

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Viljatusravi ja Embrüoloogia Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Harju maakond, Tallinn, Põhja-Tallinna linnaosa, Sõle tn 23/1, 10614
1.3 Taotleja telefoninumber	NA
1.4 Taotleja e-posti aadress	eesti.viljatusraviselts@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	NA
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	NA
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kristjan Pomm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	kristjan.pomm@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	66705
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Oksüdatiivse stressi taseme määramine
2.3. Taotluse eesmärk	
<i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	
<input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	
<input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse	

- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)¹
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁴
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on täiendada oksüdatiivse stressi määramise võimalusi spermaanalüüsis ja nimetada teenuskood 666705 „Nitro-blue analüüs granulotsüütide oksüdatiivse purske määramiseks“ edaspidi teenuskoodiks „oksüdatiivse stressi taseme määramine“.

Erinevad rahvusvahelised organisatsioonid nagu Maailma Terviseorganisatsioon, Euroopa Uroloogide Assotsiatsioon ja *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), on oma juhistes selgelt välja toonud oksüdatiivse stressi negatiivsed mõjud inimese reproduktiivsusele, eriti selle negatiivse mõju seemnerakkude kvaliteedile ja funktsioonile, mis on omakorda põhjuseks reproduktiivsuse langusele.

Vastavad juhised toovad välja:

- WHO: "Tõenäoliselt on oksüdatiivne stress inimese spermatoosoidide funktsiooni ja viljastumise tulemuste oluline modulaator." [1]
- EAU: "Oksüdatiivset stressi peetakse meeste viljatuse puhul keskseks, kuna see mõjutab

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

seemnerakkude funktsiooni.[2]

- ESHRE "Seemnerakkude DNA kahjustuste peamine põhjus on oksüdatiivne stress"[3]

OS-i mõõtmine on oluline järgmistel põhjustel:

- Oksüdatiivne stress (OS) väljub rakkudes ja kudedes olevate reaktiivsete hapnikuliikide (ROS) tootmise ja akumulatsiooniga tasakaalustamatuses ning bioloogilise süsteemi võimetuses neid reaktiivseid saadusi detoksifitseerida.[4]
- OS, kui haigust soodustav tegur, on tuntud erinevate haiguste nagu ateroskleroos, hüpertensioon ja diabeedi puhul.[4]
- ROS-i füsioloogiline tase on seemnerakkude normaalse funktsiooni eeltingimus. On hästi teada, et väike kogus ROS-i on oluline viljastamise esmaste etappide juures – spermatooside küpsemine, hüperaktivatsioon, kapatsitatsioon, seemnerakkude akrosoomreaktsioon ja spermatooside ootsüüdi liitumine.[4]
- Teisest küljest, kui süsteem on tasakaalustamata ja ROS-i on liiga palju ja nende neutraliseerimiseks ei ole piisavalt antioksüdante, on spermatooside viljastamisvõime halvenenud. Oksüdatiivne stress põhjustab seejärel lipiidide peroksüdatsiooni (LPO) rakumembraanis, desoksüribonukleiinhappe (DNA) fragmenteerumist rakutuumades ja mitokondrites ning apoptoosi. Kõik need sündmused mõjutavad negatiivselt seemnerakkude parameetreid, meeste viljakust ja nende partnerite rasedustulemusi.[4]

Redutseerijate (antioksidantide) ja oksüdeerijate taseme mõõtmiseks erinevates bioloogilistes vedelikes võib kasutada oksüdatsiooni reduktsiooni potentsiaali (ORP) [5]. ORP peaks olema seemnerakkude analüüsi täiendavaks komponendiks, kuna see näitaja on tugevalt seotud seemnerakkude funktsiooni kahjustusega. OS-i mõõtmiseks on saadaval mitmeid teste, sealhulgas ROS-i kemoluminesentsi, antioksidantide koguvõimsust ja malondialdehüüdi testi lipiidide peroksüdatsioonist põhjustatud post-hoc kahjustuste määramiseks [6]–[8]. Eestis on kättesaadav ROS määramine Nitroblue meetodil.

Kuigi Nitroblue test on diagnostiliselt kasulik, on seda raske rutiinsesse kasutusse kaasata keerulise teostuse tõttu, test on ajamahukas ning vajab spetsiifilisi laboratoorseid seadmeid, suuri analüüsikoguseid ning täiendavat tehnilist koolitust. Uuringu tulemus annab ainult ühe OS-i markeri – kas oksüdatsioonitaseme, antioksidantide taseme või post-hoc kahjustuse [9].

Seetõttu peaks meeste reproduktiivpotentsiaali hindamine hõlmama seemnevedelikus OS-i hindamist. Lihtsa, reproduktseeritava ja kulutõhusa testi kasutamine ORP mõõtmiseks pakub sihipärasemat ja usaldusväärsemat lähenemisviisi antioksidantravi manustamiseks, minimeerides samal ajal antioksidantide üleannustamise riski.

Täna on Tervishoiuteenustes oksüdatiivse stressi (OS) määramiseks seemnerakkudes võimalik kasutada Nitro Blue analüüsi (*Nitro-blue* analüüs granuloosüütide oksüdatiivse purske määramiseks, 66705).

