

# Uzroci i rezultati liječenja neplodnosti metodama pomognute oplodnje (MPO) u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split, 2021. godine

---

Žurić, Lea

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:824486>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PRIJEDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

**Lea Žurić**

**Uzroci i rezultati liječenja neplodnosti metodama pomognute  
oplodnje (MPO) u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split,  
2021. godine**

**Završni rad**

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PRIJEDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

**Lea Žurić**

**UZROCI I REZULTATI LIJEČENJA NEPLODNOSTI  
METODAMA POMOĞNUTE OPLODNJE (MPO) U KLINICI  
ZA ŽENSKÉ BOLESTI I PORODE, KBC SPLIT, 2021.**

**GODINE**

**CAUSES AND RESULTS OF INFERTILITY TREATMENT  
BY ARTIFICIAL REPRODUCTIVE TECHNIQUES (ART) AT  
DEPARTMENT OF OBSTRETICS AND GYNECOLOGY,  
UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT, 2021.**

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Izv. prof. dr. sc. Jelena Marušić**

Split, 2023.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu  
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
Prijeodiplomski sveučilišni studij primaljstvo

**Znanstveno područje:** biomedicina i zdravstvo  
**Znanstveno polje:** kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Jelena Marušić

### NASLOV UZROCI I REZULTATI LIJEČENJA NEPLODNOSTI METODAMA POMOGNUTE OPLODNJE (MPO) U KLINICI ZA ŽENSKÉ BOLESTI I PORODE, KBC SPLIT, 2021. GODINE

Lea Žurić, 211158

#### SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja je analizirati neplodnost parova, kao i najčešće uzroke ovog medicinskog problema koji posljednjih godina bilježi značajan porast. Istraživanje je provedeno za period od siječnja 2021. godine do prosinca 2021. godine. Analizirali smo dob pacijentica, odabrani postupak liječenja te same ishode liječenja. Postoji mnogo uzroka neplodnosti, koji mogu uključivati hormonske poremećaje, problema sa testisima ili jajnicima, problemima s jajovodima ili endometrijem i mnoge druge. Jedna od metoda liječenja neplodnosti je medicinski potpomognuta oplodnja (MPO), koja uključuje različite tehnike za pomoć u začeću. Vrste MPO-a uključuju intrauterinu inseminaciju (IUI), in vitro oplodnju (IVF) i intracitoplazmatsku injekciju spermija (ICSI). Cilj rada je bio istražiti koje metode medicinski pomognute oplodnje se najviše koriste i imaju najveću uspješnost začeća i poroda živorođenog djeteta u Klinici za ženske bolesti i porode. Metode koje se koriste su IUI, IVF/ET (embriotransfer), ICSI/ET, FET (*frozen embryo transfer*). Stopa uspješnosti svih metoda pomognute oplodnje varira ovisno o različitim faktorima, kao što su dob žene, kvaliteta jajnih stanica i spermija, vrsti metode oplodnje. U Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu, najveći broj pacijentica je u dobnoj skupini mlađih od 34 godine, a najmanje ih je starijih od 40 godina. Kod pacijentica starijih od 40 godina najveći uspjeh je pokazalo liječenje postupkom ICSI. Izbor tehnike ovisi o uzroku neplodnosti i drugim čimbenicima. Važno je razgovarati s liječnikom o opcijama liječenja i očekivanjima prije nego što se odlučite za bilo koju metodu liječenja neplodnosti. Istraživanjem je također potvrđeno kako su rezultati Zavoda za humanu reprodukciju i endokrinologiju Klinike za ženske bolesti i porode Split usporedivi s rezultatima drugih razvijenih zemalja.

**Ključne riječi:** ICSI; IUI; IVF; neplodnost; uzroci neplodnosti

**Rad sadrži:** 42 stranica, 15 slika, 23 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## BACHELOR THESIS

**University of Split**  
**University Department for Health Studies**  
**Bachelor of Midwifery**

**Scientific area:** biomedicine and health care  
**Scientific field:** clinical medical sciences

**Supervisor:** Izv. prof. dr. sc. Jelena Marušić

**Causes and results of infertility treatment by artificial reproductive techniques (ART) at Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Split, 2021.**

Lea Žurić, 211158

### SUMMARY

The aim of this study was to investigate infertility occurring in couples, as the most common cause of this growing medical problem involving both partners. The research was conducted for the period from January 2021 to December 2021. The results included the age of the patients, the chosen treatment procedure and the outcome of the treatment itself. There are many causes of infertility, which can include hormonal disorders, problems with the testicles or ovaries, problems with the fallopian tubes or endometrium, and many others. One of the methods of treating infertility is artificial reproductive techniques (ART), which includes various techniques to assist in conception. Types of ART include intrauterine insemination (IUI), in vitro fertilization (IVF), and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The aim of the work was to investigate which medical methods that help fertilization are used the most and have the highest success rate of conception and delivery of a live-born children in the Clinic for Women's Diseases and Childbirth. The methods used were IUI, IVF/ET (embriotransfer), ICSI/ET, FET (frozen embryo transfer). The success rate of all fertilization methods varies depending on various factors, such as women's age, quality of eggs and sperm, type of fertilization method. In the Clinic for Women's Diseases and Childbirth in Split, the largest number of patients were in the age group under 34 years old, and the smallest number were over 40 years old. In patients over 40 years of age, ICSI treatment has shown the greatest success. The choice of technique depends on the cause of infertility and other factors. It's important to talk to your doctor about your treatment options and expectations before deciding on a fertility treatment method. The research also confirmed that the results of the Institute for Human Reproduction and Endocrinology of the Clinic for Women's Diseases and Childbirth in Split were compared with the results of other developed countries.

**Keywords:** ICSI; IUI; IVF; infertility; causes of infertility

**Thesis contains:** : 42 pages, 15 pictures, 23 references

**Original in:** Croatian

## ZAHVALA

*Zahvaljujem od srca svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Jeleni Marušić na ideji za temu završnog rada te ukazanom povjerenju, pomoći i korisnim sugestijama tijekom izrade istog.*

*Od srca hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci, vjeri u moj uspjeh i na svemu što su mi pružili. Hvala prijateljima na razumijevanju, potpori i bodrenju tijekom studiranja.*

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>I</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>II</b>
<b>ZAHVALA</b> .....	<b>III</b>
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. NEPLODNOST OPĆENITO.....	1
1.2. DIJAGNOSTIKA I ANAMNEZA.....	2
1.2.1. Analiza sjemena.....	2
1.2.2. Procjena funkcije i rezerve jajnika.....	3
1.2.3. Procjena šupljine maternice.....	4
1.2.4. Procjena prohodnosti jajovoda .....	5
1.2.5. Hormonska obrada .....	6
1.3. UZROCI NEPLODNOSTI.....	7
1.3.1. Ovulacijski poremećaji.....	7
1.3.2. Endometrioza.....	8
1.3.3. Priraslice u zdjelici.....	9
1.3.4. Neprohodnost jajovoda .....	10
1.3.5. Ostale abnormalnosti jajovoda i maternice .....	11
1.3.6. Hiperprolaktinemija .....	12
1.3.7. Smanjena proizvodnja i niska pokretljivost spermija.....	13
1.3.8. Kriptorhizam, genski poremećaji.....	14
1.3.9. Problemi s ejakulacijom .....	14
1.3.10. Varikokela .....	15
1.3.11. Hormonalni poremećaji muškaraca.....	15
1.4. METODE MEDICINSKI POTPOMOŽNUTE OPLODNJE .....	16
1.4.1. Intrauterina inseminacija (IUI) .....	16
1.4.2. In vitro fertilizacija (IVF).....	17
1.4.3. Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) .....	19

1.4.4. Vraćanje zamrznutog zametka tzv. FET (eng. Frozen embryo transfer).....	20
<b>2. CILJ RADA.....</b>	<b>21</b>
<b>3. IZVORI PODATAKA I METODE.....</b>	<b>22</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>23</b>
4.1. STIMULIRANI CIKLUS.....	24
4.2. PRIRODNI CIKLUS .....	28
4.3. CIKLUS S ODMRZNUTIM ZAMECIMA (FET).....	32
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>36</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>39</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>40</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>43</b>



# 1. UVOD

## 1.1. NEPLODNOST OPĆENITO

Neplodnost je prema svjetskoj klasifikaciji oboljenja bolest koja može imati psihološke, fizičke, mentalne, duhovne i medicinske posljedice na neplodni par. Američko društvo za reproduktivnu medicinu (ASRM eng. American Society of Reproductive Medicine) preporučuje obradu neplodnosti nakon neuspjeha postizanja trudnoće unutar 12 mjeseci nezaštićenih spolnih odnosa ili terapijske donorske inseminacije u žena mlađih od 35 godina ili nakon 6 mjeseci u žena starijih od 35 godina (1).

Klinička definicija neplodnosti koju koristi Svjetska zdravstvena organizacija (WHO eng. *World Health Organisation*) je „bolest reproduktivnog sustava definirana neuspjehom postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa” (2).

S dobi žene, povećavaju se njezini izgledi za neplodnost. U žena u dobi od 15 do 34 godine, stope neplodnosti kreću se od 7,3% do 9,1%. U žena u dobi od 35 do 39 godina, stopa neplodnosti iznosi čak oko 25% (1). Žene starije od 40 godina imaju 95% šanse za neplodnost, jer im mogućnost za uspješnu trudnoću svaki mjesec tj. ciklus iznosi tek oko 5% (3).

Primarna neplodnost definira se kao izostanak trudnoće nakon godine dana nezaštićenih spolnih odnosa dakle, tijekom kojih nisu koristile nikakvu kontracepciju. Prevalencija primarne neplodnosti izračunava se kao broj žena u neplodnoj zajednici podijeljen s brojem žena u neplodnoj i fertilnoj zajednici, pri čemu su žene u fertilnoj zajednici uspješno rodile barem jedno živo dijete (2). Sekundarna neplodnost definira se kao izostanak živog rođenja kod žena koje su već bile trudne, čak i ako imaju samo podatak o pobačaju ili izvanmaterničnoj trudnoći i/ili porodu.

## **1.2. DIJAGNOSTIKA I ANAMNEZA**

Ključni aspekti anamneze neplodne žene navedeni su u nastavku: trajanje neplodnosti, opstetrička anamneza, povijest menarhe i menstruacijskih ciklusa, ginekološka anamneza koja uključuje anamnezu spolno prenosivih bolesti, seksualna anamneza koja sadrži učestalost i vrijeme snošaja i dispareuniju, fokusiranje na muškog partnera što uključuje probleme s erekcijom i ejakulacijom, životni stil s naglaskom na podatke o pušenju, konzumaciji alkohola i kave, korištenju nedopuštenih droga, tjelovježba i prehrana, zanimanje. Također obiteljska anamneza oba partnera, probir na genetske bolesti, anamneza venskih tromboembolija, obrada ponovljenih pobačaja i drugih mogućih čimbenika neplodnosti. Opći fizikalni pregled žene obuhvaća visinu, težinu i indeks tjelesne mase, odnos opsega struka i bokova (androidna debljina), galaktoreja, znakovi povišenih androgena, limfne čvorove i povećanost štitnjače. Rezultati anamneze i temeljnoga pregleda mogu nas točno usmjeriti na daljnje pretrage ili na pravi odabir liječenja (4).

### **1.2.1. Analiza sjemena**

Analiza sjemena, spermogram, kod muškaraca je dijagnostička metoda koja se koristi za procjenu plodnosti i reproduktivnog stanja muškarca. U obradi sjemena, analiziraju se različiti parametri, uključujući broj, oblik i pokretljivost spermija, te morfologija spermija. Također se analizira i volumen ejakulata (4). Uredan broj spermija u sjemenu može ukazivati na normalnu plodnost, dok nizak broj spermija može ukazivati na neplodnost. Oblik i pokretljivost spermija su također važni parametri koji se procjenjuju u analizi sjemena, jer nepravilni oblici i niska pokretljivost mogu ukazivati na probleme s plodnosti. Velik broj abnormalnih morfološki neurednih spermija također upućuje na moguće probleme s neplodnosti (4). Postupak analize sjemena je obično jednostavan i neinvazivan, a uzorak sjemena se prikuplja kod kuće ili u medicinskoj ustanovi. Rezultati analize sjemena mogu biti korisni za dijagnosticiranje uzroka neplodnosti i mogu pomoći u određivanju najboljeg tretmana za parove koji se bore s neplodnošću. U slučaju abnormalnih rezultata, može se

preporučiti dodatna dijagnostika i liječenje kako bi se poboljšala plodnost muškarca. Jedna od metoda dijagnostike koja se može provesti nakon analize sjemena je ultrazvuk testisa, koji može pomoći u otkrivanju problema kao što su varikokela (proširenje vena u testisima), ciste ili tumori (5). Dodatna dijagnostika uključuje i hormonske testove koji se koriste za procjenu razine testosterona i drugih hormona koji mogu utjecati na proizvodnju spermija. Ako se utvrdi problem s plodnošću, liječnik može preporučiti različite tretmane ovisno o uzroku problema. U slučaju loših rezultata analize sjemena, preporučuje se ponavljanje testa nakon nekoliko tjedana ili mjeseci kako bi se potvrdili nalazi. Važno je napomenuti da abnormalni rezultati analize sjemena ne znače uvijek da je muškarac neplodan, već da mogu ukazivati na različite probleme koji se mogu riješiti liječenjem (6). U analizi ejakulata može biti nekoliko pojmova poput normozoospermije (uredan nalaz), oligozoospermije (označava manje od 15 milijuna spermatozoa/ml), astenozoospermije (<32% pokretnih spermatozoa) i teratozoospermija (manje od 4% normalnih oblika) (4).

