nawet u 11% mężczyzn z cukrzycą trwającą 5 lat) oraz zwapnienia nasieniowodów (u pacjentów z wieloletnią cukrzycą).

W nasieniu mężczyzn chorujących na cukrzycę stwierdzono większy odsetek plemników z uszkodzeniami w obrębie jądrowego i mitochondrialnego DNA w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [26].

Do innych chorób ogólnoustrojowych, które mogą wpływać na zaburzenia płodności należą: anemia, choroby nerek, układu moczowego, wątroby, zaburzenia odżywiania [10].

Rozdział 5. Przyczyny niepłodności żeńskiej

Przypomnijmy, że płodność kobieca zależy od prawidłowo funkcjonującej regulacji osi podwzgórze-przysadka-jajnik, wystąpienia owulacji i wytworzenia ciała żółtego, produkującego hormony podtrzymujące rozwój wczesnej ciąży. Kolejnym etapem jest wychwycenie komórki jajowej przez strzępki jajowodu i jej transport przez drożny jajowód, gdzie dochodzi do zapłodnienia. Następnie zygota zagnieżdża się w prawidłowo zbudowanej macicy, której błona śluzowa jest przekształcana m.in. dzięki prawidłowej czynności ciała żółtego [46].

Defekt na którymkolwiek poziomie wpływa na zaburzenie płodności kobiety i trudności w poczęciu dziecka.

Przyczyna niepłodności żeńskiej może być następującego pochodzenia:

- x zaburzenie jajczkowania
 - dysfunkcje układu podwzgórzowo – przysadkowego
 - hiperprolaktynemia
 - zaburzenia czynności jajników
 - hiperandrogenizm (zespół policystycznych jajników - PCOS)
- x czynnik jajowodowy (niedrożność jajowodów)
- x czynnik maciczny (w tym przyczyny anatomiczne)
- x czynnik szyjkowy
- x endometrioza
- x schorzenia pochodzenia infekcyjnego i immunologicznego
- x czynnik środowiskowy

Bardzo istotne znaczenie w zaburzeniach płodności ma również czynnik psychogeny.

5.1. Zaburzenia funkcji jajników – brak owulacji

Prawdopodobnie najczęstszą przyczyną niepłodności jest brak owulacji. Brak jajczkowania stwierdza się u około 30% niepłodnych par [114].

Przyczyny braku jajczkowania:

1. Defekt centralny

- Oś podwzgórze – przysadka mimo uzyskania adekwatnego sygnału, we właściwym czasie, nie jest zdolna do odpowiedzi. U źródła zaburzenia może być guz przysadki.
- Zatrzymanie pulsacyjnego uwalniania GnRH (hormonu uwalniającego gonadotropiny) blokuje funkcję przysadki i okołooowulacyjny szczyt gonadotropin. Wpływ na zahamowanie wyrzutu GnRH mają długotrwałe sytuacje stresowe, wstrząsy psychiczne, anoreksja, spadek masy ciała po drastycznej diecie.
- Do zespołów centralnej dysfunkcji należy hiperprolaktynemia. Jedną z konsekwencji wzrastającego poziomu prolaktyny może być brak owulacji, a nawet krwawienia miesiączkowego z całkowitym zatrzymaniem wydzielania GnRH.

2. Zaburzenia w sprzężeniu zwrotnym

Właściwy przebieg cyklu związany jest ze wzrostem i spadkiem stężenia estradiolu. Nieprawidłowości cyklu mogą polegać na:

- zbyt małym spadku stężenia estradiolu, nie pozwalającym na właściwą odpowiedź FSH i inicjację wzrostu pęcherzyków
- nieadekwatnym stężeniu estradiolu do wyzwolenia pozytywnego, stymulującego efektu, koniecznego do indukcji owulacyjnego szczytu LH.
- podwyższonym poziomie estrogenów, co może być wynikiem hormonalnie czynnego guza jajnika lub nadnerczy
- zwiększeniu produkcji przez nadnercza substratu dla estrogenów spowodowane fizycznym bądź psychicznym stresem

Klirens i metabolizm estrogenów mogą być zaburzone m.in. przez schorzenia tarczycy (niedoczynność jak i nadczynność) i wątroby.

3. Zaburzenia miejscowe w jajniku

Miejscowe auto- i parakryne czynniki zapobiegają atrezji pęcherzyka, zwiększają wrażliwość pęcherzyka na FSH (co umożliwia rozpoczęcie wzrostu pęcherzyków) i nasilają indukcję LH przez FSH (co wpływa na okołoowulacyjny szczyt LH).

Dysfunkcja jajnika może być spowodowana procesem zapalnym, obecnością ognisk endometriozy, ilościowymi bądź jakościowymi zmianami w receptorach hormonów tropowych.

4. Otyłość

Również nadmierny przyrost masy ciała może zaburzać regulację hormonalną jajczkowania. Przy otyłości wzrasta poziom estrogenów dzięki procesom: aromatyzacji androgenów oraz obniżeniu poziomu globulin, które wiążą sterydy płciowe (wzrasta więc również poziom testosteronu). Natomiast wzrost stężenia insuliny może wpływać dodatkowo na produkcję androgenów przez podścielisko jajnika.

Najczęściej przyczyną braku owulacji nie jest jeden czynnik. W ustaleniu przyczyny należy wziąć pod uwagę:

1. niewydolność jajników (hipogonadyzm hipergonadotropowy)
2. niewydolność podwzgórzowo – przysadkową (hipogonadyzm hipogonadotropowy)
→ związana jest z niskim lub normalnym stężeniem gonadotropin
3. zaburzenia czynnościowe, czyli: brak miesiączki, hirsutyzm, zwyrodnienie pęcherzykowate jajników, niepłodność, czynnościowe krwawienie z macicy, choroby gruczołu sutkowego, hiperplazje endometrium [76]

Rozpoznawanie owulacji

Dla określenia występowania owulacji przyjęto tzw. kryteria owulacji, które umożliwiają właściwą interpretację wyników badań. Podzielono je na bezpośrednie i pośrednie. Do bezpośrednich kryteriów należą:

1. stwierdzenie stigmy w jajniku podczas badania laparoskopowego
2. ciąża
3. stwierdzenie komórki jajowej w płynie otrzewnowym, potwierdzone badaniem mikroskopowym
4. pęknięcie pęcherzyka jajnikowego stwierdzone w USG

Kryteria pośrednie opierają się na oznaczeniach hormonów oraz wynikach ich działania na narządy. Należą do nich:

1. wykazanie szczytu przedowulacyjnego LH
2. stwierdzenie przedowulacyjnego wzrostu stężenia estradiolu w surowicy krwi o wartości ponad 150-300 pg/ml, który poprzedza szczyt LH o 1-3 dni
3. stwierdzenie charakterystycznych zmian w śluzie szyjkowym (śluz bardzo rozciągliwy, szklisto – przejrzysty, porównywany do białka surowego jajka, ciągnący się na 10 cm i więcej lub spływający jak woda) [90]

ocenianych na 10-12 pkt. w teście Inslera, (Test Inslera oparty jest na punktowej ocenie czterech parametrów łącznie: rozwarcia ujścia zewnętrznego szyjki macicy, ilości śluzu, jego ciągliwości i krystalizacji)

4. dwufazowa krzywa porannej temperatury ciała (BBT)
5. wykazanie, że suma trzech oznaczeń progesteronu w fazie przedmiesiączkowej przekracza 45 ng/ml [76]

5.2. Niedoczynność jajników

Przedwczesne wygasanie funkcji jajników dotyczy prawdopodobnie 1 na 100 kobiet poniżej 40 roku życia i 1 na 1000 kobiet poniżej 30 roku życia. Jest to schorzenie uwarunkowane wieloma czynnikami i w większości przypadków wiąże się z utratą płodności.

Pierwotną niedoczynność jajników stwierdza się, gdy u kobiety poniżej 40 r.ż. występuje wtórny brak miesiączki, który trwa około 4 miesięcy lub dłużej, a stężenie FSH (stwierdzane dwukrotnie w minimum miesięcznym odstępie) znajduje się w zakresie typowym dla menopauzy.

Przyczyną pierwotnej niedoczynności jajników jest niewydolność pęcherzyków jajnikowych lub ich niedobór. Dysfunkcja pęcherzyków istnieje, gdy proces patologiczny (np. na skutek mutacji w obrębie receptora FSH) uniemożliwia im prawidłową czynność. Niedobór oznacza brak pęcherzyków pierwotnych w jajniku. Niedobór pęcherzyków pierwotnych może wynikać z niedostatecznej ich ilości w życiu płodowym, przyspieszonego ich zużycia, niszczenia pod wpływem procesów toksycznych lub autoimmunologicznych [66].

5.3 Hiperprolaktynemia

Prolaktyna (PRL) jest hormonem wydzielanym przez przedni płat przyadki [18]. Regulowana jest przez czynnik hamujący PIF (Prolactin Inhibiting Factor), którym jest prawdopodobnie dopamina oraz przez czynnik pobudzający PRF (Prolactin Releasing Factor), którego czynność ujawnia się podczas nagłej potrzeby wyrzutu hormonu do krwiobiegu (np. podczas karmienia piersią). Prolaktyna jest pod kontrolą układu podwzgórze – przysadka [46].

Receptory prolaktynowe (cząsteczki na powierzchni komórek wiążące hormon) zostały wykazane w szeregu tkanek. Znajdują się w błonach komórkowych komórek pęcherzykowych sutka, jajnika, jądra, a także w wątrobie, nerkach, śródmózgowiu,

podwzgórzcu i nadnerczach.

Wiązanie prolaktyny z receptorami w komórkach pęcherzykowych tkanki sutka pobudza wydzielanie mleka, prowadząc do mlekotoku [18].

Prolaktyna może być również odpowiedzialna za występowanie bólów piersi i tzw. zespół napięcia przedmiesiączkowego. Należy do hormonów stresowych (obok hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i hormonu wzrostu (hGH)) – stres zwiększa jej wydzielanie.

Nadmiar prolaktyny upośledza uwalnianie gonadotropin, szczególnie LH. W dalszej kolejności dochodzi do zahamowania rozwoju pęcherzyków Graafa i braku owulacji [46]. Wysokie stężenie prolaktyny hamuje wydzielanie progesteronu przez ciało żółte, co może prowadzić do niewydolności fazy lutealnej [18]. Zaburzenia mogą dotyczyć również miesiączkowania, objawiając się nieregularnymi miesiączkami, skróceniem drugiej fazy cyklu, brakiem krwawień lub krwotocznymi miesiączkami.

5.4. Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Jest to jedno z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych wśród kobiet borykających się z problemem niepłodności. Wg WHO jego częstość u kobiet z cyklami bezowulacyjnymi wynosi około 90% [46].

Główną przyczyną PCOS jest nieprawidłowe wydzielanie LH, FSH i testosteronu [65].

Objawy PCOS:

- skąpe miesiączki
- hirsutyzm
- otyłość
- powiększone, zwyrodniałe jajniki [46]

Wg obrazu otrzymanego w USG zdefiniowano ten zespół jako występowanie powiększonych jajników, zawierających w jednej warstwie przynajmniej 8 pęcherzyków

o wymiarach do 5 mm ułożonych pod otoczką jajnika w wianuszek oraz braku owulacji [98].

5.5. Czynniki jajowodowe

Przyjmuje się że niepłodność jajowodowa stanowi 15-40% niepłodności małżeńskiej [73].

Dysfunkcja jajowodów powodująca niepłodność może występować w postaci:

1. Całkowitej niedrożności jajowodów

Przeważnie niedrożność występuje symetrycznie – w obu jajnikach, bardzo rzadko jednak jest to niedrożność całkowita.

2. Zwężenia lub częściowej niedrożności jajowodów spowodowanej bliznowaceniem

Występuje przeważnie w obu jajowodach w wyniku przebycia stanów zapalnych.

3. Uszkodzenia nabłonka i mięśniówki jajowodów

Występuje w wyniku przebytego zakażenia. Prawidłowe komórki zostają uszkodzone i dochodzi do bliznowacenia.

4. Zrostów

Unieruchamiają jajowody przyczepiając je np. do macicy, jelita, uniemożliwiając tym samym przemieszczanie się i wychwytywanie komórki jajowej.

Ryzyko zaistnienia zmian w jajowodach zwiększają:

- przebyte stany zapalne w obrębie miednicy
- spirala lub wewnątrzmaciczny środek antykoncepcyjny
- przebyte stany zapalne w jamie brzusznej
- zakażenia poporodowe
- stany zapalne po poronieniu lub usunięciu płodu
- zabieg chirurgiczny
- uprzednia ciąża pozamaciczna

- wady wrodzone
- endometrioza (może powodować bliznowacenie jajowodów, zrosty i niedrożność)[114]

Stan zapalny jajowodów daje niewielkie objawy i większość kobiet nie zdaje sobie sprawy z choroby. Rozpoznanie zostaje ustalone dopiero po badaniu lekarskim, aczkolwiek dostępne badania pozwalają jedynie ocenić drożność jajowodów, nie dostarczając informacji na temat ich funkcji.

Zaleca się wykonanie nawet kilku wzajemnie się uzupełniających badań diagnostycznych. Należą do nich: ultrasonografia(USG), histerosalpingografia (HSG), histerosalpingoscyntygrafia, laparoscopia oraz histeroscopia.

5.6. Czynniki maciczny

Rozróżnia się dwa rodzaje dysfunkcji macicy:

1. nieprawidłowości występujące w trzonie macicy
2. nieprawidłowości szyjki macicy (występują rzadko i bezobjawowo)

1. Choroby trzonu macicy

Choroby trzonu macicy często nie dają żadnych objawów. Mogą jednak spowodować niepłodność [114].

a) Mięśniaki macicy

Mięśniaki macicy są najczęściej spotykanymi guzami w obrębie narządu rodowego. Szacuje się, że występują u co 4-5 normalnie miesiączkującej kobiety po 35 r.ż. Prawie 40% kobiet z mięśniakami miało trudności z zajściem w ciążę.

Mięśniaki, w zależności od lokalizacji dzieli się na trzy grupy:

- podśluzówkowe
- śródścienne

- podsurowicówkowe

Wpływ mięśniaków na płodność zależy od ich umiejscowienia i wielkości. Mięśniaki podśluzówkowe mogą utrudniać implantację, zamykać ujścia maciczne jajowodów, wpływając na kurczliwość macicy, utrudniać przemieszczanie się spermy. [98]

Mogą też powodować przesunięcie jajników i jajowodów, co prawdopodobnie zakłóca transport komórki jajowej [114].

Diagnostyka obejmuje badanie ginekologiczne i USG [98].

b) Polipy macicy

Polipy są tworami mniejszymi niż mięśniaki i występują dość powszechnie. Polipy mogą utrudniać zapłodnienie i zagnieżdżenie zarodka, działając jak ciało obce we wnętrzu macicy [114].

c) Zrosty wewnątrzmaciczne

Jednym z powikłań zabiegów operacyjnych w jamie macicy jest powstanie zrostów wewnątrzmacicznych prowadzące, w skrajnych przypadkach, do zaniku miesięczek.

Ocenę nasilenia zrostów i ich leczenie można przeprowadzić wykonując histeroskopię. Europejskie Towarzystwo Endoskopii Ginekologicznej przyjęło następującą klasyfikacją zrostów:

I Cienkie przezroczyste zrosty

- łatwe do przerwania przez histeroskop
- nie zmienione okolice ujść macicznych

II Pojedyncze lite zrosty

- łączące ze sobą obie strony macicy
- ujścia maciczne nie zmienione
- wymagane użycie nożyczek lub koagulacji do usunięcia

II a. Zrosty zamykające całkowicie ujście wewnętrzne

- brak miesięczek
- dno macicy nie zmienione

III Liczne lite zrosty

- łączące przeciwległe ściany jamy macicy
- jednostronne zamknięcie ujścia macicznego

III a. Zbliżnowacenie jamy macicy

- z następowym brakiem miesiączek lub hypomenorrea (skąpe krwawienie miesięczne)

III b. - połączenie III i III a

IV Lite zrosty w całej jamie macicy

- zajęte oba ujścia maciczne

Ocenę nasilenia zrostów i ich leczenie można przeprowadzić dzięki histeroskopii. [98] Histeroskopia łączy w sobie możliwość bezpośredniej oceny wzrokowej i pobrania wycinka materiału do badania histopatologicznego [105].

Wykonywana jest przeważnie w znieczuleniu ogólnym. Badanie wykonuje się wprowadzając teleskop (histeroskop) przez szyjkę macicy do jej wnętrza. Po badaniu nie występują bóle, lecz może dojść do niewielkiego krwawienia [114].

d) Stan zapalny błony śluzowej macicy

Stan zapalny endometrium może być przyczyną powstawania zrostów wewnątrzmacicznych. Stan zapalny może wywołać:

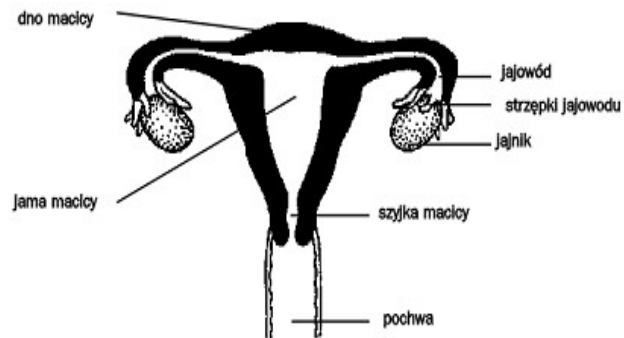
- stosowanie antykoncepcyjnych krążków wewnątrzmacicznych
- zakażenie bakteryjne
- gruźlica
- zabieg operacyjny [114]

e) Gruczolistość macicy – endometrioza wewnętrzna

10-15% niepłodności pochodzenia macicznego jest spowodowane endometriozą wewnętrzną. Endometrioza wewnętrzna jest odmianą endometriozy. Polega na wyrastaniu na zewnątrz jamy macicy małych skupisk endometrium i tworzenia przez nie kieszeni w ścianie macicy. W czasie każdej miesiączki kieszenie te

krwawią do wewnątrz, a zbierająca się krew nie ma ujścia. Wokół ognisk endometrium tworzą się blizny, macica powiększa się, rozpulchnia i przybiera nieregularne kształty. Endometrioza wewnętrzna może powodować w czasie miesiączki bardzo obfite krwawienia i silne bóle [114].

f) Wady wrodzone macicy



Ryc.5. Prawidłowa budowa narządów wewnętrznych kobiety,
http://www.bryk.pl/słowniki/słownik_biologiczny.

W celu lepszego zrozumienia istniejących wad anatomicznych narządów rodnych, głównie macicy, wskazane jest przypomnienie rozwoju embriologicznego tych struktur.

W rozwoju embriologicznym przewody przyśródnerczowe (Müllera) powstają bocznie do przewodów Wolffa. Przewody Müllera rozwijają się i kanalizują, co powoduje powstanie bocznych części jajowodów. Ich zespolenie pośrodku daje w rezultacie pojedynczą jamę macicy oraz szyjkę. Pochwa najprawdopodobniej powstaje w miejscu złączenia przewodów przyśródnerczowych z zatoką moczowo-płciową [88].

Wady wrodzone macicy powstają w wyniku nieprawidłowego rozwoju przewodów przyśródnerczowych (Müllera) i należą do najczęstszych nieprawidłowości anatomicznych układu moczowo – płciowego. Ocenia się że częstość wad wynosi 0,1 – 1,5% kobiet [98].

Do najczęstszych malformacji należą:

- macica podwójna

Temu zaburzeniu w 75% przypadków towarzyszy podłużna przegroda pochwy

- macica dwurożna

Powstaje na skutek niekompletnej fuzji (połączenia) przewodów Mullera na wysokości trzonu i stanowi około 10% wszystkich zaburzeń rozwojowych.

- przegroda macicy

Przyczyną tej wady jest brak resorpcji przegrody występującej po połączeniu się przewodów kołośrodkowych.

Inne wady wrodzone to:

- wrodzony brak macicy

- macica w kształcie T

Wada spowodowana zaburzeniem zrastania się zawiązków macicy. Zdarza się u dziewczynek, których mamy w pierwszych miesiącach ciąży stosowały terapię hormonalną i przyjmowały lek o nazwie Stilboestrolum (dietylstylbestrol). Hormon ten podaje się kobietom ze skłonnością do poronień. Niepożądanym skutkiem kuracji są właśnie wady macicy u płodu.

- asymetryczny rozwój macicy

Macica rozwija się w sposób asymetryczny gdy jeden z kanałów macicznych rozwija się bardziej niż drugi, tworząc macicę jednoróżną. Niektóre kobiety z tą wadą są nieplodne i mają większą skłonność do poronień [114].

U dzieci diagnostycznym standardem jest waginoskopia (oglądanie błony śluzowej pochwy oraz lokalizacja ujścia zewnętrznego szyjki macicy). Natomiast najczęściej stosowanym badaniem w rozpoznawaniu wad rozwojowych jest rezonans magnetyczny (MRI). Wyparł laparoskopię, którą wcześniej uważano za złoty standard w ocenie macicy.

Zaleca się również USG, które najlepiej wykonywać w fazie lutealnej, kiedy pogrubiałe endometrium wyraźnie modeluje jamę macicy [88].

5.7. Czynniki szyjkowe

Szyjka macicy bierze udział w procesie migracji plemników, jak również jako rezerwuar warunkujący czas przeżycia [52]. U około 10 – 15% niepłodnych par czynnik szyjkowy jest przyczyną zaburzeń płodności.

Stwierdza się to na podstawie testu przenikania śluzu szyjkowego tzw. PCT (post coital test), który analizuje liczbę i jakość ruchu plemników pobranych ze śluzu szyjkowego w okresie okołooowulacyjnym u kobiet w kilka do kilkunastu godzin po współżyciu. Małżonkowie powinni wstrzymać się od aktu na 48h przed badaniem.

Dolna granica normy to obecność 5 ruchliwych plemników przy powiększeniu mikroskopowym 200-400-krotnym. Test ocenia zdolność mężczyzny do zdeponowania nasienia w pochwie oraz stwierdza „wrogość” śluzu szyjkowego i obecność przeciwciał przeciwplemnikowych. Niekorzystny, ubogi śluz może być wynikiem: niewystarczającej wrażliwości szyjki macicy na działanie hormonów (estradiolu), zmniejszonego stężenia estrogenów, infekcji pochwowej lub szyjkowej i kwaśnego odczynu śluzu szyjkowego [46].