Nitro blue analüüsi abil mõõdetakse konkreetset reaktiivset hapniku liiki (*reactive oxygen species, ROS*), milleks on superoksiidi anioon (O_2^-). Tuleb aga arvestada, et ROS määramine ei ole sama kui OS määramine. OS väärtuse moodustab ROS ja antioksidantide vahe. Praegu kasutatav Nitroblue analüüs ei mõõda nimetatud vahet ehk ORPd vaid ühte kindlat tüüpi ROS-i [10].

Miks on ORP mõõtmine oluline? Nagu eespool mainitud, on seemnerakkude puhul füsioloogilised ROS tasemed vajalikud seemnerakkude normaalseks funktsioneerimiseks [10], seega kui mõõta ainult ROS taset ja mitte ROS ja antioksidantide vahet, ei ole võimalik täie kindlusega hinnata oksüdatiivse stressi olemasolu seemnerakkudes.

- MiOXSYS on diagnostiline test, mille eesmärk on tuvastada oksüdatiivset stressi (OS) seemnevedelikus. Analüüs põhineb oksüdatsiooni-reduktsioonipotentsiaali (ORP) mõõtmisel spermaanalüüsis. MiOXSYS määrab kõiki spermaanaluüsis sisalduvaid oksüdeerijaid (ROS) ja kõiki oksüdante. See võimaldab reaalajas mõõta redokstasakaalu.
- Kasutades MiOXSYS-i elektrokeemilise ORP-mõõtmisüsteemina, saab redokstasakaalu määrata ja väljendada millivoltides. Kliiniliselt kinnitatud piirväärtus 1,34 mv/10x6 sperma/ml võimaldab hinnata, kas tegemist on oksüdatiivse stressiga või mitte. Kui MiOXSYS tulemused on üle 1,34, tähendab see, et tegemist on oksüdatiivse stressiga ja, et seemnerakkude funktsioon võib olla häiritud.
- Hiljutises väljaandes soovivad erinevate riikide 92 spetsialisti teostada MiOXSYS testi abil OS määramine koos tavapärase spermaanaluüsigaga. Autorid soovivad, et "Idiopaatilise viljatusega mehi tuleks OS-st põhjustatud meeste viljatuse (Male Oxidative Stress Infertility ehk MOSI) suhtes skriinida, kasutades efektiivset ning kõrge tundlikkuse/spetsiifilisusega ORP testi nagu MiOXSYS, millel on alternatiivsete tehnikate ees praktilisi eeliseid." [11]
- MiOXSYS on ainuke meeste oksüdatiivse stressi määramise süsteem, mis võimaldab määrata täielikku oksüdatsiooni-reduktsiooni potentsiaali ning millel on kliiniliselt hinnatud piirväärtus (positiivne ennustav väärtus >95%). [12]

MiOXSYS-e kasutamisega on seotud mitu täiendavat võimalust, olenevalt sellest, millises raviliinis antud diagnostikat kasutatakse. See annab võimaluse hinnata täiendavate testide- või ravivajadust OS olemasolu korral (sõltumata sellest kas põhjuseks on infektsioon, põletik, varikotseele või elustiili tegurid). Seetõttu on MiOXSYS täiendav võimalus diagnostiliseks käsitlemiseks meeste reproduktiivtervise hindamisel.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

MiOXSYS analüüs on spetsiifiliselt mõeldud oksüdatiivse stressi taseme määramiseks spermas. Esmaseks eesmärgiks on hinnata oksüdatiivse stressi taset idiopaatilise viljatusega meespatsientidel.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

N46

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Idiopaatiline viljatus

Ligikaudu 15% paaridest ei rasestu pärast üheaastast kaitsmata vahekorda [10]. Seejuures on meespool ainuvastutav umbes 20% viljatute paaride puhul ja omab täiendavat mõju 30–40% juhtudest [13].

Meeste viljatus võib olla tingitud erinevatest põhjustest. Meeste viljatus võib esineda järgmistel põhjustel [14]:

- kaasasündinud või omandatud urogenitaalsed kõrvalekalded;
- pahaloomulised kasvaja;
- urogenitaaltrakti infektsioonid;
- skrotaaltemperatuuri tõus (nt varikotseele tagajärjel);
- endokriinsed häired;
- geneetilised kõrvalekalded;
- immunoloogilised tegurid

30-50% juhtudest ei leita meeste viljatusega seotud põhjust (idiopaatiline meeste viljatus). Neil meestel ei ole varem esinenud viljakust mõjutavaid haigusi, neil on füüsilise läbivaatuse ning endokriinsete, geneetiliste ja biokeemiliste laboratoorsete analüüside tulemused normi piirides ning spermaanalüüsi näitajate referentsväärtustest hälbivate parameetrite põhjust pole võimalik välja tuua.[15].

Arvatakse, et meeste idiopaatiline viljatus on põhjustatud mitmest tegurist, sealhulgas keskkonnareostusest tingitud sisesekretsioonisüsteemi häired, reaktiivsed hapniku liigid või geneetilised ja epigeneetilised kõrvalekalded [11], [14].

Hoolimata edusammudest meeste reproduktiivtervise vallas, on idiopaatiline meeste viljatus endiselt keeruline situatsioon nii diagnoosimisel kui raviotsuste tegemisel [11]. Üha rohkem tõendeid viitab sellele, et oksüdatiivne stress (OS) mängib omaette rolli meeste viljatuse etioloogias [16]–[22].