### **1.2.2. Procjena funkcije i rezerve jajnika**

Postoji više dostupnih testova za procjenu rezerve jajnika, a najčešći su: FSH (folikulostimulirajući hormon) i estradiol 3. dana ciklusa i anti-Mullerov hormon (AMH). Teorija o FSH-u i estradiolu trećeg dana kaže da žene s dobrom rezervom jajnika rano imaju dovoljno hormona jajnika iz malih folikula kako bi FSH ostao na nižoj razini. AMH je hormon koji izlučuju preantralni i antralni folikuli i predstavlja marker rezerve jajnika koji se može mjeriti u bilo kojem trenutku tijekom menstrualnog ciklusa. Razine AMH postupno će opadati tijekom reproduktivnog života žene do točke nemjerljive razine u menopauzi (1).

Vrijednosti AMH:

- a) 0.0 – 2.2 pmol/L ukazuje na vrlo niske koncentracije
- b) 2.2 – 15.7 pmol/L ukazuje na smanjenu plodnost
- c) 15.7 – 28.6 pmol/L ukazuje na zadovoljavajuću razinu i plodnost
- d) 28.6 – 48.5 pmol/L ukazuje na optimalne vrijednosti

e)  $>48.5$  pmol/L može upućivati na povećan rizik od hiperstimulacije

Broj antralnih folikula (*antral follicle count* – AFC) izravno pokazuje na rezervu jajnika. Mjeri se pomoću transvaginalnog ultrazvučnog pregleda gdje se broje antralni folikuli promjera 2 – 10 mm na oba jajnika. Prema AFC može se vidjeti odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije (4). Vrijednosti AFC i očekivani odgovor na stimulaciju ovulacije

a)  $< 4$  – pokazuje izrazito nizak broj i vrlo loš odgovor na stimulaciju

b) 4- 7 – nizak broj i očekivan loš odgovor za stimulaciju

c) 8 – 10 – pokazuje umjereno nisku vrijednost i blago smanjenu šansu za trudnoću

d) 11 – 14 – normalan broj, očekuje se dobar odgovor na stimulaciju

e) 15- 26 – pokazuje odličan odgovor na blagu stimulaciju

f)  $>26$  ukazuje na visok broj folikula u visok rizik za hiperstimulaciju (4).

Trenutačno dostupni testovi procjene rezerve jajnika pouzdani su u predviđanju poteškoća sa stimulacijom ovulacije, ali nisu dijagnostički u predviđanju trudnoće i živorođenosti i ne bi se trebali koristiti za isključivanje pacijentica iz liječenja MPO postupcima (1).

### **1.2.3. Procjena šupljine maternice**

Zlatni standard za procjenu šupljine maternice je histeroskopija, dijagnostički postupak koji se koristi za pregled unutrašnjosti maternice, a omogućuje izravnu vizualizaciju intrauterine patologije i pruža mogućnost trenutne kirurške korekcije (1). Tijekom histeroskopije, fleksibilni instrument (histeroskop) se umetne u vaginu i maternicu kako bi se vizualizirala unutrašnjost maternice i mogući problemi poput polipa, mioma, adhezija ili drugih abnormalnosti. Iako se histeroskopija smatra zlatnim standardom, manje invazivan pristup se češće koristi sa sonogramom infuzije fiziološke otopine (SIS). SIS je vrlo osjetljiv i specifičan za sve intrauterine abnormalnosti i prikladan je kao alat za probir prije liječenja neplodnosti, sa ili bez prikaza 3-D modela (1).

Histeroskopija nam olakšava dijagnostiku brojnih anomalija maternice i drugih stečenih patoloških stanja poput, septuma, dvoroge maternice. Također su moguće i operacije pojedinih anomalija primjerice septuma (4).

#### **1.2.4. Procjena prohodnosti jajovoda**

Laparoskopija (LPSC) je metoda liječenja abnormalnosti i neprohodnosti ženskog spolnog sustava. Laparoskopija je indicirana kao prva linija dijagnostičkog testa za sumnju na adhezije zdjelice, endometriozu, bol u zdjelici nejasne etiologije, torziju jajnika, anomalije Mullerovih kanala, ektopične trudnoće ili druge patologije zdjelice. Kontraindicirana je kod teških srčanih i plućnih bolesti, obilnog krvarenja u trbuh ili ileusa, velikih tumora i uznapredovale trudnoće (4).

Međutim, zbog visoke specifičnosti i manje invazivnosti, histerosalpingografija (HSG) se češće koristi za procjenu prve linije za prohodnost jajovoda i abnormalnosti. HSG nam pokazuje veličinu, oblik i nepravilnosti maternične šupljine. Vrlo je pouzdana metoda nakon preboljelih upala zdjelice, nakon operacijskih zahvata na maternici i jajovodima (1). Najveću vrijednost ima u ispitivanju prohodnosti jajovoda. Daje nam potpun i objektivan uvid u stanje vrata maternice, materišta. Niske je osjetljivosti za priraslice u zdjelici, ne može procijeniti funkciju jajovoda već prohodnost i izgled. Ne može zamijeniti laparoskopiju, ali se nadopunjuju (1).

Sono HSG je postupak koji se obavlja u prvoj fazi menstrualnog ciklusa, nakon završetka menstruacije, a prije ovulacije, obično između 6. i 12. dana ciklusa. Ova dijagnostička pretraga ima za cilj procijeniti prohodnost jajovoda. U većini slučajeva, pretraga je bezbolna, posebno ako su jajovodi prohodni. Međutim, kod oštećenih jajovoda, može se javiti određena nelagoda ili bol. Tijekom postupka, kateter se pažljivo umetne u maternicu, a na njegovom kraju se napuše balon kako bi se osiguralo da kateter ostane na mjestu tijekom pretrage. Napuhivanje balona može uzrokovati blagu nelagodu sličnu menstrualnim bolovima kod većine žena. Kroz kateter se ubrizgava kontrastno sredstvo, dok liječnik koristi ultrazvuk

kako bi pratio punjenje šupljine maternice kontrastom i prolazak kontrasta kroz oba jajovoda. Cijeli postupak traje samo nekoliko minuta.

Pouzdanost histerosalpingografije iznosi oko 65%, do 100% te se ne može osloniti samo na ovu dijagnostičku metodu u procjeni normalnog stanja i prohodnosti jajovoda. Trebalo bi obradu prohodnosti jajovoda nastaviti s tuboskopijom, laparoskopijom ili histeroskopijom (4).

### **1.2.5. Hormonska obrada**

Hormonska obrada je važan dio dijagnostičkog procesa kod para koji se bori s neplodnošću. Hormonska obrada uključuju određivanje hormona u serumu, uključujući hormone koji kontroliraju ovulaciju kod žena luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH), hormone koji kontroliraju proizvodnju spermija kod muškaraca (testosteron) i hormone jajnika (estrogen i progesteron), hormone štitnjače i prolaktin (1). Hormonska analiza jako je važna za individualan pristup liječenja neplodnosti. Obrada hormona savjetuje se kod anovulacije i kod amenoreje, tada se drugi ili treći dan ciklusa (ako je uopće bilo ciklusa) određuju razine hormona. Hormoni se oslobađaju skokovito. Folikulostimulirajući hormon (FSH) potiče rast i sazrijevanje folikula u jajniku, primarno djeluje na granulosa stanice. Luteinizirajući hormon (LH) potiče produkciju androgena i steroidogenezu (muških steroidnih hormona) u jajniku, djelomično se pretvaraju u estrogene najvažnije ženske hormone (4). Estradiol djeluje na stvaranje antruma folikula i *gap junctions* (tj. spojeva), sazrijevanje folikula i ovulacijske promjene, kontrolira ciklus, održava funkciju jajovoda, stvara cervikalnu sluz i utječe na proliferaciju i sekreciju estrogena. Progesteron zaustavlja skok FSH i LH, pad njegove razine uzrokuje menstruaciju, mijenja cervikalnu sluz, djeluje na endometriju uzrokujući sekreciju i decidualizaciju, inhibira kontrakcije. Androgeni promoviraju atreziju folikula, kočje ovulaciju i oplodnju te remete ciklus. Hipogonadizam je deficit testosterona, a sintezu testosterona u Leydigovim stanicama potiče LH (4). Simptomi deficita testosterona su smanjenje libida i erektilna disfunkcija, opadanje spontanih erekcija, smanjenje volumena testisa, gubitak dlakavosti, ginekomastija,

neploidnost, povećanje masnog tkiva i smanjenje mišićne mase. Testosteron djeluje preko androgenog receptora. Leydigove stanice su intersticijske stanice koje se nalaze u vezivnom tkivu između sjemenih kanalića, proizvode steroide te posjeduju receptore za LH.

Rezultati hormonske analize mogu pomoći u otkrivanju uzroka neplodnosti i mogu pomoći liječnicima da odaberu najbolje tretmane za parove koji se bore s neplodnošću. Ove studije su obično jednostavne, neinvazivne i provode se iz uzorka krvi, što ih čini vrlo sigurnim i pouzdanim dijagnostičkim alatom (2).

### **1.3. UZROCI NEPLODNOSTI**

Najčešći uzročnici neplodnosti kod žena su: ovulacijski poremećaji, endometrioza, priraslice u zdjelici, neprohodnost jajovoda, ostale abnormalnosti jajovoda/maternice, hiperprolaktinemija (1).

Najčešći uzroci neplodnosti kod muškaraca su: smanjena proizvodnja spermija, niska pokretljivost spermija, problemi s ejakulacijom, varikokela, hormonalni poremećaji (1).

#### **1.3.1. Ovulacijski poremećaji**

Anovulacija je stanje u kojem jajnik ne oslobađa zrelu jajnu stanicu tijekom menstrualnog ciklusa. To se može dogoditi zbog hormonalne neravnoteže, kao što je povišena razina prolaktina, što može potisnuti ovulaciju. Također, sindrom policističnih jajnika (PCOS) često uzrokuje anovulaciju. PCOS karakterizira prisutnost mnogobrojnih cističnih struktura u jajnicima, povećana razina muških hormona i inzulinska rezistencija.

Ostali uzroci anovulacije uključuju značajno smanjenje tjelesne težine, pretjerano vježbanje ili poremećaje prehrane, poput anoreksije ili bulimije (8).

Nepravilna ovulacija događa se kada jajnik oslobađa zrelu jajnu stanicu, ali ne uvijek u isto vrijeme svakog mjeseca ili ne uvijek u intervalima od 28 dana. To može biti posljedica

hormonalnih problema, kao što su poremećaji hipofize, hipotalamusa ili jajnika, što može utjecati na regulaciju menstrualnog ciklusa. Također, stres, promjene u tjelesnoj težini i neke bolesti, poput dijabetesa, mogu utjecati na ovulacijski ciklus (9).

Ovulacija se obično događa oko 14. dana menstrualnog ciklusa. Ako ovulacija počne ranije ili kasnije od toga, to može dovesti do problema s plodnošću. Rani početak ovulacije može se dogoditi zbog prethodne ciste jajnika, hormonske neravnoteže ili prisutnosti endometrioze. Kasni početak ovulacije obično je povezan s nekim hormonalnim poremećajima, poput policističnih jajnika ili hipotalamičke amenoreje (9.)

Hormoni poput estrogena, progesterona, folikul stimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) igraju ključnu ulogu u ovulacijskom procesu. Ako tijelo ne proizvodi dovoljno hormona potrebnih za ovulaciju, to može dovesti do neplodnosti. Nedostatak hormona može biti uzrokovan genetskim poremećajima, kao što je Turnerov sindrom, autoimunim poremećajima ili prethodnom intervencijom na jajnicima (8).

Poremećaji štitnjače mogu uzrokovati nepravilnu ovulaciju i neplodnost kod žena. Najčešći poremećaji uključuju hipotireozu, hipertireozu, autoimunu bolest štitnjače i subkliničku hipotireozu. Liječenje može poboljšati šanse za uspješno začeće i trudnoću (1).

### **1.3.2. Endometrioza**

Endometrioza se definira kronična bolest gdje tkivo endometrija raste izvan šupljine maternice. Endometrioza je ovisna o cikličkoj promjeni steroidnih hormona. Najčešći uzročnik je retrogradna menstruacija koja odnosi endometralne stanice u zdjelicu. Simptomi su najčešće ciklički, nisu prediktivni poput, kronične zdjelične boli, dismenoreje, umora i iscrpljenosti, bolovi crijeva kod stolice, nadutost, obilna menstrualna krvarenja, dispareunija, mučnine, glavobolje, bolna ovulacija, neplodnost (4). Ne postoji definitivno izlječenje, nego dugotrajno simptomatsko, a kirurško liječenje često uzrokuje recidive bolesti. Nikakve simptome endometrioze ima oko 10 % žena. Postoji znatno kašnjenje 8-10 godina od pojave prvih simptoma do dijagnoze tj. početka liječenja (4).



Dijagnoza se postavlja kombinacijom nalaza iscrpne anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijske pretrage i vizualne pretrage. Dijagnoza se temelji na histološkoj identifikaciji endometrijskih žlijezda i/ili strome izvan maternice. Zlatni standard dijagnostike je laparoskopija s biopsijom (4).