5.8. Endometrioza

Pod tym pojęciem rozumiemy występowanie czynnej błony śluzowej macicy (endometrium) poza prawidłową warstwą błony śluzowej jamy macicy, np. w warstwie mięśniowej macicy, w pozostałych narządach (jajniki, zagłębienie odbytniczo-maciczne, jajowody) i ich okolicy, w otrzewnej, a nawet w odległych od narządów płciowych okolicach organizmu. Ogniska endometriozy podlegają również regulacji hormonalnej. Podobnie jak w jamie macicy, w endometrium położonym ektopowo występują cykliczne zmiany rozrostowe i wydzielnicze nabłonka gruczołowego, typowe zmiany przedmiesiączkowe i rozpad z towarzyszącym krwawieniem. Krew, która nie znajduje ujścia, gromadzi się, co powoduje obrzęk i dokuczliwe bóle.

W okolicach ognisk endometriozy powstaje stan zapalny i wytwarzają się zrosty,

co może stać się przyczyną niepłodności. Rozpad hemoglobiny może powodować nadczynność leukocytów obecnych w płynie otrzewnowym, a to stwarza ryzyko niszczenia komórek rozrodczych: plemników i oocytów oraz niekorzystnie wpływa na interakcję plemnik-komórka jajowa. Endometrioza może wpływać również negatywnie na funkcję endokrynną jajnika, powodując nieprawidłowy wzrost pęcherzyka jajnikowego, zahamowanie owulacji, luteinizację niepękniętego pęcherzyka oraz zaburzenie fazy lutealnej. Upośledzona funkcja endometrium może przekładać się na zaburzenie implantacji [46, 113]. W średniej i ciężkiej postaci endometriozy, kiedy zrosty w jajniku oraz ogniska endometriozy powodują zmiany anatomiczne, za przyczynę niepłodności uważa się zmniejszenie ruchliwości strzępków jajowodu, zmniejszenie jego zdolności do wychwytu komórki oraz uszkodzenie bądź zamknięcie światła jajowodu [55].

Objawy endometriozy:

- obfite i wydłużone miesiączki
- silne bóle miesiączkowe rozpoczynające się między 20 a 40 r.ż.
- bóle w podbrzuszu występujące poza miesiączką
- bóle tylnego sklepienia pochwy odczuwane podczas współżycia i podczas oddawania stolca [46]

Jedyną metodą, która w sposób najmniej inwazyjny może potwierdzić endometriozę jest laparoscopia. Ponadto umożliwia pobranie materiału do badania histopatologicznego [98].

5.9. Schorzenia pochodzenia infekcyjnego i immunologicznego

Do niepłodności mogą doprowadzić liczne schorzenia narządu płciowego, zwłaszcza pochodzenia infekcyjnego i immunologicznego. Duże spustoszenie wprowadzają choroby przenoszone drogą płciową *sexually transmitted diseases* [STD], jak również zakażenia narządu płciowego i moczowego. Do zakażeń układu moczowego należy przewlekłe zakażenie *Escherichia coli*, wybranymi typami opornymi na leczenie. Bakteria zagnieżdża się w błonie śluzowej kanału szyjki macicy, co w konsekwencji może prowadzić do zaburzeń płodności [32].

W Zachodniej Europie 20 osób na 1000 jest zakażonych STD, we Wschodniej i Centralnej 29 / 1000. W Ameryce Północnej i Afryce liczba zakażonych STD przypadająca na tysięczną populację jest porównywalna jak w Europie Zachodniej [130]. Choroby infekcyjne stanowią poważne zagrożenie dla płodności. Powodują stany zapalne miednicy mniejszej, które w następstwie mogą doprowadzić do ciąży ectopowych i niedrożności jajowodów wskutek zmian pozapalnych. Bardzo ważne są działania profilaktyczne, które w celu dbałości o prokreację, zapobiegają możliwości zakażenia – szczególnie STD [32].

Niepłodność z przyczyn immunologicznych może być wynikiem autoimmunizacyjnego zapalenia jajnika bądź przeciwciał przeciwplemnikowych występujących u kobiety (wykrywane u 1-12% niepłodnych kobiet). Autoimmunizacja, (jak u mężczyzn) może doprowadzić do uszkodzenia gamet, ale i poprzez indukcję zaburzeń hormonalnych, do przedwczesnej niewydolności jajników [33].

5.10. Niepłodność idiopatyczna

Termin ten używany jest w odniesieniu do tych par małżeńskich, u których rutynowe postępowanie diagnostyczne nie wyjaśnia przyczyny niepłodności.

Przypuszcza się, że niewyjaśnioną przyczyną niepłodności może być m.in. :

- ukryte zaburzenia owulacji
- niewydolność fazy lutealnej
- mikroskopowa forma endometriozy
- czynniki psychogenne
- defekty komórki jajowej i plemników
- utrudnienie transportu plemników do bańki jajowodu
- zaburzenia przepływu macicznego krwi
- ukryte zakażenia
- czynniki immunologiczne
- czynniki genetyczne
- rola antygenów zgodności tkankowej (HLA)
- zespół luteinizacji niepękniętego pęcherzyka (zespół LUF)

Czynniki genetyczne związane są z przekazywaniem do komórek rozrodczych nieprawidłowej informacji genetycznej przez jedno lub oboje małżonków. Innym zaburzeniem na tym podłożu jest zespół Kartagenera, który polega na braku ruchliwości rzęsek w komórkach urzęsionych, co powoduje zaburzenia funkcji jajowodu i/lub plemników [46].

Maciej Barczeniewicz, określił wyróżnianie niepłodności idiopatycznej jako porażkę diagnostyczną. Tłumaczy, że przy dokładnej diagnostyce z 20% par o takiej diagnozie (wg WHO), spadłoby do poniżej 5% [10].

5.11. Czynniki środowiskowe

Bardzo istotnym elementem dotyczącym zdrowia kobiety i jej płodności jest środowisko w którym przebywa oraz styl życia jaki prowadzi. Choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca, niedoczynność lub nadczynność tarczycy mogą wpływać niekorzystnie na płodność. Także przyjmowane leki nie są obojętne (np. neuroleptyki mogą

zaburzać przebieg cyklu miesięczkowego). Na obniżenie płodności może wpływać również ciągły kontakt z metalami ciężkimi jak np. kadm, rtęć, ołów, a także z substancjami toksycznymi, takimi jak herbicydy.

Istotne znaczenie dla zdrowia kobiety ma palenie papierosów. Dane statystyczne mówią o 9 milionach nałogowych palaczy w Polsce. Wpływ jaki ze sobą niesie tytoń przekłada się bardzo często na bolesne miesiączkowanie, nieregularne i krótsze cykle miesięczkowe. Również szansa na poczęcie dziecka jest o 10 – 40% niższa w stosunku do starań kobiety niepalącej. Natomiast każdy wypalony papieros wydłuża czas potrzebny do zajścia w ciążę. Rzucenie nałogu przekłada się na powrót do płodności.

Istotne jest również czy kobieta paliła papierosy w trakcie ciąży. Wchłaniany dym tytoniowy staje się przyczyną liczniejszych wad wrodzonych, rozszczepień podniebienia, wad układu moczowo-płciowego, a także wad anatomicznych kończyn. Częstsze są przypadki niedotlenienia płodu, zmniejszonej wagi urodzeniowej o 200-250g oraz umieralności okołoporodowej [91]. Mężczyźni urodzeni przez kobiety, które paliły w czasie ciąży, mają o 20-48% mniejszą liczbę plemników i mniejszą objętość jąder [2].

Do innych niekorzystnych czynników zaliczamy nadużywanie spożywania alkoholu, co może wpływać na częstsze zaburzenia miesiączkowania; przyjmowanie heroiny, która może hamować owulację oraz kontakt z czynnikami chemicznymi.

Personel medyczny ma kontakt z lekami cytostatycznymi. Cytostatyki wpływają negatywnie na komórki zarodka lub rozwijającego się płodu, w wyniku tego działania może dojść do częstszych zaburzeń rozwojowych i wad wrodzonych dziecka poczętego [3]. Szczególnym problemem są zaburzenia w odżywianiu szerzej opisane w podrozdziale 8.1.

Warto przyrzeć się wpływowi antykoncepcji, tak propagowanej przez jej wytwórców. Jak podaje prof. Gabryś: „mało prawdopodobnym jest, zupełnie bezpieczne dla kobiety zahamowanie, często na wiele lat(..), istoty kobiecości z hormonalnego punktu widzenia – to jest niezakłóconego dojrzewania i uwalniania z jajnika żeńskiej komórki rozrodczej”. Podaje iż pewną grupę pacjentek z zaburzeniami płodności, stanowią kobiety, które przez wiele lat hamowały swą płodność hormonalnymi preparatami antykoncepcyjnymi. Do obserwowanych zaburzeń należą

np. cykle bezowulacyjne i przedłużone formy wtórnego braku miesiączkowania [32].

Powikłanie braku powrotu cyklicznej czynności przysadki oraz jajników dotyka szczególnie często kobiety, które w młodym wieku, nie rodząc wcześniej, rozpoczęły przyjmowanie antykoncepcji. Małgorzata Wrochna podaje iż u 80 – 90% kobiet (w zależności od wieku, czasu stosowania, rodzaju i dawki hormonów) po przerwaniu antykoncepcji, obserwuje się samoistny powrót regularnych cykli. Pozostałe kobiety muszą zostać poddane leczeniu. Warty uwagi jest fakt, iż u kobiet stosujących antykoncepcję częściej dochodzi do zakażeń *Chlamydia trachomatis*. Wynika to z częstszej zmiany partnerów seksualnych [116].

5.12. Czynniki stresogenny

Zaburzenia czynności podwzgórza, które reguluje gospodarkę hormonalną, mechanizmy napędowo – emocjonalne oraz kontroluje układ wegetatywny i somatyczny mogą mieć etiologię nie tylko fizjologiczną, ale również mogą być wywołane czynnikami psychogennymi, jak stres i silne napięcie emocjonalne [17].

Wg teorii Strelaua, stres odnosi się do stanu, który charakteryzuje się silnymi emocjami (tj. strach, lęk, złość, wrogość) i sprzężonymi z nimi zmianami fizjologicznymi i biochemicznymi, które wyraźnie przekraczają bazalny poziom aktywności (brak równowagi pomiędzy wymaganiami a możliwościami człowieka) [38].

Problemy z poczęciem są dla małżeństwa sytuacją bardzo stresogenną. Pragnienie dziecka i pozostania rodzicem jest wpisane w rolę małżeństwa. Frustracja spowodowana niezdolnością do zajścia w ciążę sama w sobie może być utrudnieniem w dalszych próbach pokonywania niepłodności. Kolejnymi czynnikami stresogennymi mogą być: trudności w zdiagnozowaniu przyczyny, kontakty z służbą zdrowia oraz opinia społeczna. W konsekwencji może to doprowadzić do błędnego koła – niepłodność podtrzymywana jest złym samopoczuciem, rozregulowaniem czynności organizmu, samonapędzaniem się reakcji stresowych.

Do najczęstszych stresorów należą trzy grupy czynników:

1. Dramatyczne wydarzenia o rozmiarach katastrof (np. wojny, klęski żywiołowe, wypadki komunikacyjne), i tak np. W Paryżu, na skutek stresu wywołanego wybuchem prochowni, doszło do poronień przez 62 kobiety.
2. Poważne wyzwania i zagrożenia (śmierć bliskiej osoby, rozwód, utrata pracy).
3. Utrapienia związane z uciążliwościami dnia codziennego (hałas, korki uliczne, nieporozumienie, kłótnie, stresująca praca) [13]

5.12.1 Mechanizm działania stresu

Każdy bodziec emocjonalny jest stymulowany przez podwzgórze, które oddziałowuje na układ limbiczny (przetwarzający stany popędowo-emocjonalne), ale i na układ podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowy (PPN), który jest odpowiedzialny za uruchamianie fizjologicznych reakcji stresowych.

Pobudzenie osi PPN wpływa na zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi oraz amin katecholowych z nadnerczy (adrenalina, noradrenalina, dopamina). Ich wydzielanie wpływa na sekrecję prolaktyny, co może prowadzić do hiperprolaktynemii oraz odgrywa rolę w indukowaniu samoistnych poronień.

Pobudzenie podwzgórza przez stres może wpływać na rozregulowanie rytmu wydzielania gonadoliberyny i w konsekwencji zaburzeń funkcjonowania gruczołów płciowych. Innym skutkiem bodźców stresowych mogą być: zaburzenia motoryki jajowodu oraz nieprawidłowości śluzu szyjkowego, a także zahamowanie cyklu owulacyjnego. Sytuacje zatrzymania owulacji u kobiet miały miejsce w obozach koncentracyjnych. W przypadkach dużo mniej traumatycznych również może dojść do podobnych zaburzeń spowodowanych stresem.

Na prokreację oraz płodność może mieć wpływ również stres psychospołeczny. Do najczęstszych zaburzeń w wyniku stresy psychospołecznej występujących u kobiet, można zaliczyć: oziębłość płciową, zaburzenia orgazmu, cykle bezowulacyjne, pochwicę.

Natomiast u mężczyzn występuje: impotencja, zaburzenia ejakulacji, obniżona jakość nasienia, zmniejszona ilość wydzielanego testosteronu [13].

Rozdział 6. NaProTECHNOLOGY™ - technologia naturalnej prokreacji

Od 2008 do metod leczenia proponowanym polskim małżeństwom borykającym się z niepłodnością dołączyła NaProTECHNOLOGY™. NaProTECHNOLOGY™ to skrót od nazwy „Natural Procreative Technology”, czyli technologia naturalnej prokreacji, lub w innym przekładzie: „wsparcie naturalnej rozrodczości” [132]. W Polsce używa się również terminu: naprotechnologia oraz skrótów NPT lub NaPro. Jest to postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zakresie ginekologii i położnictwa, oparte na osiągnięciach współczesnej medycyny i wiedzy dotyczącej zdrowia kobiet [6,8].

Prekursorem metody jest Thomas Hilgers. Badania, które posłużyły do opracowania metody rozpoczął już w latach sześćdziesiątych. Dziesięć lat później wraz z żoną podjęli decyzję o założeniu Instytutu Papieża Pawła VI (Paul VI Institut), który prowadzi badania naukowe nad niepłodnością i rozwija proces leczenia. W 1976 roku Hilgers otrzymał dyplom Amerykańskiej Rady Położnictwa i Ginekologii (The American Board of Obstetrics and Gynecology), natomiast w 1988 roku dyplom Amerykańskiej Rady Chirurgii Laserowej (The American Board of Laser Surgery). Jest członkiem The Society of Reproductive Surgeons. W 1994 został zaproszony przez Jana Pawła II do członkostwa w Papieskiej Akademii Życia. Hilgers wykłada obecnie na Wydziale Położnictwa i Ginekologii na The Creighton University School of Medicine [111].

Badaniami naukowymi i edukacją w zakresie NaProTECHNOLOGY™ zajmują się również: powstała w 1981 roku The American Academy of FertilityCare Professionals z siedzibą w St.Louis oraz założony w roku 2000 International Institute of Restorative Reproductive Medicine w Londynie [8].

Podstawą NaProTECHNOLOGY™ jest indywidualne podejście do każdej pary małżeńskiej i bardzo dokładna diagnostyka. Dzięki temu możliwe jest skuteczne leczenie oraz zmniejszanie objawów niepożądanych. Niepłodność bardzo często jest wynikiem licznych chorób przewlekłych. Ich rozpoznanie i leczenie pozwala na przywrócenie prawidłowej funkcji układu rozrodczego.

NaProTECHNOLOGY™ diagnozuje i leczy następujące rozpoznania:

- zaburzenia hormonalne: niski progesteron, niski estradiol, zespół policystycznych jajników, słaby rozwój pęcherzyka, niewydolność ciała żółtego, zaburzenia wydzielania prolaktyny, zaburzenia funkcji tarczycy,
- przyczyny chirurgiczne: endometrioza, mięśniaki, polipy, przegroda macicy, wodniaki jajowodów, niedrożność jajowodów, zrosty,
- zaburzenia owulacji wykrywane w USG: niedojrzały pęcherzyk, częściowe pęknięcie pęcherzyka, luteinizacja niepękniętego pęcherzyka, opóźnione pęknięcie pęcherzyka, brak wżórka jajonośnego,
- inne: nieprawidłowy śluz szyjkowy, przewlekłe zapalenie endometrium, niedobór endorfin, nietolerancje pokarmowe IgG, niedobory żywieniowe, zaburzenia immunologiczne.

6.1. Program diagnostyczno-leczniczy NaProTechnology™, a rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Medycyny Rozrodu.

W „Rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia niepłodności” przedstawionych przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne i Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, czytamy iż: „naprotechnologia nie może być postępowaniem rekomendowanym w leczeniu niepłodności”. Autorzy argumentują to stwierdzenie niedoposzczeniem stosowania inseminacji i zapłodnienia pozaustrojowego przez NaProTECHNOLOGY™ – co miałyby się przekładać na brak jej skuteczności w leczeniu: niewydolności jajników, zaawansowanej endometriozy, niedrożności lub ograniczeniu drożności jajowodów oraz przy męskim czynniku niepłodności. PTG i PTMR podaje dalej iż algorytm postępowania proponowany w ramach NPT nie ma potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych [53].

NaProTECHNOLOGY™ rzeczywiście nie podejmuje się leczenia pacjentów, których nie można wyleczyć w pełnym słowa tego znaczeniu. Do takich pacjentów

należą osoby z defektami genetycznymi, całkowitą azoospermią oraz wadami anatomicznymi [10].

NPT sięga tam, gdzie można usunąć przyczynę niepłodności. Nie stosuje technik wspomaganego rozrodu, które omijają prawdziwy problem małżeńskiej płodności, działając jak bajpas. W standardowym leczeniu, gdzie lekarze w pewnych przypadkach bardzo szybko proponują np. inseminacje domaciczne, NPT w procesie dokładnej diagnostyki i skorelowanym z nią leczeniu, jest efektywna.

Instytut Pawła VI proponuje następujący schemat postępowania w leczeniu niepłodności:

1. Etap diagnostyki – zidentyfikowanie problemu (2-6 miesięcy)

- nauka określania i prowadzenia kart płodności wg Creighton Model FertilityCare™ System (System CrMS) (oznaczenie na karcie cyklu zmian cech śluzu szyjkowego)
- badania diagnostyczne: hormonalne, ultrasonograficzne, laparoskopowe; histeroskopię, selektywną histerosalpingografię oraz badanie nasienia

2. Etap leczenia przyczynowego (1-6 miesięcy)

- dalsze obserwacje wg Creighton Model FertilityCare™ System
- leczenie chorób przewlekłych
- leczenie hormonalne
- leczenie zabiegowe (techniki laserowe, mikrochirurgia, strategia przeciwzrostowa, plastyka narządu rodnego i inne)

3. Etap – utrzymanie 12 prawidłowych cykli

- dalsze obserwacje wg Creighton Model FertilityCare™ System
- utrzymanie prawidłowego cyklu jajnikowego [134]

4. Propozycja adopcji

Wszystkie etapy diagnostyki i terapii NaProTECHNOLOGY™ zostaną szerzej i bardziej szczegółowo opisane w późniejszej części pracy.

Dla porównania, tak przedstawia się streszczony algorytm diagnostyki i leczenia

niepłodności przedstawiony przez Romualda Dębskiego, członka Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego:

Tab.1. Algorytm diagnostyki i leczenia niepłodności przedstawiony przez Romualda Dębskiego (częściowo zmodyfikowany) [27]

I Rozpoznanie lub podejrzenie niepłodności	
II Diagnostyka podstawowa:	
<ul style="list-style-type: none"> – badanie podmiotowe i diagnostyczne (USG narządów płciowych, badanie nasienia, ocena jajczkowania) – diagnostyka internistyczna 	
III Ocena ryzyka niedrożności jajowodów	
<ul style="list-style-type: none"> – badanie przeciwciał przeciwko Chlamydia trachomatis 	
IV Ryzyko umiarkowane (brak czynnika ryzyka) Badania hormonalne (jeśli prawidłowy poziom hormonów: punkty V)	V Ryzyko wysokie (cykle owulacyjne + cz.ryzyka niepłodności) Ocena drożności jajowodów: - HSG - laparoscopia (jeśli drożne: punkt IV)
VI TK lub MRI głowy albo konsultacja endokrynologiczna (podejrzenie nowotworu) (ewentualnie punkt V)	
VII Ewentualnie: badanie obecności przeciwciał przeciwplemnikowych	
VIII Rozpoznanie przyczynowe (możliwe już po punkcie II, IV, V, VI)	
IX Leczenie (nie dłużej niż rok) - przyczynowe (jeśli możliwe) - substytucyjne (jeśli zasadne)	
X Techniki rozrodu wspomaganego medycznie: - inseminacja domaciczna - zapłodnienie pozaustrojowe	

Pragnę, by przedstawiony w pracy proces diagnostyki i terapii NPT oraz jej osiągnięcia na polu medycyny, były dowodem jej skuteczności.

Rozdział 7. Diagnostyka niepłodności małżeńskiej

Klasyczna diagnostyka niepłodności rozpoczyna się od badania podmiotowego, czyli dokładnego wywiadu z małżeństwem i badania fizykalnego. Diagnostyka NaProTECHNOLOGY™ zakłada zaplanowanie badania fizykalnego kobiety po uprzednim poznaniu funkcjonowania jej organizmu dzięki zapisowi objawów płodności (śluzu szyjowego) na kartach płodności w ramach Creighton Model FertilityCare™ System (o czym więcej w podrozdziale 7.2)

7.1. Badanie podmiotowe

7.1.1 Badanie podmiotowe mężczyzny

Wg Tadeusza Opali u 25% mężczyzn z zaburzoną płodnością można określić jej przyczynę na podstawie wywiadu [54]. Standardowy wywiad obejmuje:

1. Historię niepłodności (Od kiedy odbywane są stosunki? Od jak dawna oczekiwane jest poczęcie dziecka? Jak długo trwa leczenie niepłodności? Czy wcześniej była ciąża? Pytania o historię niepłodności są wspólne dla pary.

