

Laboratorijska dijagnostika ženske neplodnosti u KBC Split - presječna studija

Budiša, Božena

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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:176:884387>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

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



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Božena Budiša

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ŽENSKE
NEPLODNOSTI U KBC SPLIT – PRESJEČNA STUDIJA**

Završni rad

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Božena Budiša

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ŽENSKÉ
NEPLODNOSTI U KBC SPLIT –PRESJEČNA STUDIJA**

**LABORATORY DIAGNOSIS OF FEMALE INFERTILITY
IN KBC SPLIT – A CROSS-SECTION STUDY**

Završni rad / Bachelor's Thesis

Mentor:

Irena Drmić Hofman, Prof. dr. sc.

Split, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Sveučilišni prijediplomski studij medicinsko laboratorijska dijagnostika

Znanstveno područje: biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: kliničke medicinske znanosti

Mentor: Prof. dr. sc. Irena Drmić Hofman

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ŽENSKE NEPLODNOSTI U KBC SPLIT –PRESJEČNA STUDIJA

Božena Budiša, 0346012851

SAŽETAK

Retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 205 pacijentica liječenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split tijekom 2023. godine, analizirajući njihovu dob, metode potpomognute oplodnje i hormonski status. Pacijentice su bile podijeljene u tri grupe prema metodi liječenja: invitro fertilizacija (IVF) ili intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) (131 pacijentica), transfer smrznutih embrija (FET) (48 pacijentica) i inseminacija sjemena (AIH) (27 pacijentica).

Najveći broj pacijentica bio je u grupi IVF/ICSI, s najmlađom u dobi od 24 godine i najstarijom od 44 godine. U FET grupi, dob pacijentica kretala se od 28 do 41 godine, dok je u AIH grupi bila između 27 i 42 godine. Starija dob pacijentica povezana je s nižom kvalitetom jajnih stanica, što smanjuje šanse za uspjeh trudnoće, što je potvrđeno i u ovom istraživanju.

Analiza hormonskih profila pokazala je da su prosječne vrijednosti FSH, LH i DHEA bile unutar referentnih vrijednosti. Hormoni E2, PRL i progesteron pokazali su povišene vrijednosti, dok su SHBG, vitamin D i feritin bili unutar referentnih vrijednosti, osim SHBG kod pacijentica tretiranih FET metodom. Najveće vrijednosti bile su za hormone E2 (34534 IU/L), PRL (3280 mU/L) i progesteron (70,80 nmol/L), što je znatno iznad referentnih vrijednosti. Većina pacijentica imala je izuzetno niske vrijednosti anti-Müllerovog hormona (AMH).

Rezultati istraživanja naglašavaju potrebu za individualiziranim pristupom u liječenju neplodnosti, uzimajući u obzir hormonske profile žena prije i nakon liječenja. Edukacija žena o uzrocima neplodnosti i pravovremeno prepoznavanje problema može doprinijeti boljem ishodu liječenja.

Ključne riječi: ženska neplodnost, metode potpomognute oplodnje, IVF, hormonski profil

Rad sadrži: 46 stranica; 19 slika; 16 tablica

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split

University Department for Health Studies

University Undergraduate Study of Medical Laboratory Diagnosis

Scientific area: biomedicine and healthcare

Scientific field: clinical medical sciences

Supervisor: Irena Drmić Hofman, PhD

LABORATORY DIAGNOSIS OF FEMALE INFERTILITY AT KBC SPLIT – A CROSS SECTION STUDY

Božena Budiša, 0346012851

SUMMARY

A retrospective study included 205 patients treated at the Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Split during 2023, analyzing their age, assisted reproduction methods, and hormonal status. The patients were divided into three groups according to the treatment method: in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) (131 patients), frozen embryo transfer (FET) (48 patients), and artificial insemination by husband (AIH) (27 patients).

The largest number of patients was in the IVF/ICSI group, with the youngest being 24 years old and the oldest 44 years old. In the FET group, the age of patients ranged from 28 to 41 years, while in the AIH group, it was between 27 and 42 years. Older age of the patients was associated with lower quality of oocytes, reducing the chances of pregnancy success, as confirmed in this study.

The analysis of hormonal profiles showed that the average values of FSH, LH, and DHEA were within the reference values. The hormones E2, PRL, and progesterone showed elevated values, while SHBG, vitamin D, and ferritin were within the reference values, except for SHBG in patients treated with the FET method. The highest values were for the hormones E2 (34534 IU/L), PRL (3280 mU/L), and progesterone (70.80 nmol/L), which is significantly above the reference values. Most patients had extremely low values of the Anti-Müllerian hormone (AMH).

The study results emphasize the need for an individualized approach to infertility treatment, considering the hormonal profiles of women before and after treatment. Educating women about the causes of infertility and timely recognition of problems can contribute to better treatment outcomes.

Keywords: Female infertility, methods of assisted fertilization, IVF, hormone profile

Thesis contains: 46 pages; 19 figures; 16 tables

Original in: Croatian

SADRŽAJ

SADRŽAJ	III
1.UVOD	1
1.1.NEPLODNOST.....	1
1.2.NEPLODNOST U HRVATSKOJ	2
1.3.ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŽENSKOG REPRODUKTIVNOG SUSTAVA	4
1.3.1.Ženski reproduktivni organi.....	4
1.3.2.Menstrualni ciklus.....	6
1.4.ŽENSKA NEPLODNOST	7
1.4.1.Uzroci ženske neplodnosti	8
1.4.1.1Ovulacijski poremećaji	8
1.4.1.2Endometrioza	9
1.4.1.3Priraslice u zdjelici	9
1.4.1.4Neprohodnost jajovoda.....	10
1.4.1.5Hiperprolaktinemija	10
1.5.LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ŽENSKE NEPLODNOSTI.....	11
1.5.1.Procjena funkcije i rezerve jajnika.....	11
1.5.2.Procjena šupljine maternice	14
1.5.3.Procjena jajovoda.....	14
1.5.4.Hormonska dijagnostika	15
1.6.METODE MEDICINSKO POTPOMOŽNUTE OPLODNJE	17
1.6.1.In vitro oplodnja (IVF)	17
1.6.2.Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI)	18
1.6.3.Intrauterina inseminacija (IUI)	18

1.6.4. Transfer smrznutih embrij; FET (eng. frozen embryo transfer)	19
2. CILJ RADA	20
3. ISPITANICI I METODE	21
4. REZULTATI	22
5. RASPRAVA	39
6. ZAKLJUČCI	43
7. LITERATURA	44
8. ŽIVOTOPIS	48

1. UVOD

1.1. NEPLODNOST

Pojam i pojava neplodnosti, nerijetko se susreće u suvremenoj medicini. Klinička definicija neplodnosti koju koristi Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, od *eng. World Health Organisation*) je „bolest muškog ili ženskog reproduktivnog sustava definirana nemogućnošću postizanja trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa“ (1). Neplodnost se smatra globalnim problemom kojem se prilazi sa svih stajališta u cilju prevencije njegova nastanka i pronalaženju najboljih metoda liječenja.

„Pojam primarna neplodnost vezuje se uz žene koje nikad nisu imale dovršenu trudnoću, dok sekundarna ukazuje na nemogućnost začeća uz podatak o uspješnoj prethodnoj trudnoći“ (2).

Rješavanje neplodnosti važna je komponenta reproduktivnog i seksualnog prava te zdravlja čovjeka. Varijacije u procjeni neplodnost stavile su veliki naglasak na razinu koju je neplodnost dosegla kod pojedinca. Iz toga razloga kvalitetna obrada pacijenata i točno postavljena dijagnoza ključni su za postavljanje odgovarajuće terapije.

Neplodnost treba promatrati kao problem para; stoga liječnička skrb treba biti fokusirana na oba partnera. Otprilike 85% neplodnih parova ima uzrok koji se može identificirati. Najčešći uzroci neplodnosti su ovulacijska disfunkcija, muški faktor neplodnosti i bolesti jajovoda. Preostalih 15% neplodnih parova ima „neobjašnjivu neplodnost“ (3).

Šanse za pronalaženje reproduktivne disfunkcije u muškaraca i žena su podjednake. Smatra se da je u žena plodnost najveća tijekom dvadesetih godina i traje do trideset i pete godine, koja se uzima kao krajnja dobna granica za ostvarivanje začeća. Normalno je da plodnost opada s porastom dobi, pa se tako prirodna mjesečna stopa plodnosti koja iznosi oko 25% između 20. i 30. godine života smanjuje na ispod 10% iznad 35. godine (4). Razlog tome je što u ženskom fetusu proliferacija zametnih stanica prestaje do otprilike 20. tjedna,

što rezultira da se žene rađaju s određenim brojem primordijalnih folikula (8). Po rođenju, žensko dijete se rađa s oko 5 milijuna primordijalnih folikula koji se smanjuju na oko 500.000 u menarhi. Sa svakim sljedećim menstrualnim ciklusom, folikularna apoptoza se nastavlja s brojevima koji se smanjuju na oko 25.000 u dobi od 37 godina i 1000 blizu menopauze (4). Nasuprot tome, aktivna proizvodnja sperme u muškaraca nastavlja se tijekom cijelog odraslog života, a starost uglavnom uzrokuje smanjenje funkcije. Također, smanjena kvaliteta muških spolnih stanica proizlazi iz nekvalitetnih životnih navika poput pušenja te povećane konzumacije droge, alkohola i povećanog trenda porasta tjelesne težine u muškaraca. Sveukupno uzevši, muškarci su odgovorni za 30 – 50 % slučajeva neplodnosti (5)

Najnovija istraživanja procjenjuju da između 8-12 % parova u reproduktivnoj dobi ima dijagnosticiranu neplodnost (3).

1.2. NEPLODNOST U HRVATSKOJ

Neplodnost je globalna briga za mnoge zemlje, uključujući i Hrvatsku. Uspostava sustava zdravstvene skrbi i klinika za neplodnost odgovaraju na potrebe pojedinaca i parova koji se suočavaju s izazovima neplodnosti.

Porast trenda neplodnosti je nezaobilazan i u Hrvatskoj. Prema podacima iz državnog zavoda za statistiku, u 2022. godini broj živorođene djece pao je za 7,2 % u odnosu na prethodnu godinu (6). Ovo smanjenje ukazuje na kontinuirani trend smanjenja nataliteta u zemlji. Također, stopa nataliteta od 8,8 živorođenih na 1.000 stanovnika sugerira da Hrvatska spada među zemlje s niskom stopom nataliteta (6). Razlozi ovakvog pada nataliteta mogu biti raznoliki, a neplodnost uzima visoko mjesto na ljestvici razloga.