Endometrioza se najčešće nalazi u zdjelici, ali se može proširiti na cijeli trbuh, čak i na pluća. 10% do 15% žena reproduktivne dobi boluje od endometrioze. Od žena s endometriozom, 40% do 50% će imati probleme s zanošenjem. Endometrioza je kategorizirana u četiri stupnja, prema Američkom društvu za reproduktivnu medicinu, pri čemu je stupanj I minimalan, a stupanj IV ozbiljan (1). Poznato je da endometrioza uzrokuje neplodnost, ali se smatra da se patofiziologija mijenja ovisno o stadiju. Za stupnjeve I i II, vjeruje se da je neplodnost povezana s upalom i povećanom proizvodnjom prostaglandina i citokina, makrofaga i prirodnih stanica ubojica. Upala narušava funkciju jajnika i jajovoda što rezultira neispravnim stvaranjem folikula, oplodnjom i implantacijom. Stupnjevi III i IV povezani su s adhezijama zdjelice i/ili masama koje narušavaju anatomiju zdjelice; što će oslabiti tubarnu pokretljivost, oslobađanje jajnih stanica i pokretljivost spermija. Također, pretpostavlja se da uznapredovala endometrioza narušava folikulogenezu, što smanjuje mogućnost oplodnje (1).

### **1.3.3. Priraslice u zdjelici**

Priraslice su rezultat traume tkiva i mogu biti uzrokovane oštrim instrumentom, mehaničkom ozljedom, infekcijom, radijacijom, ishemijom, sušenjem tkiva, abrazijom i kao reakcija na strano tijelo. Mehanizam nastanka priraslica jako je sličan upalnoj reakciji, nakupljaju se histamin i kinini koji povišuju vaskularnu permeabilnost. Zaliječenje je kombinacija fibroze i mezotelne regeneracije (4).

Adhezije zdjelice i jajovoda, zajedno s abnormalnostima maternice i jajovoda, čine veliki dio ženske neplodnosti. Infektivni procesi unutar abdomena vodeći su uzrok priraslica u zdjelici i jajovodima, a najčešći infektivni proces koji utječe na neplodnost je upalna bolest zdjelice (PID) (1). Mikroorganizam koji nosi najveći rizik od neplodnosti povezan s PID-om

je *Chlamydia trachomatis*. Jedna od 4 žene s tubarnim faktorom neplodnosti imat će pozitivna antitijela na klamidiju, koja su obrnuto proporcionalna stopama trudnoće. Broj ponavljanja PID-a i težina igraju ulogu u vjerojatnosti neplodnosti. Jedno istraživanje je pokazalo da je mogućnost trudnoće nakon PID-a iznosila oko 89% nakon prve epizode, 77% nakon dva ponavljanja i 46% nakon tri. Što se tiče težine PID-a, blage, umjerene i teške, stope živorođene djece bile su 90%, 82%, odnosno 57%. Priraslice jajovoda i jajnika jednako se uspješno rješavaju laparoskopijom kao i mikrokirurškom operacijom na otvorenom trbuhu (1).

Hidrosalpins je abnormalnost jajovoda uzrokovana akutnom i kroničnom upalom koja oštećuje strukturni integritet jajovoda. Ovo oštećenje dovodi do začepljenja jajovoda, što blokira distribuciju fiziološke tekućine u jajovodu i rezultira nakupljanjem tekućine (4). Vjeruje se da hidrosalpins narušava plodnost retrogradnim protokom toksina i prostaglandina u endometriju, stvarajući neprijateljsko okruženje za implantaciju slabljenjem receptivnosti endometrija. Istraživanja su pokazala da pacijentice koje su podvrgnute *in vitro* oplodnji imaju 50% manju šansu za trudnoću ako je prisutan hidrosalpins, stoga im se preporuča laparoskopsko odstranjenje prije MPO postupka (1).

#### **1.3.4. Neprohodnost jajovoda**

Neprohodnost jajovoda, također poznata kao tubarna sterilnost, jedan je od najčešćih uzroka ženske neplodnosti (10). Postoji nekoliko razloga za neprohodnost jajovoda, a među najčešćim su:

1. Upalne bolesti poput klamidije i gonoreje mogu oštetiti jajovode, što dovodi do njihove neprohodnosti. Prema istraživanjima, ove bolesti su uzrok tubarne sterilnosti u više od 50% slučajeva (10).
2. Endometrijoza je stanje u kojem tkivo koje obično raste unutar maternice raste izvan nje. Ako endometrijsko tkivo raste u jajovodu, to može dovesti do njegove blokade i neprohodnosti (10).

3. Adhezije su ožiljci u zdjeličnoj šupljini koji mogu nastati kao posljedica upalnih bolesti ili kirurških zahvata. Ako se adhezije formiraju oko jajovoda, to može dovesti do njihove neprohodnosti (10).
4. Ektopična trudnoća je stanje u kojem se oplodjena jajna stanica implantira izvan maternice, obično u jajovodu. Ako se jajovod ošteti zbog ektopične trudnoće, to može dovesti do njegove neprohodnosti. U akutnom obliku dolazi do ruptуре jajovoda i obilnog intraabdominalnog krvarenja što izaziva iznenadnu bol i kardiovaskularni kolaps (4). Ovisno o nizu čimbenika poput dobi žene, opsegu krvarenja, stanju pacijentice, neplodnosti, reprodukcijским željama, prva ili ponovna tubarna trudnoća, lokacija i veličina tubarne trudnoće i stanje koje očekujemo u zdjelici, bira se kirurška metoda liječenja, koja može biti laparotomija ili laparoskopija. Salpingektomiju radimo kada je završena reprodukcija žene ili kod druge ektopične trudnoće u istom jajovodu, kod nekontroliranih krvarenja i kod težih oštećenja jajovoda (4).

### **1.3.5. Ostale abnormalnosti jajovoda i maternice**

Ostale abnormalnosti jajovoda/maternice uključuju širok raspon stanja koja mogu dovesti do neplodnosti kod žena. Adhezije su ožiljci koji se mogu formirati nakon operacija ili infekcija u jajovodima i maternici. To može dovesti do blokade jajovoda ili oštećenja njihove funkcije. Nekim ženama mogu biti urođene abnormalnosti u strukturi jajovoda ili maternice, poput nepravilno oblikovanih jajovoda ili septuma u maternici. To može otežati prirodnu oplodnju ili povećati rizik od pobačaja (11).

Postoje razne vrste anomalija uterusa. Djelomična ili potpuna ageneza uterusa ili hipoplazije je odsutnost maternice, jajovoda i proksimalnog dijela rodnice. Jednoroga maternica sa rudimentarnim rogom ili bez njega, može se dijeliti na komunicirajući i nekomunicirajući tip, ako je rog prisutan. Klinička važnost je s udruženost s istostranom agenezom bubrega i mokraćovoda (4). Dvostruka maternica karakterizirana je duplikacijom rodnice, vrata maternice i materišta. Potpuna dvoroga maternica je karakterizirana pregradom maternice od fundusa do vrata maternice, a djelomična dvoroga maternica ima pregradu koja

se nalazi samo u području fundusa. Kod ove anomalije rodnica i vrat maternice nemaju pregrade. Također postoje potpune i djelomične pregrade maternice. Potpuna pregrada maternice, šupljinu dijeli na dva dijela, a djelomična pregrada ne doseže do unutarnjeg ušća cerviksa. Sve ove promjene mogu uzrokovati poteškoće implantacije zametka u materijšte (4).

Polipi je najčešća benigna patološka tvorba i indikacija za operaciju. Simptomi koji se mogu javiti su nepravilno krvarenje, vodenkast iscjedak, nejasni bolovi, dismenoreja, a također mogu biti i asimptomatski. Mogu ometati plodnost jer uzrokuju nepravilno mjesto implantacije zametka, mehanički ometaju migraciju spermija, uzrokuju neuredna krvarenja, proizvode upalne odgovore endometrija. Polipi su učestaliji kod pretilih osoba i PCO-a (4).

Miomi ili fibromiomi su benigni tumori koji se obično javljaju u maternici. Najčešći tumori maternice u reproduktivnoj dobi. Veliki miomi mogu pritisnuti jajovode ili maternicu te ometati prirodnu oplodnju (4).

### **1.3.6. Hiperprolaktinemija**

Prolaktin ima ključnu ulogu u regulaciji reproduktivnog sustava, stimulirajući razvoj i rast mliječnih žlijezda tijekom trudnoće i poticanjem proizvodnje mlijeka nakon poroda. Međutim, prekomjerna razina prolaktina može spriječiti ovulaciju i ometi normalnu funkciju jajnika (12). To može dovesti do neplodnosti, a žene s hiperprolaktinemijom također mogu imati neredovite menstruacije ili čak njen potpuni izostanak tzv. amenoreju. Liječenje hiperprolaktinemije može uključivati upotrebu lijekova koji smanjuju razinu prolaktina, kao što su bromokriptin ili kabergolin (13). U slučajevima kada je uzrok hiperprolaktinemije tumor hipofize, liječenje može uključivati kirurško uklanjanje tumora ili radioterapiju (13).

### 1.3.7. Smanjena proizvodnja i niska pokretljivost spermija

Smanjena proizvodnja spermija poznata je i kao oligozoospermija, a definira se kao manje od 15 milijuna spermija po mililitru ejakulata. Ovaj problem može biti uzrokovan genetskim poremećajima, infekcijama, hormonalnim poremećajima ili nekim lijekovima (5). Neka istraživanja su također povezala oligozoospermiju s izloženošću pesticidima i kemikalijama u okolini (6). Neka druga stanja koja mogu uzrokovati smanjenu proizvodnju spermija uključuju infekcije, hormonalne poremećaje i nasljedne faktore. Niska pokretljivost spermija, poznata i kao astenozoospermija, je stanje u kojem spermiji ne mogu pravilno doplivati prema jajnoj stanici, što može otežati oplodnju. Ovo stanje može biti uzrokovano različitim faktorima, uključujući genetske abnormalnosti, infekcije, hormonske poremećaje, izloženost kemikalijama i toplini te lošoj prehrani. Primjeri faktora koji mogu uzrokovati nisku pokretljivost spermija uključuju uporabu duhana i alkohola, nezdravu prehranu, pretilost, izlaganje kemikalijama i stres.

Azoospermija je potpuni nedostatak spermija i sjemenskih stanica u ejakulatu. Uzrok može biti opstrukcija koja može biti posljedica upale ili ozljede sjemenika. Opstrukcije su često popraćene aplazijom sjemenovoda (4).

Anomalija građe spermija mogu biti raznovrsne. Može biti dvoglavih spermija, takvi spermiji imaju dvije glave imaju mogućnost dva srednja dijela repa koji se na kraju spajaju u jedan. Glave spermija mogu biti različitih oblika i veličina. Spermiji s ovakvim anomalijama su teško pokretni ili potpuno nepokretni, a to može imati veliki utjecaj na plodnost muškarca (4).

Oligo-asteno-teratozoospermija je sindrom popraćen poremećajima građe muških spolnih stanica, pokazatelj je snižene koncentracije spermija (manje od 15 milijuna /ml), smanjene pokretljivosti (manje od 32 %) i manje od 4 % normalne morfologije spermija (4). Neplodnost takvih muškaraca se može liječiti aspiracijom spermija tankom iglom (TEFNA) ili biopsijom sjemenika s kriopohranom (TESE). Zdrave stanice mogu se koristiti u postupku intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) (4).

### **1.3.8. Kriptorhizam, genski poremećaji**

Kriptorhizam je najčešći genitalni poremećaj muških gonada koji se javlja kada se testis u ranom djetinjstvu ne spusti u skrotum, nego ostaje u trbušnoj šupljini ili preponskom kanalu. Preporuka za kirurško liječenje tj. spuštanje testisa u skrotum je do navršene prve godine života, da se izbjegne trajno oštećenje testisa (4).

Klinefelterov sindrom je jedan od najčešćih genskih poremećaja neplodnosti koji je uzrokovan spolnim kromosomima. Genotip tog sindroma je 47 XXY. Kod ovog sindroma je često smanjena čvrstoća testisa, moguća niža razina muških spolnih hormona i povišena razina FSH. Kod nekih muškaraca fenotip može biti izražen i ženskim spolnim osobinama, s dužim udovima (4).

Kallmanov sindrom je poremećaj na razini X kromosoma, simptomi su hipogonadizam, rascjep nepca, asimetrija lica, gluhoća, nespušteni testisi. Terapijom gonadotropina kod većine bolesnika može doći do spermatogeneze (4).

### **1.3.9. Problemi s ejakulacijom**

Problemi s ejakulacijom mogu biti uzrokovani brojnim faktorima, kao što su hormonalni poremećaji, neurološki poremećaji, psihološki problemi i određeni lijekovi (5). Ejakulacijski poremećaji podijeljeni su u tri kategorije: retrogradnu ejakulaciju, anejakulaciju i preranu ejakulaciju. Retrogradna ejakulacija je poremećaj u kojem se sjeme vraća u mokraćni mjehur umjesto da bude izbačeno iz tijela, dok anejakulacija predstavlja nedostatak ejakulacije. Preuranjena ejakulacija odnosi se na ejakulaciju koja se događa prije nego što muškarac želi ili prebrzo nakon penetracije. Retrogradna ejakulacija može biti uzrokovana poremećajima živčanog sustava, kao što je dijabetes ili multipla skleroza, kao i lijekovima koji utječu na rad živčanog sustava (4). Anejakulacija je često povezana s poremećajima prostate. Preuranjena ejakulacija može biti psihološkog podrijetla, ali također može biti uzrokovana neurološkim poremećajima ili određenim lijekovima (4).

Anorgazmija je psihički poremećaj gdje izostaje ejakulacija kao posljedica ne doživljavanja orgazma (4).

Liječenje se bazira na lijekovima za psihičke probleme, poput antidepresiva jer povećavaju razinu serotonina (4).

