Uloga primalje u liječenju bračne neplodnosti

Farena, Antonela

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:132472

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Antonela Farena

ULOGA PRIMALJE U LIJEČENJU BRAČNE NEPLODNOSTI

Završni rad

Split, 2016. godina

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Antonela Farena

ULOGA PRIMALJE U LIJEČENJU BRAČNE NEPLODNOSTI / MIDWIVES ROLE IN THE TREATMENT INFERTILITY

Završni rad / Bachelor's Theis

Mentor:

Doc. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med.

Split, 2016. godina

Veliku zahvalu izražavam doc.dr.sc. Jeleni Marušić za odvojeno vrijeme, strpljenje i veliku pomoć pri izradi završnoga rada.

Hvala mome zaručniku, roditeljima i prijateljima koji su me hrabrili i voljeli kroz sve dane moga obrazovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Plodnost čovjeka 1

1.2. Anatomija i fiziologija ženskog spolnog sustava 2

1.2.1 Vanjski spolni organi 3

1.2.2. Unutarnji spolni organi 4

1.3. Anatomija i fiziologija muškog spolnog sustava 6

1.3.1. Unutarnji spolni organi 6

1.3.2. Spermatogeneza 7

1.3.3. Vanjski spolni organi 8

1.4. Uzroci bračne neplodnosti 9

1.4.1. Pojedini češći uzroci neplodnosti 11

1.4.2. Ostali uzroci umanjene plodnosti 18

1.4.3. Učestalost spolnih odnosa 21

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 22

3. MATERIJALI I METODE 23

3.1. Ispitanici 23

3.2. Vrsta istraživanja 23

3.3. Metode prikupljanja podataka 23

4. REZULTATI 24

4.1. Obrada neplodnosti 24

4.1.1. Anamneza 25

4.1.2. Opći fizikalni i ginekološki pregled 25

4.1.3. Obrada muške neplodnosti i spermiogram 26

4.1.4. Obrada ženske neplodnosti i vizualizacija unutarnjih spolnih organa 29

4.1.5. Dokazivanje ovulacije 31

4.1.6. Uloga primalje u smislu emocionalne potpore 32

4.2. Metode potpomognute oplodnje 33

4.2.1. Arteficijalna inseminacija (AIH / AID) 33

4.2.2. Krioprezervacija sjemena 34

4.2.3. GIFT/ZIFT 35

4.2.4. Postupak Izvantjelesne oplodnje i prijenosa zametka (IVF / ICSI + ET) 36

4.2.5. Tablični i grafički prikaz primjenjenih tehnika medicinski potpomognute reprodukcije u Klinici za ženske bolesti i porode 45

KBC-a Split za razdoblje 01.01.2015.-14.06.2016. godine..... 45

5. RASPRAVA 48

6. ZAKLJUČCI 50

7. SAŽETAK 51

8. SUMMARY 52

9. LITERATURA 54

11. Medrano-Uribe FA,Enríquez-Pérez MM,Reyes-Muñoz E. Prevalence of uterine anatomical anomalies in mexican women with recurrent pregnancy loss. Gaceta Médica de México Enero. 2016; 152(2):163-6. 54

10. ŽIVOTOPIS 57

1. UVOD

1.1. Plodnost čovjeka

Neplodnost se definira kao nemogućnost zanošenja nakon jedne godine nezaštićenih spolnih odnosa (1). Problem neplodnosti kod parova utječe na promjenu slike o samom sebi i samopoštovanju. Procjena skrbi često će otkriti da se jedan od partnera osjeća neadekvatno ili je ljut ili frustriran (1). U tim trenutcima važnu ulogu ima medicinski tim kako bi ih informirao o svim važnim podatcima i rješio sve nedoumice te im pružio potrebnu podršku. Jedna od karika u tom timu je i primalja (2).

Fekunditet je kapacitet parova da ostvari trudnoću i djecu. On se najčešće izražava u jedinici vremena, uglavnom jedan mjesec (ciklus). Ovisan je o brojnim biološkim zbivanjima - spermatogenezi, oogenezi, transportu gameta, oplodnji, implantaciji i normalnom razvoju zametka i fetusa (2). Fekunditet je ovisan o dobi žene, tj. ovisi o vremenu izloženosti te opada sukladno s duljinom vremena tijekom kojeg žena nastoji zanijeti. Najveća uspješnost od zanošenja događa se u prva tri mjeseca pokušavanja ostvarivanja trudnoće u dobi žene od 25. do 35. godine (3).

Fertilnost je broj žive djece koje žena rodi u svojoj reprodukcijskoj dobi od 15. do 45. godine. Demografska ravnoteža je postignuta ako je ukupna fertilnost veća od 2, a u Hrvatskoj je posljednjih godina oko 1,38. U Hrvatskoj žene rađaju prvo dijete s 29,2 godine, 31% svih porođaja događa se između 30. i 35. godine, a samo 14% žena ima 3 ili više djece. U našoj zemlji neplodnost bilježi oko 80 000 parova, a godišnje se liječi 10 000 do 12 000. Naime 70-80% parova postiže trudnoću u prvoj godini zajedničkog života, a još samo 6-7% će postići trudnoću u drugoj godini. Zabrinjavajuća je današnja situacija u kojoj je 20 – 30% parova neplodno tj. svaki 4. – 5. par (2).

Još uvijek se u nas izjednačava pojam neplodnosti sa sterilitetom. Tako se ***primarni sterilitet*** opisuje kao stanje u kojemu u para u reprodukcijskom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom trudnoće ne dolazi do trudnoće (2).

Sekundarni sterilitet se određuje kao stanje nemogućnosti postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće. U anglosaksonskoj literaturi pojam sterilnost

označava apsolutnu nemogućnost zanošenja, a pojam infertilnost odgovara našem shvaćanju pojma sterilitet (3).

U nas, pak, pojam ***infertilitet*** označava nemogućnost rađanja živa i za život sposobna djeteta. Hrvatski termin *neplodnost* etimološki odgovara infertilnosti, ali uporabnim značenjem određuje sterilitet, pa se tako govori o primarnoj i sekundarnoj neplodnosti (3).

Umanjena plodnost ili subfertilitet označava stanje u reprodukcijskom nastojanju para pri kojem trudnoća može nastupiti, ali u pravilu nastupa nakon dužega razdoblja nego što je to slučaj u normalno plodnoga para u kojega je prosječna mogućnost zanošenja po ciklusu (*fekundabilnost)* oko 20% .

Kumulativna stopa zanošenja označava ukupan apsolutni broj trudnoća ili ukupan postotak trudnoća žena u prirodnim okolnostima ili podvrgnutih određenome postupku promicanja zanošenja u promatranome razdoblju (2).

Reprodukcijska sposobnost čovjeka nije tako savršena u usporedbi s drugim poznatim vrstama. Vjerovatnost začeća idealno u jednom ciklusu iznosi 23% ako je spolni odnos jednom tjedno. Najkvalitetniju reprodukciju i plodnost bilježimo između 20. i 30. godine života žene. U to je doba najpouzdaniji menstruacijski ciklus, a jajne stanice su najkvalitetnije. Začeće se događa samo u vrijeme ovulacije, a u prosjeku je u jednom ciklusu tek šest plodnih dana. Jajna stanica može biti oplođena svega 24 sata nakon ovulacije, iako spermiji mogu ostati i do pet dana u spolnim organima žene i oploditi jajašce (3). Mnogobrojni čimbenici utječu na reprodukcijsko zdravlje kao što su povećana učestalost spolno prenosivih bolesti, povećana učestalost ginekoloških operacija, velik broj namjernih prekida trudnoća, povećana učestalost endometrioze i odgađanje rađanja jer se sa dobi povisuje rizik oštećenja reprodukcijskog sustava žene. U zapadnim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj oko 20% parova je neplodno (1).

1.2. Anatomija i fiziologija ženskog spolnog sustava

Ženski spolni sustav čine vanjski i unutarnji spolni organi. Vanjski spolni organi se nalaze izvan male zdjelice, a unutarnji unutar nje. U vanjske spolne organe (vulva)

ubrajamo predvorje rodnice sa žlijezdama, Venerin brežuljak, velike i male usne te erektilne organe.