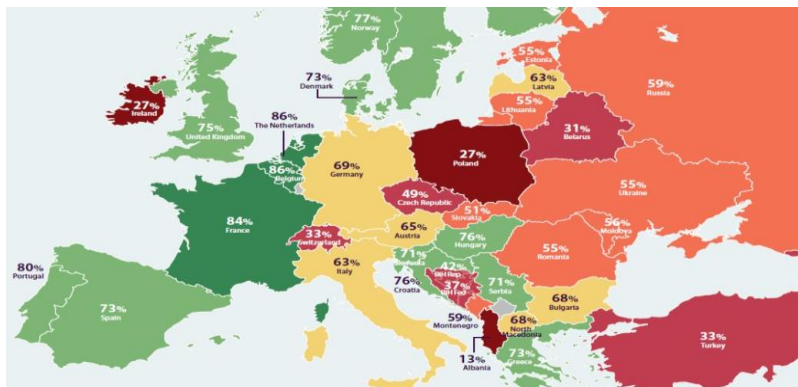
Današnji podaci potvrđuju 15-17% neplodnih parova, odnosno svaki 6. par u Hrvatskoj ima problema s neplodnošću, a razlozi mogu biti različiti (7).

Kao i u svijetu, i u Hrvatskoj upravljanje neplodnosti uključuje multidisciplinarni pristup koji obuhvaća psihološke, medicinske i socijalne aspekte kako bi se parovima pružila

podrška tijekom tog složenog procesa. Od glavnih metoda potpomognute oplodnje ističe se in vitro fertilizacija (IVF, od *eng. in vitro fertilization*), intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI, od *eng. intracytoplasmic sperm injection*) i intrauterina inseminacija (IUI, od *eng. intrauterine insemination*).

Zahvaljujući metodama potpomognute oplodnje rođeno je oko 10 milijuna djece diljem svijeta. Ove revolucionarne metode primjenjuju se i u Hrvatskoj, te je oko 5 % djece rođeno zahvaljujući njima (7).

Dana 10. prosinca 2021. godine, Europski parlament za seksualna i reproduktivna prava, a na temelju preporuka *Fertility Europe Foruma* izdao je Europski atlas politike liječenja neplodnosti (Slika 1.) gdje je Hrvatska ocijenjena „vrlo dobrim“ s najvišim postotkom traženih bodova (76 %). Belgija, Izrael, Nizozemska i Francuska su samo četiri zemlje koje su se našle ispred Hrvatske s ocjenom „odličan“ (7). Ovi podaci opovrgavaju iskrivljeno mišljenje kako je liječenje neplodnosti u Hrvatskoj nedostupno.



Slika 1 Europski atlas politike liječenja neplodnosti

(izvor: <https://voxfeminae.net/vijesti/predstavljen-prvi-europski-atlas-politika-lijecenja-neplodnosti/>,30)

Stručnjaci ističu potrebu za osvješćivanjem problema neplodnosti. Naglašava se nedostatak javnozdravstvenih kampanja koje bi educirale mlade o posljedicama odgađanja

roditeljstva i utjecaju okolišnih čimbenika na plodnost. Ključno je informirati populaciju jer je to jedini način za rješavanje srži problema.

1.3. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŽENSKOG REPRODUKTIVNOG SUSTAVA

Nedvojbeno najvažnija uloga organizma je ispravan spolni razvoj. Održavanje zdravlja reproduktivnog sustava, educiranje o njegovoj funkciji i praćenje bilo kakvih smetnji ključno je za kvalitetan život i stvaranje potomstva.

Reproduktivni sustav u žena zaslužan je za proizvodnju spolnih stanica (jajne stanice), određenih spolnih hormona i održavanje oplođenih jajašaca (8). Složen proces urogenitalnog razvoja zahtijeva koordiniranu interakciju između molekularnih i hormonalnih puteva. Od glavnih fizioloških procesa ključnih za reproduktivnu sposobnost i zdravlje žene izdvaja se menstrualni ciklus, ovulacija, oplodnja i menopauza. Svaki proces važan je na svoj način i odgovara određenom periodu života žene. Hormoni estrogen i progesteron glavni su regulatori ženskog reproduktivnog sustava (8). Reproductivne godine žene smatraju se periodom između menarhe i menopauze. To je razdoblje kada se ciklički izbacuje jajašce s ciljem oplodnje muškim spolnim stanicama (spermijima). Menarha predstavlja prvu epizodu menstrualnog krvarenja. Tome prethodi fenomen rasta dojki, rast dlakavosti pazuha i pubične regije te epizode ubrzanog rasta. Menopauza, s druge strane, je normalan proces starenja reproduktivnog sustava žene i predstavlja kraj menstrualnih krvarenja zbog gubitka funkcije jajnika i pada estrogena i progesterona.

1.3.1. Ženski reproduktivni organi

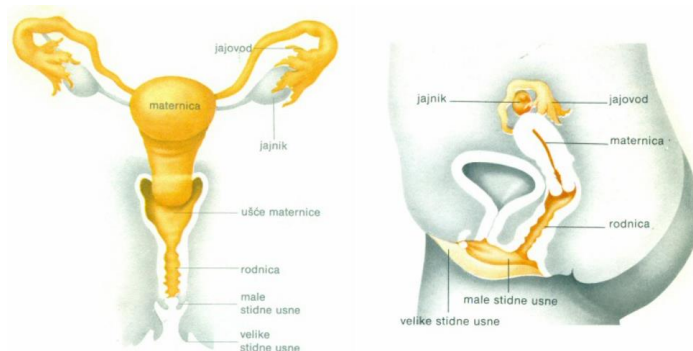
Ženski spolni organi (Slika 2.) dijele se na vanjske (velike/male usne i klitoris) i unutarnje (rodnica, vrat maternice, maternica, jajnici i jajovodi).

Jajnici kao glavne stavke reproduktivnog sustava luče spolne hormone (estrogen, progesteron i androgen) i mjesto su gametogeneze (8). Na vanjskom dijelu jajnika razvija se folikul dok unutrašnju stranu oblažu krvne žile i tkivo.

Jajovodi omogućavaju jajašcima putovanje iz jajnika do maternice. Dio svake cijevi najbliži jajniku sadrži fimbrije: izbočine nalik prstima koje pomažu pomaknuti izbačenu jajnu stanicu dalje u cijev. Fimbrije prelaze u ampulu, dio cijevi s najširim lumenom. Ampula postaje istmus kako se lumen sužava i strši prema maternici. Cijev zatim prelazi u maternicu, gdje postaje intersticijski dio. U tom dijelu jajna stanica izlazi i premješta se u maternicu (8).

Maternica je organ u koji omogućava razvoj, prehranu i zaštitu ploda. Stijenke maternice sadrže tri različita sloja: endometrij (unutarnji sloj), miometrij (srednji sloj) i seroza (vanjski sloj) (8). Osim korpusa maternice, sastavni dio je i cerviks; cjevasta struktura koja povezuje šupljinu maternice i vaginu.

Vagina povezuje predvorje vulve i cerviks maternice. Ona je fleksibilna, fibromuskularna cjevasta struktura, a njen distalni dio je introitus. Prednja vagina naliježe na stražnju stijenku mokraćnog mjehura, dok se stražnja vagina naslanja na prednji dio rektuma (8).



Slika 2 Ženski reproduktivni organi: vanjski i unutrašnji

(izvor: <https://spolnozdravlje.hr/res/images/zenski-spolni-organi.jpg>.)

1.3.2. Menstrualni ciklus

Menstrualni ciklus je složen proces kontroliran ženskim hormonima (Slika 3.) koji uzrokuju krvarenje. Prosječno trajanje ciklusa iznosi 28 dana, no varira od žene do žene (8). U nekih žena normalno trajanje menstrualnog ciklusa je najkraće 21 dan, a najduže 35 dana. Primarni zadatak menstruacije je osigurati jajnu stanicu za moguću oplodnju, te pripremiti maternicu za implantaciju, a ostali dijelovi reproduktivnog sustava pripremaju se za transportiranje gameta.

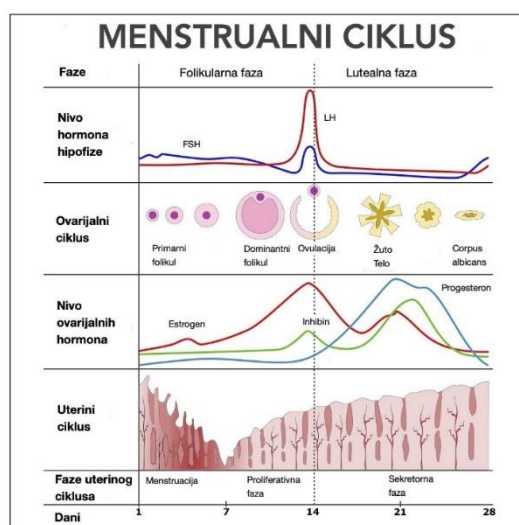
Menstrualni ciklus zahtijeva tri razine i dijeli se u tri faze. Ključni kontrolni centri su hipotalamus, hipofiza, maternica i jajnici. Hipofiza ima višestruku funkciju u kontroli reproduktivnog zdravlja žene. Gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH), folikul stimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) najvažniji su hormoni menstrualnog ciklusa, uz estrogen (E2), progesteron (P4) i male koncentracije androgena.

Složene hormonalne promjene koje se događaju tijekom menstrualnog ciklusa ključne su za regulaciju ovulacije, menstruacije i pripremu maternice za eventualnu trudnoću. Važno je poznavati normalne i zdrave hormonalne promjene kako bih se one abnormalne mogle lako prepoznati.

U folikularnoj fazi povisuju se razine FSH, što potiče rast folikula u jajnicima. Ova faza započinje prvim danima menstruacije i završava sazrijevanjem jajne stanice i ovulacijom, obično traje 10 do 14 dana (8). Niske razine estradiola i progesterona u serumu označavaju početak folikularne faze (9). Nedostatak inhibitorne povratne sprege povećava pulsirajuću razinu GnRH što dovodi do povišenja FSH i LH (9). Povišene razine FSH potiču stvaranje i lučenje estrogena, koji potom uzrokuje zadebljanje endometrija, čineći ga spremnim za prihvrat oplodene jajne stanice.