### **1.3.10. Varikokela**

Varikokela je stanje u kojem se vene u skrotumu šire, što može dovesti do poremećaja u protoku krvi i smanjene kvalitete sjemena. Radi se o najčešćem uzroku neplodnosti kod muškaraca, a javlja se u otprilike 40 % muškaraca. Dijagnosticira se kliničkim pregledom i ultrazvukom, a ako je potrebno, provodi se operacija uklanjanja varikokele kako bi se poboljšao protok krvi i kvaliteta sjemena (14). Varikokela može utjecati na smanjenje broja i pokretljivosti spermija, kao i na njihovu morfologiju, zbog povećanja temperature u skrotumu (14). Također, varikokela može dovesti do smanjenja koncentracije testosterona i povećanja estrogena. Postoje različite razine varikokele, od kojih se neke mogu liječiti promjenom načina života i primjenom lijekova, dok se za druge razine preporučuje operacija. U svakom slučaju, liječenje varikokele može poboljšati kvalitetu sperme i povećati šanse za začeće. Prema smjernicama Američkog udruženja urologa, liječenje varikokele se preporučuje kod muškaraca koji imaju poremećaj sperme i koji žele imati djecu. Međutim, kod muškaraca koji nemaju poremećaj sperme, liječenje se ne preporučuje rutinski (14).

### **1.3.11. Hormonalni poremećaji muškaraca**

Hormonalni poremećaji kod muškaraca mogu negativno utjecati na plodnost, a najčešće uzrokuju smanjenu proizvodnju spermija i nisku razinu testosterona (15). Neki od tih poremećaja, poput hipogonadizma ili hiperprolaktinemije, mogu biti uzrokovani i drugim zdravstvenim problemima. Glavni hormoni koji igraju ulogu u muškom reproduktivnom sustavu su testosteron i gonadotropini (LH i FSH), a njihova neravnoteža može dovesti do

raznih poremećaja (15). Primjeri hormonalnih poremećaja kod muškaraca uključuju hipogonadizam, hiperprolaktinemiju, hipotireozu i hiper- ili hipoadrenokortizam (15).

## **1.4. METODE MEDICINSKI POTPOMOŽNE OPLODNJE**

Postoji nekoliko metoda liječenja neplodnosti, a odabir ovisi o uzroku neplodnosti. Najčešće metode liječenja neplodnosti:

1. Intrauterina inseminacija (IUI) je postupak u kojem se obrađeno sjeme ubrizgava izravno u maternicu žene tijekom ovulacije što povećava mogućnost za oplodnju (1).
2. In vitro oplodnja (IVF) je jedna od najčešćih metoda liječenja neplodnosti. Postupak uključuje aspiraciju jajnih stanica iz jajnika i spajanje sa sjemenom u kontroliranim uvjetima u laboratoriju (1). Zametak se prenosi u maternicu žene drugi, treći ili peti dan od oplodnje, tzv. embriotransfer (4).
3. Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) je postupak koji se koristi u liječenju muške neplodnosti, a koji se obično koristi u kombinaciji s IVF-om. Ovaj postupak uključuje ubrizgavanje pojedinačnih spermija izravno u jajne stanice kako bi se postigla oplodnja (1).

### **1.4.1. Intrauterina inseminacija (IUI)**

Intrauterina inseminacija (IUI) je metoda liječenja neplodnosti koja se koristi u slučajevima kada je problem u muškom partneru poput blago smanjenog broja ili pokretljivosti spermija, ili u slučajevima neplodnosti nepoznata uzroka. Ova metoda uključuje uzimanje uzorka sperme od muškog partnera, čišćenje i koncentriranje spermija te zatim ubrizgavanje visoke koncentracije spermija u maternicu žene u trenutku ovulacije uz pomoć posebnog katetera (16).



IUI se obično koristi kao manje invazivna opcija od IVF-a i ICSI-a, IUI obično ima veću uspješnost u slučajevima kada je muški partner problem u niskoj koncentraciji ili motilitetu spermija, a žena ima normalne reproduktivne funkcije. Prije samog postupka pacijentica će se obično podvrgnuti hormonskoj stimulaciji kako bi se povećala vjerojatnost ovulacije. Nakon što se izvrši inseminacija, pacijentica obično ostaje mirovati oko 20 minuta prije odlaska kući (16). Intrauterina inseminacija uz stimulaciju ovulacije je učinkovitija metoda nego IUI bez lijekova za poticanje ovulacije. Dvostruko bolji učinak ima stimulacija ovulacije uz IUI za liječenje idiopatske neplodnosti. Kod cervikalnog uzroka neplodnosti, metoda pomognute oplodnje inseminacijom pokazala je odlične rezultate. Dob žena starijih od 40 godina, kao i partnera (muškaraca) iznad 42 godine, utječe na umanjene rezultate uspješnosti intrauterine inseminacije (4).

Uspješnost IUI postupka ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući dob žene, količinu hormonske stimulacije, kvalitetu sjemena i druge medicinske probleme. U prosjeku, stopa trudnoće s IUI-om je oko 10-20% po ciklusu kod pacijentica ispod 35 godina (16).

Glavni rizik IUI postupka je hiperstimulacija, ali ako se ne uspije postići monofolikularnost može se aspirirati prekobrojne folikule, prijeći u IVF postupak, , reducirati embrije kod višplodnih trudnoća ili odustati. Kao i kod drugih metoda liječenja neplodnosti, postoji rizik od višepodne trudnoće u slučaju da se više jajnih stanica oplodi i implantira u maternicu. Zbog toga se obično preporučuje izvođenje IUI ukoliko ultrazvučnim praćenjem potvrdimo rast samo dva ili najviše tri folikula kako bi se smanjio rizik od višepodne trudnoće (4).

#### **1.4.2. In vitro fertilizacija (IVF)**

*In vitro* fertilizacija (IVF) je postupak medicinski potpomognute oplodnje koji se koristi u liječenju neplodnosti. U ovom postupku jajne stanice prikupljene aspiracijom iz jajnika, oplođuju se spermijima izvan tijela tj. *in vitro*, a potom se oplođene jajne stanice vraćaju u maternicu (1). IVF je najčešći oblik medicinski potpomognute oplodnje i koristi se u različitim indikacijama, uključujući endometriozu, probleme s jajovodima, probleme s

kvalitetom i brojem spermija, neuspješne pokušaje drugih metoda oplodnje, i kod neobjašnjive neplodnosti (17). Postupak IVF-a sastoji se od nekoliko koraka, uključujući stimulaciju jajnika, prikupljanje tj. aspiraciju jajnih stanica, oplodnju jajnih stanica, kultivaciju embrija, i transfer embrija natrag u maternicu (17).

Prije IVF postupka potrebna je detaljna obrada pacijenta, uzimanje detaljne anamneze, opći i ginekološki pregledi, laboratorijske analize, promjena životnog stila, mogući su i kirurški zahvati poput salpingektomije zbog hidrosalpinksa, resekcije septuma. Parovi bi trebalo prestati pušiti, normalizirati indeks tjelesne mase, smanjiti konzumaciju alkohola, kofeina, umjereno se baviti fizičkom aktivnošću, promijeniti prehranu, uzimati folnu kiselinu, sve te promjene mogu utjecati na uspješnost IVF-a i do 50% (4).

IVF se može provesti u prirodnom ili stimuliranom ciklusu, protokole za stimulaciju ovulacije najbolje je individualizirati prema dobi, tjelesnoj težini pacijentice, razini AMH i drugim čimbenicima. Danas se preporučuju blaži protokoli zbog manjeg rizika i niže cijene postupka za one parove koji sami pokrivaju troškove liječenja. Vrijeme aspiracije se određuje razinom hormona estradiola i progesterona, ultrazvukom se mjere folikuli, i kontrolira debljina endometrija (4). Gledaju se funkcionalne ciste, rast folikula, prokvrljenost, obilježja endometrija. Kontroliraju se razine hormona i u kasnijoj folikularnoj fazi, zatim se utvrđuje zrelost folikula i njihova maturacija (4).

Hormonska stimulacija jajnika provodi se injekcijama različitih hormona kako bi se povećala proizvodnja jajnih stanica. Nakon što se jajne stanice prikupe aspiracijom folikula uz pomoć ultrazvuka, embriolozi ih obrađuju i potom oplođuju sjemenom u laboratoriju (17). Embriji se potom uzgajaju u posebnim uvjetima u specijalnim inkubatorima nekoliko dana, a zatim se jedan ili više od njih odabire za transfer u maternicu. Ako je transfer uspješan, trudnoća se može potvrditi nakon otprilike dva tjedna (18). IVF može oslabiti funkciju žutog tijela, te je potrebno potporno liječenje 7-10 tjedana progesteronom vaginalno, oralno ili intramuskularno (dok posteljica ne preuzme funkciju)(4).

IVF postupak ima neke potencijalne rizike i nuspojave, uključujući rizik od višestrukih trudnoća, krvarenja, infekcije, hiperstimulacije jajnika i reakcija na lijekove koji se koriste u procesu (18). Postotak uspješnosti IVF najviše ovisi o dobi pacijentice te iznosi 40%-50% kod mlađih pacijentica i svega 1-5 % kod starijih od 40 - 45 godina. Međutim, uspjeh ovisi

o različitim čimbenicima, uključujući spomenutu dob žene, primarni uzrok neplodnosti, i opće zdravstveno stanje žene. Nakon IVF postupka, žene se često prate radi praćenja trudnoće i rizika povezanih s trudnoćom (19). Potrebno je i planiranje poroda, koje uključuje razgovore s liječnicima o potencijalnim rizicima i komplikacijama (19).

### **1.4.3. Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI)**

Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) je metoda liječenja muške neplodnosti koja se koristi u postupku *in vitro* fertilizacije (IVF). Ova metoda uključuje ubrizgavanje jednog spermija izravno u jajnu stanicu kako bi se povećala vjerojatnost oplodnje (20). ICSI se obično koristi kada je kod muškarca dijagnosticirana jako niska koncentracija i/ili motilitet spermija, ili kada su prisutne druge abnormalnosti strukture spermija (21).

Postupak ICSI-a obuhvaća sljedeće korake: prvo se žena podvrgava hormonskoj stimulaciji jajnika kako bi se povećala proizvodnja jajnih stanica. Zatim se jajne stanice aspiriraju uz pomoć igle pod kontrolom ultrazvuka i pripremaju za oplodnju. Nakon toga se odabire jedna zrela stanica spermija i ubrizgava se specijalnom iglom pod kontrolom mikroskopa izravno u jajnu stanicu (21). Nakon što se jajna stanica oplodi, nastaje zigota koja se dalje „uzgaja“ u laboratoriju prije nego što se vrati u maternicu (20). Tijekom postupka, jedna stanica spermija se ubrizgava izravno u jajnu stanicu kako bi se povećala vjerojatnost oplodnje. ICSI ima visok postotak uspjeha i može biti učinkovita opcija za parove, također može koristiti i kod parova koji su pokušali druga sredstva za liječenje neplodnosti, ali nisu bili uspješni. Međutim, kao i kod bilo kojeg medicinskog postupka, postoje rizici i potencijalne nuspojave, uključujući povećan rizik od genetskih problema kod djeteta i povećan rizik od pobačaja. Visoki troškovi postupka mogu biti prepreka za neke parove (21).

#### **1.4.4. Vraćanje zamrznutog zametka tzv. FET (eng. Frozen embryo transfer)**

FET (eng. *frozen embryo transfer*) je metoda liječenja neplodnosti koja se koristi u IVF postupku, a omogućuje prenošenje zamrznutih embrija u maternicu žene. Postupak FET-a započinje odmrzavanjem embrija koji su prethodno zamrznuti nakon IVF postupka (1). Obično nakon što je žena prošla hormonsku stimulaciju i praćenje ultrazvukom ili u prirodnom ciklusu prateći njenu ovulaciju, odmrznuti embrij se postavlja u maternicu žene (4). Indikacije za FET uključuju žene koje su prolazile kroz neuspješan IVF postupak te imaju preostale zametke, žene koje žele imati drugo dijete nakon prethodnog uspješnog IVF postupka te žene koje se moraju podvrgnuti liječenju malignih bolesti kemoterapije i/ili zračenjem pa žele sačuvati svoje zametke za budućnost budući će takvo liječenje trajno oštetiti njihovu reprodukciju (1).

Postupak FET-a može se provesti u prirodnom ili hormonski potpomognutom ciklusu. U hormonski potpomognutom ciklusu, žena prima hormonsku terapiju kako bi izazvala ovulaciju, pravilno sazrijevanje endometrija te stvorili uvjeti za uspješnu implantaciju zametka. U prirodnom ciklusu, žena ne prima hormonsku terapiju i postupak se provodi u njenom prirodnom ciklusu (19).

Uspješnost FET-a ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući dob žene, kvalitetu zametaka i broj zametaka koji se prenose. Prema studijama, uspješnost FET-a varira od 20 do 50%, ovisno o dobi žene, kvaliteti zametaka i drugim čimbenicima. FET se smatra sigurnim postupkom s niskim rizikom od komplikacija. Međutim, neke žene mogu doživjeti nuspojave poput blagog krvarenja ili bolova u donjem dijelu trbuha (18).

Uz FET, postoji i druga metoda liječenja neplodnosti koja se naziva "zamrzavanje jajnih stanica" (vitifikacija jajnih stanica), koja omogućuje ženama da zamrznute svoje jajne stanice za buduću upotrebu. Ova metoda se obično koristi kod žena koje žele zamrznute jajne stanice prije liječenja maligne bolesti, ili koje žele odgoditi trudnoću iz različitih razloga, poput karijere, obrazovanja ili zdravstvenih problema (1).