Unutarnje spolne organe čine rodnica, maternica, jajovodi i jajnici. Od prve do posljedne menstruacije ženski su spolni organi pod utjecajem hormona pa je njihova građa i funkcionalna aktivnost podložna cikličkim promjenama. Spolni organi su subinvolvirani u razdoblju prije puberteta zbog inhibicije neuronskih kontrolnih mehanizama te nakon menopauze zbog nedostatne funkcije jajnika (3).

1.2.1 Vanjski spolni organi

Predvorje rodnice (*vestibulum vaginae)* je plitka udubina koju omeđuju male usne. U prednjem dijelu predvorja nalazi se ušće mokraćne cijevi, parauretralnih vodova (Skene) i malih žlijezda, dok su straga velike žlijezde i rodnica (4).

Venerin brežuljak (*mons Veneris)* čini izbočina masnoga tkiva ispred pubične kosti koja se prema straga nastavlja na velike usne. Prekrivena je kožom i dlakama.

Velike usne (*labia majora)* su nabori, koji odgovaraju mošnji u muškarca. Histološki se sastoje od glatkih mišića, masnoga, i elastičnoga tkiva, prekrivene su kožom. U žena koje nisu rodile usne su međusobno priljubljene, dok su u višerotkinja razmaknute (4).

Male usne *(labia minora)* su slične kožnim naborima. Smještene su unutar velikih nabora međusobno odijeljenih brazdom u kojima se nalaze brojne žlijezde znojnice (5).

Dražica (*clitoris)* odgovara penisu u muškarca jer je građena od spužvastih tkiva koja kod spolnog podražaja nabreknu (*corpora cavernosa)*. Duga je 1,5 do 2 cm, a širina joj je manja od 1 cm (4).

Vanjsko ušće mokraćne cijevi *(orificium urethrae externum)* široko je oko 5 mm, evertiranih rubova, a nastavlja se na mokraćnu cijev (*urethra)* , koja je u žene duga samo 4 do 5 cm.

Predvorje rodnice (*vestibulum)* predstavlja najniže mjesto urogenitalnog sinusa u ranoj fazi razvoja. Unutar predvorja nalaze se izvodni kanal mokraćne cijevi, otvor

rodnice, izvodni kanal Bartholinijevih i brojnih mucinoznih žlijezda te ostaci djevičnjaka (4).

Velike žlijezde predvorja rodnice (*glandulae vestibulares majores Bartholini)* smještene su urogenitalnoj dijafragmi uz stražnji dio bulbusa. Izvodni kanal žlijezda se otvara na unutarnjoj strani malih usana. Sekret je alkaličan i vlaži predvorje rodnice, a nastaje spolnim podražajem (5*).*

Djevičnjak (*hymen)* je tanka perforirana opna u koja u žene koja nije stupila u spolne odnose odjeljuje predvorje od rodnice. Najčešće je djevičnjak u obliku polumjeseca (*seminularis),* zatim prstenast (*anularis)* s dva (*septus)* ili više manjih otvora (*cribriformis)* te nazubljena ruba (*fimbriatus).*

Međica (*perineum)* je predio između stražnje komisure velikih usana i anusa. Sastoji se od dijela mišića zdjeličnog dna, fascije i kože. Međica je široka 3 do 4 cm, a pri porođaju se može, kao završni dio mekoga porođajnoga kanala, rastegnuti i do 10 cm (4).

1.2.2. Unutarnji spolni organi

Jajnik (*ovarium, oophoros)* je parna spolna žlijezda čije je fiziološka uloga periodično otpuštanje jajne stanice i stvaranje steroidnih hormona, estradiola i progesterona. Obje funkcije su objedinjene u stalno ponavljanom procesu zrenja folikula, ovulacije, stvaranje žutog tijela i atrezije (propadanje). U spolno zrele žene jajnik ima oblik badema, dug je oko 3 cm, širok 1,5 cm i debeo 1 cm, a težak je između 7 do 20 grama. Na opip je čvrste konzistencije, površina mu je izbrazdana ili ožiljkasto promijenjena, što je posljedica ranijih ovulacija (3).

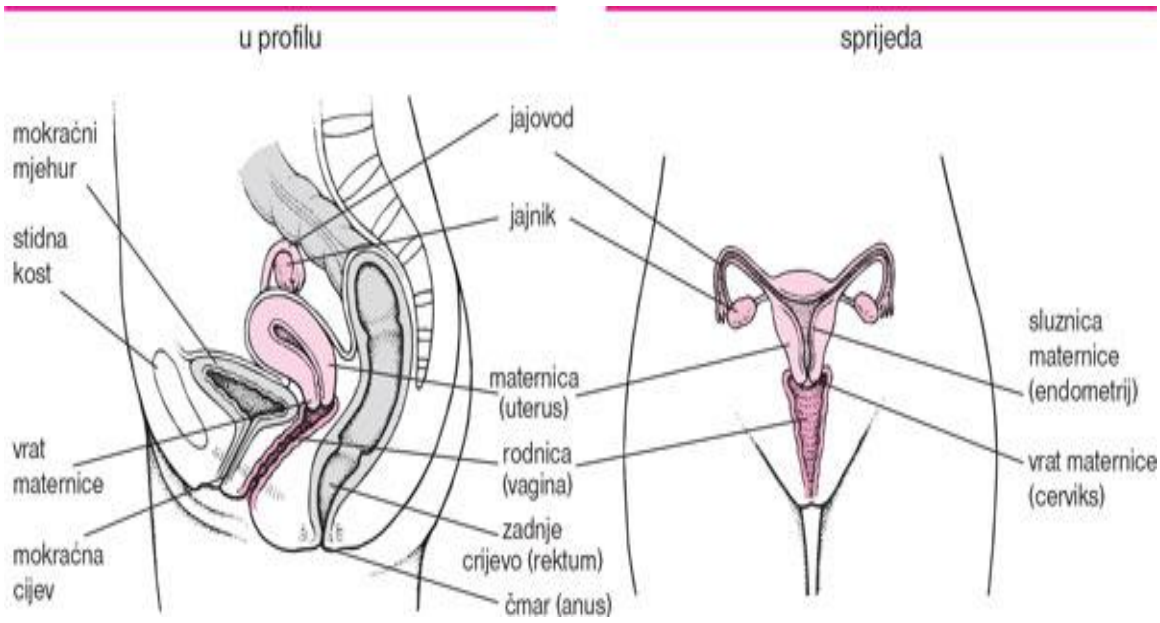
Jajnik se sastoji od tri neoštro ograničene zone koje se strukturalno međusobno razlikuju: to su vanjska zona ili kora, središnja moždina ili stroma te unutarnji dio ili hilus (5).

Jajovod (*salpinx, tuba uterina)* je parna pokretljiva cijev duga 8-20 cm smještena intraperitonealno u mezosalpinksu, gornjoj duplikaturi široke sveze maternice, lig.latum uteri. Anatomski se jajovod sastoji od 4 dijela: proksimalni u stijenci maternice vrlo

tanak (*pars intramuralis vs. interstitialis)* otvara se u materište s otvorom od 0,3 mm; suženi tanki više ravni dio (*isthmus);* prošireni dio (*ampulla);* i distalni kraj jajovoda (*infundibulum)*; abdominalni se kraj jajovoda širok oko 2 mm otvara u trbušnu šupljinu i završava centimetar ili dva dugim resičastim izdancima (*fimbriae)* od kojih najdulja leži na jajniku (4).

Maternica (*uterus, hystera)* je šuplji organ kruškolikog oblika spljošten sagitalno s vrhom okrenutim prema dolje. Smještena je u maloj zdjelici u smjeru crte prolaznice između mokraćnog mjehura i rektuma. Debeli dio maternice nazivamo trup (*corpus*) , a tanki dio vrat (*cervix uteri*). Između njih je spojni dio (*isthmus*), koji anatomski pripada trupu, a funkcionalno materničnom vratu (4).

U normalnim okolnostima kod odraslih žena maternica je duga oko 7,5 cm, od čega 4 cm čini trup, oko 0,5 cm je istmični dio i oko 3 cm je vrat maternice (5).