Ovulacijska faza obilježena je naglim porastom LH, dok estrogen doseže svoj vrhunac, dodatno potiče lučenje LH. Ova faza traje dan do dva. Nakon zadovoljenih svih uvjeta jajna stanica sazrijeva i oslobađa se. Otprilike 36 sati nakon porasta LH dominantni folikul putuje do maternice (8). Nakon ovulacije, jajna stanica putuje prema maternici, prolazeći kroz jajovod, a to je trenutak kada može biti oplodena.

U lutealnoj fazi, rupturirani folikul se transformira u žuto tijelo koje proizvodi progesteron (8). Progesteron priprema maternicu za potencijalnu trudnoću formiranjem gustog sloja krvnih žila za vezanje i razvoj oplodjene jajne stanice. Ako dođe do oplodnje, stvara se placenta i embrij proizvodi HCG, koji održava žuto tijelo. Razine estrogena i progesterona ostaju visoke. U slučaju da se implantacija ne dogodi, žuto tijelo propada, a razine estrogena i progesterona opadaju, uzrokujući kontrakcije krvnih žila u endometriju, što rezultira menstruacijom (8).



Slika 3 Faze menstrualnog ciklusa

(izvor: <https://bebo.club/menstrualni-ciklus>)

1.4. ŽENSKA NEPLODNOST

Neplodnost nije problem jednog partnera, već ih je važno uključiti u proces liječenja. Iako muška neplodnost ima značajan udio u problemu neplodnosti, ovaj rad fokusira se na evaluaciju, uzroke i liječenje ženske neplodnosti.

Plodnost, odnosno mogućnost postizanja trudnoće u jednom menstrualnom ciklusu važno je razumjeti za rješavanje problema neplodnosti. Najveća studija pokazala je da bi 85

% žena zatrudnjelo unutar 12 mjeseci. Na temelju tih studija plodnost iznosi 25 % u prva tri mjeseca nezaštićenog odnosa, a zatim se smanjuje na 15 % u preostalih 9 mjeseci (10). Ovo istraživanje je pomoglo Američkom društvu za reproduktivnu medicinu (ASRM, *eng. American Society of Reproductive Medicine*) da utvrdi kada je prikladno vrijeme za procjenu neplodnosti. ASRM preporučuje evaluaciju neplodnosti nakon neuspjeha postizanja trudnoće unutar 12 mjeseci od nezaštićenog spolnog odnosa ili neuspjeha donorske inseminacije u žena mlađih od 35 godina (10).

Životna dob žene značajno utječe na plodnost i jedan je od ključnih čimbenika koji doprinosi ženskoj neplodnosti. Ostali uzroci su kompleksni i raznovrsni, a među najčešćima su ovulacijski poremećaji, endometrioza, priraslice u zdjelici i neprohodnost jajovoda (11).

1.4.1. Uzroci ženske neplodnosti

1.4.1.1 Ovulacijski poremećaji

Ovulacijski poremećaji čine približno 25% dijagnoza neplodnosti; 70% žena s anovulacijom ima sindrom policističnih jajnika (12). Anovulacija je poremećaj u kojem jajnici ne oslobađaju oocit tijekom menstrualnog ciklusa (8).

Svjetska zdravstvena organizacija klasificira ovulacijske poremećaje u četiri kategorije:

Hipogonadotropna hipogonadalna anovulacija (hipotalamička amenoreja)- Povezana je s poremećenom prehranom i prekomjernom tjelovježbom što povisuje se kortizol, suprimira GnRH, LH i FSH, rezultirajući anovulacijom i niskim estrogenom (13).

Normogonadotropna normoestrogena anovulacija. Poznata kao sindrom policističnih jajnika (PCOS), predstavlja 80 do 85% svih slučajeva anovulacije i pogađa 8% žena u reproduktivnoj dobi (14). PCOS je povezan s disfunkcijom razvoja zrelih folikula, što dovodi do anovulacije. Također je često povezan i s pretilošću, inzulinskom reziscijom i smanjenom stopom trudnoće u ciklusima prirodnog ili potpomognutog začeća (24). Visok broj zaustavljenih folikula i policistični jajnici povezani su s povišenjem anti-Mullerovog hormona (AMH) (15).

Hipergonadotropna hipoestrogena anovulacija, poznata kao prerano zatajenje jajnika-karakterizirana je nedostatkom folikulogeneze, smanjenjem estrogena, gubitkom jajnih stanica i neplodnošću (16).

Hiperprolaktinemijska anovulacija uzrokovana adenom hipofize- Dovodi do supresije GnRH, smanjujući LH i rezultirajući anovulacijom

1.4.1.2 Endometrioza

Endometrioza označava prisutnost endometrijskog tkiva izvan maternične šupljine koje se obično dijagnosticira histološkom identifikacijom endometrijskih žlijezdi. Najčešće se javlja u zdjelici, ali može zahvatiti i po cijelu trbušnu šupljinu, pogađajući 10 -15% žena reproduktivne dobi. Od žena s endometriozom, 40 - 50% njih će imati problema s neplodnošću (17,18).

Američko društvo za reproduktivno zdravlje dijeli endometriozu na četiri stadija. U ranim stadijima (I i II), neplodnost uzrokovana visokim razinama citokina i prostaglandina, te upalama koje negativno utječu na funkciju jajnika i jajovoda. U kasnijim stadijima (III i IV) ,zdjelične priraslice narušavaju anatomiju zdjelice, ometajući pokretljivost jajovoda i oslobađanje jajne stanice. Također, uznapredovala endometrioza može poremetiti i tako smanjiti šanse za oplodnju (19)

1.4.1.3 Priraslice u zdjelici

Priraslice u zdjelici i jajovodima, uz abnormalnosti maternice, čest su uzrok ženske neplodnosti. Glavni uzrok priraslica su infekcije, a najznačajnija je upalna bolest zdjelice (PID *eng. Pelvic inflammatory disease*) (8). Priraslice mogu nastati i zbog traume tkiva uslijed mehaničkih ozljeda, radijacije, ishemije, isušavanja tkiva ili reakcije na strano tijelo. *Chlamydia trachomatis* je mikroorganizam koji s najvećim rizikom od neplodnosti povezane s DIP-om, pri čemu četvrtina žena s tubarnim faktorom neplodnosti ima pozitivna antitijela na klamidiju (20).Više epizoda DIP-a i njihova ozbiljnost povećavaju rizik od neplodnosti.

Hidrosalpinks je abnormalnost jajovoda uzrokovana upalom, što dovodi do začepljenja jajovoda i nakupljanja tekućine. To smanjuje plodnost vraćanjem toksina i prostaglandina u endometrij, stvarajući neprijateljsko okruženje za implantaciju. Istraživanja pokazuju da pacijentice s hidrosalpinksom koje prolaze kroz postupak in-vitro oplodnje imaju 50 % manju šansu za začeće (21).

1.4.1.4 Neprohodnost jajovoda

Neprohodnost jajovoda (Falopijevih cijevi), poznata kao oštećenje jajovoda, jedan je od čestih uzroka neplodnosti. Može biti uzrokovano raznim čimbenicima:

- **Upalne bolesti-** klamidija i gonoreja su najučestalije infekcije koje mogu oštetiti jajovode i učiniti ih neprohodnim, uzrokujući tubarnu sterilnost u 50 % slučajeva (22).
- **Endometrioza**
- **Adhezije-** Ožiljci u zdjelici nastali od upalnih bolesti ili kirurških zahvata mogu dovesti do neprohodnosti jajovoda.
- **Ektopična trudnoća** - Implantacija oplodene jajne stanice izvan maternice, najčešće u jajovodu, može uzrokovati neprohodnost, a u težim slučajevima dolazi do rupture jajovoda i ozbiljnog intraabdominalnog krvarenja.

1.4.1.5 Hiperprolaktinemija

Prolaktin ima važnu ulogu u regulaciji reproduktivnog sustava, stimulirajući rast i razvoj mliječnih žlijezda tijekom trudnoće te proizvodnju mlijeka nakon poroda. Međutim, visoka razina prolaktina ometa normalnu funkciju jajnika, može spriječiti ovulaciju (23). Žene s hiperprolaktinemijom obično imaju neredovite menstruacije ili amenoreju (potpuni izostanak menstruacije). Liječenje hiperprolaktinemije uključuje lijekove koji snižavaju razinu prolaktina poput bromokriptina ili kabergolin (23).

1.5. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ŽENSKE NEPLODNOSTI

S obzirom na napredak dijagnostičkih i terapijskih metoda, neplodnost se danas smatra održivim stanjem. Dijagnosticiranje neplodnosti uključuje kombinaciju raznih laboratorijskih testova. Važno je napomenuti da su testovi dio sveobuhvatne evaluacije, a specifična kombinacija testova ovisit će o medicinskoj povijesti žene, fizičkim pregledima i početnim nalazima.

Prvi je korak u evaluaciji neplodnog para razgovor sa ženom nakon čega slijede osnovni testovi koji uključuju ginekološki pregled, Papa test, ultrazvuk i hormonski status. Ovisno o rezultatima, daljnja obrada se može proširiti. Fizikalni pregled obuhvaća mjerenje visine, težinu i izračunavanje indeksa tjelesne mase. Također je važno znati kompletnu povijest pubertetskog razvoja, uključujući dob prve menstruacije, prosječno trajanje i redovitost ciklusa. Pregled štitnjače i dojki radi ispitivanja prisutnosti galaktoreje (proizvodnja mlijeka u žena koje ne doje ili u muškaraca), dermatološki pregled i pregled vanjskih genitalija su dodatni koraci. Također, se bilježi obiteljska anamneza, dosadašnje bolesti, podaci o prethodnim trudnoćama i njihovim ishodima. Tijekom dijagnostičkog procesa važno je uzeti u obzir konzumaciju lijekova, moguće prethodne zahvata na organima reproduktivnog sustava te životne navike žene. Nakon detaljne anamneze i osnovnih testova slijedi hormonska obrada žene kao ključni korak u procesu liječenja neplodnosti.

1.5.1. Procjena funkcije i rezerve jajnika

Procjena funkcije jajnika može se obaviti analizom povijesti menstrualnog ciklusa. Žene s redovitim ciklusima i simptomima ovulacije (nadutost, osjetljivost grudi, umor) vjerojatno ovuliraju. Komercijalni LH testovi za kućnu upotrebu mogu potvrditi LH val u sredini menstruacije, a tako i ovulaciju. Razina progesterona 21. dan ciklusa također može potvrditi ovulaciju. U laboratoriju treba mjeriti razinu progesterona otprilike jedan tjedan prije menstruacije, a vrijednost veća od 3 ng/mL dokaz je ovulacije (8).