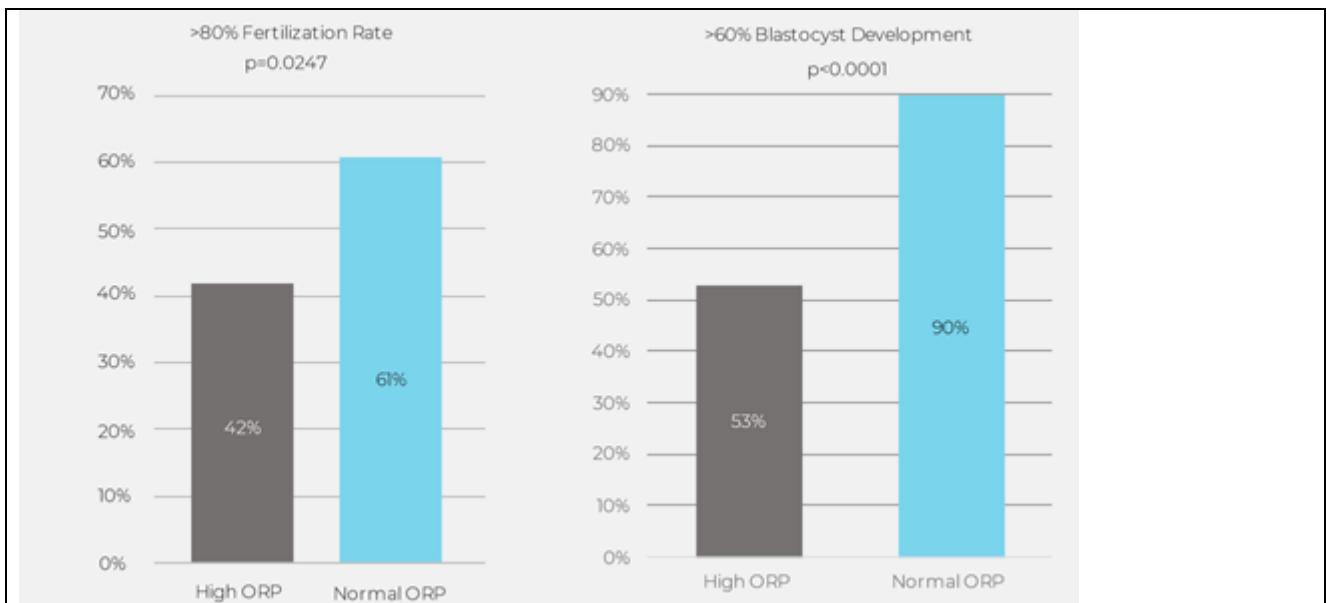
Korrelatsioon oksüdatiivse stressi taseme ja meeste viljakuse vahel on olnud paljude teaduslike uuringute ja publikatsioonide teema.

- Viimased andmed näitavad, et kuni 30% kõigist viljatutest paaridest maailmas kannatab meeste oksüdatiivsest stressist põhjustatud viljatuse tõttu.[11]
- Väärub märkimist, et 30% - 50% kõigist viljatusprobleemidega meestest liigitatakse idiopaatilisteks.[11]
- Samuti on teada, et oksüdatiivne stress võib esineda kuni 80% meespatsientidest, kellel on varem diagnoositud idiopaatiline viljatus.[11]
- Oksüdatiivse stressi edukas diagnoosimine avardab võimalusi aidata patsiendil oma seisundit mõista ning pakub edukaks rasedumise tagamiseks efektiivset ja kulutõhusat meetodit.[11]

OS taseme mõju elussündidele ja teistele viljakuse näitajatele.

2022. aasta mais avaldatud uuring, mille viis läbi prof. Ralf Henkel et al. [23] vaatles erinevaid embrüoloogilisi/reproduktiivseid tulemusi ning võrdles neid viljastamise päeval mõõdetud MiOXSYS tulemustega. Uuringus osales 144 ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) patsienti.

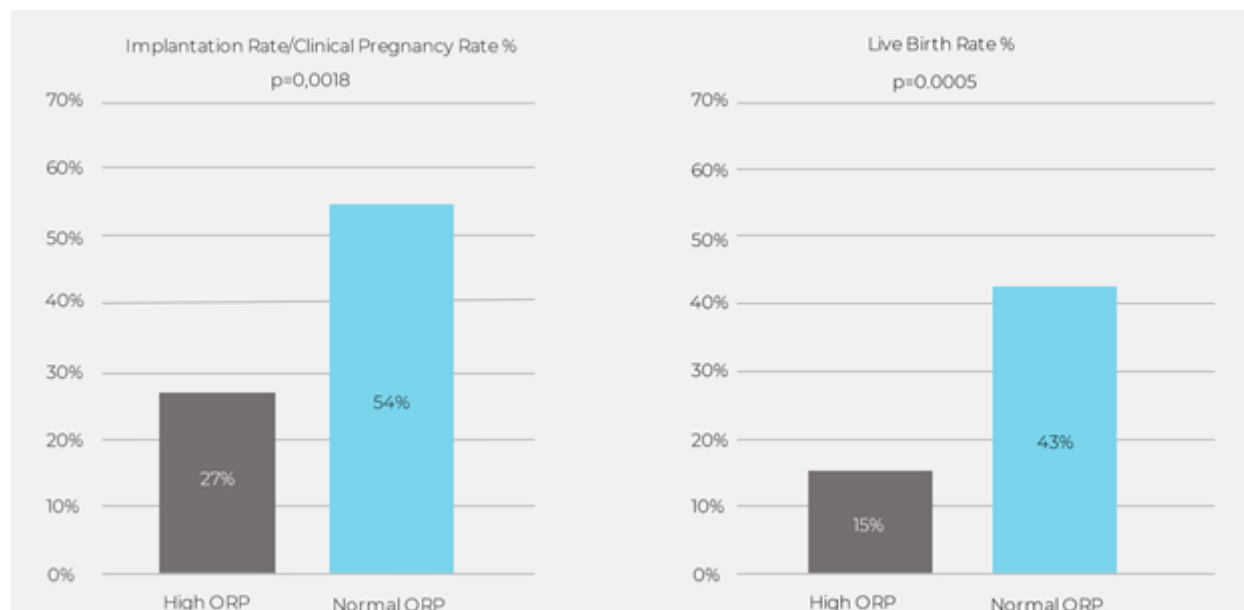
Analüüsi tulemused näitasid, et embrüo viljastumise määr (>80%) ja blastotsüstide arengumäär (>60%) olid normaalse ORP rühmas statistiliselt oluliselt paremad kui kõrge ORP rühmas.