Slika 1. Ženski spolni organi

Izvor: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti-zena/zenski-spolni-sustav/unutarnji-spolni-organi

1.3. Anatomija i fiziologija muškog spolnog sustava

Razvoj spolnih organa u čovjeka ovisi o nasljednoj osnovi. Spolni kromosomi određuju spol zametka. Ženski zametak ima kariotip 46,XX , a muški zametak kariotip 46,XY. Prisustvo Y kromosoma, tj. "određujućeg čimbenika sjemenika" (*engl. "testis determinating factor" TDF*) koji je proizvod transkripcije gena iz posebne regije Y kromosoma (*engl. SYR - Sex-determining Region Y*), određuje da će se spolne žlijezde zametka razviti u sjemenike. Ako nema "određujućeg čimbenika sjemenika", spolne žlijezde se razvijaju u jajnike. Postoje i slučajevi kada se SYR regija Y kromosoma, kromosomskom translacijom prenese u stanice koje imaju kariotip 46,XX ili slučajevi kada stanice kariotipa 46, XY izgube svoju SYR regiju ili ona mutacijom postane neaktivna. Tada dolazi do poremećaja razvoja spola u odnosu prema kariotipu. Sjemenici se razvijaju iz prabubrega i u početku su smješteni retroperitonealno. U zadnja dva mjeseca intrauterinog života dolazi do spuštanja sjemenika *(lat. descensus testis*) kroz ingvinalni kanal u kožnu vreću mošnje (6).

1.3.1. Unutarnji spolni organi

Sjemenik - parna muška spolna žlijezda je mjesto stvaranja spermija i leži izvan tjelesne šupljine u mošnji.

Sjemenik je jajolikog oblika i elastične konzistencije. Dug je 4-5 cm, a promjer mu je oko 3 cm. Lijevi testis je obično nešto veći od desnoga (7).

Sjemenik obavija debela i bijela vezivna ovojnica, tunica albuginea. Na gornjem polu nalazi se ostatak embrionalnih mullerovih cijevi, appendix epididiymis, kao ostatak embriološkog prabubrega (6).

Sjemenik se izvorno razvija u trbušnoj šupljini, a u mošnju se spušta tijekom fetalnog razvoja. Pri tome prolazi kroz preponski kanal i ovija se slojevima trbušne stijenke (7).

1.3.2. Spermatogeneza

U zametnom epitelu iz spermatogonija nastaju u više međukoraka sjemenske stanice, spermiji. Kod spermatogonija koje leže na bazalnoj membrani, razlikujemo dva tipa stanica stanica: spermatogonije tipa A su zametne stanice koje ili miruju ili se mitotički dijele i stvaraju nove zametne stanice (6).

Spermatogonije tipa B su stanice preteče spermija, tj.podliježu mejozi i pridruženim diferencijacijskim postupcima (6). Tijekom čitavog događanja zametne stanice uvijek ostaju spojene citoplazmatskim mostićima. Profaza mejoze može trajati do 24 dana i uzrokuje novu kombinaciju genetičkog materijala, na histološkim preparatima posebno su uočljivi spermatociti I zbog svoje veličine. Ostala razdoblja prve mejotičke podjele odvijaju se brzo i stvaraju dva spermatocita II koji iznova podliježu mejozi i postaju spermatide. Spermatide su najmanje stanice zametnog epitela. Posjeduju samo 1 n DNA (22 autosoma i 1 genosom, haploidan broj) i leže u nakupinama na vršcima Sertolijevih stanica koji ih otpuštaju u adluminalni odjeljak sjemene cjevčice. Spermatide podliježu dugom sazrijevanju uz kondenzaciju jezgre, stvaranje repa i akrosoma te postaju spermiji sposobni za oplodnju. Zreli se spermiji otpuštaju iz zametnog epitela, što se naziva spermiogenezom (6).

Spermiji – Zreli spermij je dug prižno 60 μm i sastoji se od glave (caput) i repa (cauda) koji se dijeli na vrat, sredinu, glavni i završni dio. Glavu označuje gusta jezgra koja je prekrivena kapom, akrosomom. Akrosom sadržava tvari za ulazak u jajnu stanicu (6).

Djelovanje sjemenika i pasjemenika- U sjemenskim kanalićima stvaraju se sjemene stanice. Ovaj postupak traje oko 74 dana. Transport spermija kroz pasjemenik traje 8-17 dana. Tamo podliježu postupku sazrijevanja, tj.postaju sposobni za oplodnju. Osim toga epididymis služi i kao spremište zrelih spermija. Osim hormonske regulacije i temperatura je važna za razvoj spermija. Temperatura mora biti barem 2 º C niža od tjelesne temperature. U sjemeniku koji se nije spustio u mošnju, već je ostao bilo gdje na putu od abdomena do skrotuma, ne mogu se stvarati spermiji, zbog previsoke okolne temperature (7).Sjemenici su opskrbljeni krvlju izravnom granom aorte, a.testicularis koja svojom granom opskrbljuje i pasjemenik. Scrotum opskrbljuje grane a .pudenda interna. Venska krv iz venske mreže sjemenika i pasjemenika, plexus pampiniformis

otječe putem vene, v.testicularis dextra u donju šuplju venu, a lijevom venom, v.testicularis sinistra u venu, v.renalis sinistra. Široke vene spleta, plexus paminiformis nemaju zalistaka i mogu se, iz nejasnih razloga jako proširiti te nastaje varikokela (4).

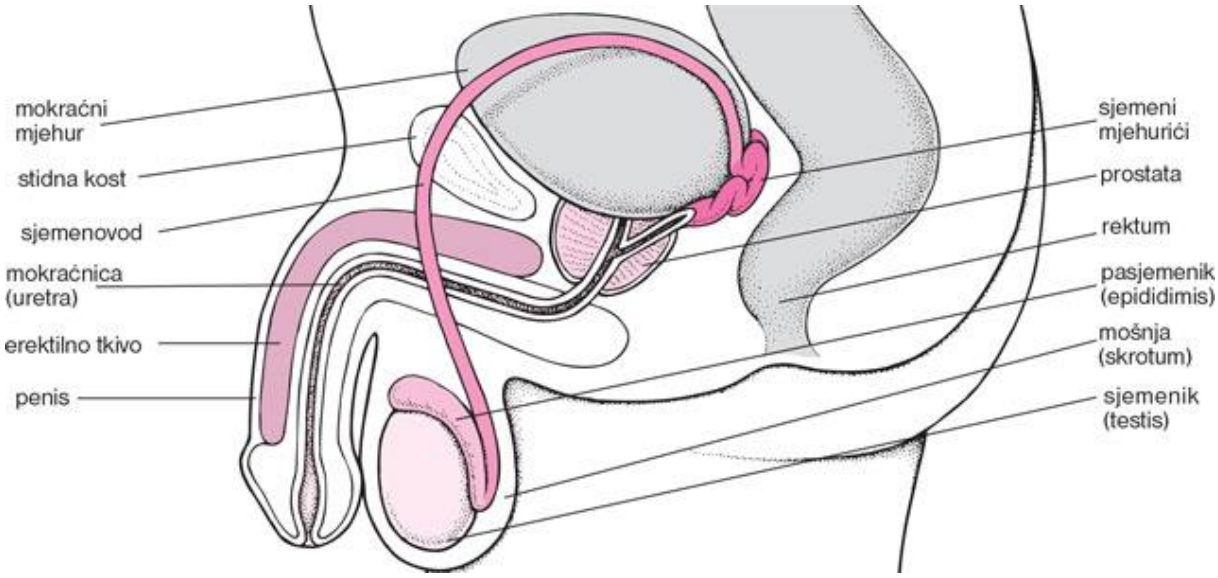
Prostata je predstojna žlijezda, veličine kestena. Leži ispod mokraćnog mjehura na dnu male zdjelice. Kroz prostatu prolazi početni dio mokraćne cijevi, urethra i oba ductus ejaculatorii. Prostata je egzokrini organ od oko 40 tubuloalvelarnih pojedinačnih žlijezda koje se svojim izvodnim kanalićima otvaraju u području sjemenskog brežuljka u mokraćnu cijev (4).