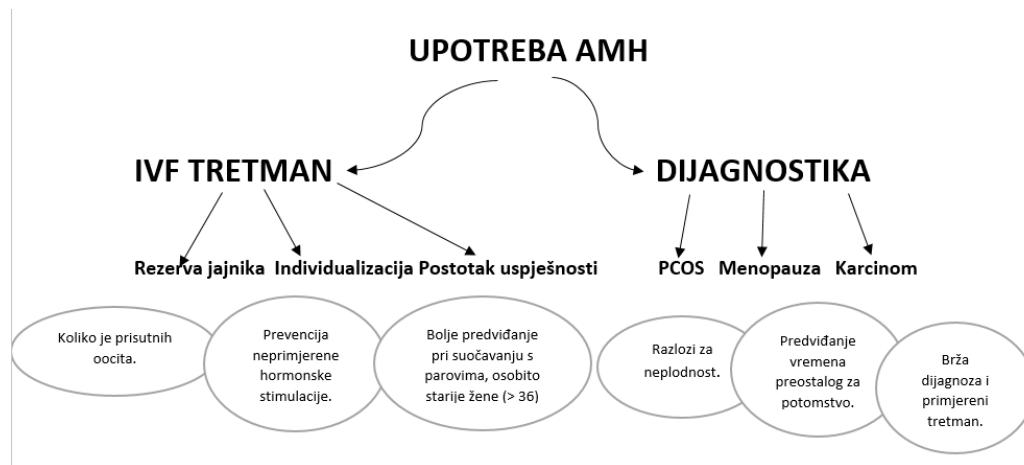
Za procjenu rezerve jajnika koriste FSH i estradiol 3. dan ciklusa te anti-Müllerov hormon (AMH).

Vrijednosti FSH:

- a) <10 IU/ml-normalna rezerva jajnika
- b) 10-20 IU/ml- srednja rezerva jajnika
- c) >20 IU/ml- niska rezerva jajnika (8)

Prema jednoj studiji, stope trudnoće po prirodnom menstrualnom ciklusu, uzimajući u obzir gore navedene razine FSH, iznose 32%, 17% do 19% i 3% (8).

AMH, hormon koji izlučuju preantralni i antralni folikuli, predstavlja najbolji marker rezerve jajnika. Njegova primjena prikazana je na slici 4. Razine ovog hormona mogu se mjeriti u bilo kojem trenutku tijekom menstrualnog ciklusa. S povećanjem životne dobi žene, razine AMH postupno opadaju do nemjerljive razine u menopauzi (8). Starenje jajnika može se definirati kao razdoblje u kojem dolazi do mjerljivog pada u razinama cirkulirajućeg AMH i inhibina B, te porast FSH i razina estradiola u krvi. Utvrđeno je da razine AMH u krvi padaju godišnje za približno 0,384 µg/L (24). Niske razine AMH i broja antralnih folikula (AFC, eng. *Antral follicle count*) te visoke razine FSH u serumu prediktori su početka menopauze (24). Prirodna menopauza nastaje zbog mutacije gena *AMHR2* (eng. *Anti – mullerian hormone receptor 2*).



Slika 4 Primjena mjerenja serumskog AMH i terapije u bolesnik

(izvor: preuzeto i prilagođeno prema https://www.researchgate.net/figure/The-current-and-future-application-of-serum-AMH-measurements-and-therapy-in-patients_fig2_337426732)

Vrijednosti AMH, kao prediktora odgovora egzogenog gonadotropina su:

- a) <0,5 ng/ml – poteškoće rast za više od 3 folikula
- b) < 1 ng/ml- ograničena zaliha jajnih stanica
- c) 3,5 – normalne vrijednosti
- d) >3,5- dovoljna opskrba (8)

Referentne vrijednosti AMH za žene reproduktivne dobi:

- a) 0,0-2,2 pmol/L - niske koncentracije AMH
- b) 2,2- 15,7 pmol/L - smanjena plodnost
- c) 15,7-28,6 pmol/L - zadovoljavajuća plodnost
- d) 28,6- 48,5 pmol/L – optimalna plodnost
- e) > 48,5 pmol/L – velike koncentracije AMH

Broj antralnih folikula (AFC) također je izvrstan marker u procjeni rezerve jajnika. Na temelju broja AFC može se vidjeti odgovor jajnika za stimulaciju ovulacije (25). Test se

izvodi trećeg dana ciklusa uz pomoć transvaginalnog ultrazvuka. Najprije se izračunava volumen oba jajnika, pa se potom mjeri broj antralnih folikula u oba jajnika.

Vrijednosti AFC i odgovor na stimulaciju ovulacije, dati su kako slijedi :

- a) < 4 – nizak broj AFC; vrlo loš odgovor na stimulaciju
- b) 4-7 – nizak broj AFC ; očekivano loš odgovor na stimulaciju
- c) 8-10 – umjereno niska vrijednost; smanjena šansa za trudnoću
- d) 11-14 – normalan broj AFC; očekivana trudnoća i dobar odgovor na stimulaciju
- e) 15- 26 – odličan broj AFC; odličan odgovor na stimulaciju
- f) > 26 – visoke koncentracije AFC; rizik od hiperstimulacije (25)

1.5.2. Procjena šupljine maternice

Histeroskopija omogućava izravnu vizualizaciju unutrašnjosti maternice, otkrivanje potencijalnih patologija i mogućnost trenutne kirurške korekcije. Ovaj medicinski postupak koristi tanku fleksibilnu cijev opremljene kamerom i minimalno je invazivan. Smatra se zlatnim standardom za procjenu šupljine maternice. Unatoč tome, manje invazivna metoda je sonogram infuzije fiziološke otopine (SIS), koja uz pomoć injicirane fiziološke otopine omogućuje otkrivanje potencijalnih patoloških tvorbi unutar maternice, poput polipa, submukoznih mioma ili priraslica nepoznate etiologije (8):

1.5.3. Procjena jajovoda

Laparoskopija (LPSC) s kromopertubacijom smatra se zlatnim standardom za procjenu prohodnosti jajovoda. Ova dijagnostička metoda koristi kod sumnje na zdjelične adhezije, endometriozu i ostalih patologija zdjelice (25). Ipak, zbog svoje visoke specifičnosti i manje invazivnosti, češće se koristi histerosalpinogram (HSG). HSG je najučinkovitiji otkrivanju proksimalnih i distalnih okluzija jajovoda, a također može povećati

broj trudnoća i živorođenih zahvaljujući upotrebi medija topivim u ulju. Meta-analiza je pokazala da su se nakon HSG-a stope trudnoće i živorođenih povećale u usporedbi s kontrolama (26).

Pouzdanost histerosalpingografije iznosi oko 65% - 100%, ali za procjenu jajovoda potrebno je koristiti dodatne metode kao što su tuboskopija, laparoskopija i histeroskopija. (25).

1.5.4. Hormonska dijagnostika

Hormonska dijagnostika u neplodnih žena uključuje niz testova za procjenu hormonalne ravnoteže i funkcije reproduktivnog sustava. Cilj je identificirati hormonske disbalanse kako bi se dobila konkretna dijagnoza i usmjerila prilikom terapija. Endokrinološke analize uključuju hormone koji kontroliraju ovulaciju: luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH), hormone jajnika (estrogen i progesteron), hormone štitnjače i prolaktin (PRL) i Anti-Mullerov hormon kao ključni marker rezerve jajnika.

- ❖ FSH potiče rast folikula u jajnicima i mjeri se na početku menstrualnog ciklusa (2.-5. dana). Smanjene razine FSH upućuju na nisku ovarijsku rezervu i ranu menopauzu, te hipogonadotropni hipogonadizam.
- ❖ LH potiče produkciju androgena i steroidogenezu u jajnicima, koji se djelomično se pretvaraju u estrogene (25). LH se također mjeri 2.-5. dana menstrualnog ciklusa. Povišene razine LH upućuju na PCOS i menopauzu, dok snižene u hiperprolaktinemiji, anoreksiju nervozu i progesteron-negativnu amenoreju.
- ❖ Estradiol je najvažniji prirodni estrogen jajnika odgovoran za razvoj sekundarnih spolnih obilježaja žene. Niske razine estradiola upućuju na preuranjenu ovarijsku insuficijenciju ili funkcionalne ciste.
- ❖ Progesteron kontrolira menstrualni ciklus uz estradiol, priprema sluznicu maternice za trudnoću i sprječava kontrakciju miometrija u trudnoći. Razina

- ❖ progesterona se mjeri 7-10 dana nakon ovulacije, odnosno 21. dan menstrualnog ciklusa. Niske razine upućuju na insuficijenciju žutog tijela.
- ❖ AMH mjeri se bilo koji dan u ciklusu i glavni je biljeg u procjeni rezerve jajnika. Visoke razine AMH ukazuju na PCOS, dok niske razine lošu rezervu jajnika.

Ostali hormoni, uključeni u detaljnu analizu su: tireostimulirajući hormon (TSH), globulin koji veže spolne hormone (SHBG), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S), vitamin D i feritin.

- ❖ TSH regulira funkciju štitnjače, a njegov nedostatak može dovesti do hipotireoze ili hipertireoze, što utječe na plodnost.
- ❖ SHBG kontrolira funkciju spolnih hormona. Snižene vrijednosti ukazuju na sindrom policističnih jajnika. Referente vrijednosti mogu varirati ovisno o dobi, fazi menstrualnog ciklusa te životnom stadiju žene (pubertet/ adolescencija).
- ❖ DHEA-S je steroidni hormon, nastaje u nadbubrežnoj žlijezdi iz kolesterola. Njegov doprinos dijagnostici neplodnosti je njegova povišena razina koja upućuje na sindrom policističnih jajnika.
- ❖ Vitamin D je ključan je za održavanje imunološkog sustava i zdravlja kostiju, posebno važan u menopauzi.
- ❖ Feritin, protein koji skladišti željezo u tijelu, a njegove niske razine ukazuju na anemiju koja može utjecati na ovulaciju i menstrualni ciklus. Visoke razine feritina povezane su sa sindromom policističnih jajnika.

1.6. METODE MEDICINSKO POTPOMOŽNUTE OPLODNJE

1.6.1. In vitro oplodnja

In vitro fertilizacija (IVF) je medicinski postupak u kojem su jajne stanice oplode spermijima izvan tijela, odnosno in vitro. Prvi uspješan IVF postupak rezultirao je rođenjem djeteta 25. srpnja 1978. godine, što je otvorilo novu eru u medicinskoj znanosti (26). IVF je najuspješnija i najčešće korištena metoda medicinski potpomognute oplodnje (MPO). Primjenjuje se u slučajevima endometrioze, problema s jajovodima, loše kvalitete ili niskog broja spermija, te kada druge MPO metode nisu uspjele. Postupak se sastoji od nekoliko ključnih koraka: stimulacija jajnika, prikupljanje jajnih stanica, oplodnja u laboratoriju, razvoj embrija i njihov transfer.