Joonis 1. Kõrge ORP tase mõjutab ICSI tulemusi negatiivselt

Statistiliselt olulised tulemused saadi ka kõrgete ja normaalsete ORP-rühmade ning kliinilise raseduse ja elussündimise näitajate võrdlemisel.

Uuring näitas, et patsientidel kelle ORP väärtus jääb alla 0,51 mv/10x6 sperma/ml ja kellel viidi läbi ICSI protseduur, on elussündide kordaja peaaegu kolm korda kõrgem kui kõrgeenenud ORP-ga (>0,51 mv/10x6 sperma/ml) patsientidel.



Joonis 2. Kõrge ORP tase mõjutab negatiivselt elussündide arvu ICSI patsientidel

Uuring näitas, et normaalse ORP väärtuse juures ($\leq 0,51$ mV/106 sperma/ml) esines patsientidel oluliselt suurem tõenäosus viljastumiseks $\geq 80\%$ (OR 0,4651; 95% CI 0,2385–0,9070; P = 0,0247), blastotsüsti arenguks $\geq 60\%$ (OR 0,1287; 95% CI 0,0517–0,3203; P < 0,0001), implantatsiooniks /kliiniliseks raseduseks (OR 0,3163; 95% CI 0,1535–0,6517; P = 0,0018) ja elussünniks (OR 0,2299; 95% CI 0,1005–0,5260).

Tabel 1. Erinevate reproduktiivsete eesmärkide riskide suhe ORP piirväärtuse 0.51 MV/10⁶ sperma/ml juures

Rate	ORP		Numbers per group (%)	Odds ratio(95% CI)	P-value
	≤0.51 mV/10 ⁶ /ml	>0.51 mV/10 ⁶ /ml			
Fertilization					
<80%	28	42	70 (49.0%)	0.4651 (0.2385 to 0.9070)	0.0247
≥80%	43	30	73 (51.0%)		
	71	72	143		
Blastocyst development					
<60%	7	33	40 (29.0%)	0.1287 (0.0517 to 0.3203)	<0.0001
≥60%	61	37	98 (71.0%)		
	68	70	138		
Implantation / clinical pregnancy					
No	31	49	80 (59.7%)	0.3163 (0.1535 to 0.6517)	0.0018
Yes	36	18	54 (40.3%)		
	67	67	134		
Live birth					
No	38	57	95 (70.9%)	0.2299 (0.1005 to 0.5260)	0.0005
Yes	29	10	39 (29.1%)		
	67	67	134		

Implantation = cycles with ≥1 gestational sac, clinical pregnancy = cycles with ≥ foetal heart beat and live birth = cycles with ≥1 live baby delivered.

Kokkuvõtteks võib öelda, et uuring tõestab sperma ORP taseme (piirväärtusega 0,51 mV/10x6 sperma/ml) mõju viljastumisele, blastotsüstide arengule, implantatsioonile, rasedusele ja elussünnile.

See näitab, et seemnerakkude OS-i varajane ja usaldusväärne tuvastamine aitab muuta viljatusravi individualiseeritumaks ning annab spetsialistidele täiendavat infot patsientide nõustamiseks. See omakorda aitab parandada viljatusravi edukust või võimaldab kasutada vähem invasiivseid lähenemisviise, mis toob kaasa tervishoiusüsteemide parema kulutasuvuse.

Ravikäsitlus täna

Hetkel kasutatav spermaanalüüs võeti kasutusele umbes sajand tagasi ja see on siiani kõige laialdasemalt kasutatav seemnerakkude produktsiooni ja -kvaliteedi hindamise test. Kuid tavapärane spermaanalüüs üksi ei ole piisav meeste viljakuse hindamiseks [24], kuna sellel esinevad olulised puudused, nagu halb reprodutseeritavus, hinnangu subjektiivsus ja ebapiisav viljakuse prognoosimise võimekus [25]–[28].

Igapäevases praktikas tehakse meeste viljatuse hindamisel spermaanalüüs, milles määratakse erinevad parameetrid, lähtudes WHO spermaanalüüsi teostamise juhistest. Kui analüüsi tulemuses esineb kõrvalekaldeid, võetakse mõne aja möödudes teine proov. Kui leitakse, et ka see ei ole normi piires, tehakse plaan edasise võimaliku ravi osas. Hetkel ei testita OS igapäeva praktikas rutiinselt, ei esmasel viljatusega seonduval visiidil ega ravitee hilisemas etapis.