## **2. CILJ RADA**

Provedeno istraživanje ima za cilj istražiti :

1. Koji su najčešći uzroci neplodnosti kod pacijenata koji su pristupili laboratoriju za medicinski pomognutu oplodnju u 2021. godini?
2. Koje MPO metode su korištene za liječenje neplodnosti u Dnevnoj bolnici za medicinski pomognutu oplodnju (MPO) KBC-a Split u 2021. godini?
3. Kolika je uspješnost liječenja medicinski pomognutom oplodnjom (MPO) u KBC-u Split u 2021. godini?

### **3. IZVORI PODATAKA I METODE**

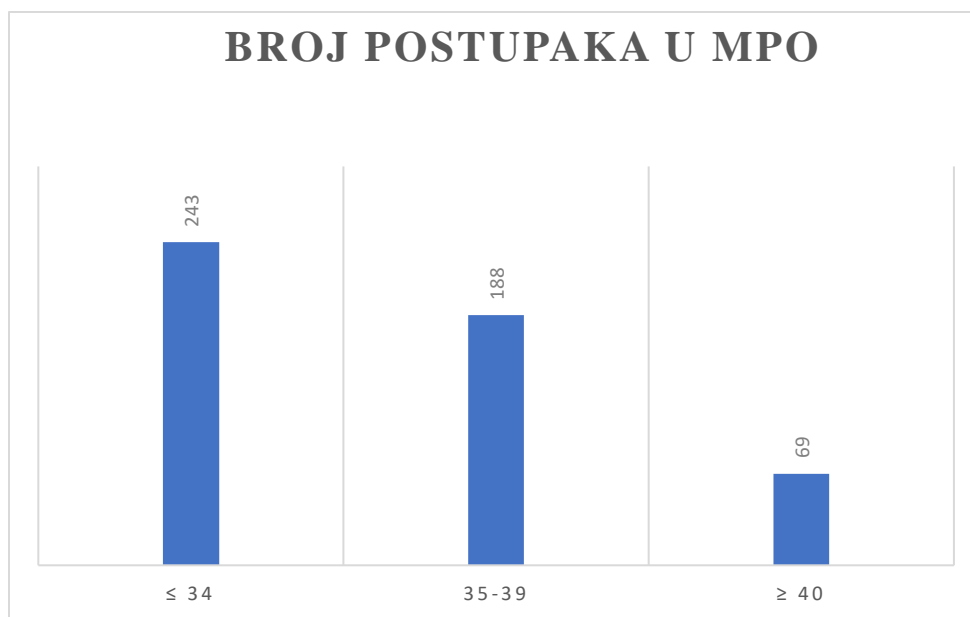
Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-Split, a provodilo se za razdoblje od 1. siječnja 2021. godine do 31. prosinca 2021. godine.

Kriteriji uključanja su bili sljedeći: ukupan broj parova koji kreću u postupak MPO, vrsta MPO postupka (IUI, IVF, ICSI, FET), godine pacijentice. Za potrebe ovog istraživanja je analizirano 374 para i 500 MPO postupaka koji su sadržavali zadane kriterije uključanja. Podaci potrebni za istraživanje su prikupljeni iz knjige protokola u Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-Split, uneseni su u Microsoft Excel tablicu i zatim obrađeni. Dobiveni rezultati istraživanja prikazani su na slikama.

Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-Split (Klasa: 500-03/23-01/129, Ur.br. 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02). Istraživanjem su prikupljeni sljedeći podaci: dob žene (godine), vrsta postupka, uspješnost postupka.

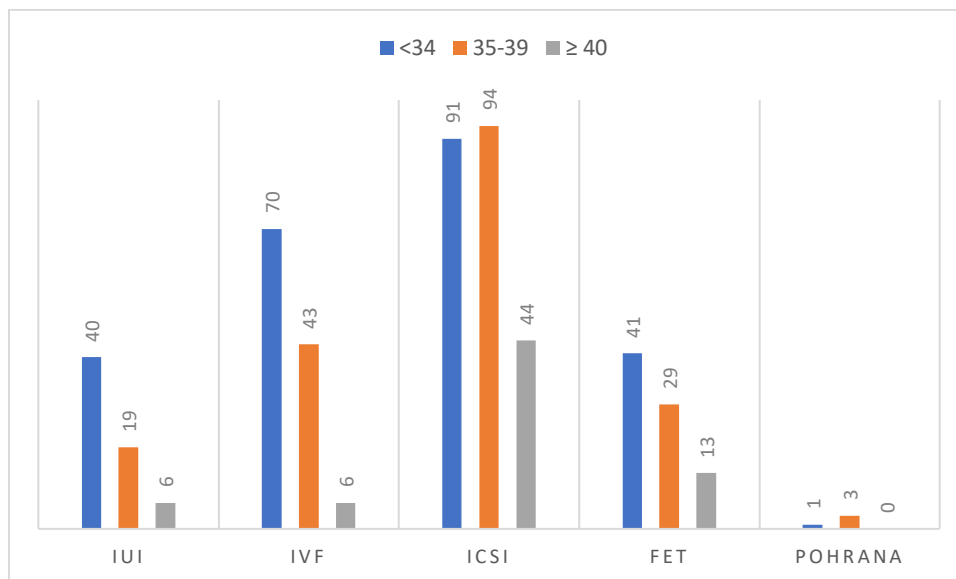
## 4. REZULTATI

Ukupan broj parova koji su u 2021. godini pristupili različitim vrstama liječenja Medicinski pomognutom oplodnjom u Klinici za ženske bolesti i porode je 374 i bili su u ukupno 500 postupaka. Prema dobivenim podacima, bilo je 243 postupka kod osoba mlađih od 34 godine, 188 postupaka kod osoba od 35 do 39 godina i 69 postupaka kod pacijentica starijih od 40 godina. Podaci su prikazani na slici 1.



Slika 1 Broj postupaka u MPO prema dobnim skupinama

U 2021. godini je u postupku intrauterine inseminacije (IUI) ukupno bilo 65 pacijentica, dok je u postupku IVF-a bilo 119 pacijentica. Metoda ICSI se koristila u 229 postupaka, a FET u 83 postupka. Ukupno je bilo 4 pohrane jajnih stanica. Slika 2 pokazuje podatke prema dobnim skupinama.



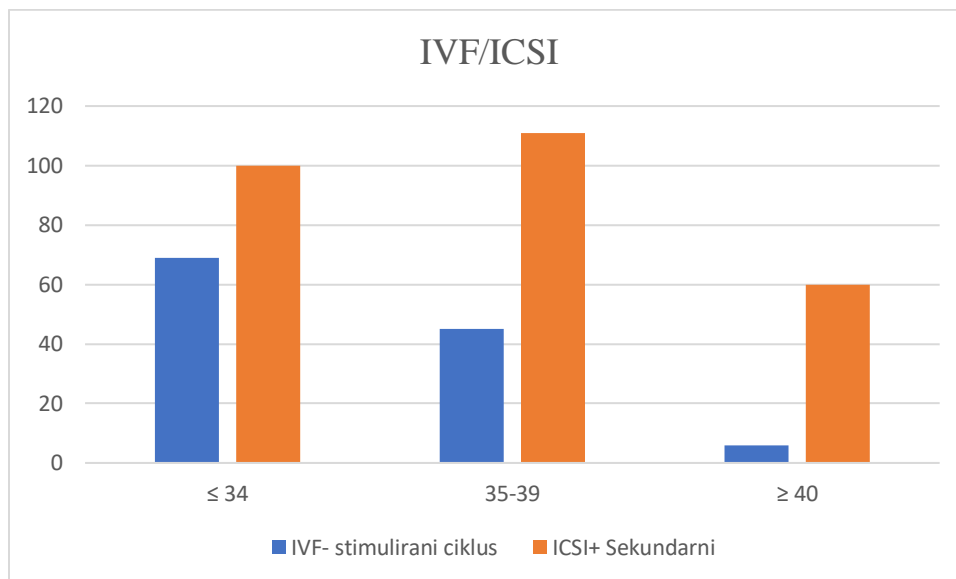
Slika 2 Broj postupaka prema dobnim skupinama

#### 4.1. STIMULIRANI CIKLUS

Kod stimuliranih ciklusa, kao oblici poticanja ovulacije koristili su se Klomifen citrat, inhibitori aromataze, blagi i standardni protokoli stimulacije ovulacije.

Slika 3. prikazuje broj započetih postupaka (ciklusa). Ukupno je bilo započeto 395 postupaka od kojih je kod pacijentica mlađih od 34 godine bilo je 69 IVF postupaka i 100 ICSI postupaka. Kod pacijentica između 35 i 39 godina bilo je 45 IVF postupaka i 111 ICSI postupaka, a kod pacijentica starijih od 40 godina bilo je 6 IVF postupaka i 60 ICSI postupka, a 4 pacijentice su pohranile jajne stanice bez medicinske indikacije. U svježi postupak je išlo 67 IVF i 91 ICSI pacijentica mlađih od 34 godine, 41 IVF i 104 ICSI pacijentica između 35 i 39 godina, te 6 IVF i 60 ICSI pacijentica starijih od 40 godina, ukupno 373.

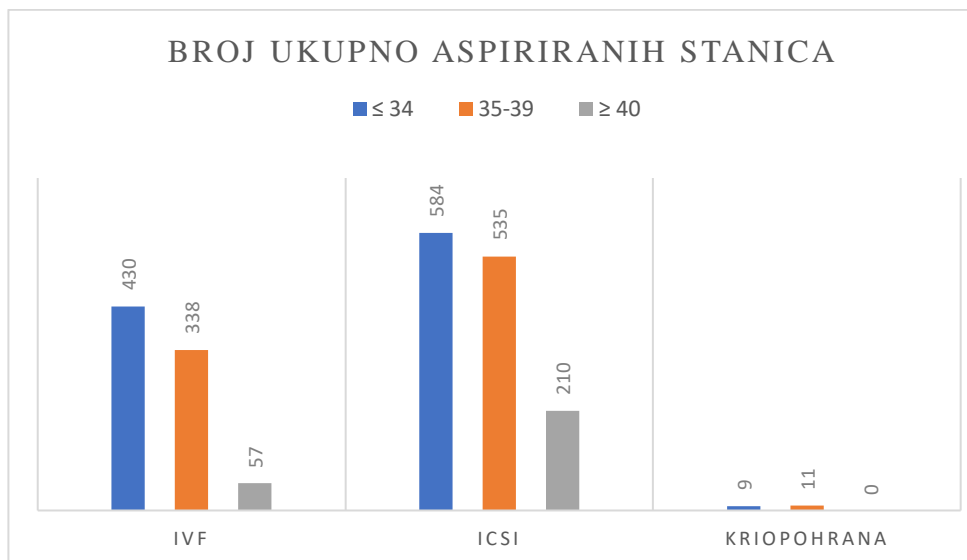




Slika 3 Broj započetih postupaka (ciklusa)

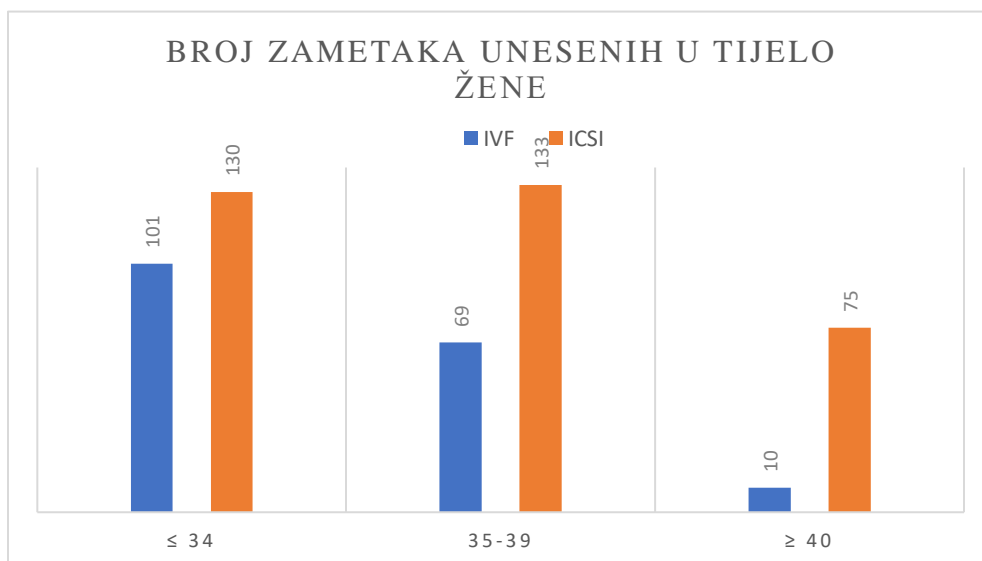
Slika 4. prikazuje podatke ukupno aspiriranih jajnih stanica koji iznosi 2174. U 65 aspiracija kod IVF postupka aspirirano je 430 jajnih stanica kod žena mlađih od 34 godine a prikladno je bilo 344 (80%), u dobi između 35-39 godina u 45 aspiracija kod IVF-a je 338 jajnih stanica, 263 prikladne za postupak (77%), te kod žena u dobi starijih od 40 godina u 6 aspiracija 57 jajnih stanica, 50 prikladnih za postupak (87%).

U ICSI postupku u žena mlađih od 34 godine u 98 postupaka dobiveno je 584 jajne stanice, a 446 prikladnih za postupak (76%), kod žena 35-39 godina u 102 aspiracije dobiveno je 535 jajnih stanica od kojih je 389 bilo prikladno za postupak (72%), te kod žena starijih od 40 godina u 56 aspiracija dobiveno je 210 jajnih stanica, 158 prikladnih za postupak (75%).