1.3.3. Vanjski spolni organi

Penis- muški ud se sastoji od dva šupljikasta erektilna tijela : (corpus cavernosum penis) i jednoga spužvastoga tijela te mokraćnospolne cijevi, (corpus spongiosum penis). Razlikuju se još i korijen, radix penis koji je vezan za preponsku kost i za mišiće dna male zdjelice te slobodni dio, corpus penis (4).

Glans penis u spužvastom tijelu smješten je dio mokraćnospolne cijevi koji seže od 1 cm udaljenosti stražnjeg kraja spužvastog tijela do glavice muškog, glans penis. Na vršku glavice muškog uda leži sagitalna pukotina, vanjsko ušće mokraćne cijevi (7).

Muška mokraćna cijev, urethra masculina, duga je oko 20 cm i većim je dijelom istodobno i mokraćna i sjemena/spolna cijev. Sastoji se od kratkog početnog dijela koji počinje s ostium urethrae internum i prolazi kroz stijenku mokraćnog mjehura. Slijedi 3,5cm dugi dio koji prolazi kroz prostatu (7).



Slika 2. Muški spolni organi.

Izvor:http://msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti- muskaraca

1.4. Uzroci bračne neplodnosti

Plodnost čovjeka vrlo je ograničena ako je uspoređujemo s drugim vrstama. Za to su odgovorni mnogobrojni fiziološki razlozi, ali i moguća oštećenja reprodukcijskog sustava žene i muškarca. Najkvalitetnija reprodukcija i plodnost žena jest između 20. i 30. godine života kada je najpouzdaniji menstruacijski ciklus, a jajne su stanice najkvalitetnije. U skladu s tim, nizak je rizik za kromosomske abnormalnosti ploda, a učestalost spontanih pobačaja najmanja. Žene u trećoj dekadi života imaju najniži rizik za patološka stanja u trudnoći i porođaju (2).

U skladu s većinom razvijenih zemalja svijeta i kod nas je odgođeno rađanje glavni razlog za umanjenu plodnost žena kao i neplodnost. Žena ima 15 godina kada je plodnost visokokvalitetna. To je od 20. do 35. godine života. U mlađoj dobi plodnost je niža zbog neredovitih ovulacija i rjeđih spolnih odnosa. Oko 40. godine života plodnost je niža zbog poremećaja menstruacijskih ciklusa, izostanaka ovulacija, nekvalitetnih

jajnih stanica i sve češćih oštećenja reprodukcijskog sustava. U Hrvatskoj je problemom neplodnosti zahvaćeno oko 20% svih parova (2).

U usporedbi s drugim vrstama, čovjekova je plodnost vrlo ograničena i za to su, osim oštećenja i poremećaja reprodukcijskog sustava, odgovorni mnogobrojni fiziološki čimbenici, u prvome redu monoovulacija, što znači da žena na mjesec u normalnim uvjetima izbacuje, odnosno ovulira, samo jednu jajnu stanicu (iznimno dvije ili i više kada se rađaju dvojajčani ili višejajčani blizanci). Drugi razlog niske plodnosti ljudske vrste jesu učestale reprodukcijske greške i gubici koji se smatraju normalnom pojavom. U 100 zdravih i mladih žena reprodukcijski su gubici čak 77% i od 100 začete djece rodit će se svega njih 23! Najveći broj tih reprodukcijskih grešaka se ne prepozna, odnosno žena u vrijeme očekivane mjesečnice prokrvari, a da i ne zna da je bila trudna (8).

Neplodnost valja shvaćati ne samo kao osobni psihofizički problem para nego kao i specifičan populacijski dio interesa svakog društva. Razlog neplodnosti u para ukazuje na to da je u 40% slučajeva riječ o bolesti u mušaraca, a u žena oko 50% slučajeva, dok su razlozi nejasni i nepotpuno objašnjeni u oko 10% parova. U oko 1/3 parova razlozi za neplodnost su obostrani. U 40% parova razlog neplodnosti je višestruk. Za klinički je pristup primjerena slijedeća podioba razloga neplodnosti: neodgovarajuća proizvodnja i/ili transport sjemena u muškarca (40%) neodgovarajuća proizvodnja jajne stanice u žene (25%), smetnje susretu gameta (oplodnji) te transportu i implantaciji zigote (25%) te nerazjašnjena neplodnost (10%) (8).

Neodgovarajuća proizvodnja i/ili transport sjemena dijeli se na pregerminalne, germinalne i postgerminalne uzroke. *Pregerminalni* su uzroci endokrine naravi, a poremećaj je u središnjem dijelu reprodukcijske osovine (hipofiza, mozak). Očituju se niskom razinom gonadotropina što za posljedicu ima nisku razinu testosterona. *Germinalna* se etiologija neplodnosti temelji na kromosomskim nepravilnostima, upali, utjecaju toksina, autoimunim zbivanjima i varikokeli, a očituje se smanjenjem broja i kakvoće sjemenih stanica (2).

Postgerminalni su uzroci zasnovani na smetnjama transporta sjemena izvodnim putovima te na poremećajima kakvoće i količine sjemenih stanica. Neodgovarajuća proizvodnja jajne stanice u žene, sindrom izostale ovulacije ili kronična anovulacija, nastaje zbog dvije temeljne skupine razloga: središnjega neuroendokrinoga oštećenja i perifernih endokrinih smetnji. U skupini sa *središnjim sijelom* poremećaja razlikuju se neurofarmakološki, psiho-neuroendokrini, prehranom i tjelovježbom uvjetovani poremećaji te upale, traume i tumori toga područja. U skupini *perifernih endokrinih smetnji* klinički su značajne disfunkcije štitnjače i nadbubrežne žlijezde te patološka proizvodnja spolnih steroida u gonadama ili ekstraglandularno (1).

Smetnje susretu gameta-oplodnji te transportu i implantaciji zigote svode se na upalna i mehanička oštećenja, nepovoljan tuboovarijski odnos, neodgovarajuću cervikalnu sekreciju, ubrzani, usporeni ili spriječeni transport oplođenoga jajašca do materišta te nepovoljno lokalno stanje endometrija zbog upalnih ili endokrinih razloga što otežava implantaciju, prehranu i razvitak proembrija. Klinička je praksa pokazala da najvažnija oštećenja jajovoda nastaju zbog upala uzrokovanih spolno prenosivim bolestima, transcervikalnim manipulacijama, zbog ranijih abdominalnih operacija, endometrioze, namjerne sterilizacije. Najčešći i najvažniji etiološki uzrok je upala te se ovisno o njezinu opetovanu javljanju i jačini može očekivati progresivno slabljenje funkcije i prohodnosti jajovoda (8).

Nepotpuno objašnjena ili nerazjašnjena neplodnost obuhvaća heterogenu skupinu parova u kojih su dokazani ovulacija, prohodnost jajovoda, fertilnost ejakulata, penetracija spermija kroz cervikalnu sluzi i uredan endometrij, a ipak ne dolazi do trudnoće. Mogući su uzroci takvu stanju okultni poremećaji funkcije spermija, varikokela, endometrioza, defekti receptivnosti endometrija, slabo izraženi poremećaji folikulogeneze i endokrinog statusa te cervikalna disfunkcija i nejasne imunološke reakcije (3).