2. Wywiad rodzinny

Duże znaczenie ma cukrzyca rodzinna, poronienia nawracające, wady wrodzone i choroby dziedziczne.

3. Wywiad osobisty

W wywiadzie osobistym szczególną uwagę zwraca się na:

- Przebyte interwencje chirurgiczne, takie jak operacja przepukliny pachwinowej (ryzyko uszkodzenia nasieniowodów), resekcja szyi pęcherza (ejakulacja wsteczna), operowane spodziectwo i wnętrostwo,

- Przebyte choroby – z dziedzic:

a) endokrynologii : cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy, niewydolność nadnerczy, [84] choroby trzustki, wątroby, [54]

- b) nefrologii: gruźlica układu moczowego, przewlekła niewydolność nerek, nerczyca leczona kortykoidami bądź lekami immunosupresyjnymi,
- c) urologii: wnetrostwo jedno-lub obustronne i ewentualne sposoby leczenia, zapalenie ostre lub przewlekłe jąder, najądrza, gruczołu krokowego, pęcherza, gruźlica dróg płciowych, operacja skręconej szypuły jądra,
- d) neurologii, psychiatrii: zapalenie opon mózgowych, uraz mózgu, guz przysadki, stany depresyjne, przyjmowanie leków psychotropowych, które mogą indukować hiperprolaktynemię,
- e) gastroenterologii: przyjmowanie niektórych leków stosowanych w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, stosowanie leków antyhistaminowych, które działają jak antyandrogeny → mogą wywołać oligozoospermie,
- f) pulmonologii i alergologii: gruźlica, przewlekłe choroby oskrzeli, przyjmowanie kortykoidów
- g) kardiologii: choroba nadciśnieniowa – przyjmowanie leków hipotensyjnych (guanetydyna, beta-adrenolityki, alfa-metyldopa) może wpływać na zaburzenia libido, erekcji oraz ejakulacji
- h) onkologii i hematologii: wpływ chemioterapii i radioterapii [84]
- i) chorób zakaźnych: kiła, rzeżączka [54]

- Przyjmowane leki

Należy wyróżnić leki, szczególnie zagrażające płodności:

- androgeny → hamują spermatogenezę i wydzielanie testosteronu
- kortykoidy → doprowadzają do azoospermii
- leki antybakteryjne np. nitrofurantoina → wpływa na obniżenie ruchliwości i liczby plemników
- leki działające na ośrodkowy układ nerwowy → mogą wpływać na zaburzenia ejakulacji i libido

- Nałogi

Zwraca się uwagę na nikotynizm, alkoholizm oraz zażywanie narkotyków.

- Zawód

Ważna jest informacja o narażeniu mężczyzny na podwyższoną temperaturę, oraz

substancje trujące, jak np. tlenek węgla, metale ciężkie, ultradźwięki, herbicydy (np.DDT) oraz wiele innych jak ftalany, związki boru, chromu, kobaltu, kadmu [84].

7.1.2. Badanie podmiotowe kobiety

Standardowy wywiad w badaniu pomiotowym kobiety obejmuje (nie wspominam już o historii niepłodności):

1. Wywiad rodzinny

Wywiad rodzinny dotyczy szczególnie cukrzycy rodzinnej, poronień nawracających, wad wrodzonych i chorób dziedzicznych.

2. Wywiad osobisty

Wywiad osobisty obejmuje pytania o:

- wiek
- cykl miesięczkowy (kiedy wystąpił pierwszy, jak przebiega, występujące bóle, plamienia, regularność cykli)
- liczbę ciąż – czy zakończyły się porodem, czy poronieniem; ciążę ektopowe, porody naturalne i operacyjne, powikłania ciąży)
- stosowanie środków antykoncepcyjnych (środki wewnątrzmaciczne zwiększają ryzyko wystąpienia pozapalnej niedrożności jajowodowej)
- choroby współistniejące: jak zapalenia miednicy mniejszej wywołane zakażeniem *Chlamydia trachomatis*; rzeżączka, choroby tarczycy, cukrzyca, gruźlica narządów płciowych
- stosowanie leków : cytostatyki, chlorpromazyna, trójfazowe leki antydepresyjne, metyldopa, rezerpina, metoklopramid, cimetydyna
- przebyte operacje jak np. torbiele jajnika, klinowa resekcja jajników, zapalenie otrzewnej oraz apendektomia.
- rodzaj pracy – poziom stresu
- warunki socjalno – ekonomiczne [94]

7.2 Creighton Model FertilityCare™ System

Uzupełnieniem wywiadu oraz źródłem bardzo istotnych informacji o zdrowiu kobiety oraz przebiegu jej cyklu jajnikowego jest metoda diagnostyczna zwana Creighton Model FertilityCare™ System (CrMS), która została opracowana przez zespół Instytutu Badań nad Ludzką Rozrodczością im. Pawła VI w Omaha (USA). System ten jest rozwinięciem metody obserwacji śluzu, opracowanej przez małżeństwo Billingsów w 1971 r. [6] i pozwala parze na poznanie naturalnego cyklu płodności kobiety.

Hilgers podaje, że u pary stosującej CrMS oraz regularnie współżyjącej, po 6 miesiącach można zdiagnozować przyczynę niepłodności [75]. Stwierdzono, również że aż u 30% par, stosowanie samego CrMS, bez leków, zabiegów i operacji, doprowadziło do poczęcia.

Nauka Creighton Model FertilityCare™ System to pierwszy etap terapii – tzw. wstępna diagnostyka. Umożliwia analizę następujących parametrów:

- długość cyklu
- występowanie dnia szczytu (peak'u)
- ilość i jakość śluzu szyjkowego
- długość fazy przed- i poowulacyjnej
- zmienność występowania krwawienia
- obecność plamienia przedmiesiączkowego [4]

Para małżeńska uczona jest prowadzenia zapisu na karcie objawów płodności – biowskaźników. Obserwacje dotyczą wydzielin z dróg rodnych kobiety, głównie śluzu szyjkowego, zależnego od poziomu hormonów i fazy cyklu. Na karcie odnotowywane są również bóle okołoowulacyjne oraz objawy związane z zespołem napięcia przedmiesiączkowego. Rozwinięcie metody Billingsów polega na standaryzacji → ujednoczeniu zapisów objawów na kartach niezależnie od miejsca zamieszkania. Dzięki temu możliwa jest terapia u każdego lekarza – konsultanta medycznego specjalizującego się w NaProTECHNOLOGY™ [6].

CrMS zwiększa świadomość funkcjonowania własnego organizmu, rytmu

płodności, umożliwia parze kontrolę nad dniami płodnymi i niepłodnymi, umożliwia również diagnozowanie chorób ginekologicznych, a podczas leczenia monitorowanie skuteczności zastosowanej metody przywracania zdrowia.

Ważnym aspektem CrMS jest rozwój profilaktyki zdrowia poprzez motywowanie do zachowań prozdrowotnych, np. samobadanie piersi w określonym dniu cyklu, badania cytologiczne, informacje na temat higieny narządów płciowych, co może przyczynić się do wcześniejszego wykrycia takich zmian jak rak szyjki macicy czy rak piersi.

Najważniejszą informację stanowi określenie jakościowe i ilościowe śluzu, który znajduje się u przedsionka pochwy [72].

Wprowadzono następujące oznaczenia obserwacji kobiety:



- krwawienie



- dni suche, bez wydzieliny



- śluz płodny



- śluz płodny (typu peack)

Oznaczenia literowe jakości krwawienia:

H – obfite

M – średnie

L – słabe

VL – bardzo skąpe (plamienie)

B – plamienie brązowe lub czarne

Oznaczenie cyfrowe i literowe

dni poza krwawieniami:

0 – brak wydzieliny

2 – wilgotny bez odczucia lubrykacji (wilgotności w pochwie)

2W – mokry bez odczucia lubrykacji

4 – błyszczący bez odczucia lubrykacji

6 – mało rozciągliwy (0,5 cm)

8 – średnio rozciągliwy (1-2 cm)

10 – bardzo rozciągliwy (2,5 cm i więcej)

10 DL – wilgotny z odczuciem lubrykacji

10 SL – błyszczący z odczuciem lubrykacji

10 WL – mokry z odczuciem lubrykacji

Oznaczenia literowe śluzu płodnego:

B – brązowe lub czarne krwawienie

C – nieprzezroczysty (biały)

C/K – przezroczysty/ nieprzezroczysty

G – gumowy (kleisty)

K – przezroczysty

L – dający odczucie lubrykacji

P – o konsystencji papki (pasty) lub kremu

Y – żółty (także jasnożółty)

Oznaczenie częstotliwości zauważania śluzu płodnego:

X1 – zaobserwowany raz

X2 – zaobserwowany dwa razy

X3 – zaobserwowany trzy razy

AD – obserwowany cały dzień [72]

Zapis rodzaju, konsystencji, barwy wydzieliny jest bardzo dokładny. Na podstawie jej obserwacji, można stwierdzić wiele patologii, m.in: zaburzenia hormonalne, zapalenia szyjki macicy, polipy śluzówki macicy, zespół luteinizacji niepękniętego pęcherzyka (LUF), zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS), endometriozę czy włóknisty nowotwór macicy.

NaProTechnology™ zakłada współpracę małżeństwa, instruktora i lekarza. Nauka Creighton Model FertilityCare™ System trwa od 3 do 5 miesięcy pod okiem instruktora metody. Obserwacje trwają przez cały rok i w tym czasie małżeństwo spotyka się z instruktorem 8 razy (pierwsze 3 miesiące najbardziej intensywne)[6]. Po okresie 3 miesięcy małżeństwo rozpoczyna spotkania z lekarzem, który prowadzi diagnostykę również przez około 3 miesięcy. W ramach konieczności wdrożenia leczenia chirurgicznego, leczenie niepłodności trwa jeszcze około pół roku [5].

Na każdym spotkaniu z instruktorem analizowane są dane z cykli, które kobieta uzupełnia w wywiadzie innymi zaobserwowanymi czynnikami (np. ból piersi). Instruktor sprawdza zgodność zapisu z opisem słownym i analizuje kartę, czy jest poprawnie prowadzona oraz czy nie pojawiły się wynikające z zapisu zaburzenia. Instruktor oprócz sprawowanej opieki nad obserwacjami małżonków prowadzi również dokładną dokumentację profilu hormonalnego. Do jego zadań należy również sporządzenie wniosków i spostrzeżeń z prowadzonych przez parę obserwacji i konsultacja z lekarzem prowadzącym daną parę [72].

Analiza zapisów następujących po sobie cykli daje bezpośredni wgląd w postępy terapeutyczne. Natomiast zwiększanie świadomości małżeństwa na temat uwarunkowań płodności dostarczanie wiedzy na temat zaburzeń sprawia, że pacjenci stają się uczestnikami procesu leczenia [48].

Creighton Model FertilityCare™ System może znaleźć zastosowanie również w planowaniu poczęć. Wśród zdrowych małżeństw, 76% osiąga poczęcie w 1 cyklu (przy stosowaniu informacji uzyskanych z CrMS), 90% w 3 cyklu, natomiast 98% w 6 cyklu.

7.3. Badanie przedmiotowe

Prowadzenie obserwacji biomarkerów pozwala na precyzyjne zaplanowanie dalszych badań. Na początku – badania przedmiotowego (fizykalnego), które pozwoli ocenić aktualny stan zdrowia pacjentki. Dzięki badaniu można określić, że np. zgłaszane przez pacjentkę dolegliwości jak: bolesność, upławy czy dyskomfort w okolicy narządów płciowych, mogą być stanem fizjologicznym, niewymagającym leczenia i pojawiają się wraz ze zmianami hormonalnymi w okresie cyklu jajnikowego [5].

7.3.1. Badanie fizykalne kobiety

Badanie fizykalne kobiety obejmuje:

- badanie ogólne – podana ocenie zostaje masa ciała, mierzony jest wskaźnik BMI oraz ciśnienie krwi [94]; ocenie poddaje się również cechy androgenizacji, powiększenie tarczycy, wydzielinę z gruczołów piersiowych,[84] stan płuc i wątroby,[94]
- badanie ginekologiczne zestawione (we wziernikach i dwuręczne),[94] poddane są obserwacji zmiany w obrębie przydatków i trzonu macicy. ocenia się również nieprawidłowości w obrębie pochwy i szyjki macicy na podstawie określenia pH pochwy [84].

7.3.2. Badanie fizykalne mężczyzny

Na badanie fizykalne mężczyzny składa się ocena wtórnych cech płciowych i stanu narządów:

- ocena zawartości worka mosznowego (umożliwia rozpoznanie żylaków powrózka nasiennego, schorzeń najądrzy i nasieniowodów)
- badanie jąder, ocena ich położenia, konsystencji, wielkości (palpacyjna i ultrasonograficzna)
- lokalizacja ujścia cewki moczowej (wykluczenie pseudohemafrodytyzmu męskiego np.spodzieictwa) [94]

7.3. Badania dodatkowe

Badania w NPT są skorelowane zawsze z cyklem kobiety. Diagnoza zostaje postawiona po co najmniej trzech cyklach miesięczkowych połączonych z badaniami dodatkowymi [5].

7.3.1. Badania hormonalne

Tab.2. Poziomy hormonów zależne od fazy cyklu jajnikowego (z uwzględnieniem menopauzy) [63].

Faza cyklu jajnikowego Hormon	Faza folikularna	Owulacja	Faza lutealna	Menopauza
Hormon folikulotropowy [FSH]	1,0-6,9 jm./l	6,1-17,3 jm./l	1,0-6,9 jm./l	9,4-147,0 jm./l
Hormon luteinizujący [LH]	1,26-8,92 jm./l	21,3-91,6 jm./l	0,34-9,04 jm./l	13,9-93,8 jm./l
Estradiol	41-57 ng/ml	66-410 pg/ml	40-260 pg/ml	10-40 pg/ml
Progesteron	0,28 -0,72 ng/ml	0,64-1,63 ng/ml	4,71-18,0 ng/ml	0,07-1,26 ng/ml

Tab. 2. Badanie hormonalne – normy. [63]

Płeć Hormon	Kobieta	Mężczyzna
Testosteron	0,086-0,86 ng/ml	2,36-9,96 ng/ml
Prolaktyna [PRL]	8,04 +/- 5,01 ng/ml	4,41 +/- 1,32ng/ml
Hormon folikulotropowy [FSH]	(tab.1.)	1,3-22,2 jm/l
Hormon luteinizujący [LH]	(tab.1.)	1,6-16 jm/l
Siarczan dehydroepiandrosteronu [DHEAS]	po okresie rozrodczym 70,0-300 ug/dl po menopauzie 20,0-100 ug/dl	do 500 ug/dl
SHBG [<i>sex hormone binding globulin</i> , hormon płciowy wiążący globuliny]	53,0 +/- 2 nmol/l	35,0 +/- 13,0 nmol/l
Kortyzol	godz. 8 54,37 -235,62 ng/mol godz. 18 43,5 -145,0 nmol/l	

cd.Tab.2.	
TSH	0,2 – 3,5 uJ/ml
FT4	7,6 – 19,7 pmol/l
FT3	3,5 – 7,8 pmol/l
Insulina	3,0 – 17,0 uJ/ml

A) z krwi

Badanie hormonalne obejmuje wykazanie poziomu we krwi następujących hormonów:

➤ **gonadotropin** [LH oraz FSH]

Męczekalski i Warenik-Szymankiewicz podają, iż prawidłowy stosunek stężenie LH do stężenia FSH podczas fazy folikularnej wynosi jak 2:1. Natomiast Oleszczuk, Laskowska piszą, że w 10 dniu cyklu stosunek LH do FSH wynosi 1 [69].

Nieprawidłowości:

- stosunek LH do FSH wyższy niż 2:1 → główne kryterium rozpoznawania PCOS
- stężenie FSH i LH poniżej 5 jm./l → wskazuje na niewydolność podwzgórzowo – przysadkową (stan hipogonadotropowy)
- stężenie FSH powyżej 30 jm./l, natomiast 20 jm./l → wskazuje na przedwczesne wygasanie czynności jajników lub pierwotną niewydolność jajników (stan hipergonadotropowy) [63]
- brak przedowulacyjnego szczytu LH może świadczyć o braku jajczkowania [70]

➤ **prolaktyny**

- norma u kobiet: 5 do 20 ng/ml
- norma u mężczyzn: do 5 ng/ml

Podwyższenie poziomu prolaktyny u kobiet wpływa na nieregularność cykli miesięczkowych (cykle bezowulacyjne, skrócenie fazy lutealnej, nieregularne miesiączki). U mężczyzn prowadzi do niepłodności i impotencji.

➤ **estrogenów**

Prawidłowe stężenie 17-beta-estradolu zależy od fazy cyklu. W fazie folikularnej jego stężenie wynosi od 50 pg/ml, natomiast w fazie owulacji wzrasta do 400 pg/ml. Niskie

stężenie estradiolu wskazuje na hipogonadyzm hipogonadotropowy lub hipogonadyzm hipergonadotropowy [63].

➤ **progesteronu**

Progesteron oznacza się w celu oceny czynności ciała żółtego. [63] Jego wartość mierzona między 7. a 9. dniem po owulacji nie powinna być mniejsza niż 10 ng/ml [70].

➤ **testosteronu**

Testosteron jest ważnym wskaźnikiem w ocenie hirsutyzmu i wirylicacji. Jego prawidłowe stężenie wynosi:

kobiety: 0,086-0,86 ng/ml

mężczyźni: 2,36-9,96 ng/ml

➤ **siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS)**

Pomiar DHEAS jest ważny w diagnostyce hiperandrogenizacji u kobiet. Bardzo wysokie stężenia DHEAS u kobiet (ponad 700-800 ug/dl) sugerują występowanie guza nadnerczy, który wydziela androgeny (źródłem DHEAS w 90% są nadnercza).

Ocena stężenia DHEAS wraz ze stężeniem FSH, LH, PRL, estrogenów i testosteronu jest przydatna w rozpoznaniu PCOS, braku miesiączki oraz hirsutyzmu [131].

Górna granica DHEAS to: dla młodych dziewcząt: 300 ug/dl, dla mężczyzn 500 ug/dl [63].

B) z moczu

1. Analizator hormonalny – Clearplan

Do badania poziomu hormonów może służyć tzw. analizator hormonalny. Bada on zmiany stężenia LH oraz metabolitów estrogenów i progesteronu w moczu. Badanie LH i metabolitów estrogenów (wydalany estrono-3-glukuronian → E1-3-G) pozwala na potwierdzanie zbliżającej się owulacji. Natomiast badanie metabolitów progesteronu (pregnandiol-3 delta – glukuronian) potwierdza rozwój ciała żółtego.

Wydalanie E1-3-G zwiększa się na około 4 dni przed szczytem LH, natomiast wydalanie pregnandiol-3 delta – glukuronianu zwiększa się pięciokrotnie w krótkim czasie po owulacji [104].

Przykładowym analizatorem hormonalnym jest clearplan – domowy test paskowy służący do oznaczania w moczu LH. Oznaczenia prowadzi się przez 5-10 dni przed spodziewanym szczytem LH. Dzień szczytu LH oraz kolejne 1-2 dni są dniami najwyższej płodności w cyklu. Clearplan jest dostępny w Polsce i proponowany przez lekarzy małżeństwom o zmniejszonej płodności [104].

2. Analizator Persona

Kolejnym przyrządem pomiaru stężenia LH oraz metabolitu estrogenów – glukoronianu estronu (E3G) w moczu jest analizator Persona. Mierzenie wartości odbywa się za pomocą pasków testowych w warunkach domowych. Wyniki pozwalają na oznaczenie fazy płodności i faz niepłodności. Skuteczność analizatora wynosi około 94%. Prace nad jego udoskonaleniem odbywają się w Anglii, Włoszech i Niemczech [104].

7.3.2. Ultrasonografia

Ultrasonografia opiera się na wykorzystaniu ultradźwięków (czyli fali mechanicznej o dużej częstotliwości) w celu obrazowania anatomii i fizjologii. Obrazy otrzymywane na monitorze odzwierciedlają różnice przenikliwości akustycznej tkanek.

Do otrzymania obrazu stosuje się sondy – urządzenie skanujące. Dzielimy je na sondy przezpochwowe i przezbrzuszne.

A) **Ultrasonografia przezbrzuszna** służy do oceny wzajemnych relacji anatomicznych struktur miednicy i możliwych zmian anatomicznych. Badanie wykonuje się przy wypełnionym pęcherzu pacjentki (okno akustyczne do wnętrza miednicy).

B) **Ultrasonografia przezpochwowa** (TVS) pełni wielorakie funkcje w diagnostyce zaburzeń płodności.

Znajduje zastosowanie w:

- ocenie dojrzałości pęcherzyka jajnikowego i anomalii owulacji
- ocenie rozwoju endometrium
- ocenie drożności jajowodów
- wykrywaniu i ocenie zniekształceń macicy
- ocenie powikłań wczesnej ciąży i ciąży mnogiej

Przed przystąpieniem do badania pacjentka powinna być poinformowana i uspokojona przez lekarza. Poinformowanie może odbyć się na zasadzie wcześniejszej rozmowy lub dostarczenia broszurek, informatorów. Lekarz powinien wcześniej pokazać kobiecie sondę, a nawet pozwolić jej samodzielnie włożyć sondę do pochwy. Badanie to można porównać również do cytologii, która prawdopodobnie jest już znana pacjentce [106].

Ultrasonografia przezpochwowa powinna być wykonywana na fotelu ginekologicznym. Badanie jest przeprowadzane przy opróżnionym pęcherzu pacjentki [31, 106].

C) Sonohisterografia (SHG)

Sonohisterografia jest badaniem polegającym na obrazowaniu ultrasonograficznym macicy oraz kanału szyjki i jamy macicy. Dla lepszego zobrazowania struktur wstrzykuje się do jamy macicy jałowy roztwór soli fizjologicznej. W badaniu wykorzystuje się głowicę przezpochwową o wysokiej rozdzielczości, dzięki czemu uzyskuje się wysoką jakość obrazu.