Slika 4 Ukupno aspirirane jajne stanice

Ukupno je nastalo 1334 zametka, jedan preneseni zametak (SET) bilo je 94, a prijenosa dva zametka (DET) je bilo ukupno 212. Slika 5. prikazuje broj zametaka unesen u tijelo žene prema dobi i postupku.

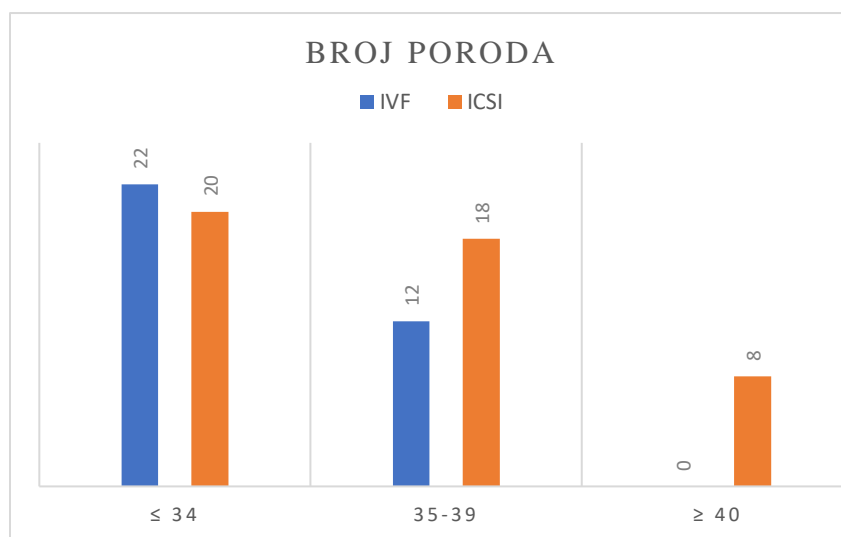


Slika 5 Broj zametaka unesenih u tijelo žene

Biokemijskih trudnoća bilo je 110 ukupno. 28 pacijentica iz IVF postupka mlađih od 34 godine, 14 pacijentica između 35 i 39 godina te jedna trudnoća pacijentice starije od 40 godina. Kod ICSI postupka, 29 pacijentica mlađih od 34 godine imalo je pozitivan beta hCG, 24 pacijentice između 35-39 godina, te 14 pacijentica starijih od 40.

Pozitivna srčana akcija zametka bila je prisutna kod 41 IVF postupka, dok je kod ICSI postupka u 62 pacijentice bilo kliničkih trudnoća. Ektopične trudnoće su se javile kod 4 pacijentice u ICSI postupku, te kod 1 pacijentice mlađe od 34 godine u IVF postupku. Višeploidna trudnoća je bila prisutna kod 23 pacijentice, 12 iz IVF postupka te 11 iz ICSI postupka.

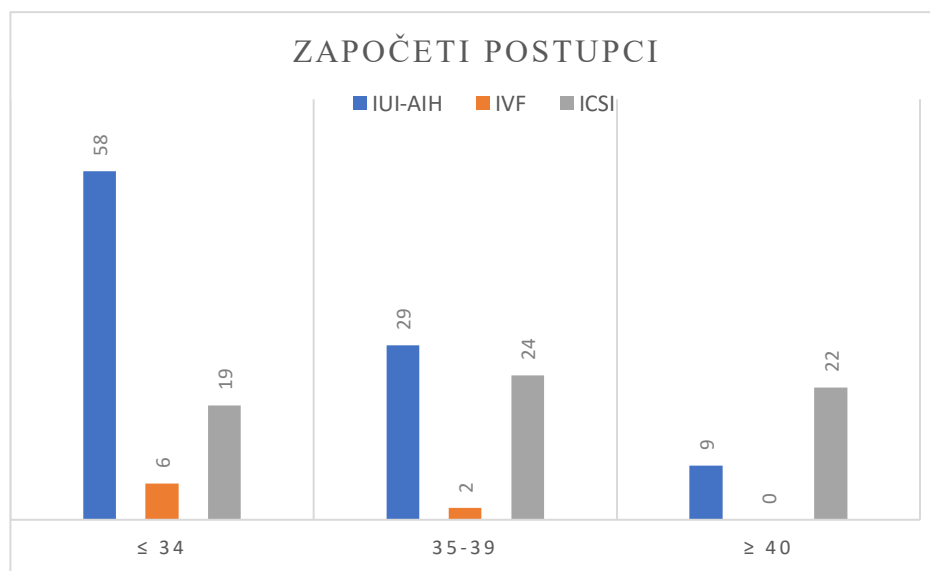
Slika 6 prikazuje broj poroda, ukupno 80. U IVF postupku bilo je 22 pacijentice mlađe od 34 godine i 31 živorođeno dijete i 1 mrtvorodeno dijete . U pacijentica 35-39 godina bilo je 12 poroda i 14 živorođene djece, te kod žena starijih od 40 godina bilo je 0 poroda. Kod ICSI postupaka u pacijentica mlađih od 34 godine bilo je 20 poroda i 26 živorođene djece, 18 pacijentica u dobi između 35 i 39 godina te 22 živorođene djece, te 8 poroda pacijentica starijih od 40 godina te 9 živorođene djece.



Slika 6 Broj poroda

## 4.2. PRIRODNI CIKLUS

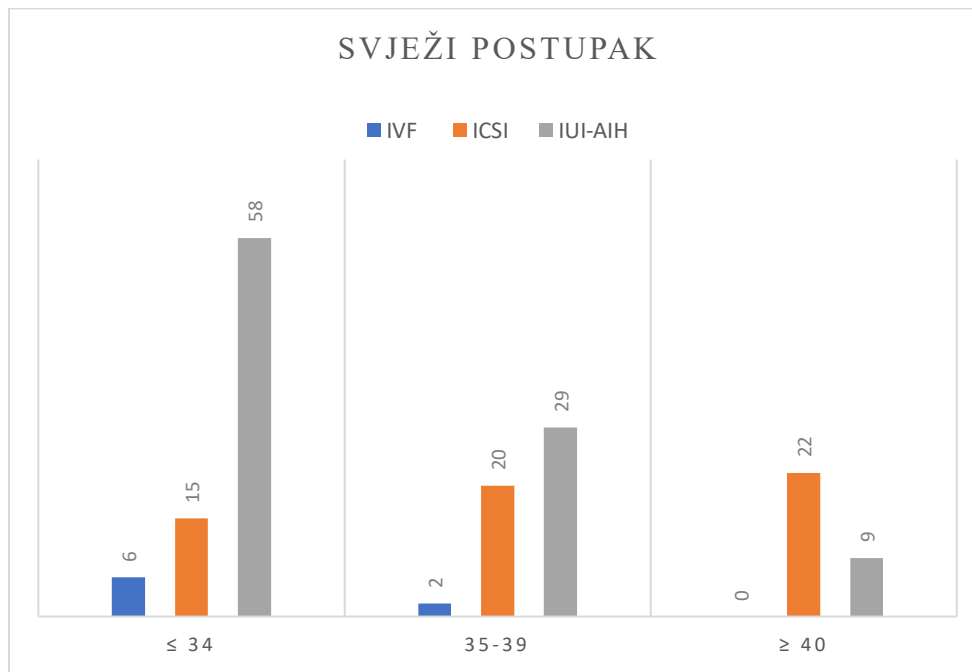
Prirodni ciklus uključuje korištenje humanog korionskog gonadotropina (hCG) kao korištenja okidača ovulacije. Ukupno započetih postupaka je bilo 169. Metodi unutar tjelesne oplodnje IUI-AIH je pristupilo 96 pacijentica, 58 njih mlađih od 34 godine, 29 u dobi između 35-39 godine te 9 pacijentica starijih od 40 godina. U IVF postupku je bilo 8 pacijentica, 6 mlađih od 34 godine i 2 između 35 i 39 godina. Kod ICSI metode (+sekundarni ICSI) ukupno je bilo 65 postupaka, 19 kod žena mlađih od 34 godine, 24 kod žena između 35 i 39 godina te 22 kod žena starijih od 40 godina. Ovi podaci su prikazani na slici 7.



Slika 7 Započeti postupci

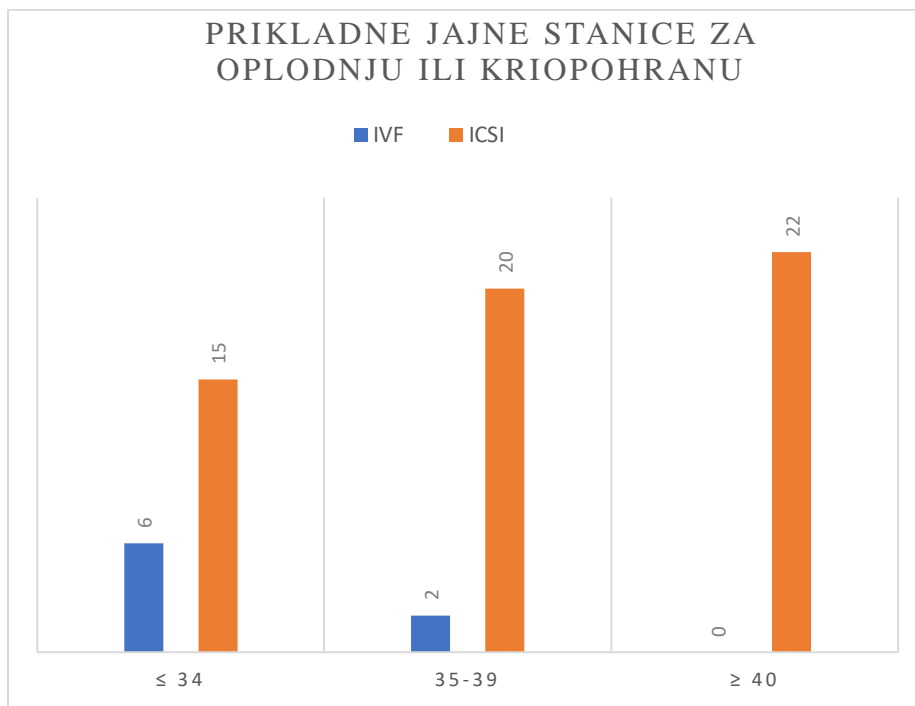
U svježi postupak je išlo ukupno 161 pacijentica, dok u zamrznuti (sekundarni ICSI) je bilo 7 pacijentica, 3 mlađe od 34 godine te 4 između 35-39 godina. U svježem postupku metodom IUI je bilo ukupno 96 pacijentica, 58 mlađih od 34 godine, 29 pacijentica u dobi između 34-39 godina te 9 pacijentica starijih od 40 godina. Kod IVF postupka 6 pacijentica je bilo mlađih od 34 godine te 2 u dobi između 35-39 godina. ICSI vrstom postupka, 19

pacijentica mlađih od 34 godine, 24 pacijentice između 35-39 godina te 22 pacijentice starijih od 40 godina. Kriopohrane jajnih stanica nije bilo. Ove podatke prikazuje slika 8.



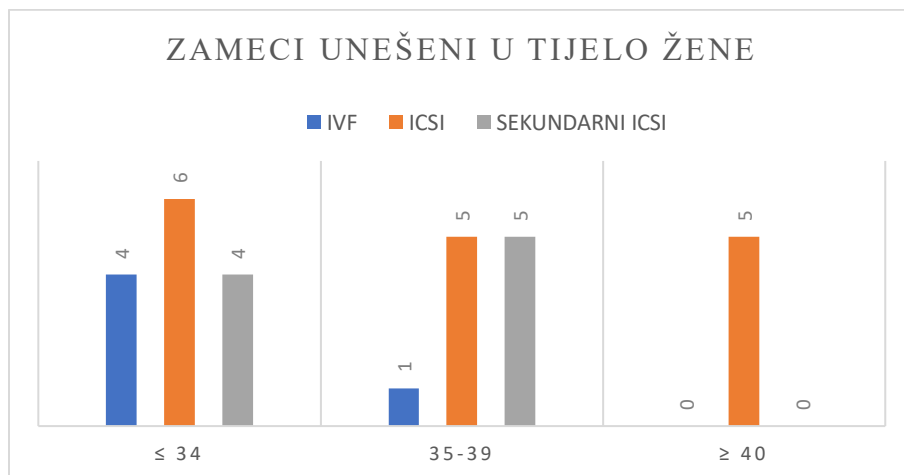
Slika 8 Svježi postupci

Ukupno je bilo 66 postupaka aspiracije, 8 za metodu IVF, 58 za metodu ICSI. U 66 aspiracija dobilo se ukupno 43 jajne stanice, 6 za metodu IVF te 37 za metodu ICSI. Od ukupno 43 jajne stanice prikladne za postupak oplodnje ili kriopohranu je bilo 33 jajne stanice. 5 jajnih stanice za postupak IVF pacijentica mlađih od 34 godine, 1 jajnu stanicu pacijentica između 35-39 godina, te 0 jajnih stanica za pacijentice starije od 40 godina. Kod ICSI postupka, dobiveno je 9 jajnih stanica kod pacijentica mlađih od 34 godine, 10 kod pacijentica između 35-39 godina, te 8 jajnih stanica kod pacijentica starijih od 40 godina. Podatke prikazuje slika 9.