1.4.1. Pojedini češći uzroci neplodnosti

- **Poremećaji ovulacije** - U slučaju neredovitih ovulacija (oligoovulacija) ili izostanka ovulacije (anovulacija) broj jajnih stanica potrebnih za oplodnju jest

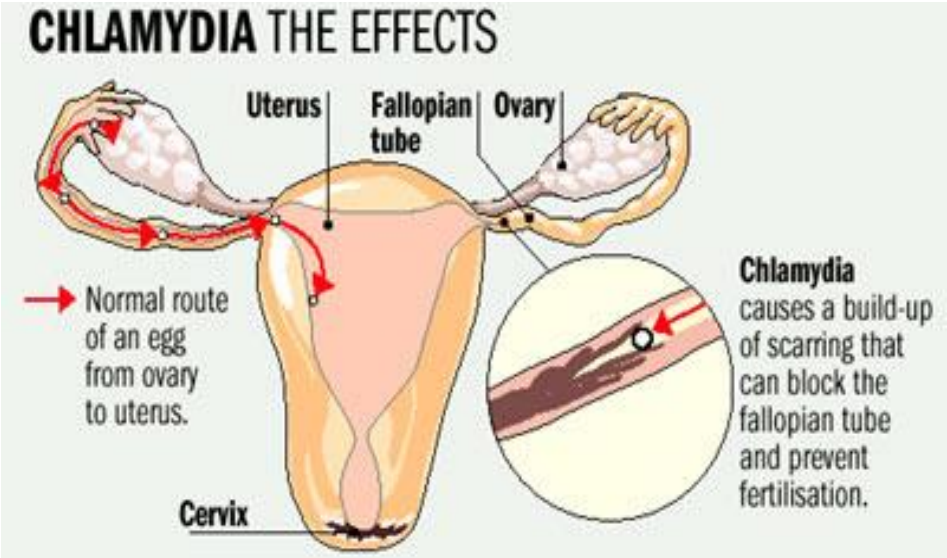
reduciran. Žene koje imaju mjesečna krvarenja praćena klasičnim simptomima (osjetljivost dojki, bolne menstruacije, napuhanost itd.) najčešće imaju uredne ovulacije. Ako su kvarenja i simptomi neredoviti ili odsutni, u obzir dolazi ili rana trudnoća ili rijetke, odnosno odsutne ovulacije (9).

- **Starenje jajnih stanica** - najveći broj jajnih stanica ženski fetus ima još za vrijeme sredine unutarmaterničnog života (~20tj.) kada iznosi oko 6 do 7 milijuna. Od tada kreće progresivni gubitak, tako da žensko dijete početkom puberteta ima oko 300 000 jajnih stanica. Brzina gubitka jajnih stanica izrazito se povećava nakon 35. godine života. Gubitkom svih jajnih stanica žena ulazi u stanje poznatije kao menopauza. Tijekom godina smanjuje se i njihova kvaliteta, tako da starenjem raste učestalost neplodnosti, spontanih pobačaja, kromosomskih anomalija (npr. Downov sindrom) i ostalih reproduktivnih poremećaja. Pušenje cigareta, zračenje, kemoterapija i različiti autoimuni poremećaji također ubrzavaju brzinu propadanja jajnih stanica. Muškarci dulje zadržavaju reproduktivnu moć, jer svakih 74 dana iz matičnih stanica stvaraju novu zalihu spermija (1).

- **Neprohodnost jajovoda i priraslice u maloj zdjelici/upale spolnog sustava žene**

  Neprohodnost jajovoda, kao i priraslice u maloj zdjelici koje remete njihovu prohodnost, sprečavaju normalan transport spermija i jajne stanice te oplodnju, koja se događa upravo u lumenu jajovoda. Najvažniji uzrok neprohodnosti jajovoda i priraslica u maloj zdjelici različite su upalne bolesti, najčešće uzrokovane patogenim mikroorganizmima klamidijom i gonorejom. *Chlamydia trachomatis* je najčešći pojedinačni uzročnik zdjeličnih upala koje oštećuju jajovode. Ona obično izaziva tihe, bezbolne upale, koje stvaraju priraslice u zdjelici i trajno oštećuju sluznicu jajovoda. Uloga ostalih mikroorganizama, kao npr. *Ureaplasma urealiticum* i *mycoplasma hominis,* u neplodnosti danas još nije razjašnjena. Ostali čimbenici koji mogu interferirati s prohodnošću jajovoda jesu: endometrioza (vidi poslije u tekstu), priraslice uzrokovane nekim

prijašnjim operacijskim zahvatima, kao i upalna stanja ostalih organa u maloj zdjelici (npr. upala slijepog crijeva) (10).



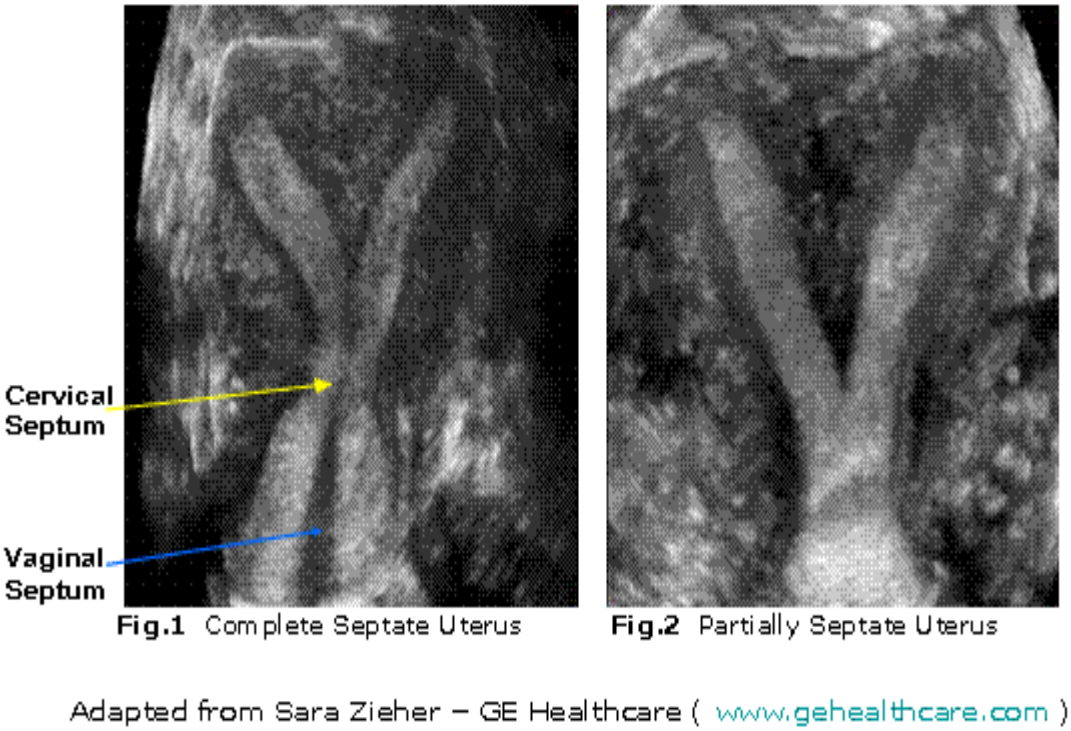
Slika 3. Posljedice kronične upalne zdjelične bolesti uzrokovane *C. Trachomatis*

Izvor: http://www.jetanin.com/en/service/archive_detail/5

- **Miomi maternice** su dobroćudni tumori glatkih mišića maternice i predstavljaju najčešće tumore male zdjelice žena. Oni koji svojim položajem remete normalan oblik šupljine maternice, a time i normalnu implantaciju i razvoj zametka, povezuju se s neuspjelim ishodima trudnoće. Danas se uspješno kirurški mogu odstraniti (1).

- **Anomalije maternice** povezuju se s neplodnošću zbog njihova utjecaja na normalnu implantaciju i daljnji razvoj ploda. Neuspjeli ishodi trudnoće najčešće se povezuju sa septumom maternice (pregrada koja šupljinu maternice dijeli na dva odvojena odjeljka) koji se danas mogu uspješno kirurški korigirati. Velika

studija Medrano-Uribe i suradnici u Meksiku pokazala je kako oko 45 % žena s rekurentnim pobačajima ima neku abnormalnost maternice (11).