Wskazania do zabiegu obejmują m.in.:

- niepłodność i poronienia nawykowe
- wrodzone nieprawidłowości lub kształt anatomiczny jamy macicy
- podejrzenia zrostów w jamie macicy
- podejrzenia ogniskowego, rozlanego lub ściętego endometrium (nieдостateczne obrazowanie endometrium w ultrasonografii przezpochwowej)
- ocena mięśniaków, torbieli oraz polipów

Badanie wykonuje się w fazie folikularnej cyklu miesięczkowego (po zakończeniu krwawienia lub przed owulacją). Badanie nie powinno być przeprowadzane później niż do 10 dnia cyklu. Przeciwwskazaniem jest stan zakażenia bakteryjnego narządów miednicy, na co mogą wskazywać niewyjaśnione dolegliwości bólowe.

Sonohisterografia powinna być poprzedzona palpacyjnym badaniem dwuręcznym macicy, co pozwala ustalić jej położenie (i stopień przodo- lub tyłozgięcia) i wpływa na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa późniejszych procedur.

Przed infuzją soli fizjologicznej powinno być wykonane przezpochwowe badanie USG, w celu zmierzenia endometrium i oceny macicy oraz jajników.

Następnie po uwidocznieniu szyjki macicy przez wziernik przemywa się roztworem antyseptycznym jej część pochwową. Następnie wprowadza się cewnik sonohisterograficzny i wyjmuje wziernik. Kolejno wsuwana jest głowica przezpochwowa.

Do cewnika podłącza się 10 ml strzykawkę i powoli wpuszczany zostaje płyn do jamy macicy – ilość płynu zależy od obrazu widocznego na monitorze. Macica jest skanowana w płaszczyźnie czołowej oraz strzałkowej [106].

D) Hy-Co-Sy

Metodą ultrasonograficzną pozwalającą ocenić drożność jajowodów jest badanie nazywane Hy-Co-Sy (ang. Hysterosalpingo-Contrast-Sonography) z użyciem specjalnych środków kontrastujących [73]. Kontrast jest zawiesiną cząsteczek galaktozy w 20% roztworze nośnikowym galaktozy, w której po wstrząśnięciu cząsteczki galaktozy opłaszczają się mikropęcherzykami powietrza. Substancja ta podawana jest do jamy macicy przez cewnik Foleya dwuetapowo [44]. Kontrast umożliwia ocenę kształtu macicy i dostaje się do jajowodu. Podstawą oceny drożności jajowodów jest wykazanie przechodzenia środka do jamy otrzewnowej. By wynik był najdokładniejszy stosuje się głowicę dopochwową [73].

Zaletą badania jest wdrożenie oceny jamy macicy i jajowodów bez narażania kobiety na promieniowanie rentgenowskie, jak i uniknięcie potencjalnej reakcji uczuleniowej na kontrast jodowy stosowany w HSG [44].

7.3.3. Histerosalpingografia (HSG)

Badanie polega na wprowadzeniu środka cieniującego (kontrastu) do kanału szyjki, jamy macicy oraz jajowodów i uwidocznieniu tych struktur za pomocą promieni rentgenowskich. Najodpowiedniejszym momentem przeprowadzenie badania jest 6 lub 7 dzień po zakończeniu krwawienia miesięcznego. Badanie wg większości pacjentek jest bolesne [73] Wg Profesora Winstona nie powoduje ono bólu jeżeli przeprowadza się je delikatnie, a kontrast wstrzykuje się powoli. Zaleca również wykonywać je bez znieczulenia, gdyż wpływa to pozytywnie na jakość zdjęć [114].

Na podstawie histerosalpingogramu można ocenić kształt i wielkość jamy macicy, zarys błony śluzowej, a także podejrzewać obecność zrostów czy innych nieprawidłowości. W przypadku prawidłowej budowy środek cieniujący poprzez jajowody przedostaje się do jamy otrzewnowej [73]. Prawidłowa jama macicy jest trójkątna, a przegroda macicy, mięśniaki i polipy przedstawiają się jak ubytki cienia. Największym ryzykiem towarzyszącym badaniu jest możliwość odnowienia dawnych zakażeń [17].

Hilgers proponuje stosowanie w diagnostyce selektywnej histerosalpingografii. Jej selektywość polega na wprowadzeniu cewnika konkretnie do jajowodu: najpierw prawego, potem lewego [6]. Dzięki czemu unika się skurczu ich mięśniówki, co mogłoby sugerować niedrożność oraz wpłynęłoby na fałszywość wyników. Badanie połączone jest z pomiarem ciśnienia w jajowodach.

7.3.4. Histeroskopia

Histeroskopia jest uzupełnieniem HSG [17]. Umożliwia ocenę makroskopową kanału szyjki macicy, jamy macicy i ujść macicznych jajowodów, a także usuwanie patologii.

Zabieg polega na wprowadzeniu endoskopu, bez konieczności rozszerzania kanału szyjki macicy. W badaniu poddana ocenie zostaje budowa anatomiczna wyżej wymienionych struktur, powierzchnia błony śluzowej macicy, lokalizacja zmian

wewnątrzmacicznych.

Niektóre wskazania do histeroskopii:

- x niemożność zajścia w ciążę
- x niemożność donoszenia ciąży
- x ocena endometrium
- x potwierdzenie obecności i lokalizacji zrostów wewnątrzmacicznych, polipów, przegród wewnątrzmacicznych, mięśniaków
- x krwawienia z macicy o nieustalonej etiologii [112]

W trakcie histeroskopii istnieje możliwość sprecyzowania rozpoznania dzięki pobraniu celowych wycinków [103].

Przeciwwskazaniem do badania są: stany zapalne narządów miednicy mniejszej, obfite krwawienia z macicy oraz ciąża [112].

7.3.5. Laparoscopia

Laparoscopia pozwala na wizualną ocenę stosunków topograficznych i morfologii narządów miednicy mniejszej oraz jamy brzusznej.

Wykonuje się ją w znieczuleniu ogólnym. Chirurg wprowadza w dolnym brzegu pępka specjalną igłę podłączoną z aparatem do insuflacji. Jama brzuszna zostaje wypełniona gazem do ciśnienia śródtrzewnowego (ponad 2,5 kPa). W miejsce kaniuli wprowadza się szerszy troakar, a przez niego laparoskop połączony ze źródłem światła. By umożliwić manipulowanie w obrębie miednicy mniejszej wprowadza się jeszcze jeden instrument, poniżej pępka, przy bocznym brzegu prawego mięśnia prostego brzucha.

Wskazania do laparoskopii to:

- (przy prawidłowym jajczkowaniu) : nieprawidłowy obraz HSG, wiek powyżej 35 lat, podejrzenie obecności zrostów, podejrzenie endometriozy, niewyjaśniona przyczyna niepłodności.
- (przy braku jajczkowania) : podejrzenie przedwczesnego wygasania czynności jajników, podejrzenie zespołu pęcherzykowego zwyrodnienia jajników, zaburzenia cyklu

jajnikowego, brak ciąży przy 6 cyklach stymulowanych.

Przeciwwskazania do laparoskopii dzielą się na:

a) bezwzględne – niosą z sobą ryzyko życia i zdrowia pacjentki

Należą do nich m.in.: znacznego stopnia niewydolność krążeniowo – oddechowa, niedrożność jelit, rozległa przepuklina brzuszna lub przeponowa, uogólnione zapalenie otrzewnej oraz zaburzenia krzepnięcia krwi,

b) względne – niesie ze sobą duże ryzyko, ale po odpowiednim przygotowaniu pacjentki może być przeprowadzony

Należą do nich m.in.: nadmierna masa ciała, ciąża wewnątrzmaciczna, duże guzy miednicy mniejszej [112].

W trakcie laparoskopii wykryć można przede wszystkim zrosty w miednicy mniejszej, a także ocenić dokładnie przebieg jajowodu i jego morfologię. Pomocna jest chromoskopia (przy użyciu kontrastu), która daje jednoznaczną ocenę drożności jajowodów, możliwość stwierdzenia ewentualnych zwężeń, zrostów wewnętrznych z dokładnym wskazaniem ich lokalizacji. W przypadku zarośnięcia jajowodu w okolicy ujścia brzuszego zostanie on rozdęty balonowato przez roztwór barwnika. W przypadku niedrożności odcinka śródściennego jajowód nie wypełni się podanym barwnikiem [103].

Prawidłowy jajowód powinien być swobodnie ułożony z ruchomą częścią bańkową i strzępkami. Podany przez macicę środek powinien wypływać oboma ujściami brzuszными [73].

Hilgers w przeprowadzanej diagnostyce proponuje i stosuje Near Contact Laparoscopy (laparaskopia „bliskiego kontaktu”). Jest to metoda wyjątkowo dokładnie przeprowadzanej laparoskopii diagnostycznej i leczniczej. Na precyzję zabiegu wpływa bardzo duże powiększenie, które uzyskuje się dzięki laparoskopowi z wbudowaną lupą oraz obrazom video. Sprzęt ten z mikrochirurgiczną techniką operacyjną pozwala na dużo dokładniejsze oglądanie badanych narządów oraz wykrywać zmiany chorobowe pomijane w klasycznej laparoskopii. Badanie obejmuje wszystkie okolice i szczegóły anatomiczne miednicy mniejszej [132]. Klasyczna laparaskopia trwa od 40 min do

godziny, natomiast laparoscopia „bliskiego kontaktu” 2 – 3 godziny [6].

Laparoscopia „bliskiego kontaktu” wykazała istotne patologie u pacjentek, które wcześniej poddały się bez stwierdzenia zaburzeń klasycznej laparoskopii, i tak np. u 89,1% pacjentek ujawniono ogniska endometriozy, u 4,4% zrosty w miednicy. Jedynie u 6,5% kobiet potwierdzono prawidłowy obraz miednicy [132].

7.3.6. Persuflacja jajowodów

W artykule Beaty Osuch o tytule: „Współczesna diagnostyka drożności jajowodów” czytamy, że persuflacja (lub pertubacja) należą już do historii [73]. Swoje zastosowanie znalazły jednak w NaProTECHNOLOGY™.

Zabieg ten polega na wprowadzeniu gazu (najczęściej dwutlenek węgla) do światła jamy macicy i poprzez jajowody do jamy otrzewnej. Badanie to umożliwia ocenę drożności jajowodów. Może mieć również znaczenie terapeutyczne, gdyż w przypadku niedrożności spowodowanej niewielkimi zrostami, ciśnienie gazu może przywrócić drożność mechaniczną jajowodów.

Badanie lub zabieg wykonuje się między 5 a 10 dniem cyklu miesięczkowego. Wykonywane jest w gabinecie ginekologicznym. Badający zakłada pacjentce wzierniki dopochwowe i uszczelnia kanał szyjki macicy np. aplikatorem szyjkowym lub dwubalonikowym cewnikiem szyjkowym [73]. Następnie wprowadza do jamy macicy końcówkę specjalnego aparatu (aparat Schultza), którym wprowadzany jest dwutlenek węgla. Aparat pozwala uzyskać zapis ciśnień przechodzącego przez jajowody gazu.

Na podstawie zależności między ciśnieniem przedmuchiwania, a objętością przechodzącego przez jajowody gazu ustala się stopień drożności [73, 108].

7.3.7. Badanie nasienia

Analiza nasienia to główne badanie wykonywane w celu wykrycia przyczyny niepłodności u mężczyzn. Wykonywane być powinno po 2-3 dniach abstynencji seksualnej. Do badania należy oddać co najmniej dwie, trzy próbki ejakulatu (gdyż ilość plemników w spermie może być różna) [61].

W większości ośrodków leczących niepłodność zalecanym czynnikiem wywołującym wytrysk i umożliwiającym pobranie nasienia jest masturbacja. Pierwszymi, którzy sprzeciwili się temu sposobowi pozyskiwania ejakulatu do badań byli ortodoksyjni Żydzi. Badania wykazują, iż lepsze wyniki nasienia uzyskuje się po akcie małżeńskim i jednocześnie jest to postępowanie zgodne z etyką i poszanowaniem płodności małżonków. NaProTECHNOLOGY™ zaleca pobranie ejakulatu właśnie w ten sposób [92, 10].

Używa się do tego specjalnej silikonowej prezerwatywy, nie lateksowej, która zawiera środki plemnikobójcze. Po wyjęciu z jałowego opakowania należy jeszcze przed rozwinięciem, szpilką lub igłą zrobić dziurkę. Działanie to ukazuje, że para jest otwarta na nowe życie i nie ubezpiecza stosunku. Przez dziurkę przedostanie się minimalna ilość nasienia. Po zakończeniu aktu należy zawartość prezerwatywy przelać do wyjąłowanego pojemniczka oraz zapewnić nasieniu temperaturę zbliżoną do temperatury ciała. Nasienie do laboratorium należy naturalnie dostarczyć możliwie jak najszybciej. Materiał powinien być zbadany w ciągu godziny od oddania [115].

Istnieją jeszcze inne sposoby pobrania nasienia. Zaliczamy do nich:

a) Biopsję najądrza

Metoda inwazyjna polegająca na wkłuciu igły w najądrze i pobraniu płynu nasiennego. W wyniku badania stwierdza się czy zachowany jest proces spermatogenezy. Zwykle wykonywana jest w przypadku poszukiwania kilku prawidłowych plemników przez pary decydujące się na in vitro.

b) Test postkoitalny

Jest to badanie przeżywalności i zachowania się plemników obecnych w śluzie

szyjkowym żony kilka godzin po stosunku. Zazwyczaj przeprowadzany jest po stwierdzeniu dobrej jakości nasienia, w celu zdiagnozowania tzw. wrogości śluzu (tzn. nieprawidłowego składu śluzu szyjkowego, który uniemożliwia przetrwanie plemników). Nie jest to klasyczne badanie przeprowadzane w diagnostyce nasienia.

c) Metoda Dunna

Polega na zebraniu (tuż po wytrysku podczas normalnego współżycia małżeńskiego) paru kropli nasienia na szklaną płytkę i dostarczeniu ich do laboratorium. W Polsce nie jest praktykowana [92].

Parametry nasienia płodnego mężczyzny wg wytycznych WHO z 2010 r.:

- objętość > 1,5 ml
- pH \geq 7,2
- liczba plemników w 1 ml ejakulatu: nie mniej niż 15 mln
- całkowita liczba plemników w 1ml ejakulatu: nie mniej niż 39 mln
- ruchliwość (60 min po ejakulacji): nie mniejsza niż 32% plemników progresywnych
- morfologia (odsetek form prawidłowych): \geq 4% [115]

(do badań opcjonalnych należy badanie żywotności (\geq 58% żywych), poziomu leukocytów (<1,0mln/ml), cynku (> 2,4 umol/ejakulat), fruktozy (>13 umol/ejakulat) oraz test MAR i test z immunokuleczkami) [85]

W przypadku nieprawidłowego wyniku badania nasienia mężczyzna powinien powtórnie poddać je ocenie po 3 miesiącach. W przypadku bardzo poważnych zmian jak: azoospermia, ciężka oligozoospermia, badanie należy przeprowadzić jak najszybciej [74].

Rozdział 8. Postępowanie terapeutyczne w zaburzeniach płodności kobiecej

Philip Boyle, lekarz konsultant NaProTECHNOLOGY™ zachęca do rozsądnego podejścia do leczenia niepłodności: „Gdy para skarży się na niepłodność, często okazuje się, że mamy do czynienia z ogólnymi problemami ze zdrowiem: złym samopoczuciem, zmęczeniem, przykrymi objawami zespołu napięcia przedmiesiączkowego, trwającymi 7–10 dni. Mówimy wtedy: Zaraz, zaraz! Tu nie chodzi o samą niepłodność, musimy poprawić ogólny stan zdrowia. Często rozpoznajemy lekkie, ale przewlekłe infekcje. Dopiero potem myślimy o terapii hormonalnej czy interwencji chirurgicznej” [15].

Gdybyśmy przyjeździeli się jak wiele czynników wpływa na naszą płodność i zdołali je wyeliminować oraz zmienić styl życia, z pewnością uniknęlibyśmy wielu niepotrzebnych trosk i problemów zdrowotnych.

Tab.3. Czynniki wpływające na płodność [36,22,28,64,41].

Czynnik	Wpływ na płodność	Badania
Otyłość (BMI>35)	Czas do poczęcia wydłuża się dwukrotnie	Hassan i Killick, 2004 [36]
Niedowaga (BMI<19)	Czas do poczęcia wydłuża się czterokrotnie	Hassan i Killick, 2004 [36]
Palenie papierosów	Względne ryzyko niepłodności wzrasta o 60%	Clark i wsp., 1998 [22]
Alkohol (>2 drinki/dzień)	Względne ryzyko niepłodności wzrasta o 60%	Eggert i wsp., 2004 [28]
Narkotyki	Względne ryzyko niepłodności wzrasta o 70%	Mueller i wsp., 1990 [64]
Toksyny	Względne ryzyko niepłodności wzrasta o 40%	Hruska i wsp., 2000 [41]

Wykonano liczne badania czynników, które mogą wpływać na płodność (tab.1.). W tabelce wyszczególniono: nieprawidłowości masy ciała (otyłość i niedowagę), palenie tytoniu, picie alkoholu, zażywanie narkotyków, działanie toksyn. Badania przeprowadzone przez Hassana i Killicka w 2004 wskazały, że u osób z nadwagą (BMI

powyżej 35) czas potrzebny do poczęcia wydłuża się dwukrotnie, przy niedowadze (BMI poniżej 19) nawet czterokrotnie. Inne badania wykazały, że palenie papierosów zwiększa względne ryzyko o 60%, natomiast zażywanie narkotyków o 70%. Środki toksyczne też nie pozostają obojętne - względne ryzyko niepłodności wzrasta do 40% [36].

Małżeństwo, które planuje poczęcie dziecka powinno przygotować swoje organizmy do tej pięknej i ważnej funkcji. Zdrowy styl życia, na który składa się aktywność fizyczna, odpowiednia dieta, rezygnacja z używek oraz dobra filozofia życiowa, która zapewnia nieobciążanie się niepotrzebnymi zmartwieniami, zwiększy prawdopodobieństwo poczęcia dziecka.

Jak poetycko napisała Stefania Korzawska „należy na długo przed zajściem w ciążę przygotować swój dom na przyjęcie nowego życia, by w jego ciepłutkim pokoiku, który znajduje się pod sercem każdej mamy było czysto, spokojnie i doływało najzdrowsze pożywienie” [49]. Dotyczy to szczególnie odstawienia palenia papierosów i zmiany sposobu odżywiania.

8.1. Dieta sprzyjająca płodności kobiety

Mogłoby się wydawać, że dieta nie ma większego wpływu na płodność. Jest jednak całkiem inaczej. Violetta Skrzypulec-Plinta twierdzi, że istnieje wiele dowodów wskazujących, że wiele chorób związanych ze złym odżywianiem może prowadzić do ograniczenia płodności. Do tych chorób zaliczamy szczególnie: otyłość, cukrzycę 2 typu, zespół policystycznych jajników (zaburzenie równowagi hormonalnej), niedożywienie (wg BMI oraz związany jedynie z niedoborem witamin i minerałów) [96].

8.1.1. Postępowanie w zaburzeniach masy ciała

Otyłość, jako potencjalna przyczyna niepłodności została opisana przez śreniowiecznego uczonego w komentarzu do Biblii już w roku 1328 [80].

Kobiety z BMI powyżej 30 kg/m² (norma 18,5 -24,9 kg/m²) statystycznie mają

większe problemy z zajściem w ciążę. U pacjentek otyłych zwłaszcza z PCOS, dwa razy częściej dochodzi do poronień [35]. Bardzo niekorzystna jest również niedowaga: 15% poniżej normy może wpływać na zaburzenia miesiączkowania, poniżej 30% nawet na całkowite zatrzymanie cyklu miesiączkowego [10].

U pacjentek z zaburzeniami owulacji zbadano wpływ utraty masy ciała na poprawę płodności. Wyniki uzyskano dzięki ćwiczeniom fizycznym, zmianie stylu życia oraz stosowaniem diety. Badacze donieśli, że w ciągu ponad 6 miesięcy utrata masy ciała wyniosła około 6,3 kg. Spośród 13 badanych kobiet u 12 zaobserwowano owulację (!) [22].

Inne badanie, przeprowadzono na grupie 26 kobiet ze zbyt niską masą (BMI wynoszące średnio 19,2 kg/m²). Kobietom zalecono przybrać na wadze. W czasie trwania badania kobiety przytyły prawie po 4 kg i 73% zaszło w ciążę [12]. Badania potwierdzają, że właściwa masa ciała ma wpływ na prawidłowo funkcjonującą gospodarkę hormonalną.

W przypadku nadwagi należy zadać sobie pytanie w jaki sposób obniżyć masę ciała. Pani magister Magdalena Machlarz, koordynatorka leczenia dietetycznego w Poradni Specjalistycznej „Macierzyństwo i Życie” w Lublinie zdecydowanie przestrzega przed tzw. monodietami – dietami niekonwencjonalnymi. Doprowadzają one do bardzo szybkiego spadku masy ciała, co wpływa na zaburzenia gospodarki hormonalnej i może skutkować zaburzeniami płodności nawet u zdrowych osób. W przypadku szybkiego odchudzania tj. powyżej 4 kg miesięcznie, szczególnie narażony jest mózg, który w dużym procencie składa się z tk. tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa zachowuje się jak „aktywny organ”, w trakcie gwałtownego odchudzania wydziela do krwioobiegu hormony, substancje immunologiczne tj. IL-6, cytokiny, czynnik martwicy nowotworów. Może to skutkować w późniejszym czasie zaburzeniami neurologicznymi lub psychiatrycznymi.

Dieta bez efektu yo-yo oraz zaburzeń płodności zmniejsza masę średnio o 2 kg miesięcznie. Dietą wskazaną w takich zaburzeniach jak: endometrioza, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, czyli choroba Hashimoto; PCOS, czy w insulinooporności, jest dieta niskocukrowa [o niskim indeksie glikemicznym] – dieta z

obniżoną kalorycznością. By zmniejszenie masy ciała było skuteczne i rzeczywiste konieczne jest włączenie aktywności fizycznej. U kobiet w okresie przedkoncepcyjnym powinien to być wysiłek submaksymalny, wytrzymałościowy - o średnim nasileniu (siłownia nie jest wskazana), natomiast u mężczyzn aktywność fizyczna powinna być wysoka [59].