Samas on teada, et kuni 40%-l normaalse välimusega spermatoosididest esineb DNA kahjustus. DNA kahjustus takistab nii loomulikku kui ka kunstlikku viljastamist, sealhulgas võib põhjustada ka raseduse katkemist. DNA kahjustust ei ole võimalik tavapärase spermaanalüüsiga tuvastada.[29]

Eestis on oksüdatiivse stressi hindamise ühe võimalusena kättesaadav *Nitroblue* analüüs, kuid selle oluliseks puuduseks on analüüsi vähene informatiivsus tulemuste tõlgendamisel. Nagu eespool mainitud, et pruugi kõrgeenenud ROS tase tähendada OS olemasolu.

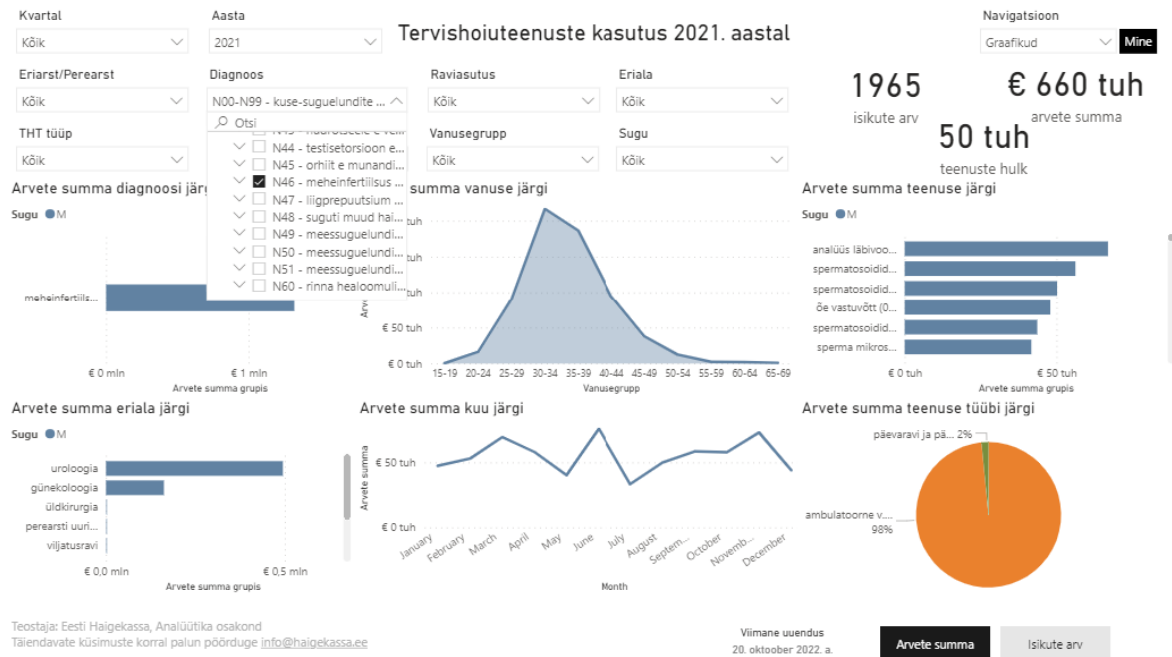
Arvestades tavapärase spermaanalüüsi piiratud kliinilist kasu ning võttes arvesse OS-i kliinilisi tagajärgi ja levimust meespatsientide hulgas, teeme ettepaneku lisada tervishoiuteenuste nimekirja kliiniliselt oluliselt informatiivsema MiOXSYS analüüsi.

Patsiendipopulatsioon Eestis

2021. aastal teostati sperma mikroskoopiline analüüs 4268 patsiendile.

Eestis sai ravi N46 näidustusel 2021. aastal 1965 meest.

Kõik teenused



Ka Eestis sarnaselt muu maailmaga jääb ligikaudu 30%-50% patsientidest viljatuse põhjus selgusetuks, ehk tegemist on nn idiopaatilise viljatusega. Põhjuse mittediagnostilisel soovitatakse täna erinevaid elustiili muutusi. Teostatakse toetavat ravi antioksidantide ja toidulisanditega, sageli minnakse edasi kehavälise viljastamisega.

Varajane oksüdatiivse stressi määramine rutiinse osana haiguskäsitlusest annab täiendava sisendi viljatuse käsitlemiseks vähendab võimalikke järgnevatel visiitidel, vähendab põhjendamatut antioksidantide kasutamist, aitab varasemalt diagnoosida kaasuvaid põletikulisi haigusi. Juhul, kui ravi käigus otsustatakse edasi minna kunstliku viljastamisega, siis on samuti oluline vähendada oksüdatiivse stressi taset, kuna viimane halvendab protseduuri edukust.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Tegemist on meditsiinitehnoloogiaga. Tootja on esitanud registreerimisel toote efektiivsuse ja ohutuse dokumendid.