*Slika 9 Prikladne jajne stanice za oplodnju ili kriopohranu*

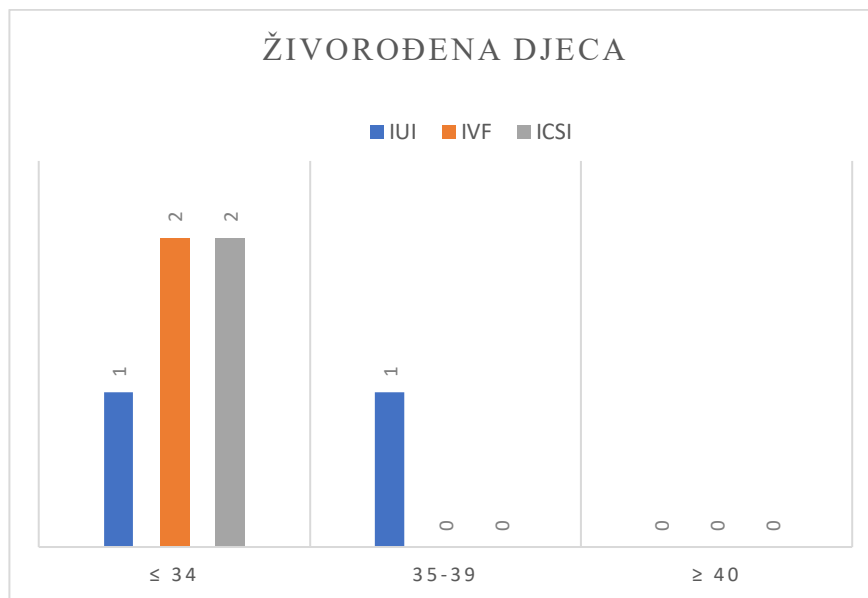
Ukupno uneseno zametaka u tijelo žene je 30. Kod postupka IVF-a u 4 pacijentice mlađe od 34 godine, a kod žena u dobi od 35 do 39 godina unesen je samo 1 zametak. ICSI metodom kod pacijentica mlađih od 34 godine uneseno je 6 zametaka, kod pacijentica između 35-39 godina uneseno je 5 zametaka, te kod pacijentica starijih od 40 godina također 5 zametaka. Sekundarnim ICSI-em u pacijentica mlađih od 34 godine uneseno je 4 zametka, kod pacijentica u dobi od 35-39 godina uneseno je 5 zametaka, te kod pacijentica starijih od 40 godina nije unesen nijedan zametak. Ove podatke prikazuje slika 10.



*Slika 10 Broj zametaka unesenih u tijelo žene*

Biokemijska trudnoća pojavila se kod ukupno 5 pacijentica, kod metode IUI u pacijentica mlađih od 34 godine (1) i kod pacijentica između 35 i 39 godina (1). Kod postupka IVF-a samo jedna biokemijska trudnoća u skupini pacijentica mlađih od 34 godina. Pozitivan beta hCG se pojavio i kod dvije pacijentice tretirane ICSI postupkom u pacijentica mlađih od 34 godine. Nije bilo spontanih pobačaja ni ektopičnih trudnoća. Jedna višeploidna trudnoća u pacijentica u dobnoj skupini mlađoj od 34 godine metodom IVF-a. Ukupan broj kliničkih trudnoća je 5. Kod metode IUI, kod pacijentica u dobnim skupinama mlađim od 34 godine (1) i kod pacijentica u dobnoj skupini između 35 i 39 godina (1). Kod IVF postupka jedna klinička trudnoća kod pacijentice mlađe od 34 godine, te kod ICSI postupka dvije kliničke trudnoće kod pacijentica mlađih od 34 godine.

Ukupan broj poroda je 5, a rodilo se 6 živorođene djece. Nakon postupka IUI rodilo se 1 dijete pacijentice mlađe od 34 godine, 1 dijete pacijentice u dobi od 35 do 39 godina. Nakon postupka IVF-a, rodilo se dvoje živorođene djece kod pacijentice mlađe od 34 godine (višeploidna trudnoća), te nakon postupka ICSI kod pacijentica mlađih od 34 godine rodilo se dvoje živorođene djece. Nije bilo mrtvorodene djece. Podatke o živorođenoj djeci prikazuje slika 11.

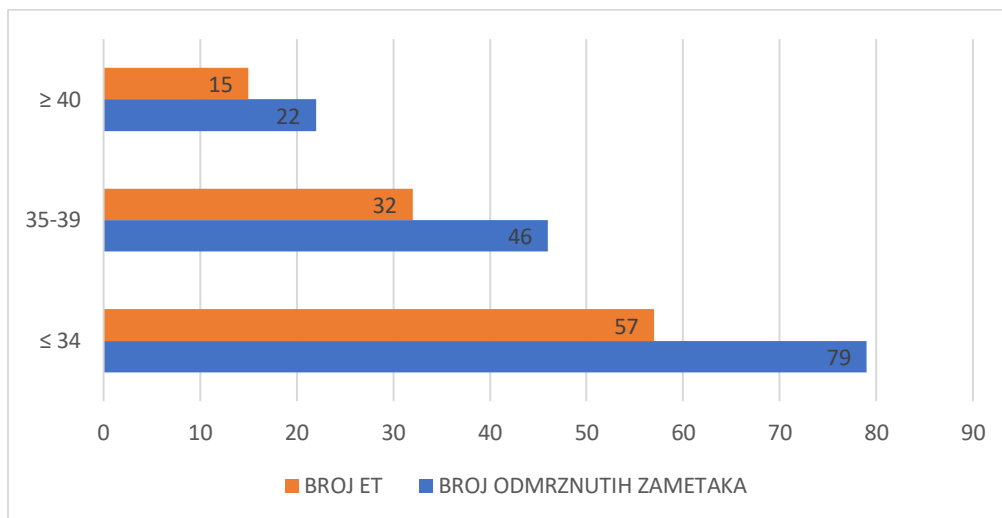


*Slika 11 Broj živorođene djece*

### **4.3. CIKLUS S ODMRZNUTIM ZAMECIMA (FET)**

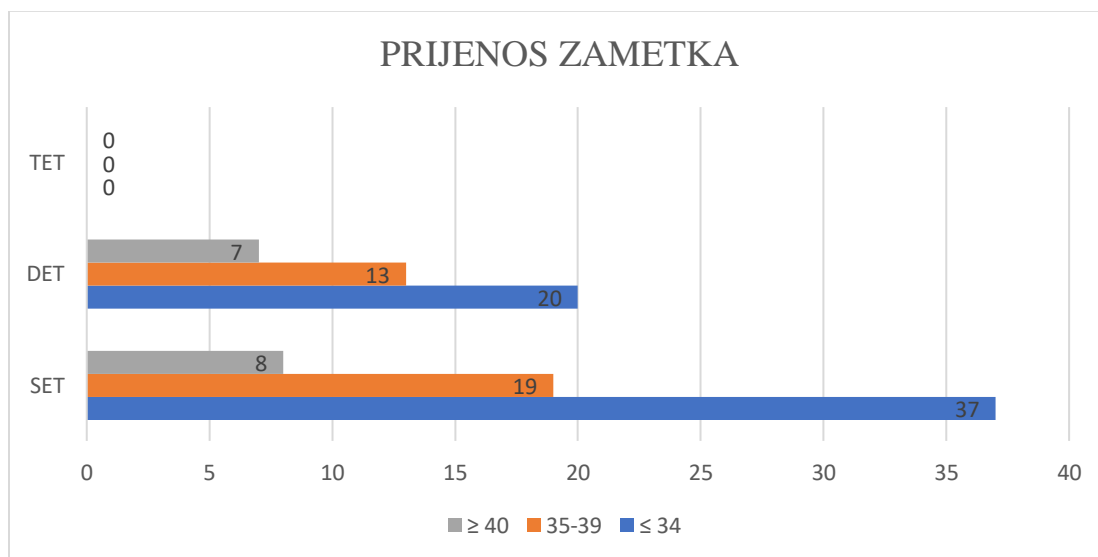
Ukupan broj započetih postupaka je 104, jednak broju realiziranih postupaka (FET-a) također i broju embriotransfera odmrznutih zametaka. Kod pacijentica mlađih od 34 godine bilo je 57 ET, kod pacijentica između 35-39 godina bilo je 46 ET, a kod pacijentica starijih od 40 godina 15 ET. Ukupan broj odmrznutih zametaka je 147, 79 pacijentica mlađih od 34 godine, 46 zametaka za pacijentica u dobi između 35-39 godina te 22 zametka pacijentica starijih od 40 godina. Usporedbu ukupno odmrznutih zametaka i embriotransfera odmrznutih zametaka prikazuje slika 12.





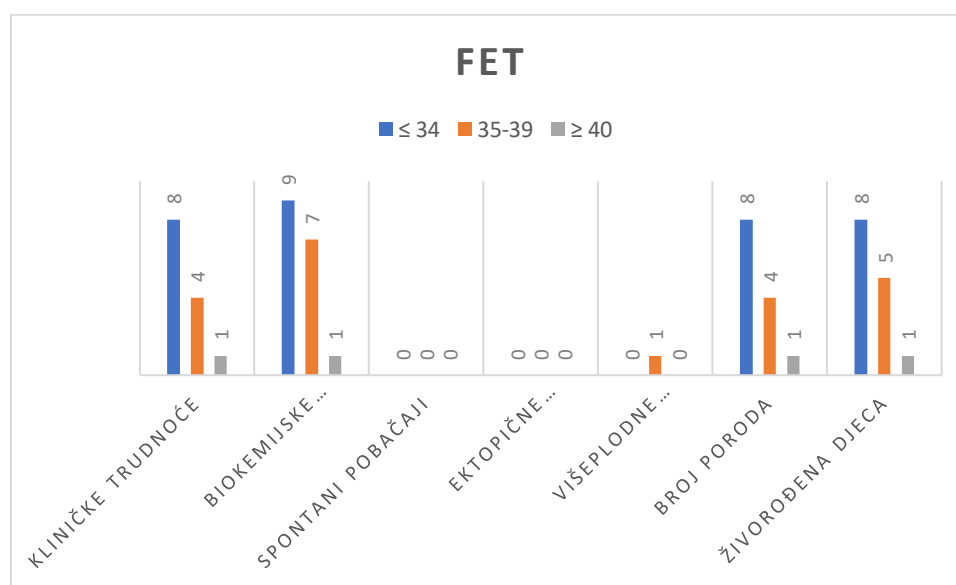
Slika 12 Odmrznuti zameci i embriotransferi

Ukupan broj prijenosa jednog zametka (SET) je 64, 37 kod pacijentica mlađih od 34 godine, 19 kod pacijentica između 35 i 39 godina te 8 prijenosa kod pacijentica starijih od 40 godina. Ukupan broj prijenosa dva zametka (DET) je 40, kod pacijentica mlađih od 34 godine je bilo 20 prijenosa, kod pacijentica u dobi između 35 i 39 godina je bilo 13 prijenosa, te kod pacijentica starijih od 40 godina bilo je 7 prijenosa. Prijenosa od tri zametka (TET) nije bilo. Usporedbu prijenosa prikazuje slika 13.



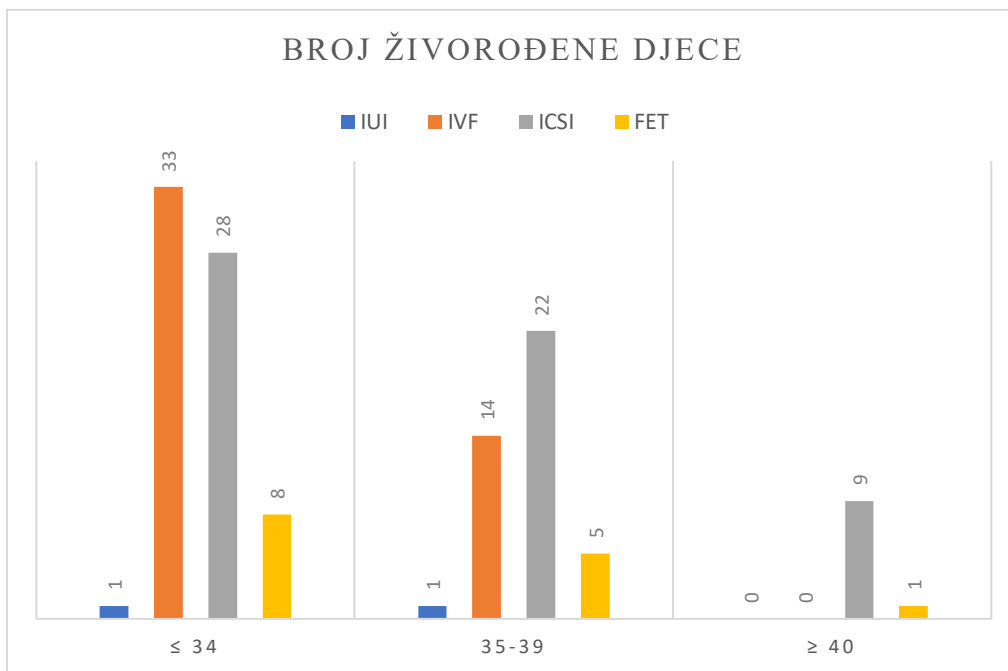
Slika 13 Prijenos zametaka

Ukupan broj biokemijskih trudnoća je 17, 9 kod pacijentica mlađih od 34 godine, 7 kod pacijentica dobi 35-39 godina, te 1 kod pacijentica starijih od 40 godina. Broj kliničkih trudnoća kod pacijentica mlađih od 34 godine je bio 8, kod pacijentica između 35 i 39 godina je bilo 4 kliničke trudnoće, a kod pacijentica starijih od 40 godina je bila 1, ukupno 13. Spontanih pobačaja i ektopičnih trudnoća nije bilo. Jedna višeploidna trudnoća kod pacijentice u dobnoj skupini između 35 i 39 godina. U 8 poroda pacijentica mlađih od 34 godine rodilo se 8 djece, u 4 poroda pacijentica dobi između 35 i 39 godina, rodilo se 5 djece, te kod pacijentica starijih od 40 godina bio je 1 porod i rodilo se 1 dijete. Nije bilo mrtvorodne djece, tj. sva rođena djeca su bila živorođena. Ove podatke pokazuje slika 14.