Žena prima hormonske injekcije za stimulaciju jajnika, poput gonadotropina. Nakon primjene HCG injekcije, jajne stanice se prikupljaju transvaginalnom ultrazvučnom aspiracijom iglom (11). Vrijeme aspiracije određuje se razinom hormona estradiola i progesterona, a ultrazvučno se prati rast folikula i debljina endometrija (25). Prikupljene jajne stanice stavljaju se u hranjivi medij, a spermiji se prenose u posudu za inseminaciju. Oplodnja se može dogoditi spontano ili putem ICSI metode, gdje se spermiji ubrizgavaju direktno u jajnu stanicu. Razvoj embrija se prati prije transfera u maternicu, koji se obavlja između 2. i 5. dana nakon prikupljanja jajnih stanica. Trudnoća se može potvrditi nakon dva tjedna od uspješnog transfera embrija (26).

Postupak nosi potencijalne rizike i nuspojave, uključujući rizike od višestruke trudnoće, krvarenje, infekcije, hiperstimulacije jajnika i reakcije na lijekove (11). Rizik izvanmaternične trudnoće kod IVF-a iznosi 1,3 % (11). Uspjeh metode ovisi o dobi pacijentice, općem zdravstvenom stanju i primarnom uzroku neplodnosti.

Lutealna potpora je neophodna nakon transfera, te žena prima hormonsku terapiju 9 do 12 dana kako bi podržala potencijalnu trudnoću dok se ne potvrdi uspješna implantacija embrija.

1.6.2. Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI)

Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) je metoda potpomognute oplodnje u kojoj se spermiji direktno injektiraju u jajnu stanicu (11). Metoda se koristi kao dio procesa IVF. Metoda se primarno koristi za liječenje muške neplodnosti, ali i ženske. U slučaju malog broja jajnih stanica ili imunoloških faktora neplodnosti i ukoliko se koriste donirane jajne stanice. Prvi put uspješna primjena bila je 1992. godine u sveučilišnoj bolnici Bruxellesu (29). Ova metoda je danas naširoko primjenjena diljem svijeta, to potvrđuju podaci iz Američkog društva za reproduktivnu medicinu i embriologiju (11).

Ova tehnika omogućuje stvaranje embrija s manjim brojem spermija, zaobilazeći reakciju akrosoma. Prije postupka pacijentice se obično podvrgavaju hormonskoj stimulaciji. Jajne stanice se potom aspiriraju iglom i pripremaju za oplodnju. Embriolog provodi postupak pod mikroskopom koristeći mikromanipulator, mikropipetu i mikroinjektor. Jajna stanica se potom kultivira, a oplodnja se provjerava sljedeći dan.

ICSI ima visok je postotak uspješnosti jer smanjuje potencijalne zapreke pri oplodnji direktnim ubrizgavanjem spermija. Međutim postoje rizici poput povećanog rizika od urođenih mana i pobačaja. (12).

1.6.3. Intrauterina inseminacija (IUI)

Intrauterina inseminacija (IUI) je metoda medicinski potpomognute oplodnje u kojoj se prethodno obrađeni spermiji injektiraju direktno u maternicu žene. Prohodni jajovodi nužni su za uspjeh metode. IUI se primjenjuje kod muške neplodnosti, smanjenog broja ili pokretljivost spermija, u žena s nekvalitetnom sluzi grlića maternice.

Metoda se može provoditi u prirodnom ciklusu, ali je veća uspješnost uz hormonsku stimulaciju. Nakon postupka žena miruje 20 minuta. Uspješnost ovisi o dobi žene, kvaliteti spermija i razini hormonske stimulacije, a značajno se smanjuje u žena starijih od 40. i muškaraca starijih od 42. godine(25).

Uz primarne komplikacije, najveći rizik je hiperstimulacija jajnik što može rezultirati višestrukim folikulima. Preporučuje se ultrazvučno praćenje rasta i razvoja folikula kako bih se smanjio postotak rizika od višepodne trudnoće (25).

1.6.4. Transfer smrznutih embrija (FET eng. frozen embryo transfer)

Transfer smrznutih embrija (*FET, eng. frozen embryo transfer*) uključuje odmrzavanje ranije kriopohranjenih embrija i njihov povratak u maternicu tijekom prirodnog ili stimuliranog ciklusa. Prije postupka ultrazvukom se prati stanje endometrija (odgovarajuća debljina) i prisutnost vodećeg folikula, a LH test se prije samog postupka (25).

Indikacija za FET uključuje žene koje su prošle neuspješan IVF postupak, one koje žele drugo dijete nakon uspješnog IVF-a postupka te žene koje će biti izložene kemoterapiji i/ili zračenju u cilju liječenja maligne bolesti pa žele sačuvati svoje zametke za budućnost (10). Postupak se može izvoditi u stimuliranom ciklusu u kojem žena uzima tablete estradiola od prvog dana ciklusa, a kasnije progesteron. Embriotransfer se obavlja nakon što prođe određen broj dana uzimanja progesteronskih tableta.

Uspješnost FET-a metode najviše ovisi o dobi žene, kvaliteti embrija i broju transferiranog zametka, s uspješnošću od 20 – 30 % , ovisno o navedenim čimbenicima. FET metoda smatra se sigurnom i s minimalnim rizikom, a eventualne nuspojave uključuju blago krvarenje ili bol u donjem dijelu trbuha (26).

2. CILJ RADA

Ciljevi provedenog istraživanja su :

1. Prikupiti i analizirati podatke o broju pacijentica liječenih metodama in vitro fertilizacije (IVF) ili intracitoplazmatskom injekcijom spermija (ICSI), transferom smrznutih embrija (FET) i umjetnom inseminacijom homologom (AIH) u KBC Split u 2023. godini
2. Analizirati dobnu strukturu pacijentica unutar svake metode liječenja
3. Prikupiti rezultate analiza 14 različitih hormona (navesti ih) u pacijentica i usporediti hormonske profile između različitih metoda liječenja
4. Ispitati odnose između hormonskih vrijednosti i uspjeha liječenja za svaku metodu

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-a Splitu, tijekom razdoblja od 6 mjeseci.

U istraživanje je uključeno 205 pacijentica od kojih je 131 bila podvrgnuta postupku IVF-ICSI, 48 postupku FET, a 27 postupku AIH. Podaci su prikupljeni iz Zavoda za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju. Za svaku pacijenticu evidentirani su redni broj, godine starosti i postupak liječenja neplodnosti. Prosječna dob pacijentica tretiranih IVF-ICSI postupkom iznosi 35,16 godina, pacijentice FET postupkom 33,33 godina, a pacijentice AIH-a postupkom 33,44 godina. Navedeni postotci dobiveni su izračunom u Microsoft Excelu koji je također korišten za cjelokupnu analizu podataka.

Rezultati hormonskih analiza ispitivanih pacijentica prikupljeni su u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Split i uneseni u Microsoft Excel tablicu za daljnju obradu. Rezultati su prikazani obliku tablica i dijagrama.

Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje. (Klasa: 520-03/24-01/115, Ur.br. 218147/01-06/LJ.Z.-24-02).

4. REZULTATI

U 2023. godini 652 pacijentice pristupile su liječenju neplodnosti u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-a Split. Za potrebe ovog istraživanja analizirano je 205 pacijentica. Podaci su prikupljeni iz Zavoda za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split.

Ovi podaci uključuju dob, broj pacijentica i nalaze 14 hormona prikupljenih iz Laboratorijskog informacijskog sustava (LIS). Rezultati su obrađeni i prikazani u obliku tablica i dijagrama. Zbog specifičnih indikacija određenih hormona, neka polja u tablicama nisu popunjena za sve pacijentice. Najveći postotak pacijentica 63,59 % (131 žena) liječene metodama in vitro fertilizacije ili intracitoplazmatske injekcijae spermija. Metodom transfera smrznutih embrija liječeno je 48 žena (23,30 %), a dok je najmanji postotak, 13,11 %, liječen metodom inseminacije sjemena. U grupi pacijentica liječenih metodama IVF/ICSI 20 žena je uspješno zatrudnilo, dok je 5 žena iz grupe tretirane AIH metodom postiglo trudnoću.

Tablica 1. Broj (N) i postotak žena tretiranih različitim MPO metodama

	AIH	FET	IVF/ICSI
N/broj	27	48	131
Postotak (%)	13,11%	23,30%	63,59%

AIH – eng. *Artificial insemination husband* / inseminacija

FET – eng. *Frozen embryo transfer* /transfer smrznutih embrija

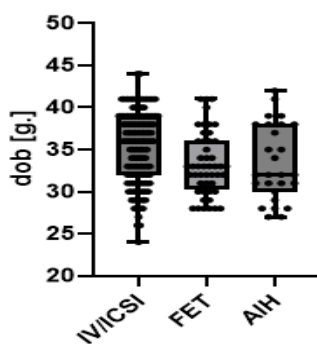
IVF - eng. *In vitro fertilization* / *in vitro* oplodnja

ICSI – eng. *Intracytoplasmic sperm injection* / intracitoplazmatska injekcija spermija

Tablica 2. Statistička analiza odnosa između dobi pacijentica i MPO metoda

Dob	IV/ICSI	FET	AIH
Broj / vrijednosti	131	48	27
Minimum	24,00	28,00	27,00
25. percentil	32,00	30,25	30,00
Medijan	36,00	33,00	32,00
75. percentil	39,00	36,00	38,00
Maksimum	44,00	41,00	42,00
Raspon	20,00	13,00	15,00

Od ispitivanih skupina, najstarije su bile žene u IV/ ICSI skupini s medijanom dobi od 36 godina. Interkvartilni raspon (IQR) iznosi od 32 do 39 godina. Žene u FET skupini (s medijanom 33 i IQR 30,25- 36 godina) i AIH skupini (s medijan 32 i IQR 30 -38 godina) bile su slične dobi.