Taotluse koostamisel on arvesse võetud rahvusvahelisi ravijuhiseid ja sperma analüüsi teostamisjuhiseid ning artikleid, mis on avaldatud eelretsenseeritud ajakirjades ning olnud

<p>kättesaadavad PubMed otsingusüsteemi kaudu.</p> <p>Tegemist on klass I IVD seadmega, kliinilisi uuringuid tootega läbiviidud ei ole</p> <p>Erinevad uuringuid, mis hindavad MiOXSYSi diagnostilist täpsust OS määramisel on näidanud, et 1,34 mV/10⁶ sperma/ml ORP juures on MiOXSYSi tundlikkus 98,1%, spetsiifilisus 40,6%, PPV 94,7% ja NPV 66,6%. MiOXSYS diagnostiline täpsus varieerus iga parameetri puhul, olenevalt valikust (vahemikus 1,34–1,38 mV/10⁶ sperma/ml ORP-st).</p> <p>Taotlusele on lisatud toote Clinical performance report, Analytical Report, Performance Evaluation Report, Intended Purpose and Classification IVD ja Intended Use</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	NA
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	NA
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	NA
4.2.4 Uuringu pikkus	NA
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	NA
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	NA
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	NA
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	NA

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

<p>4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta</p>	
<p>4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus</p>	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus

Väga sage ($\geq 1/10$)	NA
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	NA
Rasked kõrvaltoimed	NA
Võimalikud tüsistused	NA
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
NA	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse <u>andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>
Ettevõtte poolt esitatud informatsioon:
MiOXSYS on turul olnud alates 2014. aastast. Kogu maailmas on rohkem kui 600 testimise asukohta, ligikaudu 50 riigis. Ettevõtte hinnangul on teostatud ca 500 000 testi.
MiOXSYS kohta on saadaval üle 150 teadusliku publikatsiooni ja on väljastatud enam kui 20 patenti.
Test on leidnud ära märkimist viimases WHO juhises (vt juhised).

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu		
<i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>		
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenus	Kood 66705	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes		

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovitud tugevus ja soovitud aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition[1]	2021	<p>Advanced testing:</p> <p>To gain deeper insights into the biological basis of male factor infertility, a battery of functional tests has been developed aimed at assessing the competence of human spermatozoa to fulfil the fundamental processes essential to conception – binding to the zona pellucida, acrosomal exocytosis, and fusion with the vitelline membrane of the oocyte.</p> <p>The following tests are suggested</p> <ol style="list-style-type: none"> Seminal oxidative stress and reactive oxygen species testing <ul style="list-style-type: none"> Luminol Oxidation-reduction potential Total antioxidant capacity Assessment of the acrosome reaction Assessment of sperm chromatin Transmembrane ion flux and transport in sperm Computer-aided sperm analysis (CASA) <p>About oxidation-reduction potential:</p> <p><i>This method is based on direct measurement of the REDOX balance of a sample by electrochemical means. As an integrating measurement of the</i></p>	

		<p><i>combined sample that requires minimal manipulation and therefore is quite standardizable, it is currently a topic for much research in subfertility. Currently only one machine exists on the market which has patent protection. It uses single-use sensors for measurement. In use the latest protocols from the manufacturer should be used, which are beyond the discussion in this manual.</i></p> <p><i>There is a lack of a published strong evidence base for the assay; it is still currently regarded as a research test until conclusive data related to reproductive outcome emerge.</i></p> <p><i>Sample viscosity and poor liquefaction may hamper flow of the sample and so filling of the reference chamber.</i></p> <p><i>As for all semen assays, the time of analysis after ejaculation should be standardized.</i></p>	
Euroopa Uroloogide Assotsiatsioon [2]		<p>Oxidative stress is considered to be central in male infertility by affecting sperm quality, function, as well as the integrity of sperm. Oxidative stress may lead to sperm DNA damage and poorer DNA integrity, which are associated with poor embryo development, miscarriage and infertility. Spermatozoa are vulnerable to oxidative stress and have limited capacity to repair damaged DNA. Oxidative stress is generally associated with poor lifestyle (e.g., smoking) and environmental exposure, and therefore antioxidant regimens and lifestyle interventions may reduce the risk of DNA fragmentation and improve sperm</p>	2022

		quality.	
[3]ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group Recurrent Pregnancy Loss.[3]	2019	<p>The main cause of DNA damage is oxidative stress and this seems to be exacerbated by smoking, obesity and excessive exercise. Clinicians could advise male partners of couples presenting with RPL of these connections and suggest ways to prevent sperm DNA damage caused by unhealthy lifestyles.</p> <p>Natural antioxidants in the form of vitamins C and E and minerals like Selenium, Iron and Zinc decrease levels of reactive oxygen species (ROS).</p> <p>However, as a small physiological level of ROS is necessary for normal sperm function men would be advised to test for seminal oxidative stress prior to embarking on additional dietary antioxidant supplementation.</p>	
Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility.[11]	2019	The authors recommend that men with idiopathic infertility should be screened for MOSI using an efficient, inexpensive, high sensitivity/specificity test for ORP such as MiOXSYS, which has practical advantages over alternative techniques.	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			
<p>Teenuse kasutuselevõtmisega täieneb oluliselt ülevaade mehe viljatuse põhjustest, mis omakorda aitab kaasa järgnevate raviotsuste tegemisel, haiguspõhjuse kindlakstegemine suurendab meeste motivatsiooni soovitud raviskeemi järgida. OS vähendamine suurendab loomulikult teel viljastamise võimalusi ning parandab kunstliku viljastamise tulemusi.</p>			

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Analüüs on kohapeal läbiviidav.