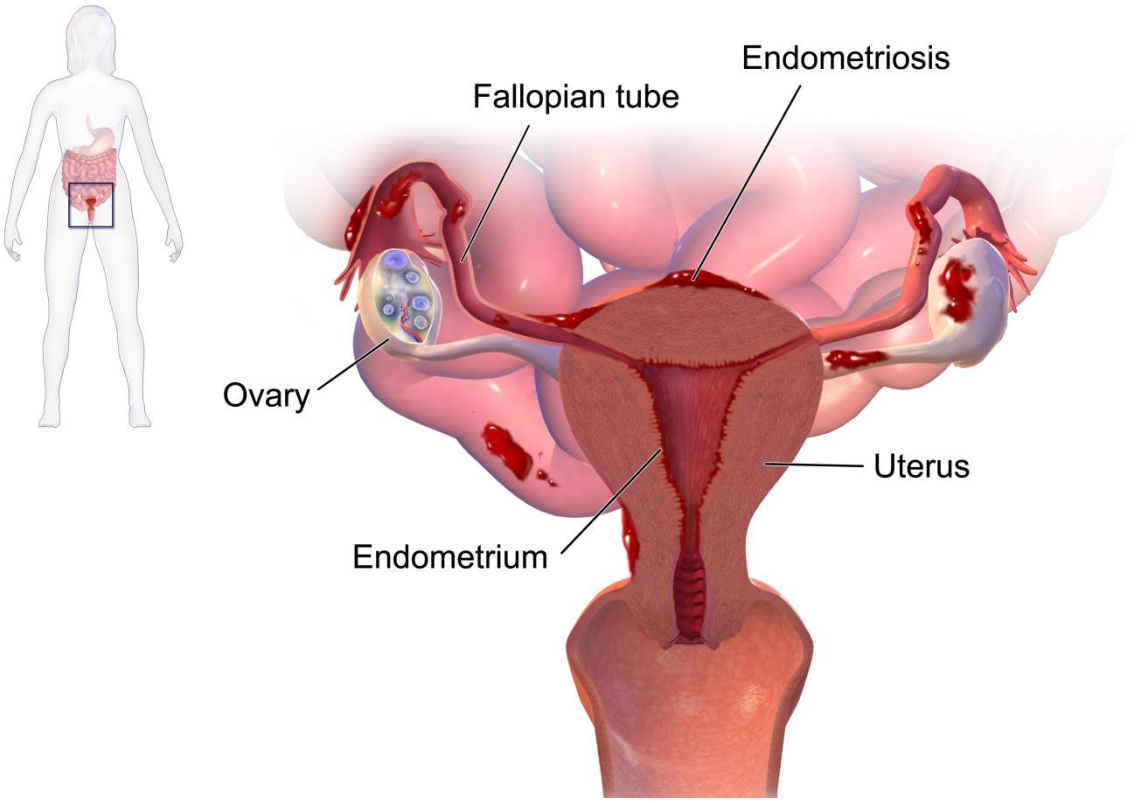


Slika 4. Prikaz potpuno (lijevo) i djelomično (desno) septirane maternice

Izvor: https://www.laparoscopyhospital.com/role_of_hysteroscopic_metroplasty.htm

- **Endometrioza** - prisutnost sluznice maternice izvan maternične šupljine. Ova je bolest još nedovoljno istražena, a povezuje se s povećanom učestalošću neplodnosti. Najčešće sijelo endometrioze je jajnik, a potom slijede jajovodi, vanjsko spolovilo, rektovaginalni prostor, abdominalni organi. Teorije o nastanku ove bolesti su različite iako se sve više smatra kako je ispravna

metastatska teorija. Moguće je da endometrioza abdominalnog sijela nastaje refluksom odljuštenog endometrija kroz tube do peritonealne šupljine. (12).



Slika 5. Najčešća sijela endometrioze

Izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Endometriosis

- **Cervikalni faktor**

Normalna sluz vrata maternice, koja se pojavljuje oko razdoblja ovulacije, uvelike olakšava transport spermija. Urođene malformacije i traume vrata maternice (najčešće uzrokovane kirurškim zahvatima) mogu rezultirati

oštećenjem tkiva vrata maternice, a time i neadekvatnom proizvodnjom cervikalne sluzi i neplodnošću. Infekcije vrata maternice uzrokovane prije navedenim patogenima (*C. Trahomatis*), kao i različita antitijela usmjerena na spermije, mogu također dodatno otežavati procese oplodnje (1, 10).

- **Nedostatna funkcija žutog tijela** - organa koji nastaje iz folikula nakon ovulacije, proizvodi hormone estrogen i progesteron, nužne za pripremu sluznice maternice prije oplodnje, kao i za normalan i uredan tijek trudnoće. Neadekvatna funkcija navedenog organa i nedovoljna proizvodnja hormona mogu uzrokovati neplodnost žene (9).

- **Imunološki čimbenici i trombofilije (poremećaji zgrušavanja krvi)** Nasljedne ili stečene trombofilije uzrokuju poremećaje u razvoju posteljice i rezultiraju neuspjelim trudnoćama. Različite autoimune bolesti (npr. sistemski eritemski lupus ili antifosfolipidni sindrom) uzrokuju poremećaje imunološkog sustava i odbacivanje trudnoće (8).

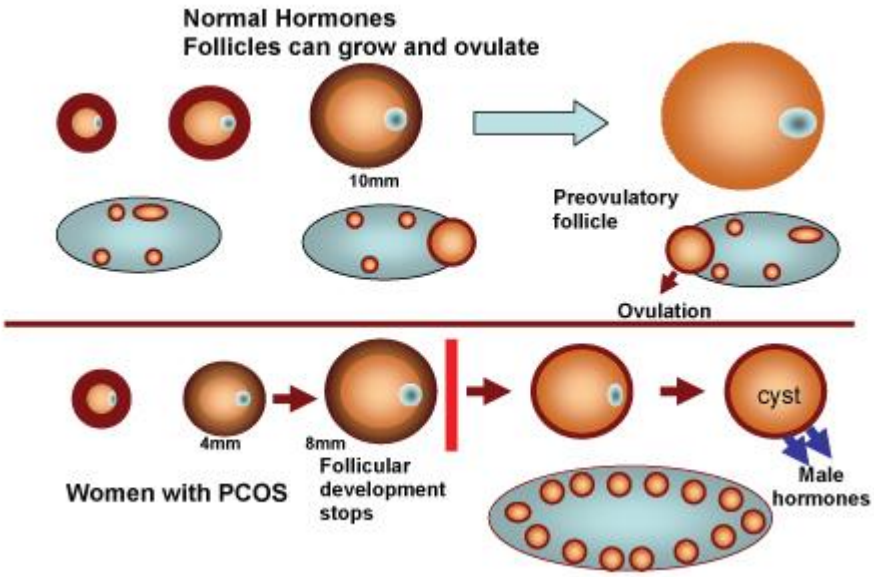
- **Genski uzroci** - Neplodni parovi imaju povećanu učestalost različitih poremećaja građe i broja kromosoma. Najčešći poremećaji kromosoma koji se povezuju s neplodnošću jesu Turnerov sindrom (nedostatak jednog spolnog kromosoma) u žena i Klinefelterov sindrom (višak jednog spolnog kromosoma) u muškaraca. Poremećaji različitih pojedinačnih gena također se povezuju s neplodnošću, i žena i muškaraca (8).

- **Čimbenici okoliša i štetne životne navike** - Alkohol negativno utječe na normalan menstruacijski ciklus i razvoj jajašca. Više od 10 pića na tjedan umanjuje reprodukcijske sposobnosti. Zaposleni u tiskarskoj djelatnosti, frizerskim salonima, kemijskim čistionicama, tvornicama tekstila te tvornicama koje rade s bojama i otapalima dokazano imaju smanjenu plodnost i veći rizik za spontane pobačaje. Pesticidi, DDT, polikloridi, mangan i olovo, sve su to spojevi sa štetnim utjecajem na plodnost i reprodukciju (1).

- **PCOS** - Sindrom policističnih jajnika – PCOS obuhvaća niz simptoma koji su prije svega vezani uz ultrazvučnu sliku jajnika čija veličina varira od normalnih do izrazito povećanih, dok se subkapsularno nalazi niz sitnih folikula u vidu vjenčića, ogrlice od perli ili krunice, do maksimalno 7 - 8 mm u promjeru. Sindrom je opisan 1905. godine od strane Stein-a i Leventhal-a kao skup simptoma: amenoreja (izostanak menstruacije), pojačana dlakavost i pretilost udruženi s povećanim i policističnim jajnicima.

- **PCOS** se javlja u oko 3% adolescentica i odraslih žena. Može se pojaviti već s prvom mjesečnicom. Relativno se često dijagnosticira kod mladih djevojaka upravo kod problema neredovitih ciklusa za vrijeme puberteta.