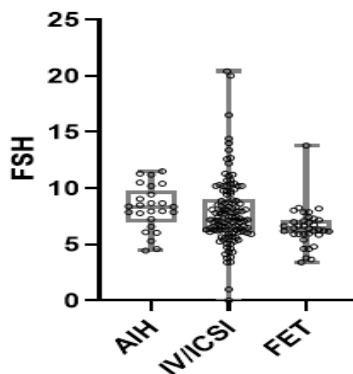


Slika 5 Grafički prikaz odnosa između dobi pacijentica i s postupaka MPO

Tablica 3. Statistička analiza odnosa između hormona FSH i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj / vrijednosti	114	35	25
Minimum	0,000	3,400	4,440
25. percentil	6,128	5,920	6,920
Medijan	7,245	6,410	8,340
75. percentil	9,063	7,170	9,820
Maksimum	20,40	13,80	11,50
Raspon	20,40	10,40	7,060

Žene u AIH skupini su imale najveći FSH s medijanom od 8,340, IQR iznosi 6,920 – 9,820, nakon njih žene u IV / ICSI skupini su imale medijalne razine FSH od 7,2 (IQR 6,1-9,063), dok su pacijentice u FET skupini imale najmanje razine FSH s medijanom od 6,4 (IQR 5,9 – 7,1).

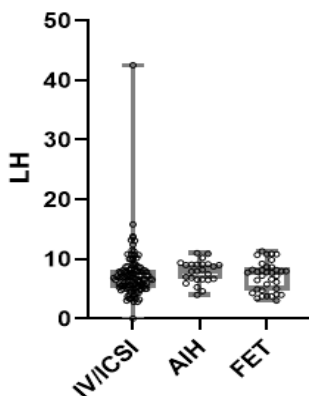


Slika 6 Grafički prikaz odnosa između hormona FSH i MPO metoda

Tablica 4. Statistička analiza odnosa između hormona LH i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj od vrijednosti	115	35	25
Minimum	0,000	3,050	4,000
25. percentil	5,240	4,760	6,580
Medijan	6,820	7,700	7,990
75. percentil	8,230	8,640	9,090
Maksimum	42,50	11,30	11,00

Najveće razine LH imaju žene u skupini AIH s medijanom od 7,990, IQR iznosi od 6,580 – 9,090. Malo niže vrijednosti LH imaju žene u skupini FET (medijan 7,700, a IQR 4,760 – 8,640), dok žene u skupini IV / ICSI imaju najmanje vrijednosti LH, ali ne upečatljivo manje od ostalih skupina (medijan 6,820 i IQR 5,240 – 8,230).

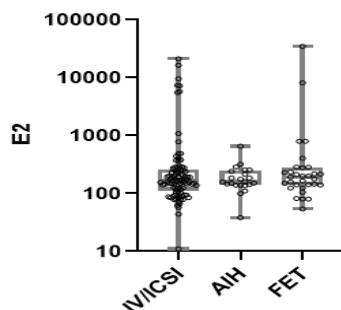


Slika 7 Grafički prikaz odnosa između hormona LH i MPO metoda

Tablica 5. Statistička analiza odnosa između hormona estradiola (E2) i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj od vrijednosti	93	31	22
Minimum	11,00	53,40	38,10
25. percentil	111,5	139,0	138,0
Medijan	163,0	192,0	158,5
75. percentil	256,0	276,0	243,3
Maksimum	20978	34534	651,0
Raspon	20967	34481	612,9

Razine hormona estradiola najviše su u žena u skupini FET, s medijanom od 192,0 i IQR 139,0 – 276,0. U žena u skupini IV / ICSI i skupini AIH medijani iznose 163,0 i 158,5, IQR za prvu skupinu 111,5 – 256,0 , a za drugu 138,0 – 243,3. Ovi podaci ukazuju na povišene vrijednosti hormona estradiola u svim skupinama.

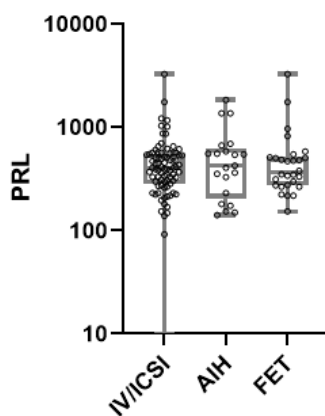


Slika 8 Grafički prikaz odnosa između hormona E2 i MPO metoda

Tablica 6. Statistička analiza odnosa između hormona prolaktina (PRL i MPO) metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	82	28	21
Minimum	0,000	153,0	141,0
25. percentil	280,8	274,3	205,5
Medijan	398,5	365,0	426,0
75. percentil	550,0	509,8	626,5
Maksimum	3280	3280	1837
Domet	3280	3127	1696

Najviše razine hormona PRL imaju žene u skupini AIH s medijanom od 426,0, a IQR iznosi 205,5 – 625,5. Za skupine IV / ICSI i FET medijan iznosi oko 360,0. IQR za skupinu IV / ICSI iznosi 280,8 – 550,0, a za skupinu FET iznosi 205,5 – 625,5. Podaci ukazuju na povišene vrijednosti.

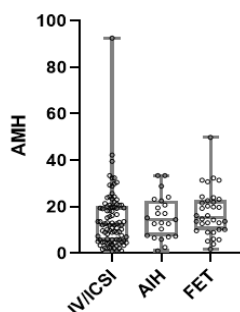


Slika 9 Grafički prikaz odnosa između hormona PRL i MPO metoda

Tablica 7. Statistička analiza odnosa između hormona Anti- Mullerovog (AMH) i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	91	34	23
Minimum	0,8800	1,750	1,050
25. percentil	5,160	10,06	7,340
Medijan	12,10	15,45	14,40
75. percentil	20,10	22,75	22,50
Maksimum	92,50	49,80	33,40
Domet	91,62	48,05	32,35

AMH ima najviše razine u skupini FET s medijanom 15,45 i IQR iznosi 10,06 – 22,75. Malo niže razine imaju žene u skupini AIH, ali i dalje s zadovoljavajućim vrijednostima AMH kao i u žena u FET skupini (medijan od 14,40 i IQR 7,340 – 22,50). Žene u skupini IV / ICSI imaju vrijednosti AMH malo niže od razine zadovoljavajuće plodnosti (medijan od 12,10 i IQR 5,160- 20,10)

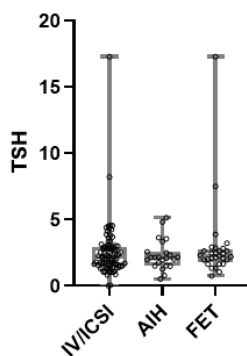


Slika 10 Grafički prikaz odnosa između hormona AMH i MPO metoda

Tablica 8. Statistička analiza odnosa između hormona tireostimulirajućeg (TSH) i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	86	29	23
Minimum	0,000	0,7500	0,5210
25. percentil	1,530	1,810	1,530
Medijan	2,185	2,270	2,140
75. percentil	2,935	2,735	2,570
Maksimum	17,30	17,30	5,140
Domet	17,30	16,55	4,619

U žena u skupini FET najviše su razine TSH hormona s medijanom od 2,270 i IQR 1,810 – 2,735. Malo niže vrijednosti imaju žene u skupinama IV / ICSI (medijan 2,185, IQR 1.530 – 2.935) i AIH (medijan od 2,140, IQR 1,530 – 2,570).

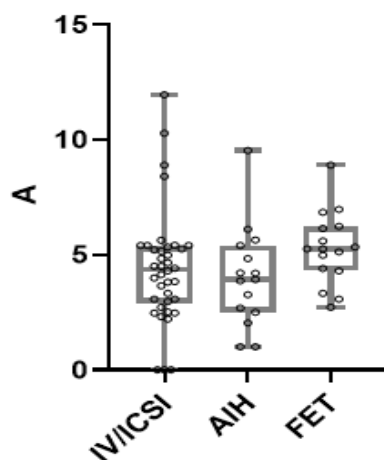


Slika 11 Grafički prikaz odnosa između hormona TSH i MPO metoda

Tablica 9. Statistička analiza odnosa između hormona A i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	38	16	15
Minimum	0,000	2,720	1,010
25% Percentile	2,908	4,325	2,500
Medijan	4,360	5,250	3,930
75% Percentile	5,355	6,208	5,400
Maksimum	11,95	8,890	9,530
Domet	11,95	6,170	8,520

Vrijednosti hormona androstendiona povišene su u svim skupinama. Žene u skupini FET imaju najviše razine hormona A s medijanom od 5,250 i IQR 4,325 – 6,208. U skupini IV / ICSI medijan od 4.360 i IQR 4,325 – 6,208, dok u skupini AIH medijan od 3,930 i IQR 2,500 – 5,400.

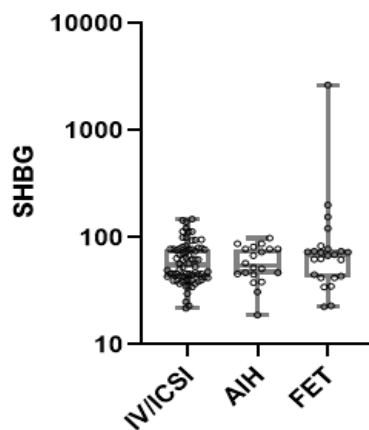


Slika 12 Grafički prikaz odnosa između hormona A i MPO metoda

Tablica 10. Statistička analiza odnosa između hormona SHBG i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	72	24	20
Minimum	21,80	22,40	18,80
25. percentil	41,90	42,23	45,23
Medijan	55,00	68,10	54,70
75. percentil	77,40	76,55	77,60
Maksimum	147,8	2639	98,30
Domet	126,0	2617	79,50

Povišene razine Hormona SHBG imaju žene u skupini FET s medijanom 68,10 i IQR 42,23 – 76,55. U ostale dve skupine (IV /ICSI i AIH) žene imaju razine unutar referentnih vrijednosti, medijan oko 55,00 i IQR 42,00 – 77,00.

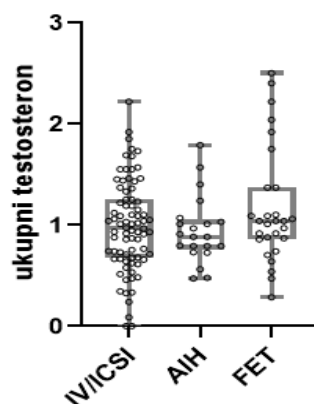


Slika 13 Grafički prikaz odnosa između hormona SHBG i MPO metoda

Tablica 11. Statistička analiza odnosa između hormona ukupnog testosterona i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	79	28	21
Minimum	0,000	0,2860	0,4710
25. percentil	0,6750	0,8615	0,7610
Medijan	0,9720	1,040	0,8820
75. percentil	1,250	1,370	1,050
Maksimum	2,220	2,500	1,790
Domet	2,220	2,214	1,319

Žene u skupini FET imaju najviše vrijednosti ukupnog testosterona s medijanom od 1.040 i IQR iznosi 0,8615 – 1,370. U skupinama IV /ICSI i AIH vrijednosti ukupnog testosterona su niže (medijan za prvu grupu iznosi 0,9720 i za drugu grupu 0,8820, a IQR iznosi 0,6750 – 1,250 i 0,7610 – 1,050.)