Toode koosneb Mioxsys Analyzer-st (analüsaator) ning sensorist. Sensori vastavasse avasse tuleb asetada ca 30µl seemnevedelikku. Analüüs võtab aega mõne minuti.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Tartu Ülikooli Kliinikum
Ida-Tallinna Keskhaigla
Lääne-Tallinna Keskhaigla
Miltop
Medita Baltics
Kliinik Elite
Nova Vita kliinik
Bioeximi

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

ambulatoorselt

7.3 Raviarve eriala

Uroloogia (sh androloogia)
Günekoloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

NA

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Täiendava väljaõppe vajadus puudub, analüsaatori kasutamiseks piisab kasutusjuhendis toodud juhiste iseseisvast omandamisest ja ühekordsest tootjapoolsest juhendamisest.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Kohene

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Eestis on MiOXSYS analüsaator kasutusel alates 2021. aastast Ida-Tallinna Keskhaigla viljatusravikeskuses, Next Fertility Nordic viljatusravikliinikus ning Medita Tartu kliinikus
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	NA
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ca 300
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ida-Tallinna Keskhaigla, Next Fertility Nordic viljatusravikliinik ning Medita Tartu kliinikus
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	NA
8.6 Ravi tulemused Eestis	NA

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1000	1,3	1300
2. aasta	1500	1,3	1950
3. aasta	2000	1,3	2600
4. aasta	2100	1,3	2730
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			

2021. aastal teostati seemnerakkude mikroskoopiline analüüs 4268 patsiendile.

Idiopaatilist viljatust esineb 30% - 50% patsientidest, seega eeldatavalt kuni 2100 patsienti vajaks täiendavat testimist OS stressi osas.

Ligikaudu 1/3 patsientidest, kellel esineb kõrgeenenud OSi tase, samuti patsientidel kellel on vaja hinnata ravi- või muu sekkumisjärgset tulemust, võivad vajavada teistkordset testimist. Seetõttu on eeldatud keskmiseks testimise arvuks patsiendi kohta 1,3 testi patsiendi juhtumi kohta.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Tartu Ülikooli Kliinik		57%
Ida-Tallinna Keskhaigla LTKH		14%
Lääne-Tallinna Keskhaigla		10%
Miltop		9%
Medita Baltics		4%
Kliinik Elite		2%
Nova vita		2%
Bioeximi		1%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei lisandu
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel</i>	Ei lisandu

<p>raviarvel.</p>	
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Võttes arvesse, et kuigi olemasolev teenus on määratluse kohaselt sobilik viljatuse diagnoosimiseks, siis praktilistel põhjustel kasutatakse seda harva. Võib eeldada, et uue tehnoloogia lisamine asendab olemasolevat teenust vähesel määral, suurel määral on tegemist täiendavalt lisanduvate teenustega.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>99%</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Analüüsi teostamiseks ei ole täiendavaid teenuseid vaja teostada ja ravimeid rakendada.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Analüüsi teostamiseks ei ole täiendavaid teenuseid vaja teostada ja ravimeid rakendada.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p>	<p>Andmed puuduvad</p>

<i>Kas töövõimetus kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitab seadme tootja

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügiloha hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitab seadme tootja

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Hinnangu asutuse nimi	Kulutõhususe koostanud	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
			<i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat ehuaastat (life year</i>

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus⁴ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord⁴

⁸

Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		<i>gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NA		

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Valmidus tasuda on samalaadne kui teiste viljatusraviga kaasnevate teenuste puhul, suurel määral sõltuv patsiendi rahalisest olukorrast.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tõenäosus on ebatõenäoline
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Tõenäosus on väike
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Teenus on diagnostiline

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Idiopaatilise viljatusega meespatsiendid.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

- [1] “WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen,” 2021 [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
- [2] A. Salonia, “EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health,” 2022 [Online]. Available: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>
- [3] ESHRE Guideline Group on RPL *et al.*, “ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss,” *Hum Reprod Open*, vol. 2018, no. 2, p. hoy004, 2018, doi: 10.1093/hropen/hoy004.
- [4] A. Agarwal, G. Virk, C. Ong, and S. S. du Plessis, “Effect of oxidative stress on male reproduction,” *World J Mens Health*, vol. 32, no. 1, pp. 1–17, Apr. 2014, doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1.
- [5] S. Okouchi, M. Suzuki, K. Sugano, S. Kagamimori, and S. Ikeda, “Water Desirable for the Human Body in Terms of Oxidation-Reduction Potential (ORP) to pH Relationship,” *Journal of Food Science*, vol. 67, no. 5, pp. 1594–1598, 2002, doi: 10.1111/j.1365-2621.2002.tb08689.x. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2621.2002.tb08689.x>
- [6] D. Grotto *et al.*, “Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection,” *J Pharm Biomed Anal*, vol. 43, no. 2, pp. 619–624, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.jpba.2006.07.030. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949242/>
- [7] W. Vessey, A. Perez-Miranda, R. Macfarquhar, A. Agarwal, and S. Homa, “Reactive oxygen species in human semen: validation and qualification of a chemiluminescence assay,” *Fertil Steril*, vol. 102, no. 6, pp. 1576-1583.e4, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.009. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439800/>
- [8] A. Agarwal, S. Roychoudhury, K. B. Bjugstad, and C.-L. Cho, “Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility?,” *Ther Adv Urol*, vol. 8, no. 5, pp.