  Predstavlja najčešći razlog hiperandrogenemije u pretpubertetskoj dobi. Povišena razina testosterona izaziva djelovanjem na lojne žlijezde seboreju i/ili akne, djelovanjem na folikul dlake pojačanu dlakavost (hirzutizam) muškog tipa, a u predjelu vlasišta stanjenje dlake i gubitak kose ili ćelavost muškog tipa. Kako je pretjerana debljina vrlo čest problem žena s policističnim jajnicima, takvim pacijenticama se preporučuje smanjenje tjelesne težine što ima višestruko pozitivan učinak (9). Smanjenje tjelesne težine za samo 5% može ponovno uspostaviti ovulacijski ciklus. Normalna tjelesna težina znači ujedno i manje problema s kolesterolom, lipidima i inzulinom. Uz mršavljenje, važna je i tjelesna aktivnost, prestanak pušenja i uporabe alkohola. U okviru liječenja neplodnosti temeljni problem policističnih jajnika je izostanak ovulacije, te se u ovim slučajevima vrši stimulacija i indukcija ovulacije, najčešće uz istodobnu inhibiciju aktivnosti hipofize s ciljanim spolnim odnosom. Trudnoća sama po sebi vrlo povoljno djeluje na PCOS (13).



Slika 6. PCOS. Prikaz normalnog ovarijskog ciklusa (gore) i anovulacijskog procesa u PCOS-u (dolje)

Izvor:
http://www.nuhgynae.com.sg/cos/o.x?c=/wbn/pagetree&func=view&rid=1088771.

1.4.2. Ostali uzroci umanjene plodnosti

- **CISTIČNA FIBROZA** – autosomno je recesivna nasljedna bolest koja se obično javlja u težim oblicima i značajno skraćuje životni vijek. Ipak treba napomenuti kako nisu svi slučajevi ove bolesti klasični i povezani s deltaF508 mutacijom već je u određenog broja bolesnika bolest sporije progresivna, a ponekad se otkrije i sasvim slučajno u odrasloj dobi. Problem u dijagnostici je taj što su mutacije mnogobrojne, a dio njih zasigurno je još i nepoznat zbog čega genska analiza nije uvijek najtočnija. U neplodnih muškaraca kod kojih se pronađe ageneza sjemenovoda, a kloridi u znoju premašuju dozvoljene referentne granice, treba posumnjati na atipičan oblik cistične fibroze. Mutacija

ne mora biti prisutna jer sve mutacije povezane s ovom bolesti niti se rutinski određuju niti su poznate (14).

- **KARTAGENEROV SINDROM**- nasljedna je bolest kod koje se zbog disfunkcije ciliarnih stanica javljaju učestale dišne infekcije (akutne recidivne pneumonije i sinusitisi) uz razvoj bronhiektazija. Također uz ovu bolest često se nalazi neplodnost zbog disfunkcije cilijarnih stanica jajovoda u žena ili, još češće nepokretnih spermija u muškaraca. Čest je i situs viscerus inversus u ovih bolesnika (15).

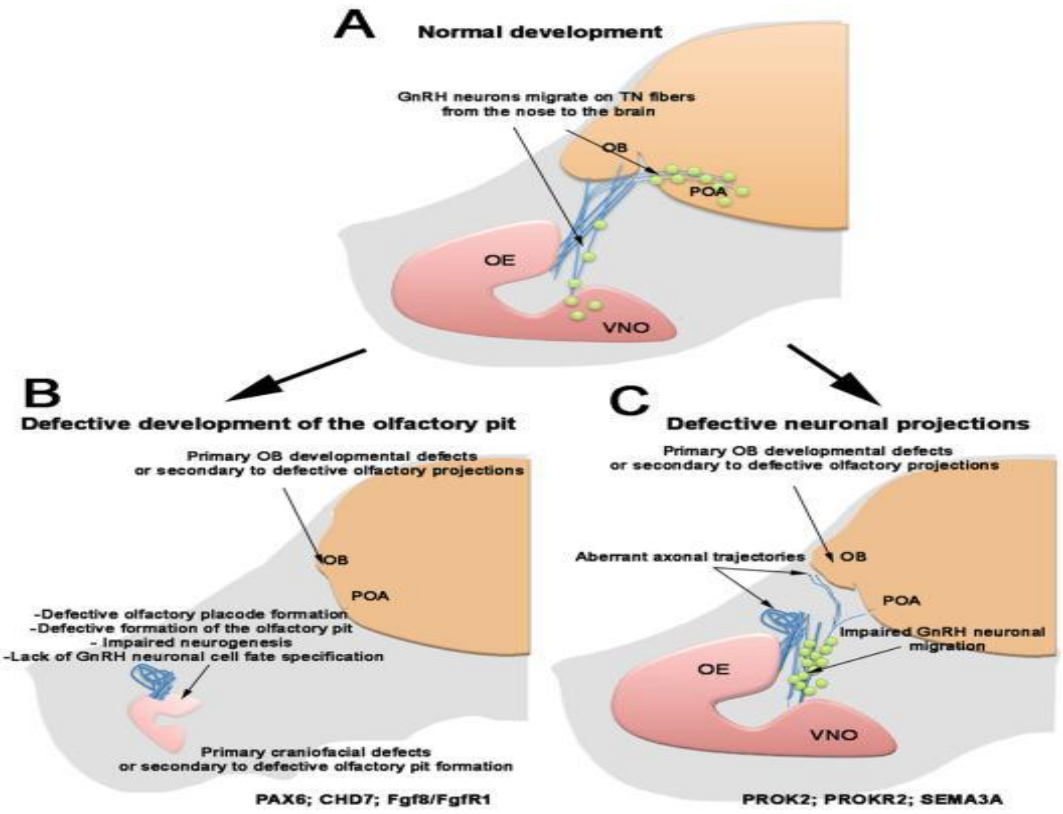
- **KALMANOV SINDROM**- je nasljedni sindrom kod kojeg nalazimo nemogućnost sinteze GhRH zbog čega bolesnici pate od tercijalnog hipogonadizma i neplodni su. Često postoji i smanjena njušna funkcija, od blažih poremečaja, sve do anosmije. Bolest se nasljeđuje spolno vezano, ali i autosomno pa postoje različite varijante bolesti (16).

- **SEKUNDARNI HIPOGONADIZAM** može biti posljedica novonastalih tumora u području hipofize. Kraniofaringeomi i nesekretorni tumori mogu svojim rastom razoriti tkivo hipofize i dovesti do manjka spolnih hormona.

- **PRIMARNI HIPOGONADIZAM** rijetko je uzrok neplodnosti, ali može se javiti uz kemoterapiju ciklofosfamidom te vrlo rijetko uz obostrane orhitise u sklopu zaušnjaka. Postoje i rijetki nasljedni sindromi kod kojih u testisu ne postoje zametne stanice iako su intersticijske normalno razvijene uz urednu razinu spolnih hormona.

- **VARIKOKELA** predstavlja proširene vene testikularnog venskog pleksusa. Česta je pojava od razdoblja puberteta nadalje, a najčešće se javlja s lijeve strane. Varikokela lijevo nastaje češće jer je utok lijeve testikularne vene u lijevu venu renalis pod pravim kutem, za razliku od desne testikularne vene koja se pod oštrim kutem ulijeva u donju šuplju venu. Anatomski lijeva testikularna vena može biti pritisnuta i tzv. mezenteričkim klještima između arterije

mesenterice superior i aorte, a neki spominju kao mogući uzrok i duži tok lijeve u odnosu na desnu testikularnu venu. U svakom slučaju, varikokela je najčešći uzrok liječive neplodnosti u muškaraca te se operacijom po Ivaniševiću može vrlo uspiješno liječiti ovaj oblik muške neplodnosti