Slika 14 Ishodi trudnoća

Ukupan broj živorođene djece u svim vrstama MPO, dakle u prirodnom i stimuliranom ciklusu, te ciklusu s odmrznutim zamecima iznosi 122. Nakon IUI postupka rođeno je dvoje djece, a nakon IVF postupka rođeno je 47 djece. Nakon ICSI postupka 59, a nakon ciklusa s odmrznutim zamecima rođeno je 14 djece. Broj poroda prema dobnim skupinama i vrsti MPO, prikazani su na slici 15.



*Slika 15 Ukupan broj živorođene djece*

## 5. RASPRAVA

Retrospektivno istraživanje obuhvaćalo je 500 postupaka, a stvarni broj parova koji je u jednoj godini sudjelovao u MPO postupcima jednom ili više puta je 374. Uzorak je analiziran za razdoblje od 1. siječnja 2021. godine do 31. prosinca 2021. godine u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split. Najveći broj pacijentica kao i najveći broj postupaka liječenja bio je kod pacijentica mlađih od 34 godine, dok je najmanje postupaka i pacijentica bilo dobne skupine starije od 40 godina.

Istraživanjem se analizirala vrsta postupka prema dobnim skupinama, o kakvoj vrsti ciklus je bila riječ - stimuliranom ili prirodnom ciklusu, te je li bilo embriotransfera. Analizirao se broj aspiracija jajnih stanica te koliko je jajnih stanica uistinu bilo kvalitetnih za korištenje. Također se analizirao broj poroda i broj živorođene ili mrtvorodene djece, te stopa uspješnosti određenog postupka prema dobnim skupinama koje su podijeljene u tri skupine: žene mlađe od 34 godine, žene u dobi između 35 i 39 godina, te žene starije od 40 godina.

Uzroci neplodnosti kod žena mogu biti razni poput, ovulacijskih poremećaja, endometrioze, neprohodnosti jajovoda i priraslice u zdjelici te hormonska neravnoteža. Kod muškaraca uzroci mogu biti smanjena koncentracija ili pokretljivost spermija, varikokela, problemi s ejakulacijom ili hormonska neravnoteža. Također uzrok neplodnosti može biti nepoznatog uzroka tj. idiopatski, ali također moguća je neplodnost kod oba partnera. U Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split kod parova koji su bili u postupku liječenja neplodnosti u 2021. godini, kod 44% parova uzrok je bila ženska neplodnost, a kod 33% parova uzrok je bila muška neplodnost. Kod 23% parova u postupku liječenja, neplodnost je bila nepoznatog uzroka, dok je u 19% parova bila kombinacija muških i ženskih čimbenika. U klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split u 2021. smanjena rezerva jajnika bila je uzrok 31 % ženske neplodnosti, potom endometriza s 27% učestalosti, PCOS u 19% slučajeva, neprohodni jajovodi u 7% te 16% ostalih uzroka. Kod muške neplodnosti, najčešće je nepoznatog uzroka, tj. idiopatska, a sljedeći uzrok je varikokela i drugi. Prema istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim državama (SAD), poremećaji ovulacije uzrokuju neplodnost kod 25% žena, a od toga 70% žena je imalo PCOS, neprohodnost jajovoda uzrok

je od 11% do 67% neplodnosti, dok je endometrioza uzrok 25% do 40% neplodnosti žena (22). Smanjena rezerva jajnika kao uzrok se povećava s brojem godina. Muška neplodnost se javlja kod 35% neplodnih parova, s najčešćim uzrokom niske razine testosterona te smanjene koncentracije ili pokretljivosti spermija (22).

Intrauterina inseminacija (IUI) je neinvazivno i jednostavno liječenje neplodnosti temeljeno na principu što veće gustoće i kvalitete spermija na mogućem mjestu oplodnje. Najjeftinija je metoda te se često koristi kod nerazješnjene tj. idiopatske neplodnosti, cervikalnih čimbenika neplodnosti, kod blage endometrioze, blage do srednje neplodnosti muškaraca, spolne disfunkcije muškaraca te kod sekrecijske azoospermije. Uspješnost ovisi o pravilnoj indikaciji i kvalitetnoj pripremi sjemeni u laboratoriju, dobi žene i partnera i samoj izvedbi liječnika. Prema dostupnim podacima u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split ukupno je bilo 65 parova u postupku IUI, svi u prirodnom ciklusu. Najveći broj pacijentica je bio dobne skupine mlađe od 34 godine. Od ukupno 96 započetih postupaka (ciklusa) bila su dva poroda i dvoje živorođene djece, 2,08%. Prema zadnjem izvještaju Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE eng. European society of Human Reproduction and embriology) 2018.godine o rezultatima IVF/ICSI liječenje u Europi, u 44 države, ostvareno je postupkom IUI 8,9% porođaja (23).

*In vitro* fertilizacija, ovisno o uzrocima i primarnom uzroku neplodnosti, najvažnija je metoda medicinski pomognute oplodnje i primjenjuje se u gotovo 70% svih uzroka neplodnosti. Načelno se primjenjuje za liječenje ženske neplodnosti, poput patologije jajovoda, endometrioze, anovulacije, cervikalnih faktora, žene dobi starije od 35 godina te kod idiopatskih uzroka neplodnosti. Prema dostupnim podacima u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split, 119 parova započelo je IVF postupak (u prirodnom i stimuliranom ciklusu), najviše u dobnoj skupini žena mlađih od 34 godine, 58,8% (70 postupaka). U 128 postupaka IVF-a (8 postupaka je iz prirodnog ciklusa), rođeno je 47 živorođene djece i 1 mrtvorodeno dijete iz 35 poroda. Ukupna uspješnost živorođene djece iz oba ciklusa, prirodnog i stimuliranog iznosi 36,7%. Prema zadnjem izvještaju Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE eng. European society of Human Reproduction and embriology) 2018.godine o rezultatima IVF/ICSI liječenje u Europi, u 44 države, ostvareno je 25,5% trudnoća po aspiraciji oocita te 19,6% poroda po aspiraciji (23).

Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) nezamjenjivo je liječenje težih oblika muške neplodnosti. ICSI se indicira kod nekvalitetnog sjemena, kirurški dobivenih sjemena iz testisa, niske oplodnje u postupcima IVF-a, te kod liječenja onkoloških bolesnika. Prema dostupnim podacima u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split, ukupan broj parova u prirodnom i stimuliranom ciklusu je bio 229. ukupan broj prirodnih i stimuliranih započetih postupaka (ciklusa) iznosio je 336. Ukupno rođene živorođene djece je 59, a broj poroda je 48. Stopa uspješnosti ICSI postupka iznosi 17,5%. Prema zadnjem izvještaju ESHRE-a 2018.godine o rezultatima IVF/ICSI liječenje u Europi, u 44 države, ostvareno je 22,5% trudnoća po aspiraciji oocita te 16,7% porođaja po aspiraciji (23).

Embriotransfer ili prijenos zametaka preduvjet je za uspjeh IVF-a i ICSI-a. Radi se 2, 3 ili 5 dana nakon aspiracije oocita, a embrij se vraća u stadiju 4 stanice, 8 stanica ili blastociste. Ukupan broj započetih postupaka (ciklusa) s odmrznutim zamecima (FET) iznosi 104. ukupno je bilo 13 poroda i 14 živorođene djece, dakle uspješnost FET-a iznosi 13,5%.

Ukupan broj živorođene djece iz svih postupaka medicinski pomognute oplodnje u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split, zajedno s ciklusima odmrznutih zametaka iznosi 122, od ukupno 500 postupaka u 2021. godini. Ovaj podatak u postotku iznosi 24,4 %. Stopa uspješnosti svih metoda pomognute oplodnje varira ovisno o različitim faktorima, kao što su dob žene, kvaliteta jajnih stanica i spermija, vrsti metode oplodnje itd.

## 6. ZAKLJUČAK

Liječenje neplodnosti može uključivati različite metode pomognute oplodnje kao što su IVF, ICSI, IUI i FET. Uspješnost ovih metoda ovisi o različitim faktorima poput dobi žene, zdravstvenog stanja te broja i kvalitete jajnih stanica. Važno je konzultirati se sa stručnjakom za neplodnost kako bi se odredila najbolja metoda liječenja. Također, važno je imati realna očekivanja te biti svjestan mogućih komplikacija i nuspojava koje mogu pratiti ove postupke. U Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu, najveći broj pacijentica je u dobnoj skupini mlađih od 34 godine, a najmanje ih je starijih od 40 godina. Povećava se broj mlađih pacijentica koje traže liječenje u Klinici za ženske bolesti i porode, ali i veća je šansa uspješnog liječenja, te prema podacima iz 2021. godine najviše trudnoća i poroda je ostvarena koja pacijentica mlađih od 34 godine (70 živorođene djece). Kod pacijentica starijih od 40 godina najveći uspjeh je pokazalo liječenje postupkom ICSI, kod stimuliranog ciklusa (8 poroda i 9 živorođene djece). U budućnosti, mogućnosti liječenja neplodnosti će se nastaviti širiti i razvijati kako bi se postigla još bolja stopa uspjeha i smanjili rizici. Možemo očekivati da će se i dalje raditi na razvoju sigurnijih, učinkovitijih i pristupačnijih metoda liječenja neplodnosti.

## 7. LITERATURA

1. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. 2022 Dec 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 32310493.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23271957; PMCID: PMC3525527.
3. Vladislavić V. HISTEROSALPINGOGRAFIJA U LIJEČENJU NEPLODNOSTI <https://zir.nsk.hr/en/islandora/object/mefst%3A357/datastream/PDF/view>
4. Šimunić V. i suradnici. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012
5. te Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. Endocr Rev. 2001 Jun;22(3):342-88. doi: 10.1210/edrv.22.3.0431. PMID: 11394850.)
6. Jarow JP, Lipshultz LI. Endocrine causes of male infertility. Urol Clin North Am. 2002;29(1):23-29. doi:10.1016/s0094-0143(02)00011-3
7. American Society for Reproductive Medicine. Age and Fertility [Internet]. Reproductivefacts.org. 2019. Available from: <https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/documents/fact-sheets-and-info-booklets/age-and-fertility/>
8. Barthelmeß EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed). 2014 Jan 1;6(1):104-19. doi: 10.2741/e695. PMID: 24389146; PMCID: PMC4341818.
9. Webster J, Piscitelli G. Polycystic ovary syndrome and the role of metformin in ovulation induction. Clinical Endocrinology, 2012.;77(6), 780-785.
10. Kissin DM, G David Adamson, Chambers GM, Christian De Geyter. Assisted reproductive technology surveillance. Cambridge, United Kingdom ; New York, Ny: Cambridge University Press; 2019.



11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Nov;116(5):1255-1265. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34607703.
12. Melmed S. Hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*, 2011.; 364(10), 976-985.
13. Laway BA, Mir SA. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Nov;17(6):996-1004. doi: 10.4103/2230-8210.122608. PMID: 24381874; PMCID: PMC3872718.
14. Al-Kandari AM, Shabaan OM, Ibrahim HM, Elshebiny YH. Comparison between microsurgical and laparoscopic varicocelectomy: a prospective randomized study. *Int J Androl*. 2011 Dec;34(6 Pt 2):e579-85. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01208.x. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21711306
15. Mayo Clinic. Male Hypogonadism - Symptoms and Causes [Internet]. Mayo Clinic. 2016. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/male-hypogonadism/symptoms-causes/syc-20354881>
16. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkamp MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):177-83. doi: 10.1056/NEJM199901213400302. PMID: 9895397.
17. Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod*. 2011 Aug;26(8):2239-46. doi: 10.1093/humrep/der178. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21659314.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):901-903. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.107. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28292618.
19. Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. 2022 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32965937.

20. Neri QV, Lee B, Rosenwaks Z, Machaca K, Palermo GD. Understanding fertilization through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cell Calcium*. 2014 Jan;55(1):24-37. doi: 10.1016/j.ceca.2013.10.006. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24290744; PMCID: PMC4046257.
21. Palermo GD, Neri QV, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in extreme cases of male infertility. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e113671. doi: 10.1371/journal.pone.0113671. PMID: 25437298; PMCID: PMC4249967.
22. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.
23. Gliozheni O, Hambartsoumian E, Strohmer H, Petrovskaya E, Tishkevich O, de Neubourg D, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open* [Internet]. 2022 Jan 1;2022(3). Available from: <https://academic.oup.com/hropen/article/2022/3/hoac022/6628623>

## **8. ŽIVOTOPIS**

### **Osobni podaci**

Ime i prezime: Lea Žurić

e-mail: leazuric90@gmail.com

Datum rođenja: 05.07.2001.

Mjesto rođenja: Split

### **Obrazovanje**

2008. – 2016. Osnovna škola “Lučac”, Split

2016. – 2020. Zdravstvena škola Split, farmaceutski tehničar

2020. - Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Split, Primaljstvo

### **Dodatne informacije**

Poznavanje rada u MS Office-u

Poznavanje engleskog jezika (C2 državna razina)

Uspješno položen tečaj BLS (Basic Life Support)