8.1.2. Nietolerancje pokarmowe i dieta eliminacyjna

Jak już wcześniej stwierdzono: to co jemy wpływa na nasze zdrowie, przez to i na naszą płodność. Jakość i ilość dostarczanego pokarmu zależy od fazy rozwojowej człowieka, płci, klimatu w jakim żyje, aktywności fizycznej i intelektualnej oraz genomu.

Należy pamiętać, że żywność jest największym wyzwaniem dla naszego układu odpornościowego. Co dla jednej osoby jest pokarmem, dla innej może być trucizną. Rozwój przemysłu spożywczego dostarcza nam żywność wysoko przetworzoną, której częstym skutkiem spożywania są alergie czy nietolerancje pokarmowe [11].

Barcentewicz, lekarz konsultant NaProTECHNOLOGY™, prowadzi badania nad nietolerancją pokarmową, sprawdzające poziom przeciwciał w klasie IgG skierowane przeciwko antygenom pokarmowym. Jest to tzw. III typ nadwrażliwości pokarmowej. Przypuszcza się, że kompleksy antygen-przeciwciała, utworzone z przeciwciał IgG oraz fragmentów białek pokarmowych indukują stan zapalny – ogólnoustrojowy lub zlokalizowany w poszczególnych tkankach. Reakcja III typu nadwrażliwości jest opóźniona i ujawnia się po ok 8 h lub nawet po kilku dniach. Objawami nietolerancji pokarmowej mogą być: reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita, astma oskrzelowa, zespół jelita nadwrażliwego, choroba Leśniowskiego – Crohna, choroby skórne (np. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, trądzik, łojotok), cukrzyca typu II, depresja, bezsenność, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia płodności. Lekarze konsultanci NaProTECHNOLOGY™ zwracają uwagę, że dieta ma duże znaczenie w przypadku endometriozy, przedwczesnego wygasania czynności jajników, w chorobach tarczycy, szczególnie w chorobie Hashimoto oraz że leczenie oparte na diecie umożliwia stosowanie mniejszych dawek leków. Podłożem tych chorób może być nietolerancja

pokarmowa [9, 59].

Leczenie polega na wykryciu pokarmów, które szkodzą oraz ich eliminacji. Bardzo częstymi antygenami jest kazeina występująca w mleku oraz gluten w produktach mącznych. Celem leczenia jest odciążenie układu immunologicznego od alergenów przez dietę hipoalergenną, eliminacyjną. W trakcie eliminacji, po 7-10 dniach może pojawić się wzrost objawów nadwrażliwości, który wynika z rozpuszczania kompleksów antygen-przeciwciała i zwiększenia poziomu antygenów.

Dieta eliminacyjna trwa średnio od 6 do 12 miesięcy, ale już po 6 tygodniach kobieta może zauważyć np.: ustąpienie bolesności stawów biodrowych, wypadania włosów; eliminację obrzęków rąk, okolic oczu; redukcję otyłości w obrębie ud, która może wynikać z nagromadzenia w organizmie wody. Dieta już w pierwszym etapie często prowadzi do poprawy komfortu życia [58, 59].

8.1.3. Ogólne zalecenia dietetyczne

Przez 8 lat w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badania [20], które miały ocenić jakie cechy żywienia łączą się z rzadszymi zaburzeniami owulacji. Populacja badanych obejmowała prawie 18 000 zamężnych pielęgniarek w wieku 25-42 lat, bez zaburzeń płodności w wywiadzie. W czasie trwania badania 416 kobiet zgłosiło zaburzenia owulacji. Badana grupa została podzielona na 5 podgrup i poddano dietom wpływającym w różny sposób na płodność: od najbardziej do najmniej korzystnej. Badacze podają, że kobiety z grupy spożywającej dietę najlepiej wpływającą na płodność były o 66% mniej narażone na ryzyko braku owulacji [80].

Wyznaczono następujące wskazówki żywieniowe:

1. Większe spożycie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, mniej izomerów trans [96].

Głównym źródłem jednonienasyconych kwasów tłuszczowych jest oliwa z oliwek i olej rzepakowy. Bardzo istotne w diecie są również kwasy tłuszczowe wielonienasycone:

omega-6 i omega-3. Ich stosunek w spożywaniu, nie powinien przekraczać 4:1. Kwasy omega-6 występują głównie w żywności roślinnej : przede wszystkim w olejach (słonecznikowym, sojowym, kukurydzianym, krokoszowym) oraz w miękkich margarynach. Źródłem kwasów omega-3 są pokarmy roślinne oraz tłuste ryby morskie (śledź, makrela, łosoś, szprotki, sardynki, halibut). Kwasy omega-3 oraz omega-6 spełniają bardzo istotną funkcję, gdyż wytwarzane są z nich hormony, które biorą udział w regulowaniu różnych procesów metabolicznych, a także w funkcjonowaniu układu krążenia i układu immunologicznego. Niedobór kwasów omega-3 może się nasilić u osób spożywających duże ilości kwasów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, które występują w utwardzanych margarynach oraz w tłuszczach cukierniczych używanych w przemyśle cukierniczym (ciasta, krakersy, wafelki, czekolady).[100]

2. Większe spożycie białek roślinnych niż zwierzęcych.

Ma to związek z mniejszym wydzielaniem się insuliny w odpowiedzi na spożycie białka roślinnego, dzięki temu zwiększa się wrażliwość na jej działanie. Białko pochodzenia roślinnego ma również większą zawartość L-argininy (aminokwas), która pobudza komórki śródbłonna do produkcji tlenu azotu. Tlenek azotu ma natomiast wpływ na odpowiednie ukrwienie narządów rodnych, odpowiednią ilość śluzu oraz dojrzewanie komórki jajowej.

Źródłem białka roślinnego są:

→ warzywa strączkowe (groch, groszek zielony, soczewica, biała fasola, fasola jaś, fasola czerwona),

→ ziarna, orzechy i nasiona (kieski pszenicy, owies, płatki pszenne, brązowy ryż, kasza gryczana, makaron razowy, mąka sojowa, mąka razowa, orzeszki ziemne, orzechy włoskie, migdały, orzechy nerkowca, nasiona słonecznika, orzeszki pistacjowe)

Źródłem białka zwierzęcego są jaja, mleko, sery, mięso (polecane o wysokiej zawartości białka i niskiej zawartości tłuszczu): drób, ryby [100].

3. Więcej węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym.

Zaobserwowano więcej zaburzeń owulacji u kobiet spożywających posiłki o

wysokim indeksie glikemicznym.

Spożywanie takiej samej ilości węglowodanów, ale w innych produktach spożywczych, powoduje różne przyrosty glukozy we krwi. Przyrost glukozy zależy od szybkości trawienia i wchłaniania uwalniającej się z pokarmów w jelicie cienkim glukozy. Indeks glikemiczny (IG) to właśnie szybkość i wielkość przyrostu glukozy we krwi.

Wysoki IG mają przykładowe produkty: płatki do mleka typu Cornflakes, Crispix, białe pieczywo, wafle, ciasta (torty), pizza (zależność IG od dodatków), naleśniki, gofry, kurczak z ryżem i warzywami, kasza manna, kasza jaglana, makaron z serem, ryż (biały gotowany) z napoi - Fanta, Coca-Cola.

Średnie IG mają przykładowo: chleb z otrąb owsianych, ananas, banany, biszkopt, chipsy ziemniaczane, czekolada mleczna, dżem, groszek zielony, kukurydza (słodka, świeża), ziemniaki gotowane, morele, brzoskwinie, herbatniki z otrębami, makaron gotowany, spaghetti, zupa grochowa, otręby, owsianka, budyń, ryż długoziarnisty dziki, sok ananasowy, grejpfrutowy, pomarańczowy, marchwiowy.

Niski IG mają m.in. następujące produkty: chleb jęczmienny, czekolada gorzka, fasola (biała gotowana, brązowa), groch (łuskany, żółty, gotowany), jogurt (0% tł, naturalny), mleko odtłuszczone, fruktoza czysta, jabłka, kasza perłowa ugotowana, marchewka świeża, Nutella, soczewica, soja gotowana, sok pomidorowy (bez cukru), śliwki, wiśnie, wołowina, zupa pomidorowa [23].

4. Spożycie tłustych produktów mlecznych.

Autorzy badania nie znaleźli wytłumaczenia. Prof. Violetta Skrzypulec-Plinta podejrzewa, że za korzystny wpływ na płodność mogą odpowiadać substancje hormonalne zawarte w tłustym mleku [96]. Mleko jest również źródłem wysokowartościowego białka, wapnia, oraz witamin B2 i B12.

5. Suplementacja preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy i inne witaminy z grupy B.

Kwas foliowy zwiększa liczbę dojrzewających komórek jajowych. Jest również niezbędny w procesie zapłodnienia [96]. Stwierdzono, że spożywanie folianów

(naturalnie występujących postaci kwasu foliowego w produktach spożywczych, głównie w zielonych warzywach) jest mało efektywne. Dobre rezultaty daje przyjmowanie preparatów zawierających kwas foliowy – tzw. suplementów. Należy jednak pamiętać, że wieloletnie spożywanie warzyw znacznie poprawia stan wysycenia organizmu folianami.

W Polsce opracowano zalecenia dotyczące uzupełnienia diety tą witaminą. Kobiety w wieku rozrodczym, zwłaszcza przed planowaną ciążą, powinny przyjmować preparaty zawierające kwas foliowy, w dawce 0,4 mg [100].

Zaobserwowano również, że u kobiet z wczesnymi nawracającymi poronieniami występuje niskie stężenie wit. B12.

Magdalena Machlarz, zaleca zastępowanie preparatów multiwitaminowych warzywami i owocami [59].

6. Żelazo pochodzenia roślinnego i z suplementów.

Żelazo zapewnia dobre ukrwienie narządów rodnych co wpływa korzystnie na właściwą segregację komórek jajowych i podział materiału genetycznego. [96] Dobrym źródłem żelaza są: melasa (ciemnobrązowy gęsty syrop, produkt uboczny podczas produkcji cukru spożywczego), groch, fasola, suszone owoce (rodzynki, morele, śliwki lub brzoskwinie), nasiona dyni, soja i produkty sojowe, szpinak.

Niski poziom żelaza niesie ze sobą duże ryzyko niepłodności [96].

Dla uzupełnienia powyższych zaleceń dietetycznych, przytaczam wskazówki właściwego odżywiania wg Stefanii Korżawskiej [49]:

1. Unikanie pożywienia przetworzonego [49]. (Utrwalanego i ulepszanego w konserwanty, sztuczne barwniki, substancje smakowe i stabilizujące [29])
2. Ograniczenie zimnego, surowego pożywienia, które obniża temperaturę narządów wewnętrznych i jest bardziej ciężkostrawne. Polecane jest spożywanie posiłków gotowanych, a jeszcze korzystniej: przygotowywanych na parze. Ciepło posiłku przekłada się na sprawniejsze trawienie.

3. Spożywanie ciepłego śniadania i obiadu.
4. Zastępowanie mineralnej wody zdrowymi herbatami ziołowymi.
5. Ograniczenie spożywania dużych ilości owoców tropikalnych, które wychładzają organizm.
6. Owoce, które warto wdrożyć do codziennej diety:
 - słodkie migdały (zawierają wapń, wit.E)
 - daktyle (mogą zastąpić słodczyce → źródło cukrów prostych oraz wit. A, C, B1, B2, PP, błonnika, mikroelementów: potasu, żelaza, fosforu, magnezu)
 - jabłka (surowe, suszone, gotowane lub pieczone z odrobiną cynamonu i miodu)
 - kompoty z suszonych owoców
 - pigwy
7. Spożywanie warzyw, szczególnie:
 - warzywa strączkowe (szczególnie soczewica → zawiera kwas foliowy, białko)
 - marchewka (bogata w B-karoten, wit. z grupy B, wit. E, C, wapń, żelazo, fosfor) zalecany świeży sok, lub marchew obgotowana (lekkostrawna)
 - kapusta kiszona (źródło wit.C)
 - burak ćwikłowy (zalecany sok z buraków czerwonych)
8. Nabiał
 - mleko krowie lub kozie (które jest lekkostrawne)
 - jaja (źródło witamin i mikroelementów, zawiera aminokwasy: lecytynę i cholinę)
9. Kasze i zboża (są lekkostrawne, zawierają wit. z grupy B, magnez, wapń, fosfor, żelazo, krzem)
 - jęczmienna, gryczana, jagłana
 - płatki owsiane
10. Tłuszcze:
 - Olej lniany → źródło nienasyconych kwasów tłuszczowych
 - masło (z prawdziwej śmietany) → źródło wit. A, D, E, B, zawiera też sole mineralne
11. Przyprawy ziołowe:
 - majeranek, kminek, czarnuszka, koper włoski, bazylia, cząber, lubczyk, kurdybanek, hyzop, pokrzywka

12. Zamiast kawy herbaty ziołowe

Jeżeli jednak kawa → to zalecana gotowana [49].

8.1.4. Prowadzenie dietetyczne w NaProTECHNOLOGY™

Wyżej przedstawione zalecenia generalizują dietę i jest to zdecydowanie potrzebne, należy jednak, jak przekonywała Magdalena Machlarz w trakcie wykładu „Interwencje dietetyczne w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym niepłodności i chorób współistniejących”, indywidualizować zalecenia dietetyczne.

Program prowadzony przez Poradnię Specjalistyczną „Macierzyństwo i Życie” w Lublinie ma na celu bezpieczną i skuteczną optymalizację odżywiania z uwzględnieniem pokarmów wzmacniających potencjał antyoksydacyjny organizmu oraz ocenę i eliminację z diety potencjalnie szkodliwej żywności indukującej stan zapalny w oparciu o oznaczenie swoistych przeciwciał IgG1-4 przeciw antygenom pokarmowym. Małżeństwa zgłaszające się do poradni uzupełniają dziennik żywieniowy – 3-dniowy spis posiłków. Ukazuje on w jakich porach, jak często są spożywane posiłki, co wchodzi w ich skład. Następnie eksperci dokonują analizy jakościowej i ilościowej oraz optymalizują odżywianie, uzupełniając je o brakujące komponenty. Zalecenia mogą być poprzędzone diagnostyką w kierunku niedoborów witamin oraz wykycia celiakii. Główne niedobory dotyczą mikroelementów, witamin i błonnika. Bardzo istotne jest również zwrócenie uwagi, by proponowana dieta nie wchodziła w interakcje z lekami [58, 59].

8.2. Farmakologiczna indukcja jajczkowania

W sytuacji braku owulacji, konieczne jest podjęcie leczenia, czyli indukcji jajczkowania. Jest to oddziaływanie na gonady żeńskie, które ma na celu wzbudzenie wzrostu i dojrzewania pęcherzyka lub pęcherzyków jajnikowych i docelowo owulację.

Czynnik hormonalny stanowi aż 20-30% przyczyn występowania niepłodności.

Przyczyną zaburzeń jajczkowania są nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Zastosowanie odpowiednich leków przywraca prawidłowy poziom hormonów i doprowadza do owulacji. Tadeusz Wasilewski – lekarz konsultant NaProTECHNOLOGY™ uważa, że wywiad mówiący o nieprawidłowych cyklach miesięcznych, badanie biochemiczne oraz USG, a także obserwacja biomarkerów (w CrMS) w trakcie przebiegu cyklu miesięczkowego, są bardzo ważnym narzędziem diagnostyki zaburzeń jajczkowania, wyboru leków oraz kontroli ich działania.

Właściwy wybór leków oraz ocena ich wpływu na organizm, są bardzo ważnymi wyznacznikami skutecznej terapii. Powikłania wynikające z nadmiernej stymulacji jajników to np. zespół hyperstymulacji jajników i ciąża mnoga. Dobór leków zależy od przyczyny niepłodności, wieku pacjentki, czasu leczenia niepłodności, ryzyka wystąpienia powikłań oraz możliwości finansowych. Tadeusz Wasilewski zaleca przed rozpoczęciem farmakoterapii pewne zachowania, które zwiększą później skuteczność indukcji jajczkowania. Należą do nich: normalizacja masy ciała, zdrowy styl życia (szczególnie rzucenie palenia papierosów)[109].

W stymulacji jajczkowania stosowane są następujące grupy leków:

1. **Gonadotropiny (FSH i LH)**

Należą do nich np. Menopur, Gonal, Puregon. Pobudzają do wzrostu i dojrzewania pęcherzyki jajnikowe. Ryzykiem terapii gonadotropinami jest zespół hiperstymulacji jajników. Dlatego też niezbędna jest kontrola ultrasonograficzna oraz aktywności estrogenów w surowicy krwi. Pęcherzyk jest mierzony co 2-3 dni. Jeżeli okaże się, że

podając gonadotropiny w jajniku rozwiną się 4-5 pęcherzyków o średnicy powyżej 15mm, wówczas Wasilewski doradza zrezygnowanie w ciągu cyklu ze starań o ciążę, z powodu ryzyka ciąży mnogiej.

2. **Antagoniści dopaminy**

Ich działanie polega na obniżaniu nieprawidłowych wartości prolaktyny w surowicy krwi, co skutkuje powrotem prawidłowej, pulsacyjnej sekrecji GnRH oraz wytwarzaniem prawidłowych ilości gonadotropin przez przysadkę. Wasilewski podaje, iż u 80-90% kobiet z hyperprolaktynemią po zastosowaniu leczenia, powraca prawidłowa owulacja. Natomiast wskaźnik poczęć, wśród leczonych, wynosi 80%.

Do działań ubocznych tych leków należą: hypotensja, nudności, wymioty, bóle głowy.

3. **Cytrynian klomifenu**

Cytrynian klomifenu jest najbardziej rozpowszechnionym lekiem w stymulacji owulacji. Jego działanie polega na blokowaniu receptorów estrogenowych na poziomie przysadki i podwzgórza. Wpływa to na większą produkcję gonadotropin przez przysadkę. W trakcie stosowania cytrynianu klomifenu mogą wystąpić u kobiety uderzenia gorąca, bóle głowy, zmiany nastroju, stany depresyjne oraz zaburzenia widzenia. Istnieje również ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej oraz zespołu hyperstymulacji jajników. Badania wykazują skuteczność w uzyskaniu owulacji u 80% leczonych kobiet a 40% pacjentek zachodzi w ciążę. Próby poczęcia są utrudnione, gdyż przy stosowaniu klomifenu występuje zmniejszona ilość śluzu szyjkowego.

4. **Glikokortykoidy**

Zastosowanie w indukcji owulacji znalazły również glikokortykoidy. Powodują supresję nadmiernej syntezy androgenów w nadnerczach, co korzystnie wpływa na owulację i wskaźnik poczęć u pacjentek z hyperandrogenizmem.

5. **Metformina**

Metformina jest polecana pacjentkom, u których obraz sonograficzny jajników jest

drobnotorbielowaty oraz kobietom z nadwagą. Jest to lek przeciwcukrzycowy → normalizuje hyperinsulinemię. W trakcie terapii mogą wystąpić pewne objawy uboczne: biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia i brak łaknienia.

6. **Gonadoliberyny**

To ostatni sposób indukowania owulacji, który podaje Wasileski. Polega na podawaniu pulsacyjnie, co 60-90min gonadoliberyn. W takich przedziałach czasu w prawidłowo funkcjonującym podwzgórze wydzielane są te hormony. Podawanie gonadoliberyn odbywa się przy użyciu pompy infuzyjnej. Efekty leczenia gonadoliberyn są bardzo dobre, jednak terapia bardzo kosztowna [109].

8.3. Chirurgiczne leczenie niepłodności

Ponad 30 lat temu American Board of Obstetrics and Gynecology (Amerykańska Rada Położnictwa i Ginekologii) zatwierdziła 3 podspecjalizacje: onkologię ginekologiczną, perinatologię, endokrynologię rozrodu.

Endokrynologia rozrodu zajmowała się zaburzeniami hormonalnymi w rozrodczości, w tym niepłodnością. Jej główne pole działania obejmowało chirurgię miednicy mniejszej, której celem było przywrócenie prawidłowej anatomii i funkcji narządów rozrodczych żeńskich. Od czasu urodzenia pierwszego dziecka uzyskanego na drodze zapłodnienia in vitro (1978 r.) endokrynologia rozrodu zmieniła swe zainteresowanie skupiając się na technikach wspomaganego rozrodu. Z tego też powodu, wielu lekarzom brak umiejętności z zakresu mikrochirurgii np. zastosowania lasera.

W NaProTECHNOLOGY™ rozwijana jest nadal chirurgia rekonstrukcyjna miednicy mniejszej, macicy, jajowodów i jajników. Bardzo dużym sukcesem chirurgii NPT jest zminimalizowanie liczby zrostów po zabiegach operacyjnych. W zależności od ośrodka, liczba zrostów sięga nieraz 50% procent, w ośrodkach NPT udało się ją zredukować do 3%.

Chirurgia NaProTECHNOLOGY™ obejmuje:

- laparoskopię bliskiego kontaktu, selektywną histerosalpingografię– (opisywaną w podrozdziale 7.3.)
- klinową resekcję jajników (leczenie PCOS)
- rekonstrukcja narządów miednicy mniejszej (macicy, jajników, jajowodów)
- przeszzyjkowe cewnikowanie jajowodów [45]

8.4.1. Laparoscopia operacyjna

W laparoskopii rozpoznawane są często nieprawidłowości takie jak: zbliznowacenia i zrosty pozapalne, mięśniaki, endometrioza oraz inne nieprawidłowości dotyczące macicy, jajowodów lub jajników. W wielu przypadkach takie nieprawidłowości w trakcie laparoskopii, poddane są korekcji chirurgicznej [117].

Emil Papiernik twierdzi, że niewykonanie laparoskopii w trakcie dwuletniego leczenia niepłodności, można uznać za błąd w sztuce lekarskiej [117].

W Klinice Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie pod kierownictwem Chazana przeprowadzono badania nad skutecznością laparoskopowego leczenia niepłodności. Zabiegi przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym. Najczęściej wykonywaną operacją była wielopunktowa elektrokauteryzacja jajników (wykonanie niewielkich otworów w jajniku przy pomocy igły elektrycznej w trakcie laparoskopii), uwolnienie zrostów, odtworzenie drożności jajowodów. Przeprowadzono również wyłuszczenie mięśniaków i torbieli. W 20% ze względu na zaawansowanie lub lokalizację zmian patologicznych, nie odtworzono prawidłowych struktur anatomicznych. Zespół przeprowadzający badania stwierdził, że wykonanie elektrokauteryzacji w przypadku PCOS jest zabiegiem bezpiecznym i prowadzi w wielu przypadkach do zajścia w ciążę (20% pacjentek poddanych w badaniu zabiegowi) [117].