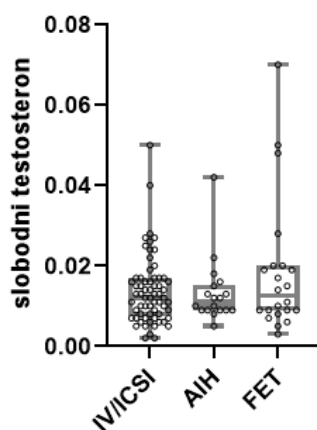


Slika 14 Grafički prikaz odnosa između hormona ukupnog testosterona i MPO metoda

Tablica 12. Statistička analiza odnosa između hormona slobodnog testosterona i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	65	22	18
Minimum	0,002000	0,003000	0,005000
25. percentil	0,007500	0,008750	0,009000
Medijan	0,01200	0,01250	0,01100
75. percentil	0,01700	0,02000	0,01525
Maksimum	0,05000	0,07000	0,04200
Domet	0,04800	0,06700	0,03700

U svim skupinama razine slobodnog testosterona su podjednake. Najviše vrijednosti imaju žene u skupini FET s medijanom 0,001250 i IQR iznosi 0,008750 – 0,02000. Najniže vrijednosti imaju žene u skupini AIH (medijan 0,01100, IQR iznosi 0,009000- 0,01525).

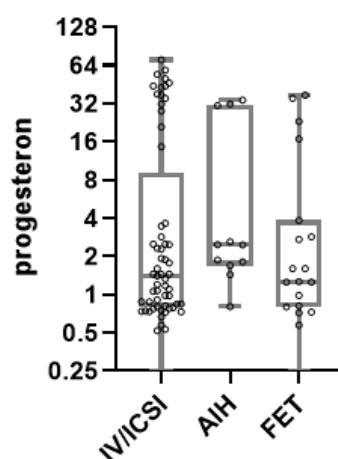


Slika 15 Grafički prikaz odnosa između hormona slobodnog testosterona i MPO metoda

Tablica 13. Statistička analiza odnosa između hormona progesterona i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	61	19	11
Minimum	0,000	0,000	0,8030
25. percentil	0,7935	0,7960	1,690
Medijan	1,400	1,260	2,460
75. percentil	9,120	3,830	30,80
Maksimum	70,80	37,20	34,00
Domet	70,80	37,20	33,20

U skupini AIH vrijednosti hormona progesterona su najviše s medijanom 2,460 i IQR 1,690 – 30,80. U skupini IV/ ICSI vrijednosti su malo niže s medijanom od 1,400 (IQR iznosi 0,7935 – 9,120). Najmanje vrijednosti imaju žene u skupini FET (medijan od 1,260 i IQR iznosi 0,7960-3,830).

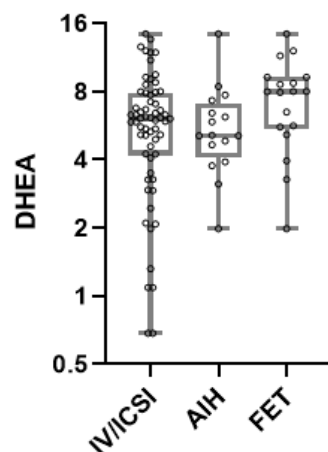


Slika 16 Grafički prikaz odnosa između hormona progesterona i MPO metoda

Tablica 14. Statistička analiza odnosa između hormona DHEA i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	62	18	16
Minimum	0,6850	1,980	1,980
25. percentil	4,190	5,465	4,095
Medijan	6,085	8,000	5,115
75. percentil	7,890	9,250	7,090
Maksimum	14,40	14,40	14,40
Domet	13,72	12,42	12,42

Najviše vrijednosti za hormon DHEA imaju žene u skupini FET (medijan 8,000 i IQR 5,465 – 9,250). U skupini IV / ICSI vrijednosti su malo niže (medijan od 6,085 i IQR 4,190 – 7,890). Žene u skupini AIH imaju najniže vrijednosti s medijanom od 5,115 i IQR 4,095 – 7,090).

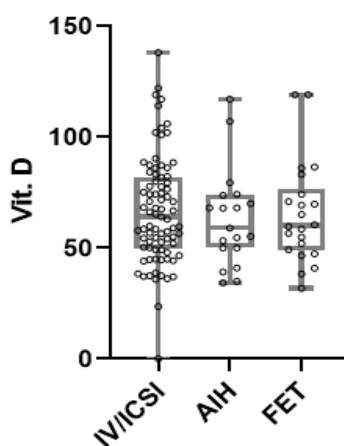


Slika 17 Grafički prikaz odnosa između hormona DHEA i MPO metoda

Tablica 15. Statistička analiza odnosa između vitamina D i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	81	22	19
Minimum	0,000	31,80	34,30
25. percentil	49,60	48,65	49,90
Medijan	64,00	60,00	58,90
75. percentil	82,00	76,43	73,70
Maksimum	138,0	119,0	117,0

Žene u skupini IV /ICSI imaju najviše vrijednosti vitamina D s medijanom od 64,00 i IQR 49,60 – 82,00. U skupini FET vrijednosti su nešto niže (medijan od 60,00 i IQR 48,65 – 76,43), dok najniže vrijednosti ima skupina AIH (medijan od 58,90 i IQR 49,90- 73,70).

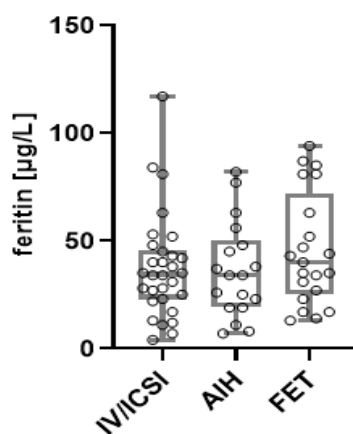


Slika 18 Grafički prikaz odnosa između vitamina D i MPO metoda

Tablica 16. Statistička analiza odnosa između feritina i MPO metoda

	IV/ICSI	FET	AIH
Broj/ vrijednosti	30	21	18
Minimum	4,000	13,00	7,000
25. percentil	22,75	25,00	19,00
Medijan	34,50	40,00	34,00
75. percentil	45,75	72,00	50,00
Maksimum	117,0	94,00	82,00
Domet	113,0	81,00	75,00

Najviše razine feritina imaju žene u skupini FET s medijanom 40.00 i IQR 25,00- 72,00. U ostale dve skupine, razine feritina su podjednake, s približno jednakim medijanom od 34,00 i 34,50, a IQR za IV / ICSI je u rasponu od 22,75 do 45,75 i IQR za AIH u rasponu od 19,00 do 50,00.



Slika 19 Grafički prikaz odnosa između feritina i MPO metoda

5. RASPRAVA

Retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 205 pacijentica liječenih u Klinici za ženske bolesti i porod KBC Split, tijekom razdoblja od 6 mjeseci. Istraživanje je obuhvatilo dob pacijentica, vrstu postupka potpomognute oplodnje i hormonski status dobiven analizom 14 hormona.

Pacijentice su podijeljene u tri grupe prema metodi liječenja. Najveći broj pacijentica, njih 131 bilo je liječeno metodom in vitro fertilizacije ili intracitoplazmatskom injekcijom spermija. U ovoj grupi nalazile su se najmlađa (24 godine) i najstarija pacijentica (44 godine). Metodom FET liječeno je 48 pacijentica, s najmlađom u dobi od 28 godina i najstarijom od 41 godine. Metodom AIH liječeno je najmanje pacijentica, njih 27, s najmlađom u dobi od 27 godina i najstarijom od 42 godine. U Hrvatskoj i u svijetu trend odgađanja roditeljstva u velikom je porastu pa je tako dob rađanja prvog djeteta porasla na prosječno između 30 i 35 godina. U ovom radu podaci prikazuju dob pacijentica koje se javljaju na liječenje kao najznačajniji problem. Starija dob pacijentica može se povezati s lošijom rezervom jajnika, odnosno njihova lošija kvaliteta značajno utječe na ishod trudnoće i smanjuje šansu za postizanje kliničke trudnoće. U više studija pokazala se dob pacijentica kao ključan problem (33).

U ovom radu fokus je bio ispitati hormonske profile i istaknuti one hormone koji su se pokazali kao problematični za većinu pacijentica.

U najbrojnijoj grupi analizirano je 114 pacijentica za FSH hormon, 93 za statusu LH hormona, 82 za PRL hormon, 91 za AMH hormon, 86 za TSH hormon, 38 za androgene hormone, 72 za SHBG hormon, 144 za testosteron (ukupni i slobodni), 61 za progesteron, 62 za DHEA, za vitamina D i 30 za feritin. U grupi tretiranoj metodom FET za svaki hormon analizirano je oko 20 pacijentica, osim progesterona (11 pacijentica). U najmanjoj skupini analizirano je je oko 30 pacijentica za svaki hormon osim za androgene ,slobodni testosteron, progesteron i DHEA, gdje je broj pacijentica bio manji. Za potrebe ovog rada, ali i dijagnostike općenito najpotrebniji i najznačajniji hormoni za ispitivanju ženske neplodnosti istaknuli su se FSH, LH i AMH.

Podaci o vrijednostima hormona prikupljeni su iz LIS-a s naglaskom na datum nalaza prije liječenja MPO metodama. Prosječne vrijednosti hormona FSH, LH i DHEA su između 5 i 8 IU/L, unutar referentnih vrijednosti za žensko zdravlje. Pojedine žene u skupini IVF /ICSI ukazuju na povišene omjere FSH/LH hormona što može usmjeriti na sindrom PCOS. Druge studije također ističu povećan omjer FSH/LH ,uz neke druge hormonske promjene, kao pokazatelja na spomenuti sindrom (34).

U ovom istraživanju prosječne vrijednosti hormona E2 iznose 958,3 IU/L za IVF/ICSI i 1580 IU/L za FET, što ukazuje na povišene vrijednosti E2. Dominacija i poremećena signalizacija između estradiola i progesterona javlja se kod endometrioze što je dokazano u ovom radu. Ova studija potvrđuje jednake zaključke (34).