- 302–318, Oct. 2016, doi: 10.1177/1756287216652779. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695529/>
- [9] A. Agarwal, E. Qiu, and R. Sharma, “Laboratory assessment of oxidative stress in semen,” *Arab J Urol*, vol. 16, no. 1, pp. 77–86, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.aju.2017.11.008. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713538/>
- [10] P. N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, and et al., “Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline (2020) - American Urological Association,” 2020. [Online]. Available: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/male-infertility>
- [11] A. Agarwal *et al.*, “Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility,” *The World Journal of Men’s Health*, vol. 37, no. 3, pp. 296–312, Sep. 2019, doi: 10.5534/wjmh.190055. [Online]. Available: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>. [Accessed: Nov. 23, 2022]
- [12] A. Agarwal *et al.*, “Multi-center evaluation of oxidation-reduction potential by the MiOXSYS in males with abnormal semen,” *Asian J Androl*, vol. 21, no. 6, pp. 565–569, 2019, doi: 10.4103/aja.aja_5_19.
- [13] P. Thonneau *et al.*, “Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989),” *Hum Reprod*, vol. 6, no. 6, pp. 811–816, Jul. 1991, doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1757519/>
- [14] P. J. Rowe, F. H. Comhaire, T. B. Hargreave, and H. J. Mellows, *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male*, vol. 1st. Cambridge University Press, 2000.
- [15] A. Jungwirth, T. Diemer, Z. Kopa, C. Krausz, and et al., “EAU Guidelines on Male Fertility.” European Association of Urology, 2019 [Online]. Available: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2019.pdf>
- [16] A. Agarwal, D. Durairajanayagam, J. Halabi, J. Peng, and M. Vazquez-Levin, “Proteomics, oxidative stress and male infertility,” *Reprod Biomed Online*, vol. 29, no. 1, pp. 32–58, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.013. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813754/>
- [17] R. J. Aitken, “Oxidative stress and the etiology of male infertility,” *J Assist Reprod Genet*, vol. 33, no. 12, pp. 1691–1692, Dec. 2016, doi: 10.1007/s10815-016-0791-4. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544275/>
- [18] A. D. Bui, R. Sharma, R. Henkel, and A. Agarwal, “Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility,” *Andrologia*, vol. 50, no. 8, p. e13012, Oct. 2018, doi: 10.1111/and.13012. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644708/>
- [19] K. Tremellen, “Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective,” *Hum Reprod Update*, vol. 14, no. 3, pp. 243–258, 2008, doi: 10.1093/humupd/dmn004. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281241/>
- [20] R. J. Aitken, G. N. De Iuliis, and J. R. Drevet, “Chapter 2.2 - Role of Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility and the Potential Therapeutic Value of Antioxidants,” in *Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction*, R. Henkel, L. Samanta, and A. Agarwal, Eds. Academic Press, 2019, pp. 91–100 [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128125014000109>. [Accessed: Nov. 23, 2022]

- [21] H. Wagner, J. W. Cheng, and E. Y. Ko, "Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature," *Arab J Urol*, vol. 16, no. 1, pp. 35–43, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713534/>
- [22] A. Agarwal, R. K. Sharma, K. P. Nallella, A. J. Thomas, J. G. Alvarez, and S. C. Sikka, "Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility," *Fertil Steril*, vol. 86, no. 4, pp. 878–885, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.111. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027357/>
- [23] R. Henkel *et al.*, "Predictive value of seminal oxidation-reduction potential analysis for reproductive outcomes of ICSI," *Reprod Biomed Online*, vol. 45, no. 5, pp. 1007–1020, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.rbmo.2022.05.010. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055912/>
- [24] S. C. Esteves, R. K. Sharma, J. Gosálvez, and A. Agarwal, "A translational medicine appraisal of specialized andrology testing in unexplained male infertility," *Int Urol Nephrol*, vol. 46, no. 6, pp. 1037–1052, Jun. 2014, doi: 10.1007/s11255-014-0715-0. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771472/>
- [25] A. S. Patel, J. Y. Leong, and R. Ramasamy, "Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review," *Arab J Urol*, vol. 16, no. 1, pp. 96–102, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.aju.2017.10.005. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713540/>
- [26] C. Wang and R. S. Swerdloff, "Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests," *Fertil Steril*, vol. 102, no. 6, pp. 1502–1507, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458617/>
- [27] S. C. Esteves, A. Zini, N. Aziz, J. G. Alvarez, E. S. Sabanegh, and A. Agarwal, "Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men," *Urology*, vol. 79, no. 1, pp. 16–22, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.urology.2011.08.003. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070891/>
- [28] J. P. Bonde *et al.*, "Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners," *Lancet*, vol. 352, no. 9135, pp. 1172–1177, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(97)10514-1. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9777833/>
- [29] E. Evgeni, G. Lymberopoulos, S. Touloupidis, and B. Asimakopoulos, "Sperm nuclear DNA fragmentation and its association with semen quality in Greek men," *Andrologia*, vol. 47, no. 10, pp. 1166–1174, Dec. 2015, doi: 10.1111/and.12398.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Kristjan Pomm</i> <i>Eesti Viljatusravi ja Embrüoloogia Seltsi juhatuse liige</i>

	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	