W państwach, gdzie procedury zapłodnienia pozaustrojowego są refundowane, dominuje opinia, że laparoscopia operacyjna jest coraz rzadziej wybieraną metodą leczenia niepłodności i powinna być stosowana w przypadku pacjentek z endometriozą, mięśniakami i wodniakami jajowodów.

Zwolennicy leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego, argumentując tym samym swoje stanowisko, wskazują na negatywne skutki leczenia chirurgicznego:

- opóźnienie czasu zajścia w ciążę
- ryzyko utworzenia nowych zrostów
- ryzyko związane ze znieczuleniem ogólnym
- ryzyko infekcji, krwawienia, uszkodzenia organów wewnętrznych [83]

8.4.2 Klinowa resekcja jajników i laparoscopia w leczeniu PCOS

W przypadku zespołu policystycznych jajników (PCOS) chirurdzy – konsultanci w zakresie NaProTECHNOLOGY™, powrócili do efektywniejszej metody jaką jest klinowa resekcja jajników. Skuteczność tej metody wynosiła 66% i doprowadzała do regulacji hormonalnej, dla porównania, w terapii cytrynianem klomifenu leczenie dawało 30% ciąż przy niewyrównanym stanie hormonalnym pacjentki. Leczenie cytrynianem klomifenu utrzymywało się, gdyż skutkiem ówczesnych zabiegów operacyjnych była znaczna zrostotwórczość oraz duży odsetek uzyskanych owulacji (które jednak nie kończyły się poczęciami). Obecnie stosuje się zmodyfikowaną operację klinowej resekcji jajników, która osiąga wysoką skuteczność w uzyskiwaniu poczęć → ok.70%. Zrosty tworzą się w ilości minimalnej i normalizuje się stan hormonalny pacjentki.

Radwan uważa, że laparoscopia operacyjna jest nadużywana w PCOS. Podaje, że leczenie farmakologiczne odnosi skuteczność nawet w 80%, a każdy zabieg chirurgiczny w obrębie jajnika zmniejsza rezerwę jajnikową, a przez to szansę poczęcia. [83].

Na uwagę zasługuje również laparoscopia z użyciem lasera CO2 w leczeniu PCOS.

Badania, które przeprowadzono w Klinice Położnictwa i Ginekologii w Warszawie pod nadzorem Jadwigi Kuczyńskiej-Sicińskiej wykazały, że laparoscopia z użyciem lasera CO2 doprowadza do normalizacji zaburzeń cyklu miesięczkowego (87,8% kobiet), powrotu cykli owulacyjnych (78%) oraz cykli z dwufazową krzywą podstawowej temperatury ciała (90,2%). Zabieg polegał na nakłuciach pogrubionej osłonki białawej pęcherzyków drobnotorbielowatych jajników. Po nakłuciu występował

wyciek płynu – co świadczyło o poprawności wykonywanego zabiegu. Zespół przeprowadzający badania stwierdził, że technika laparoskopowa z użyciem lasera CO2 jest prostą metodą leczenia chirurgicznego w porównaniu z klinową resekcją jajników [65].

8.4.3. Leczenie mikrochirurgiczne niedrożności jajowodów

W 1978 r. podstawowym leczeniem w niedrożności jajowodów było leczenie mikrochirurgiczne. Dawało ono 29% skuteczność. W ciągu 20 lat nie udało się poprawić skuteczności leczenia tej dysfunkcji. Chirurdzy - konsultanci w zakresie NaProTECHNOLOGY™ rozwinęli mikrochirurgię i z powodzeniem przeprowadzają operacje udrażniania jajowodów zwłaszcza w ich odcinku proksymalnym w taki sposób, by nie zwiększyć ryzyka wystąpienia ciąży pozamacicznej [132].

8.4.4 Leczenie endometriozy

Standardowe terapie możliwe do zastosowania w celu ułatwienia zajścia w ciążę kobietom z endometriozą można podzielić na:

- postępowanie wyczekujące (obserwacja i ew. leczenie objawów dolegliwości bólowych)
- leczenie farmakologiczne – brak danych o skuteczności
- leczenie chirurgiczne
- leczenie skojarzone farmakologiczno – chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego jest całkowita resekcja lub ablacja (odparownie) tkanki endometrialnej w obrębie miednicy oraz korekcja zaburzonych przez zrosty i zmiany torbielowate stosunków anatomicznych w okolicy jajowodów i jajników.

Resekcji dokonuje się poprzez oddzielenie na ostro i wycięcie ognisk endometriozy, a następnie w celu osiągnięcia miejscowej hemostazy, przeprowadza się

koagulację lub zabezpiecza szwem [55].

Ablacja ognisk endometriozy dokonuje się dzięki waporyzacji, czyli techniki, która pozwala niszczyć ogniska endometriozy za pomocą promieniowania laserowego. Laser umożliwia precyzyjne cięcie z cienką warstwą martwicy w tkankach sąsiadujących. Czas naświetlania tkanki jest odpowiednio krótki, by nie dopuścić do przegrzania otaczających tkanek [127].

Waporyzacja ognisk endometriozy znalazła zastosowanie również w NaProTECHNOLOGY™. Hilgers podaje, że leczenie endometriozy chirurgicznie w 1981r. dawało efektywność 53,9% ciąż. W wyniku wprowadzenia technik wspomaganego rozrodu uzyskuje się jedynie 30,8% [132].

Zaskakujące są wyniki badań, które przeprowadził Marcoux i wsp. w 1997r. w grupie 341 kobiet, u których w diagnostycznej laparoskopii twierdzono minimalną i łagodną endometriozę. U części kobiet wykonano resekcję/ablację znalezionych zmian, natomiast w grupie kontrolnej nie wprowadzono leczenia. Okazało się, że w okresie pierwszych 36 tygodni od laparoskopii, odsetek zająć w ciążę był znacząco wyższy w grupie pacjentek poddanych laparoskopii [60].

W postaci umiarkowanej i ciężkiej obserwowane wskaźniki ciąż są niższe niż u pacjentek z łagodną endometriozą. Największą skuteczność cechuje leczenie chirurgiczne oraz waporyzacja laserowa. Mimo tego, ciężka i umiarkowana postać endometriozy, jest obecnie w klasycznym leczeniu jedną z głównych przyczyn do kierowania pacjentek na zabieg in vitro (IVF) [55].

Leczenie skojarzone farmakologiczno – chirurgiczne

Leczenie takie ma dwie zalety: Zastosowanie środków farmakologicznych przed zabiegiem, pozwala na łatwiejsze usunięcie zmian, a po zabiegu zapobiega ich ponownemu powstawaniu [98]. W postaci umiarkowanej i ciężkiej endometriozy nie udowodniono, by skojarzona terapia farmakologiczno – chirurgiczna wpłynęła na zwiększenie płodności [55].

Rozdział 9. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w zaburzeniach płodności męskiej

Standardowe leczenie proponuje małżeństwu o zaburzonej płodności, zależnie od przyczyny, terapię opartą zarówno na naturalnej koncepcji, jak również techniki wspomaganego rozrodu oraz inseminację nasieniem, a także adopcję.

Guzikowski zwraca uwagę, że dobre wyniki leczenia uzyskuje się jedynie u chorych na hiperprolaktynemię, a także u leczonych antybiotykami z powodu zakażeń układu moczowo-płciowego. Podaje, iż nieznacznie wskaźnik ciąż poprawiło leczenie mikrochirurgiczne, natomiast zwraca szczególną uwagę na rozwój technik wspomaganego rozrodu [34]. Częstym zalecanym sposobem ominięcia m.in. czynnika męskiego jest inseminacja.

Inseminacja polega na wstrzyknięciu wyselekcjonowanych plemników do narządu rodnej kobiety (do szyjki, macicy lub jajowodu). Najczęściej wykonuje się inseminację domaciczną nasieniem męża lub partnera (intrauterine insemination using husband/partners semen - IUI – H) lub inseminacja domaciczna nasieniem dawcy (intrauterine insemination using donor semen – IUI – D)

Wskazaniem do inseminacji są następujące zaburzenia:

- czynnik szyjowy (brak śluzu, nieprawidłowa jakość śluzu, negatywny test po stosunku, nieprawidłowości anatomiczne szyjki macicy)
- czynnik męski – nieprawidłowe parametry nasienia pon.15 mln/ml (co najmniej 1 mln o ruchu prawidłowym)
- czynnik immunologiczny (przeciwciała w śluzie, przeciwciała w płynie nasiennym)
- zaburzenia ejakulacji (po wcześniejszych niepowodzeniach leczenia zachowawczego)
- endometrioza I,II st. wg ASRM
- niepłodność o nieustalonej przyczynie (idiopatyczna)

Wg Szamatowicza i Pisarskiego, grupa mężczyzn z uleczalną niepłodnością wynosi około 12% diagnozowanych. Przyczyną ich niepłodności są głównie: wytwarzanie przeciwciał przeciwplemnikowych z hipogonadyzmem

hipogonadotropowym, zaburzenia życia seksualnego, ekspozycja na toksyny lub środki, które czasowo upośledzają spermatogenezę [78].

Wydaje się jednak, że szanse poczęcia małżeństwa z obniżoną płodnością męską są większe i nie jest konieczne tak szybkie kierowanie par do zabiegów inseminacji czy IVF. Po raz kolejny powtórzę: dokładna diagnostyka obu małżonków i dopasowane leczenie przynoszą nadspodziewane efekty.

9.1. Algorytm diagnostyki niepłodności męskiej oraz możliwości leczenia w NaProTECHNOLOGY™

Przedstawiciele Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz lekarze konsultanci NaProTECHNOLOGY™ są zgodni, że w niepłodności męskiej należy zwrócić szczególną uwagę na płodność partnerki. Zwiększenie płodności małżonki, może wpłynąć pozytywnie na rezultaty terapii, zrekompensować męski czynnik niepłodności [86, 15]. Philip Boyle zaznacza, iż w swej praktyce lekarza konsultanta NaProTECHNOLOGY™, spotkał się z sukcesami poczęcia, gdy liczba plemników wynosiła 0,5 – 1 mln/ml [15].

Przedstawiony przez Macieja Barczentewicza algorytm diagnostyki niepłodności męskiej zawiera:

- badanie nasienia (uzyskane nie przez masturbację, ale po akcie małżeńskim)
- poziom leukocytów w nasieniu
- posiew nasienia (wykluczenie wystąpienia bakterii chorobotwórczych)
- badania laboratoryjne: morfologia krwi, badanie moczu, PSA, oznaczenie czynności wątroby, nerek wg wskazań)
- badania hormonalne (np. poziom gonadotropin, prolaktyny, testosteronu, TSH, przeciwciała przeciwarczycowe, fT3, fT4)
- zalecane konsultacje urologiczne (zawsze przy nieprawidłowościach nasienia)
- zalecane badanie obrazowe (podejrzenie niedrożności nasieniowodów) [10]

Lekarze konsultanci NaProTECHNOLOGY™ wymieniają następujące możliwości leczenia (należą one do standardowego leczenia):

1. **Leczenie zachowawcze** : dieta, zaprzestanie palenie papierosów, nienadużywanie alkoholu, kofeiny i napojów energetyzujących, redukcja otyłości, przyjmowanie kwasu foliowego.

2. **Leczenie farmakologiczne:**

Do leczenia farmakologicznego należy antybiotykoterapia, która skuteczna jest przy stosowaniu dużych dawek antybiotyków, w przeciągu nawet 20 dni. Do terapii wprowadza się również niesterydowe leki przeciwzapalne, antyoksydanty, cynk, selen, witaminy, a także L-karnitynę, acetyl L-karnitynę [15,10].

3. **Leczenie hormonalne**

Stosowane hormony to androgeny, gonadotropiny, antyestrogeny

4. **Leczenie chirurgiczne** np. usunięcie żyłaków powrózka nasiennego, mikrochirurgia w udrażnianiu nasieniowodów (wg wskazań urologów)

5. **Optymalizacja cyklu kobiety** – bardzo istotne!

Większość lekarzy, jak przedstawia Maciej Barczentewicz, nie leczy męskiej niepłodności, nie wprowadza leczenia zachowawczego, farmakologicznego czy hormonalnego, a zaleca inseminacje domaciczne, czy zabiegi in vitro.

Należy zwrócić jednak uwagę na skuteczność leczenia czynnika męskiego przez lekarzy konsultantów NaProTECHNOLOGY™, które opiera się głównie na rzetelnej diagnostyce i odpowiadającym na nią próbach leczenia [10].

Maciej Barczentewicz przedstawia przypadek małżeństwa, które 2 lata starało się o poczęcie. Przy przyjęciu rozpoznano niepłodność męską (ilość plemników 2 mln/ml, ruch A (szybki postępowy) 0%, B (wolny postępowy) 8 %, morfologia 1%, leukocyty 3,9 mln/ml (norma 1 mln).

Przed zgłoszeniem się do kliniki, zostali wcześniej zakwalifikowani do inseminacji nasieniem dawcy i poddani transferowi 3 zarodków.

Leczenie przeprowadzone wg NaProTECHNOLOGY™.

1. U męża

- posiew nasienia (wyniki: gronkowiec koagulazoujemny) → wprowadzenie antybiotykoterapii

Badanie kontrolne: plemniki: 6mln/ml, ruch B 8%

- zastosowanie leczenia hormonalnego

2. U żony

- Model Creightona
- badania laboratoryjne

Diagnoza żony: hyperprolaktynemia czynnościowa → podanie bromokryptyny

Badanie kontrolne po 40 dniach : plemniki 14mln/ml, ruch B 19%, 17% morfologia

W drugim obserwowanym cyklu doszło do poczęcia, które zakończyło się porodem w wyniku cięcia cesarskiego, o terminie (waga 3670 g) [10].

9.1. Dieta sprzyjająca płodności mężczyzny

Mężczyzna, również tak jak jego żona, powinien szczególnie dbać o zdrową dietę przed planowaniem ciąży. Dla męskiej płodności, istotne znaczenie mają:

1. Witaminy C i E oraz cynk (antyoksydanty)

Cynk i witaminy C i E wpływają na zmniejszenie stresu oksydacyjnego i ograniczają ilość wolnych rodników, które mogą prowadzić do niszczenia gamet. Cynk poprawia parametry nasienia u mężczyzn z asthenozoospermią (nieprawidłowa ruchliwość plemników) [43]. Również foliany i kartenoidy w niektórych sytuacjach mogą poprawić parametry nasienia [89].

- Źródło wit. C: owoce róż, truskawki, czarna porzeczka, zielona pietruszka, brokuły, koperek zielony, chrzan, papryka, szpinak, rzeżucha, owoce cytrusowe
- Źródło wit. E: świeże liściaste warzywa (liście pokrzywy, mięty, marchewki), nieoczyszczane ziarna zbóż (owies, jęczmień, kielki pszenicy) oleje roślinne

(szczególnie bawełniany, z kiełków pszenicy, z soi), szparagi, brokuły, kukurydza, groch dojrzały, groszek zielony.

- Źródło cynku: ostrygi, otręby pszenne, kielki pszenicy, nasiona dyni i słonecznika, większość grzybów (kania, koźlak, pieczarka, maślak), wątroba wołowa, ryby, chleb razowy, mąka owsiana, jęczmienna, kakao, żółtka jaj, drób, nasiona strączkowe, produkty pełnoziarniste, migdały, orzechy włoskie, figi, rodzynki, daktyle, cebula czosnek.

2. Kwas foliowy

Pozytywnie wpływa na ruchliwość plemników → zalecane produkty takie jak: zielone warzywa liściaste (brokuły, brukselki), szparagi, szpinak, nasiona strączkowe, produkty pełnoziarniste.

3. Dieta urozmaicona w warzywa i owoce.

4. Wybieranie produktów o niskim indeksie glikemicznym.

5. Ograniczanie alkoholu

Stwierdzono iż dzieci mężczyzn, którzy pili więcej niż dwa drinki dziennie w czasie miesiąca poprzedzającego zapłodnienie, ważyły 180 gram mniej niż inne dzieci. Nadmierne picie alkoholu może mieć również wpływ na impotencję.

6. Nawadnianie organizmu

Mężczyzna powinien wypić codziennie około 2-3 litry płynów. Spożycie kawy powinno być ograniczone do max 2 dziennie [30].

Badania pokazują skuteczność zastosowania L-karnityny i acetyl L-karnityny. Są one wychwytywane przez śródbłonek najądrzy. L-karnityna jest również aktywnie transportowana do płynu wytwarzanego przez najądrza i plemników. Wyniki badań wykazują że L-karnityna wpływa na poprawę ruchliwości plemników oraz ich morfologię. Oprócz tego zwiększa ilość plemników, pozytywnie wpływa na ich dojrzewanie, zmniejsza ilość form atypowych oraz hamuje przedwczesną apoptozę [43].

L-karnityna jest syntezowana w organizmie z dwóch aminokwasów: lizyny i metioniny. Głównym jej źródłem w żywności są: mięso i przetwory mleczne. Najwięcej karnityny zawiera: baranina, wołowina, wieprzowina oraz ryby [128].

Rozdział 10. Adopcja – połączenie dzieci bezrodzinnych z rodzicami bezdzietnymi

NaProTECHNOLOGY™ w przypadku małżeństw, które zostały poddane terapii, w wyniku której nie uzyskano poczęcia, doradza adopcję.

W polskim prawie adopcja, występuje pod nazwą przysposobienie. Jest to prawne uznanie dziecka biologicznie obcego za własne, co jest równoznaczne z przyjęciem go jako członka rodziny z nadaniem mu wszystkich praw i obowiązków. Adopcja wiąże się ze zmianą nazwiska dziecka na to, które posiadają rodzice adopcyjni, sporządzeniem nowego aktu urodzenia, nabyciem przez adoptowane dziecko praw majątkowych oraz ustaniem wszelkich praw i zobowiązań dziecka wobec rodziny naturalnej i nabycie ich w stosunku do rodziny adopcyjnej [101, 51].

Decyzja o adopcji, często kończy długotrwałą terapię leczenia niepłodności. Jest decyzją pary małżeńskiej, która otwiera się w sposób szczególny na płodność duchową i przyjęcie dziecka jako swojego. Rodzina adopcyjna daje możliwość wzrastania dziecku w warunkach, które każdemu człowiekowi się należą – w środowisku miłości i akceptacji. Dzięki temu, możliwy staje się prawidłowy rozwój dziecka, którego podstawą będzie „walka o kształt jego człowieczeństwa”. Dziecko adoptowane przeżyło najczęściej rozstanie z własną matką i ma w sobie ogromną potrzebę akceptacji, pokochania, a także lęk przed odrzuceniem. Przed rodzicami adopcyjnymi oraz nowym członkiem rodziny otwiera się długa i niełatwa droga wychowania, miłości i ofiary, należy jednak zauważyć, że wychowanie czy to swojego dziecka czy dziecka adoptowanego zawsze łączy się z trudem. Piękne wybrzmienie odnośnie adopcji mają słowa Chrystusa: „Kto by przyjął jedno takie dziecko w imię moje, Mnie przyjmuje” (Mt 18,5) [14, 99].

Agnieszka Hennel-Brzozowska zakłada w swym artykule: „Adopcja jako rozwiązanie problemu małżeństw bezpłodnych - aspekty psychologiczne”, bardzo ciekawą tezę: „Adopcja jest zjawiskiem normalnym, tak jak normalne jest biologiczne rodzicielstwo - i jest zadaniem złożonym, tak jak złożone jest zadanie rodziców biologicznych” [37].

Na czym więc polega uważanie adopcji za wyjątkowo trudne zadanie? Jest to zapewne efekt m.in. sformalizowania procesu adopcji. W celu wykluczenia powierzenia go osobom nieodpowiednim przeprowadza się bardzo długie badania i szkolenia przyszłych rodziców. Należy jednak zauważyć, że przygotowywanie się rodziców biologicznych do przyjęcia dziecka też jest okresem zmian przyzwyczajień, zdenerwowania i niepewności [37].

Również obawy rodziców przed trudem wychowania dziecka adoptowanego, mogłyby być słuszne gdyby nie istniały problemy wychowawcze związane z dzieckiem biologicznym. Zakładanie, że rozwój inteligencji, osobowości oraz stan zdrowia biologicznego dziecka, byłby lepszy i bardziej harmonijny, jest błędne.

Faktyczne znaczenie ma przeżycie traumatycznych zdarzeń przez dziecko w późniejszym wychowaniu w rodzinie adopcyjnej. Uzasadniona jest więc decyzja rodziców adopcyjnych o wyborze dziecka młodszego. Hennel-Brzozowska zwraca uwagę, że również wiele osób, które mają biologiczną rodzinę, doznaje w niej odrzucenia, braku akceptacji i miłości – duchowego osierocenia, ale dzięki życzliwemu środowisku, przyjaciołom oraz przykładowi innych ludzi znajdują wsparcie społeczne i kształtują swoją osobowość prawidłowo. W przytoczonych przykładach, w wyżej wspomnianym artykule, rodzin adopcyjnych lub osób adoptowanych, można zauważyć że adopcja była jednym z licznych istotnych wydarzeń w życiu rodziny. Po pewnym czasie stała się wręcz wydarzeniem, o którym zapominano. Małżeństwa, które zaadoptowały dziecko były szczęśliwymi rodzinami, które nie patrzyły na swe dzieci przez pryzmat przysposobienia.

Autorka artykułu przybliży historię małżeństwa, które zaadoptowało 3 letniego chłopca. Po pewnym czasie (Łukasz miał wtedy 6 lat) małżeństwo poczęło dziecko i rozpoczęła się czas oczekiwania i rozmów o nowej osobie, która pojawi się w rodzinie. Choć Łukasz już wcześniej wiedział, że jest adoptowany, wyparł to ze swojej pamięci i usilnie prosił o potwierdzenie mamy, że on również był w jej brzuszku. Mama zaprzeczała, ale w końcu uległa. Od tego czasu w umyśle Łukasza istniały równoległe dwie historie – realna i ta będąca fantazją dziecka. Jak pisze Hennel-Brzozowska: „Współistniały po to, by stopniowo w umyśle dorastającego dziecka narracja realna wygrywała w warstwie

faktów „historycznych”; lecz właśnie stopniowo - dlatego, by narracja „fantastyczna” poparta latami czynnej miłości rodzicielskiej, mogła w umyśle dziecka stać się w końcu zbędną.”