Prosječne vrijednosti PRL hormona su 482,3, 558,5 i 553,0 mU/L. Ovi podaci potvrđuju podatak da veliki postotak žena s amenorejom ima povišene vrijednosti PRL hormona.

Prosječne vrijednosti AMH hormona su 14,43, 17,37 i 15,49 pmol/L. Medijalne razine AMH za sve skupine niže su od referentnih vrijednosti, ponajviše u najbrojnijoj skupini što je u ovom radu dokazalo AMH kao problematičan za većinu pacijentica. U skupini FET prosječne vrijednosti AMH obilježavaju graničnu vrijednosti za zadovoljavajuću plodnost. Niže vrijednosti AMH nisu iznenađujuće već dodatno potvrđuju odmaklu dob pacijentica koje su se javile na liječenje u 2023. godini u Klinici za ženske bolesti i porod. Ostala literatura također ističe AMH kao odličan prediktor za rezervu jajnika i u predviđanju odgovora na stimulaciju (31).

Prosječne vrijednosti TSH hormona su oko 2 mU/L, unutar referentnih vrijednosti, s blago povišenim vrijednostima kod trudnica. U ovom istraživanju nije bio velik postotak trudnica, također ishodi njihovih trudnoća nisu poznati zbog blizine godine koja se uzela za ispitati (2023.) i trenutne godine (2024.) Kao dodatak ovom istraživanju zanimljivo bi bilo provesti statistiku žena koju su uspješno dovršile trudnoću i imale pozitivne ishode liječenja.

Prosječne vrijednosti androstendiona su 4,381, 5,278 i 4,017 nmol/L, što može ukazivati na PCOS. Rezultati drugih literatura također ističu povišene vrijednosti androstendiona kao dobrog pokazatelja na sindrom PCOS (32).

SHBG hormon ima povišene vrijednosti kod pacijentica tretiranih FET metodom (177 nmol/L), što može biti povezano s hormonskom nadomjesnom terapijom ili anoreksijom. Progesteron je analiziran tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa, s prosječnim vrijednostima od 11,07, 7,008 i 10,14 nmol/L, što može ukazivati na tumor jajnika.

Prosječne vrijednosti vitamina D su oko 65 nmol/L, nešto niže od referentnih vrijednosti. U studiji u kojoj su sudjelovale žene s rasponom godina jednako ispitivanim pacijenticama u ovom radu nedostatne vrijednosti vitamina D ukazuju na sindrom PCOS (36).

Prosječne vrijednosti feritina su 37,73, 45,86 i 36,22 ng/ml, unutar referentnih vrijednosti, s nekoliko pacijentica s niskim koncentracijama feritina, uglavnom trudnica.

Prosječne vrijednosti hormona za sve grupe ukazuju na raznolike zdravstvene parametre parametre i odgovarajuće postupke liječenja ženske neplodnosti. Proces liječenja uključuje više koraka i zahtijeva tim stručnjaka za preciznu dijagnozu i terapiju.

U Hrvatskoj je provedeno istraživanje s hipotezom da je kvaliteta života žena s dijagnozom neplodnosti negativno povezana s dobi žena. U tom istraživanju dob pacijentica kretala se u rasponu od 18 do 42 godine, jednako kao u ovom radu. Rezultati su pokazali da nema potvrđene povezanosti između godina i ukupne kvalitete života, no najveći problem predstavlja podnošljivost liječenja neplodnosti što može utjecati na kvalitetu života. Jednako tako rezultati ovog istraživanja ukazuju na lošije hormonske profile žena i zaključno tome žene su izložene lošijoj kvaliteti života (37).

U preglednom radu profesora Velimira Šimunića, objavljenom u Croatian Medical Journalu pod nazivom „Četrdeset godina uspjeha tehnologije potpomognute oplodnje“ ističe se metoda IVF kao jedno od deset najboljih medicinskih postignuća. U radu također navodi da liječenje neplodnosti i ginekološka endokrinologija u Hrvatskoj imaju bogatu tradiciju.

Autor ističe da je u prvih šest mjeseci netom nakon uvođenja metoda IVF-a, uspješnost kliničkih trudnoća iznosila 6%, dok je posljednjih nekoliko godina dosegla 30%. Danas u Hrvatskoj postoji 16 centara za medicinski potpomognutu oplodnju, u kojima se godišnje izvodi 6000-7000 postupaka, što rezultira rođenjem 1600-1800 djece. Ukupni podaci potvrđuju da je tijekom 40 godina u Hrvatskoj rođeno oko 40.000 djece (38).

Ovo istraživanje naglašava se važnost laboratorijske dijagnostike, posebno biokemijskih metoda, u određivanju odgovarajuće terapije. Istraživanje ističe važnost prilagođenog pristupa u liječenju neplodnosti, s naglaskom na hormonalne profile žena prije i poslije tretmana. Podizanje svijesti o uzrocima neplodnosti i rano prepoznavanje problema mogu značajno poboljšati ishode liječenja. Edukacija žena o simptomima poput nepravilnog menstrualnog ciklusa, bolnih menstruacija, abnormalnih krvarenja, amenoreje i bolnih spolnih odnosa je ključna, a pravovremeno prepoznavanje navedenih simptoma može doprinijeti boljem ishodu.

6. ZAKLJUČCI

Metode potpomognute oplodnje kao što su IVF, ICSI, IUI, FET i AIH ovise o dobi, zdravstvenom stanju, dijagnozama i kvaliteti jajnih stanica. Hormonski profil je važan prediktor uspjeha i sve pacijentice trebaju proći laboratorijske testove za optimalnu terapiju.

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u 2023. godini liječeno je 652 pacijentice. Hormoni E2, PRL i progesteron su pokazali povišene vrijednosti, dok su SHBG, vitamin D i feritin bili unutar referentnih vrijednosti, osim SHBG kod pacijentica tretiranih FET metodom. Najveće vrijednosti hormona bile su E2 (34534 IU/L), PRL (3280 mU/L) i progesteron (70,80 nmol/L), što je znatno iznad referentnih vrijednosti. Većina pacijentica imala je izuzetno niske vrijednosti hormona AMH, koji se potvrdio kao najbolji marker za procjenu rezerve jajnika. Analizom cjelokupnih hormonskih profila, većina hormonskih disbalansa upućuje na sindrom policističkih jajnika, koji se i ističe kao najčešći uzrok ženske neplodnosti (80 – 85 %).

7. LITERATURA

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. <https://poliklinika-mazalin.hr/blog/sve-sto-trebate-znati-o-neploдности/>
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555319.
4. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992 Nov;7(10):1342-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570. PMID: 1291557.
5. Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, Hotaling JM, Giwercman A, Hwang K, Cheng YS. Male infertility. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Sep 14;9(1):49. doi: 10.1038/s41572-023-00459-w. PMID: 37709866.
6. <https://podaci.dzs.hr/2023/hr/58059>
7. https://www.cybermed.hr/vijesti/svaki_sesti_par_u_hrvatskoj_ima_problema_s_neplođno_scu
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>
9. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF. Karakterizacija fiziološkog obrasca epizodnog lučenja gonadotropina tijekom ljudskog menstrualnog ciklusa. *J Clin Endocrinol Metab.* lipnja 1986.; 62 (6): 1136-44.
10. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. 2022 Dec 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32310493.
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>
12. 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.

13. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1905-11. doi: 10.1210/jcem.84.6.5823. PMID: 10372685.
14. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987 Sep;1(3):235-45. doi: 10.3109/09513598709023610. PMID: 3140583.
15. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):71-106. doi: 10.1210/edrv.18.1.0290. PMID: 9034787.
16. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Nov;79(5):1470-5. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962345. PMID: 7962345
17. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med.* 2001 Jul 26;345(4):266-75. doi: 10.1056/NEJM200107263450407. PMID: 11474666.
18. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Barbieri RL, Missmer SA. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016 Jul;31(7):1475-82. doi: 10.1093/humrep/dew085. Epub 2016 May 1. PMID: 27141041; PMCID: PMC4901880.
19. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):344-50.
20. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis.* 1992 Jul-Aug;19(4):185-92.

21. Van Voorhis BJ, Mejia RB, Schlaff WD, Hurst BS. Is removal of hydrosalpinges prior to in vitro fertilization the standard of care? *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):652-656. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.015. PMID: 30929723.
22. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 26;13:1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827. PMID: 36387918; PMCID: PMC9643365.
23. Melmed S. Hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*, 2011.; 364(10), 976-985
24. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Jan;37(1):89-100. doi: 10.1007/s10815-019-01622-7. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31755000; PMCID: PMC7000586.
25. Šimunić V. i suradnici. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012
26. Fishel S. First in vitro fertilization baby-this is how it happened. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):5-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.008. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908772.
27. 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.
28. Hull MG, Cahill DJ. Female infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Dec;27(4):851-76. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70044-x. PMID: 9922911.
29. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2605.2003.00380.x#b7>
30. <https://voxfeminae.net/vijesti/predstavljen-prvi-europski-atlas-politika-lijecenja-neplodnosti/>

31. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):1510-1519. doi: 10.1210/clinem/dgac039. PMID: 35100616.
32. Yang J, Chen C. Hormonal changes in PCOS. *J Endocrinol.* 2024 Feb 15;261(1):e230342. doi: 10.1530/JOE-23-0342. PMID: 38285626.
33. Wang YA, Farquhar C, Sullivan EA. Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme. *Hum Reprod.* 2012 Jan;27(1):118-25. doi: 10.1093/humrep/der359. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22048992.
34. Yang J, Chen C. Hormonal changes in PCOS. *J Endocrinol.* 2024 Feb 15;261(1):e230342. doi: 10.1530/JOE-23-0342. PMID: 38285626.
35. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 5;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822. PMID: 31387263; PMCID: PMC6695957.
36. Lejman-Larysz K, Golar A, Baranowska M, Kozłowski M, Guzik P, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Sowińska-Przepiera E, Cymbaluk-Płoska A, Brodowska A. Influence of Vitamin D on the Incidence of Metabolic Syndrome and Hormonal Balance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2023 Jun 29;15(13):2952. doi: 10.3390/nu15132952. PMID: 37447279; PMCID: PMC10346142.
37. file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/zavrzni_rad_klara_krekman%20(1).pdf
38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10797233/>

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Božena Budiša

Datum rođenja: 11.11.2002.

Mjesto rođenja: Split

e-mail: bbudisa11@gmail.com

Obrazovanje

2009. - 2017. Osnovna škola "Bol", Split

2017. – 2021. V. gimnazija "Vladimir Nazor", Split

2021. – Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Medicinsko laboratorijska dijagnostika