Przykład Łukasza i jego rodziny pokazuje, jak mądre i pełne miłości wychowanie wpływa na kształtowanie się osoby i wypełnianie zadanych przez osierocenie (czy to fizyczne czy duchowe) ran [37].

Negatywnym zjawiskiem w procesie adopcji jest czas oczekiwania dziecka, zwłaszcza noworodka, na właściwą opiekę. Okres po narodzeniu, jest dla dziecka szczególnie ważny ze względu na tworzenie relacji przywiązania, tymczasem rodzice biologiczni zastanawiają się nad jego dalszym losem. W tym przypadku prawa dziecka nie są szanowane i powinny zostać wprowadzone zasady jak najszybszego przysposobienia noworodka przez nowych rodziców [37].

Andrzej Ładzyński przeprowadził wywiady z sześcioma rodzinami dokonującymi adopcji w przeciągu kilkunastu ostatnich lat, które szerzej zostały przeanalizowane i zinterpretowane w książce: „Społeczne i kulturowe uwrunkowania adopcji w Polsce”. Na podstawie swoich badań, stwierdził iż adopcja zachodzi jako proces zawsze rozciągnięty w czasie, że choć dojrzewanie do decyzji nie jest łatwe, to po jej podjęciu i adopcji, rodzice, którzy dotąd byli bezdzietni, czują się szczęśliwi. Adopcja zmienia dotychczasowe życie rodzinne diametralnie. Rodzice zauważają, że adoptowanie dziecka nadaje sens ich życiu, integruje wewnątrznie rodzinę, stawia nowe wyzwania, konieczność pracy nad sobą, rozstrzygnięcia trudnych kwestii, podejmowania dialogu w małżeństwie i rodzinie oraz wychowania przez wartości. Adopcja sprawia również, że rodzina staje się pełnią [57].

Na koniec przytoczę jeszcze piękną definicję adopcji autorstwa Arkadiusza Wąsińskiego – jako „niepowtarzalnego aktu złączenia dzieci bezrodzinnych z rodzicami bezdzietnymi, swoistego cudu przeistoczenia, dokonującego się w życiu człowieka, utwierdzającego się na początku w poczuciu upokorzenia, zaburzonej własnej wartości, bezsensu życia po to, by będąc w tym stanie ducha, odnaleźć w sobie siłę do tego, aby nadać swojemu życiu sens i wypełnić je radością.”

Rozdział 11. Skuteczność NaProTECHNOLOGY™

Dla zaprezentowania skuteczności leczenia niepłodności metodą NaProTECHNOLOGY™ posłużę się wynikami badań, które zebrał i przedstawił dla Biura Analiz Sejmowych Maciej Barczentewicz - lekarz specjalista ginekolog położnik, Prezes Fundacji Instytut Leczenia Niepłodności Matżeńskiej im.Jana Pawła II [8]. Dane pochodzą z badań Instytutu Papieża Pawła VI z roku 2004, które zostały opublikowane w „The Medical & Surgical Practice of NaProTechnology” autorstwa Thomasa Hilgersa [39].

U par korzystających z NaProTECHNOLOGY™, wskaźnik ciąży był następujący:

1. Do 12 miesiąca terapii 44 % parom udało się zajść w ciążę
2. Do 24 miesiąca wskaźnik wzrósł do 62% ciąż
3. W 48 miesięcy od rozpoczęcia leczenia 71% par mogło oczekiwać na poród dziecka.

Leczenie endometriozy miało następującą skuteczność:

1. 45% w 12 miesięcy
2. 65% w 24 miesięcy
3. 78% w 36 miesięcy

Dla porównania, leczenie chirurgiczne klasycznymi metodami to: 38% po 12 miesiącach, 50% po 24 miesiącach i 63% do 72 miesięcy po leczeniu.

W leczeniu PCOS NaProTECHNOLOGY™ uzyskiwała następujące wyniki:

1. 40% ciąż po 12 miesiącach terapii
2. 65% po 24 miesiącach
3. do 90% po 48 miesiącach

Dla porównania, leczenie chirurgiczne klasycznymi metodami to: 10% po roku, 30% po 24 miesiącach, 55% po 48 miesiącach i do 70%.

Badania Instytutu Pawła VI w innym opisie mówią o następujących efektach leczenia:

1. brak owulacji → 81,8% ciąż
2. PCOS → 62,5%
3. endometrioza → 56,7%
4. niedrożność jajowodów → 38,4%

Z pośród małżeństw leczonych NaProTECHNOLOGY™ , których przyczyny niepłodności nie można było wyleczyć, aż 74,6% zdecydowało się na adopcję.

Wyniki leczenia niepłodności przy zastosowaniu NaProTECHNOLOGY™ przedstawiła również Irlandzka klinika. Analizowane wyniki pochodzą z okresu pomiędzy lutym 1998, a styczniem 2001. Badania skupiły się jedynie na medycznych protokołach, terapia nie obejmowała chirurgii NPT [97].

1239 par, które zostały zarejestrowane brały udział we wprowadzających konsultacjach o NPT. Obejmowały one wyjaśnienie fizjologii reprodukcji oraz stopni diagnostyki i leczenia NPT oraz przedstawienie Creighton Model FertilityCare™ System. Ostateczna grupa badanych składała się z 1072 par, które zaczęły leczenie w lutym 1998 roku. Po czasie gdy pary uzyskały kompetencje w prowadzeniu kart (nie wcześniej niż po 2 miesiącach), zostało przeprowadzone badanie poziomu hormonów, z uwzględnieniem fazy owulacji dokładnie określonej dzięki kartom objawów płodności. Kobiety rozpoczynające diagnostykę były w wieku od 25 do 48 lat (średnia: 35,8 lat). Prawie 33% wcześniej korzystało z metod wspomaganego rozrodu (ART). Pary starały się o dziecko w bardzo różnym przedziale czasowym: od 1 roku do 20 lat (średnio 5,6 lat).

364 pary, które poczęły w trakcie terapii NPT były odrobinę młodsze (średni wiek 34,8 lat), średnio czekały na poczęcie 4,8 roku, częściej miały już wcześniej urodzone dziecko (30%) i rzadziej stosowały metody wspomaganego rozrodu (21%).

W tabeli 2. przedstawione są rozpoznania z jakimi pary przybyły do kliniki oraz wyniki diagnostyki przeprowadzonej w NPT.

Tab.4. Rozpoznanie przyczyn niepłodności par poddanych terapii przed i po diagnostyce NaProTECHNOLOGY™ [97].

Diagnoza	Przed oceną NPT (n[%])	Po ocenie NPT (n[%])
Niepłodność idiopatyczna	506 (47,2)	5 (0,5)
Niewyjaśnione nawracające poronienia	124 (11,6)	5 (0,5)
Brak owulacji	31 (2,9)	36 (3,4)
PCOS	68 (6,3)	110 (10,3)
Endometrioza	209 (19,5)	208 (24,6)
Czynnik męski	115 (10,7)	146 (13,6)
Ograniczona ilość śluzu szyjkowego	12 (1,1)	276 (25,7)
Obniżony poziom progesteronu w fazie lutealnej	99 (9,2)	923 (86,1)
Obniżony poziom estrogenów w fazie lutealnej	2 (0,2)	676 (63,1)

Wartym zauważenia jest, że 47,2% par przybyło do kilinki z nierozpoznaną przyczyną zaburzeń płodności, natomiast w końcowym efekcie diagnostyki NPT nierozpoznanych pozostało 5%. U bardzo dużej części par – jak się okazało – u podstaw niepłodności leżał zbyt niski poziom w surowicy progesteronu (86,1%) i estradiolu (63,1%) podczas fazy lutealnej. W przybliżeniu u jednej czwartej zaobserwowano zmniejszoną ilość śluzu szyjkowego (25,7%), a u 10% PCOS. U wielu par przyczyną niepłodności była **wieloczynnikowa**.

Najczęstszym sposobem leczenia było zastosowanie klomifenu (75,3%), zwiększenie poziomu hormonów fazy lutealnej przez podanie gonadotropiny kosmówkowej (67%) lub progesteronu (18%) oraz środków wpływających na zwiększenie produkcji śluzu szyjkowego (71%). 54 pary (5%) poczęły bez medycznej interwencji, używając jedynie Creighton Model FertilityCare™ System.

W ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii NPT, rozpoznano 354 poczęcia. Łącznie żywe urodzenia wyniosły 19,1% na 100 par do 12 miesięcy i 25,5% do 24 miesięcy. U par, które nie przerywały leczenia poczęcia, które zakończyły się żywymi urodzeniami były wyższe: 27,1% do 12 miesięcy i 52,8% do 24 miesięcy.

Łączne proporcje żywych urodzeń spadały wraz z wiekiem kobiety. Dla kobiet poniżej 30 lat wskaźnik żywych urodzeń po 24 miesiącach wynosił 33,7%. Dla kobiet

powyżej 40 lat, surowe dane (bez uwzględnienia indywidualnych cech podgrup) wynosiły 13,9%. Łączne surowe dane żywych urodzeń spadały wraz ze wzrostem długości czasu wcześniejszych prób poczęcia (36,6% dla starań o poczęcie od 1-3 roku, 11,9% dla okresu 9 lat) oraz liczby prób ART (30,8% przy niekorzystaniu z ART, 10,3% dla 3 prób lub więcej). Kobiety, które urodziły już wcześniej uzyskały wyższe wyniki żywych urodzeń (35,8%), niż te które wcześniej nie rodziły (23,1%).

Tab.5. Żywe urodzenia na 100 par do 24 miesięcy terapii NaProTECHNOLOGY™ przy charakterystyce par rozpoczynających leczenie [97].

Cechy par	Pary (n)	Żywe urodzenia	Surowe dane (<i>crude proportion</i>)[%]	Dostosowane dane (<i>adjusted proportion</i>)[%]*
Wszystkie pary	1072	273	25,5	52,8
Wiek kobiet (w latach)				
<=30	86	29	33,7	59,1
>30-35	412	134	32,5	58,6
>35-40	423	89	21,0	46,1
>40	151	21	13,9	50,9
Czas starań o poczęcie				
1-3	246	90	36,6	66,0
>3-6	468	129	27,6	55,4
>6-9	210	39	18,6	44,9
>9	118	14	11,9	42,8
Wcześniejsze urodzenie				
Tak	257	92	35,8	73,9
Nie	785	181	23,1	48,5
Wcześniejsze próby ART (n)				
0	702	216	30,8	61,5
1	128	29	22,7	41,9
2	125	18	14,4	34,9
>=3	97	10	10,3	19,8

*Dostosowane przez analizę par: pary, które rezygnowały lub przerywały leczenie nie były tu brane pod uwagę. Dostosowane dane powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu małej ilości osób w podgrupach.

Wartym zauważenia jest, że pary, które wytrwale poddawały się diagnostyce i leczeniu NPT i nie przerywały terapii (w tabelce kolumna „dostosowane dane” *adjusted proportion*) odniosły sukces ponad 50% żywych urodzeń - co druga para spodziewała się dziecka.

Wśród wszystkich żywych urodzeń było 13 bliźniąt (4,6%). Co najmniej 88% spośród wszystkich urodzeń, przyszło na świat w terminie i nie miało niskiej masy urodzeniowej. Żadna z pacjentek w trakcie terapii nie doświadczyła PCOS.

Tab.6. Charakterystyka urodzonych dzieci poczętych w trakcie terapii NaProTECHNOLOGY™, żywe urodzenie (n=286) [97].

Wyniki	n (%)
Ciąża mnoga	13 (4,5)
Wiek ciążowy	
>= 37	246 (86,0)
<37	15 (5,2)
Nieznane	25 (8,7)
Waga urodzeniowa	
>= 2500	245 (85,6)
1500-2500	13 (4,5)
<1500	4 (1,4)
Nieznane	24 (8,4)

Pary, które zrezygnowały z diagnostyki i terapii NPT stanowiły aż 44,6 par na 100 w czasie do 12 miesięcy, natomiast do 24 miesięcy zrezygnowało aż 62,7 na 100 par.

Badania ukazują, że prawdopodobieństwo poczęcia i urodzenia dziecka w NaProTECHNOLOGY™ jest niższe dla kobiet powyżej 35 roku życia, dla par, które starały się o poczęcie ponad 6 lat, które nie miały wcześniej dziecka oraz dla poddających się wcześniej ART.

Pary decydujące się na NaProTECHNOLOGY™, muszą mieć świadomość, że terapia leczenia niepłodności wymaga wiele cierpliwości, samozaparć i czasu. Ważne jest by nie rezygnować przed ukończeniem 24-miesięcznej terapii [97].

Rozdział 12. NaProTECHNOLOGY™ w Polsce.

12.1. Rozwój NaProTECHNOLOGY™ w Polsce

W Ameryce Północnej, głównie w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, istnieje już prawie 250 ośrodków stosujących NaProTECHNOLOGY™. Również w Polsce NaProTECHNOLOGY™ zyskuje coraz większą popularność. Hilgers zauważył, że nie ma na świecie innego kraju, gdzie byłoby tak duże zainteresowanie NPT wśród ginekologów i położników. Twierdzi, iż Polska ma potencjał i możliwości, by stać się centrum NaProTECHNOLOGY™ w Europie.

Od 2008 r. działa Fundacja Instytutu Leczenia Niepłodności Małżeńskiej im. Jana Pawła II, jej założycielem jest ginekolog-położnik Maciej Barczentewicz. W tym samym roku z jej inicjatywy został przeprowadzony w Polsce pierwszy kurs NaProTECHNOLOGY™ i Creighton Model FertilityCare™System.

W 2009r. w Białymstoku powstała pierwsza klinika leczenia niepłodności metodą NaProTECHNOLOGY™, jej założycielem jest Tadeusz Wasilewski. Ośrodek zaopatrzony jest w nowoczesną aparaturę diagnostyczną, m.in. zestaw do immunochemii (badanie aktywności hormonów), zestaw do cyfrowego badania jakości nasienia. Klinika ma również możliwość wykonywania histeroskopii – ginekologicznej endoskopii.

Kolejny ośrodek leczenia niepłodności metodą NaProTECHNOLOGY™ powstał w Lublinie, w 2010r. Przychodnia Specjalistyczna „Macierzyństwo i Życie” ma szerokie możliwości działania w zakresie ginekologii, położnictwa; ma możliwość konsultacji urologicznych i onkologicznych oraz wykonywania badań za pomocą ultrasonografu 4D oraz pełnego zakresu badań laboratoryjnych [129].

W wyniku starań Bogdana Chazana i Piotra Klimasa, w szpitalu Św. Rodziny w Warszawie, umożliwiono leczenie chirurgiczne wg procedur proponowanych przez NaProTECHNOLOGY™. W użyciu znajduje się laser do waporyzacji endometriozy oraz możliwa jest laparoscopia bliskiego kontaktu z wykorzystaniem lasera [7].

Od kilku lat trwają szkolenia polskich lekarzy oraz przyszłych instruktorów Creighton Model FertilityCare™ System. Na podanej poniżej stronie internetowej znajduje się wykaz polskich lekarzy konsultantów NaProTECHNOLOGY™ i instruktorów CrMS pracujących głównie w naszym kraju:

<http://naprotechnologia.wroclaw.pl/category/doradcy/>

12.2. Koszty leczenia

Program NaProTECHNOLOGY™ obejmuje czas trwania etapów szkoleniowego, diagnostycznego oraz leczniczego, a także oczekiwania na poczęcie (okres od 18 do 24 miesięcy). Koszty szkoleń w polskich warunkach:

1. Koszty etapu szkoleniowego:

- materiały szkoleniowe ok. 200 zł
- szkolenia od 800 do 1200 zł

2. Koszty etapu diagnostyczno-leczniczego:

- wizyty lekarskie (średnio 4 wizyty w ciągu roku, każda ok 250 zł)
- badania dodatkowe: laboratoryjne, hormonalne, ultrasonograficzne, monitorowanie owulacji – koszty zależne od potrzeb i cenników laboratoriów

Jak podaje Maciej Barczentewicz, podstawowa diagnostyka wymaga co najmniej 8 badań hormonalnych (koszt ok.200zł) następnie w każdym cyklu przeprowadza się 2 badania (50 zł). Koszt badania USG to 80-200 zł. Badania przeprowadza się od potrzeb – ich koszty mogą wzrosnąć do 1500-2000zł na rok.

3. Koszty leczenia szpitalnego

Nie są łatwe do oszacowania. W chirurgii NaProTECHNOLOGY™ dochodzą koszty chirurgii laserowej, która wiąże się z zakupem i eksploatacją sprzętu; oraz profilaktyki przeciwrostowej – tu dochodzi dodatkowa praca oraz użycie leków [8].

Podsumowanie

Doświadczenie niepłodności jest bardzo częstym problemem współczesnego społeczeństwa. Niepłodność określamy jako brak ciąży u pary współżyjącej od roku i chcącej poczuć dziecko. Statystyki WHO podają, iż nawet 18% par nie może doczekać się poczęcia. Współczesna medycyna proponuje parom wiele rozwiązań wśród nich coraz popularniejsza, również w Polsce, staje się NaProTECHNOLOGY™ - technologia naturalnej prokreacji.

Można by powtórzyć za Piotrem Klimasem, że NaProTECHNOLOGY™ „jest dobrą, rzetelną medycyną, która odpowiada na podstawowe pytania.” Nie jest współczesnym wynalazkiem, bardziej natomiast ponownym odkryciem skutecznego leczenia niepłodności i jego doskonalenia. Bazuje na naturalnym rytmie płodności, który wykorzystuje do oceny zdrowia i poznania cyklu każdej kobiety. Bardzo dużą zaletą NPT jest dokładność diagnostyki, zarówno szeroki wachlarz badań laboratoryjnych, jak i wysoka precyzja stosowanej chirurgii. U wielu małżeństw z nierozpoznaną przyczyną niepłodności, które przybywają do klinik leczących NPT, w trakcie kolejnych etapów diagnostyki, na które składa się nauka Creighton Model FertilityCare™ System, prowadzenie kart obserwacji płodności, diagnostyka obrazowa, badanie nasienia, badanie profili hormonalnych, przyczyna niepłodności wyjaśnia się i możliwe jest skuteczne leczenie. Proponowana terapia dotyczy m.in. leczenia chorób ogólnoustrojowych, celowanej terapii hormonalnej, leczenia chirurgicznego.

NPT skupia się na wymiarze ciała, ale i psychiki, dzięki czemu zmniejsza się rola czynnika stresogennego w staraniu się o poczęcie.

Bardzo istotne jest, by małżonkowie byli otwarci na życie cały czas, ale by ich pragnienie dziecka nie było ślepe. Dziecko jest darem i nie należy się małżonkom. Należy bardzo dobrze przemyśleć propozycje korzystanie z technik wspomaganego rozrodu (ART- Assisted Reproductive Technics) czy inseminacji domacicznych, które nie ulecą rzeczywistej przyczyny niepłodności. NaProTECHNOLOGY™ wymaga czasu, trudu, samozaparcia, ale bardzo często dzięki niej, parom w sposób naturalny udaje się

począć dziecko i szczęśliwie wydać je na świat. Wielu parom po niepowodzeniach ART (30%), które zgłosiły się do lekarza-konsultanta NaProTECHNOLOGY™ w Irlandzkim mieście Galway, udało się począć w sposób naturalny dziecko [97].

Nasuwa się pytanie, z czego wynikało to zaniedbanie wcześniejszych lekarzy, którzy kierowali małżeństwa do zabiegów ART i nie inwestowali w ich płodność, chcąc dokładnie poznać przyczynę ich niepłodności?

Piśmiennictwo

1. Andrzejak R., Martynowicz H., Mędraś M., Wpływ ołowiu na funkcje gonad męskich, "Medycyna Praktyczna", 2005, 56 (6), s.495 – 500.
2. Ball S., Męska (nie) płodność. Fizjologia, zagrożenia i leczenie, Wydawnictwo Medyk, Warszawa 2008, s. 59-77.
3. Banaszczyk R., Pawlicki J., „Stres a płodność”, Biuletyn 2002, s. 41-43.
4. Barczentewicz M., NaProTechnology jako narzędzie do diagnostyki i leczenia niepłodności i innych chorób, [w:] „Naturalne Planowanie Rodziny w ujęciu wybranych dyscyplin naukowych” Instytut Nauk o Rodzinie Katolickiego Uniwersytetu Jana Pawła II, Lublin 2008, s. 229-238.
5. Barczentewicz M., NaProTechnology® - nowa wizja NPR w Polsce, „Życie i płodność”, 2009, Nr 2.
6. Barczentewicz M., NaProTechnology® - podstawy naukowe i skuteczność metody, [w:] „NaProTechnology®. Ekologia Płodności”, Wyd. Espe, Kraków 2009, s.15, 19-20, 20-22, 30, 31.
7. Barczentewicz M., NaProTECHNOLOGY™ w leczeniu niepłodności, doświadczenia Polskie. Materiały konferencyjne, „Zdrowie prokreacyjne. NaProTECHNOLOGY™ w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności.”, Poznań 2010.
8. Barczentewicz M., Opinia zlecona przez Biuro Analiz Sejmowych: Naprotechnologia- skuteczność i możliwości jej wykorzystania w Polsce, Lublin 2009.
9. Barczentewicz M., Niepłodność jako wieloczynnikowy problem choroby przewlekłej. Metody leczenia zachowawczego w NaProTECHNOLOGY™”; Materiały konferencyjne „ NaProTECHNOLOGY™ w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności. Szanse-wyzwania-efekty.” Wrocław 2012, s.20.
10. Barczentewicz M., Niepłodność jako wieloczynnikowy problem choroby przewlekłej. Metody leczenia zachowawczego w NaProTECHNOLOGY™”; Wykład w trakcie konferencji: „ NaProTECHNOLOGY™ w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności. Szanse-wyzwania-efekty.” Wrocław 2012.
11. Baryła A., Czy odpowiednie odżywianie może poprawić płodność, Materiały konferencyjne: „NaProTECHNOLOGY w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności. Szanse-wyzwania-efekty.” Wrocław 2012, s.15.
12. Bates GW, Bates SR, Whitworth NS. Reproductive failure in women who practice weight control. „Fertility and Sterility”, 1928, Nr 37, s. 373-378.
13. Bidzan M., „Niepłodność w ujęciu bio-psycho-społecznym”, Kraków 2010, Oficyna Wydawnicza „Impuls”. s. 32-34, 36.
14. Bober, M., Jak adoptowane dziecko własnym się staje?, „Wychowawca” 2000, Nr 6, s. 34.
15. Boyle P., Lepsze niż in vitro, rozm.przepr. Dudała Jarosław, „Gość Niedzielny”, Nr 50, r. 2010,
16. Brand-Horsting B., Leksykon chorób wieku dziecięcego, Warszawa 2005.

17. Breckwoldt M. Zaburzenia płodności, [w:] „Ginekologia i położnictwo”, pod red. Martiusa G., Breckwoldta M., Pflaiderera A., Wyd. Urban & Partner, Wrocław 1997, s. 381-395.
18. Burger H.G., Healy D.L., Zaburzenia wydzielania prolaktyny: rozpoznanie i leczenie, „Austr. Prescriber, Nr 1, s. 8-10.
19. Celińska A., Frącki S., Sangidorj D., Barcz E., Rola cytokin zapalnych w niepłodności męskiej, „Ginekologia Polska”, 2006, Nr 5, s.405-406.
20. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, i wsp. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. „Obstetrics & Gynecology”, 2007, Nr 110, s. 1050-1058.
21. Chomik W., Bezpłodność małżeńska jako cierpienie i próby jej przezwyciężenia, „Quaestiones Selectae” , 1998, Nr 7, s. 131.
22. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, i wsp., Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. „Human Reproduction” 1998, Nr 13, s. 1502-1505.
23. Czech A., Tatoń J., „Cukrzyca”, Wydawnictwo Elamed, Katowice 2009, s. 133-138.
24. Deluga A., Biomedyczne aspekty NPR. Samoobserwacja [w:]: ks. W. Wieczorek, E. Flader, R. Krupa, J. Płońska, A. Zaremba, „Naturalne planowanie rodziny w ujęciu wybranych dyscyplin naukowych”, Gaudium, Lublin 2008, s.154.
25. Depta M., Jakość nasienia u płodnych mężczyzn narażonych na dym tytoniowy, „Przegląd Lekarski”, 2004, 61/10, s. 1028 -1157.
26. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I., Nowakowski A., Etiopatogeneza zaburzeń płodności wśród mężczyzn chorych na cukrzycę, „Diabetologia Praktyczna”, 2008, Nr 5, s. 227-230
27. Dębski R., Diagnostyka i leczenie niepłodności. Algorytmy., Medycyna Po Dyplomie, 2012, Nr1 (2), s.1.
28. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption of female fertility during an 18-year period. „Fertility and Sterility” 2004, Nr 81, s. 379-83.
29. Eisenberg A., Mufkoff H.E, Sandee E., Hathaway B.S.N, „Dieta przyszłej matki”, Wyd. Rebis, s.58, 59, 170.
30. Fidler E., Dieta dla przyszłego taty, Dok. elektr., dostępny pod adresem: http://vitalia.pl/index.php/mid/3/fid/2/diety/dieta/article_id/379/offsetk/0. 25.01.2012.
31. Fleischer A.C., „Ultrasonografia w ginekologii i położnictwie”, Warszawa 2005, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 1,3.
32. Gabryś M., Przyczyny i skala problemu niepłodności, Materiały konferencyjne „ NaProTECHNOLOGY™ w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności. Szanse-wyzwania-efekty.” Wrocław 2012, s. 10-13.
33. Gołąb J., Kozar-Kamińska K., Immunologia rozrodu, [w:] „Immunologia”, pod red. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004, s.291.
34. Guzikowski W., Wybrane zagadnienia i aspekty niepłodności męskiej [w:], „Niepłodność -

- zagadnienia interdyscyplinarne”, pod red. Lichtenberg – Kokoszki E., Janiuk E., Dzierżanowski J., Wyd. Impuls, Kraków 2009, s.39.
35. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin, „British Journal of Obstetrics and Gynaecology”, 1992, Nr 99, s.128–31.
 36. Hassan MA, Killick S.R. Negative lifestyle is associated with asignificant reduction in fecundity. „Fertility and Sterility ”, 2004, Nr 81, s. 384-392.
 37. Hennen-Brzozowska A., Adopcja jako rozwiązanie problemu małżeństw bezpłodnych - aspekty psychologiczne, „Życie i Płodność”, 2008.
 38. Heszen-Niejodek I. Teoria stresu psychologicznego i radzenia sobie, [w:] „Psychologia”, pod red. Strelau J., GWP, Gdańsk 2000, s. 463-480.
 39. Hilgers T.W., „The Medical & Surgical Practice of NaProTechnology.” Omaha, Nebraska USA, Pope Paul VI Institute Press 2004.
 40. Hoffman G. Strauss G., Fizjologia cyklu miesięczkowego, [w:] „Ginekologia praktyczna”, pod red. Pschyrembla W., Straussa G. , Petriego E., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994, s.466, 485, 486.
 41. Hruska K, Furth P, Seifer D, Sharara F, Flaws J. Environmental factors in infertility., „Clinical Obstetrics and Gynecology ”, 2000. Nr 43, s. 821-9.
 42. Jagiełło E., Domitrz J., Szamatowicz J., Genetyczne aspekty niepłodności – etiopatogeneza, diagnostyka, postępowanie. „Ginekologia po dyplomie”, 2004, s. 30-38.
 43. Jakiel G., Leczenie zachowawcze niepłodności męskiej, Suplementacja w okresie okołokoncepcyjnym, Sympozjum naukowo-szkoleniowe 3 września 2010 r., Kraków., „Ginekologia po dyplomie”, 2010, s. 6-7.
 44. Kamiński K., Łagan J., Tkacz Z., Kleszczewski J., Zastosowanie histerokontrastosonografii w ambulatoryjnej ocenie jamy macicy i drożności jajowodów, „Ginekologia praktyczna”, 1997, Nr 4.
 45. Klimas P., Chirurgia w NaProTECHNOLOGY™, Materiały konferencyjne, „Zdrowie prokreacyjne. NaProTECHNOLOGY™ w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności.”, Poznań 2010.
 46. Klimek R., „Niepłodność uleczalna czy nie?”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995, s..13, 19, 30-31, 54, 57- 58, 60, 65.
 47. Kodeks Etyki Lekarskiej, Naczelna Izba Lekarska, Dok. elektr., dostępny pod adresem: http://www.nil.org.pl/__data/assets/pdf_file/0003/4764/Kodeks-Etyki-Lekarskiej.pdf. 26.09.11
 48. Kopera E., Naprotechnology – Ekologia kobiecego cyklu, „Życie i płodność”, 2002, Nr 2.
 49. Korżawska S., „Wybrałam zdrowie dla dziecka”, Wyd.Corsam, Warszawa 2011, s. 14.
 50. Kramarek T., „Naturalne planowanie rodziny. Metoda objawowo-termiczna.”, Wydawnictwo Wrocławskiej Księgarni Archidiecezjalnej, Wrocław 1996, s. 9.
 51. Kramarz M., „Adopcja spełnienie marzeń o rodzicielstwie”, Warszawa 1997, s. 52-53.

52. Krzemiński A., Sikorski R., Milart P., Niektóre cechy śluzu szyjkowego jako przyczyna ograniczonej częstości zajść w ciążę oraz jego przemiany pod wpływem leczenia, „Ginekologia Polska”, 1994, Nr 65, s. 57.
53. Kuczyński W., Kurzawa R., Oszukowski P. i wsp., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, „Ginekologia Polska”, 2012, Nr 83, s.149-154.
54. Kuczyński W., Niepłodność męska, [w:] „Ginekologia. Podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów” pod red. Opali T., Warszawa 2003, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s.153.
55. Kumar J., Soon-Chye Ng., Leczenie niepłodności związanej z endometriozą, „Wiadomości położniczo-ginekologiczne”, 2000, Nr 4, s. 300-304.
- 55.a Lejeune J., „Wiedza i Życie”, 1986, Nr 11, s.8.
56. Lichtenberg – Kokoszka E., Biomedyczne aspekty płodności [w:] „Niepłodność - zagadnienia interdyscyplinarne”, pod red.Lichtenberg – Kokoszki E., Janiuk E., Dzierżanowskiego J., Wyd. Impuls, Kraków 2009, s.12, 14.
57. Ładzyński A., Doświadczenie adopcji w narracji rodziców, [w:] „Niepłodność - zagadnienia interdyscyplinarne”, pod red. E. Lichtenberg – Kokoszki, E. Janiuk, J. Dzierżanowskiego, Wyd. Impuls, Kraków 2009, s. 110-111.
58. Machlarz M. „Interwencje dietetyczne w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym niepłodności i chorób współistniejących”, Materiały konferencyjne: „NaProTECHNOLOGY w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności. Szanse-wyzwania-efekty.” Wrocław 2012, s. 21.
59. Machlarz M. „Interwencje dietetyczne w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym niepłodności i chorób współistniejących”, Wykład w trakcie konferencji: „ NaProTECHNOLOGY w diagnozowaniu i leczeniu niepłodności. Szanse-wyzwania-efekty.” Wrocław 2012.
60. Marcoux S, Maheux R, Berube S i wsp., Laparoscopic surgery in infertile women with minimal and mild endometriosis. „New Eng J Med.” r. 1997, 337: 217-222.
61. Mark H. Beers, M.D., Robert Berkow, M.D. "The Marck Manual",Podręcznik diagnostyki i terapii, Urban&Partner, Wrocław 2001, s.2347.
62. McLachlan R.I, Holden C., Diagnostyka niepłodności męskiej i testy czynnościowe nasienia, „Wiadomości położniczo-ginekologiczne”, 1996, Nr.3, s.149, 153–156, 160-162.
63. Męczekalski B., Warenik-Szymankiewicz A., Diagnostyka w endokrynologii ginekologicznej, [w:] „Położnictwo i ginekologia”, pod red. G.H. Bręborowicza, Warszawa 2005, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s.735,736.
64. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Recreational drug use and the risk of primary infertility. „Epidemiology”, 1990, Nr 1, s. 195-200.
65. Murtynowski A., Smolarczyk R., Kuczyńska-Sicińska J., Wójcik R., Leczenie zesplu policystycznych jajników za pomocą metody laparoskopowej z użyciem lasera, „Ginekologia Polska”, Suplement 1, XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Warszawa 1994, s. 26-28.05.

66. Nelson L. M., Pierwotna niedoczynność jajników, „Ginekologia po dyplomie”, 2009, Nr 3, s.58-59.[ae]
67. Odeblad E. Investigation on the physiological basis for fertility awareness method. Bull. Ovul. Method. Res. Refer. Center Australia 2002, s. 2-11.
68. Odeblad E. The discovery of different types of cervical mucus and the Billings ovulation method. Bull. NFP Council of Victoria 1994, s.1-34.
69. Oleszczuk J., Laskowska M., Wybrane zagadnienia niepłodności małżeńskiej, [w:] „Płodność i planowanie rodziny”, pod red. Zbigniewa Szymańskiego, Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin 2004, s. 203.
70. Opala T., Woźniak J., Rabiega D., Rzymski P., Epidemiologia i metody diagnostyczne, [w:] „Ginekologia. Podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów” pod red. Opali T., Warszawa 2003, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s.135, 136.
71. Orzeszyna J., Dramat niepłodności małżeńskiej i sposoby jej przewyższania, [w:] „Świętość ludzkiego życia. Wokół Instrukcji Dignitas personae”, pod.red. T. Reronia, Wrocław 2009, s. 75.
72. Ostrowska A., Model Creightona – żyj w zgodzie ze swoim rytmem,[w:] „NaProTechnology®. Ekologia Płodności”, Wyd. Espe, Kraków 2009, s.64 – 69.
73. Osuch B., Współczesna diagnostyka drożności jajowodów, „Terapia”, 2001, Nr 2, s. 8,9.
74. Pawelczyk L., Współczesne podejście do diagnostyki i leczenia niepłodności [w:] „Postępy w ginekologii i położnictwie”, XXIX Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, pod red. Spaczyńskiego M., Poznań 2006, s. 369.
75. Pilewska A., Kozak Ł., Naprotechnologia – nowa jakość w problemach z uzyskaniem ciąży [w:] „Nowoczesne metody rozpoznawania płodności” pod red. Domżał-Drzewieckiej R., Gałęziowskiej E., Wyd. Makmed, Lublin 2007. s. 87, 88.
76. Pisarski T., Zaburzenia funkcji jajników, „Ginekologia praktyczna”, 1995, Nr 5, s. 40-42, 44.
77. Pisarski T., „Położnictwo i ginekologia”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1991, s. 89.
78. Pisarski T., Szamatowicz M.(red.), „Niepłodność”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, s.233-236.
79. Płaza K., Bączek G., Wpływ zachowań zdrowotnych na jakość płodności, „Położna. Nauka i Praktyka.” Warszawa 2010, Nr 3, s.21.
80. Polotsky A.J, Houston S., Czy istnieje dieta płodności?, „Ginekologia po Dyplomie”, 2010, Nr 7, s. 24-26.
81. Radwan J., Wołczyński S., Fizjologia rozrodu, [w:] Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S.,Termedia, Poznań 2005, s. 9 -24.
82. Radwan J., Ocena płodności mężczyzny, [w:] Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S.,Termedia, Poznań 2005, s.33, 42, 43.
83. Radwan J., Laparoscopia diagnostyczna i operacyjna w niepłodności, [w:] „Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S.,Termedia, Poznań 2011, s.142-144.

84. Radwan J., Badanie niepełnej pary,[w:] „Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S., Termedia, Poznań 2011, s. 49, 52, 56-60.
85. Radwan J., Krasiński R., Gruszczyński W., Badanie nasienia, [w:] „Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S., Termedia, Poznań 2011, s.76.
86. Radwan J., Radwan M., Leczenie niepłodności męskiej, [w:] „Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S., Termedia, Poznań 2011, s.123-126.
87. Raith E., Frank P., Freundl G., Springer, „Naturalne metody planowania rodziny”, PWN, Warszawa 1997, s. 30, 33, 40-41, 43-47.
88. Rechberger T., Kulik-Rechberger B., Wady wrodzone układu moczowo-płciowego u kobiet – diagnostyka i postępowanie, „Ginekologia Polska” , 2011, Nr 2, s.138.
89. Ross C., Morriss A., Khairy M. i wsp. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male ifertility. „Reproductive BioMedicine Online” 2010, Nr 20, s. 711-723.
90. Rötzer J., „Sztuka planowania rodziny”, Oficyna Wydawnicza „Vocatio”, Warszawa 1995, s. 25, 26.
91. Sajduk S., Witczak K., Sroka Ł., Wpływ palenia tytoniu na zdrowie ginekologiczne kobiety, „Przebieg Lekarski”, 2005, Nr 10, 1154-1158.
92. Salij J., Wątpliwości moralne związane z badanie nasienia, „W drodze”, 2005, Nr 2.
93. Semczuk M., Czy czynniki środowiskowe stanowią zagrożenie dla płodności mężczyzny?, „Ginekologia Polska”, Suplement “Ekologia prokreacji człowieka”, Lublin 1993, s.127.
94. Skrzypczak J., Niepłodność żeńska, [w:] „Ginekologia. Podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów” pod red. Opali T., Warszawa 2003, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s.139, 140.
95. Skrzypulec V., Epidemia bezdzietności, „Medical Tribune”, 2010, Nr. 3, s.22.
96. Skrzypulec-Plinta V. Niepłodność – problem pary. Czy istnieje dieta płodności?, Suplementacja w okresie okołokoncepcyjnym. Sympozjum naukowo-szkoleniowe 3 września 2010 r., Kraków., „Ginekologia po dyplomie”, październik 2010, s. 4-6.
97. Stanford J.B., Parnell T.A., Boyle P.C., Outcomes from treatment of infertility with Natural Procreative Technology in an Irish General Practice, „Journal of the American Board of Family Medicine” 2008, 21, str. 375-384.
98. Szamatowicz J., Techniki endoskopowe w diagnostyce i leczeniu niepłodności, „Medipress. Ginekologia-Położnictwo”, 1999, Nr 6, s. 19, 21.
99. Szlagura M., Otrzymane macierzyństwo: przeżycia matek adoptujących, [w:] „Oblicza macierzyństwa”, pod redakcją Kornas-Biela D., Lublin 1999, s.262-263.
100. Szostak-Węgierek D., Cichocka A., „Żywność kobiet w ciąży”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, s. 13-15.
101. Szumidło E., „Adopcja”, Wydawnictwo Wrocławskiej Księgarni Archidiecezjalnej , Wrocław 1995, s. 5.

102. Szymańska M., „Bioetyka początków życia”, Agencja Wydawnicza „KOM”, Białystok 2004, s.58, 59 - 61, 63.
103. Szymański R., Zastosowanie metod endoskopowych w diagnostyce i leczeniu niepłodności, „Nowa Medycyna”, 1994. Nr 2.
104. Ślizień-Kuczapska E., Nowe technologie w rozpoznawaniu płodności, [w:] „Płodność i planowanie rodziny”, pod red. Zbigniewa Szymańskiego, Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin 2004, s. 203.
105. Śpiewankiewicz B., Stelmachów J., Krasuski P., Ahmed Ali F., Miejsce histeroskopii we współczesnej diagnostyce i leczeniu niepłodności kobiecej, „Nowa Medycyna”, 1995, Nr 8, s. 47.
106. Timor-Tritsch I.E., Goldstein S.R. , „Ultrasonografia w ginekologii”, Wrocław 2008, wyd. Elsevier Urban & Partner, s. 47,48, 205, 207.
107. Turner J.S., Helmes D.B., „Rozwój człowieka” WSiP, Warszawa 1999, s. 150-159
108. Tyliński W., Persuflacja, "Encyklopedia Badań Medycznych", Wydawnictwo Medyczne MAKmed, Gdańsk 1996.
109. Wasilewski T., Jak bezpiecznie prowadzić stymulację owulacji, „Życie i Płodność”, 2009, Nr2.
110. Wasilewski T., Niepłodność – przyczyny i możliwości leczenia, „Ekologia Płodności”, Wyd. Espe, Kraków 2009, s. 39-40.
111. Wiater E., Wstęp do: „NaProTechnology®”, [w:] Ekologia Płodności”, Wyd. Espe, Kraków 2009, s.7-8.
112. Wilczak M., Woźniak J., Stężycka J., Sajdak S., Zabiegi i sprzęt endoskopowy używany w ginekologii, [w:] „Ginekologia. Podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów” pod red. Opali T., Warszawa 2003, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s.356-360.
113. Wilczyński J., Radwan P., Endometrioza w niepłodności, [w:] „Niepłodność i rozród wspomagany”, pod red. Radwana J., Wołczyńskiego S., Termedia, Poznań 2011, s.132.
114. Winston R.M.L., „Dlaczego nie mamy dziecka”, Warszawa 1995, Springer PWN, s. 45, 72-74, 75-78, 80, 105-106, 108, 113.
115. Wołczyński S., Kuczyński W., Pawelczyk L. i wsp., Diagnostyka i leczenie niepłodności, „Ginekologia po dyplomie”, 2011, Tom 13, Nr 2.
116. Wrochna M., Powikłania antykoncepcji hormonalnej, Dok. elektr., dostępny pod adresem: <http://embrion.pl/npr/ryzyko.htm>, 24.04.2012.
117. Żołąnierczyk P., Lisawa J., Kubik P., Raczyński A., Chazan B., Wyniki laparoskopowego leczenia niepłodności, „Ginekologia Polska”, Nr 12, 1988, s.1137-1140.

Strony internetowe:

122. <http://pl.wikipedia.org/wiki/Spermatogeneza>; 24.04.2012.
123. <http://pl.wikipedia.org/wiki/Plemnik>; 24.04.2012.
124. http://www.bryk.pl/slowniki/slownik_biologiczny. 24.04.2012.
125. <http://www.naprotechnology.com.pl/infertility.php>, 07.05.2012.
126. <http://www.creightonmodel.com/background.htm>, 24.09.2011.
127. <http://www.shar-pol.pl/2,produkty,108,kat-ginekologia.html?ln=pl>, 10.01.2012.
128. http://pl.wikipedia.org/wiki/Karnityna#cite_ref-PubChem_0-0, 19.10.2011.
129. <http://naprofamilia.pl/index.php?id=12>, 19.10.2011.
130. <http://www.avert.org/std-statistic.htm>, 19.10.2011.
131. <http://www.labtestsonline.pl/tests/DHEAS.html?tab=3>, 08.05.2012.
132. <http://polka1.pl/medycyna/naprotechnology-nadzieja-dla-malzonkow-poczecie-bez-konfliktu-sumienia?> 12.05.2012.
133. <http://pl.wikipedia.org/wiki/Menstruacja>, 13.05.2012.
134. <http://www.naproplus.pl/naprotechnology> 14.05.2012.

Spis rycin:

Rycina 1. Proces spermatogenezy.....	8
Rycina 2. Budowa plemnika.....	9
Rycina 3. Układ czynnościowy: podwzgórze – przysadka – jajnik.....	13
Rycina 4. Cykl jajnikowy z uwzględnieniem poziomów hormonów i zmian podstawowej temperatury ciała.....	17
Rycina 5. Prawidłowa budowa narządów wewnętrznych kobiety.....	45

Spis tabel:

Tabela 1. Algorytm diagnostyki i leczenia niepłodności wg Romualda Dębskiego.....	57
Tabela 2. Poziomy hormonów zależne od fazy cyklu jajnikowego (z uwzględnieniem menopauzy).....	67
Tabela 3. Badanie hormonalne – normy.....	68
Tabela.4. Rozpoznanie przyczyn niepłodności par poddanych terapii przed i po diagnostyce NaProTECHNOLOGY™.....	107
Tabela 5. Żywe urodzenia na 100 par do 24 miesięcy terapii NaProTECHNOLOGY™ przy charakterystyce par rozpoczynających leczenie.....	108
Tabela 6. Charakterystyka urodzonych dzieci poczętych w trakcie terapii NaProTECHNOLOGY™, żywe urodzenie (n=286).....	109