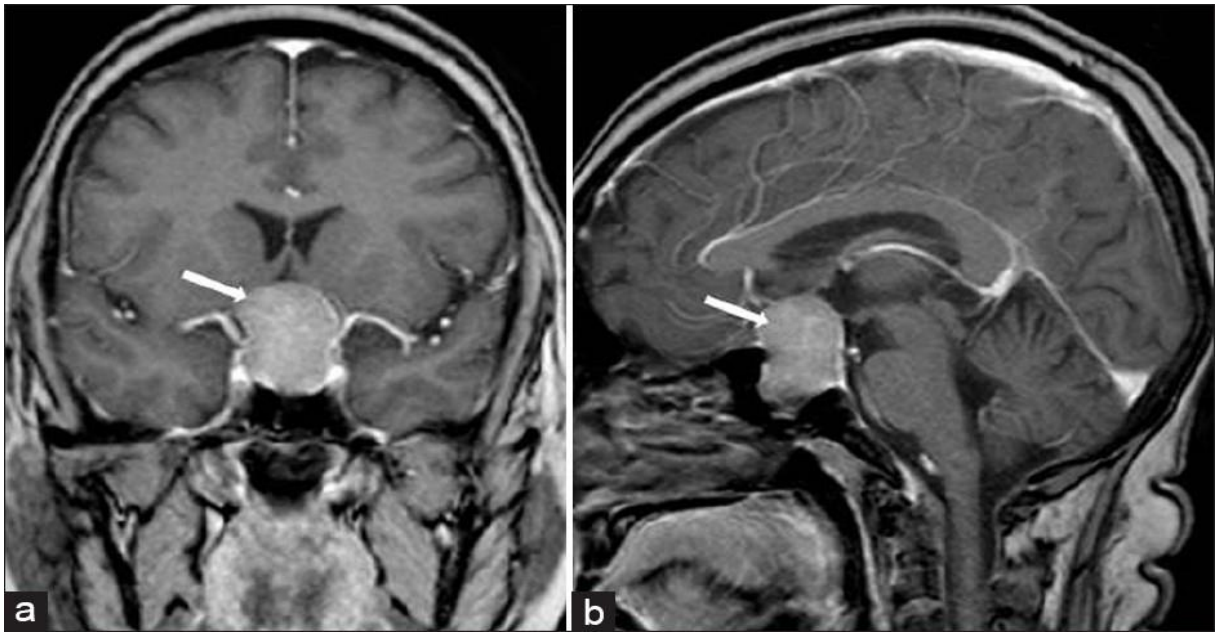


Slika 7. Patogeneza Kalmanovog sindroma

Izvor: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703044/figure/F6/

- **PROLAKTINOM** – jedan od najčešćih hipofizarnih tumora. Često je malen, ponekad nevidljiv slikovnim metodama. Luči hormon prolaktin koji ostvaruje svoje učinke na tkivo dojke, ali i na tkivo ovarija i povratnom spregom na

hipotalamus i hipofizu. Nastaje stanje poznato kao amenoreja-galaktoreja koja je također mogući uzrok neplodnosti u oba spola (17).



Slika 8. MRI intrakranijskih struktura u žene s amenoreja-galaktoreja sindromom: u području selle vidljiva neoplazma hipofize koja odgovara prolaktinomu.

Izvor: http://onradiology.blogspot.hr/2010/07/large-prolactinoma-on-mri-imaging.html

1.4.3. Učestalost spolnih odnosa

Dokazano je da spolni odnos tempiran na 12 do 40 sati prije ovulacije nosi najviši stupanj urednih trudnoća. Spermiji su više od 72 sata sposobni za oplodnju, a jajna stanica svega 6 do 10 sati. Četiri spolna odnosa na tjedan stvaraju četiri puta veće izglede za trudnoću, nego odnosi jedanput na tjedan. Zdravom paru niti svakodnevni spolni odnosi ne umanjuju plodnost, dok subfertilnom muškarcu česti odnosi smanjuju sposobnost oplodnje (1).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi učestalost korištenja pojedinih postupaka medicinski potpomognute oplodnje u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Također, ovim radom, u raspravi, nastojali smo prikazati poteškoće sa kojima se suočavaju neplodni parovi. To se odnosi na uzroke koji su moguće doveli do neplodnosti, na postupke koji su nam potrebni za obradu te na sam ishod medicinski potpomognute oplodnje. U tom procesu koji traje nekoliko mjeseci uz cijeli medicinski tim sudjeluje i primalja čija će uloga biti i opisana.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 467 ispitanika s problemom bračne neplodnosti koji su liječeni na klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju 01.01.2015.-14.06.2016. godine.

3.2. Vrsta istraživanja

Istraživanje je po ustroju opažajna retrospektivna studija.

3.3. Metode prikupljanja podataka

Podaci su prikupljeni uvidom u pisani protokol i rekapitulacijske izvještaje Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Potom su uneseni u programske pakete Microsoft office za pisani tekst te Microsoft excel za tablični prikaz podataka.

4. REZULTATI

4.1. Obrada neplodnosti

Liječenje započinjemo nakon okončanja dijagnostičkoga postupka kada bračni par valja upoznati s daljnim planom liječenja. Nužan je njihov nedvosmislen pristanak. Cilj MPO je rađanje jednog živog i zdravoga djeteta. U barem jedne trećine parova otkriju se višestruki razlozi neplodnosti. Procjena uspješnosti liječenja obavlja se usporedbom kumulativnih stopa zanošenja skupine liječenih i skupine neliječenih istih ishodišta neplodnosti tijekom određenog razdoblja (1). Uspješnost se može procijenjivati i usporedbom kumulativne stope zanošenja po ciklusu s prirodnom stopom (oko 20%). Osim o rezultatima dijagnostičkih pretraga u planu liječenja valja voditi računa i o trajanju neplodnosti, dobi žene, učinkovitosti i cijeni postupka, psihološkoj konstelaciji i stabilnosti braka te na temelju svih tih čimbenika, rukovodeći se medicinskom logikom i etikom usmjeravati način liječenja (2).

Tablica 1. Dijagnostički postupci u bračne neplodnosti

ZAJEDNIČKI	**MUŠKARAC**	**ŽENA**
Anamneza	UZV spolnog sustava	UZV spolnog sustava
Pregled	Analiza ejakulata	HSG
Postkoitalni test	Vazografija	Histeroskopija
Mikrobiologija	Biopsija testisa	Laparoskopija
Imunologija	Urolog	Salpingoskopija
Endokrinologija		

Obrada neplodnog para u praksi započinje u ginekološkoj ambulanti iz medicinskih i sociopsiholoških razloga. Pri obradi i liječenju neplodnog para nužni su, uz analitički stručni pristup, i psihološka potpora i visok stupanj etičnosti. Zbog složenosti problema bračne neplodnosti, bolesti dvoje ljudi, čijim se izlječenjem

ostvaruje jedan od temeljnih nagona čovjeka za potomstvom, valja u pristupu biti odmjeren, postupan i realan imajući na umu kako je riječ o zajedničkome problemu dvoje ljudi (9). U obradi se valja voditi logikom postupnosti, tj. Provoditi prvo jednostavnije i neagresivne pretrage, dok složenije valja ostaviti za kasnije.

Prvo valja pribaviti točne anamnestičke podatke o općem i ginekološkom zdravlju žene, o trajanju neplodnosti i stvarnoj izloženosti mogućnosti zanošenja. Zatim slijedi ginekološki pregled i uzimanje citološkog obriska te evaluacija plodnosti supruga analizom ejakulata. U žene se dokazuje sposobnost ovulacije te osnovno stanje oplodnog puta (prohodnost jajovoda), a u muškarca se temeljem rezultata analize ejakulata odlučuje o potrebi ponavljanja nalaza ili o daljnim dijagnostičkim postupcima. U timu za dijagnostiku i liječenje neplodnosti *ocjenom fertilnosti muškarca* bavi se androlog, ali i svaki ginekolog treba znati temeljne kriterije za grubu citološku ocjenu ejakulata (8).

4.1.1. Anamneza

Prikupljamo one podatke koji će nas usmjeriti na ciljanu obradu. U najvažnije podatke spada: dob žene, obilježja menstruacijskog ciklusa, trudnoće, spolni život (dispareunija, disfunkcija), prijašnji kirurški zahvati, obiteljska anamneza. Veliku ulogu ima i ispitivanje o trenutnom radnom mjestu i navikama osobe, što nas može navesti na nezdrav život i stresne situacije osobe (8).

4.1.2. Opći fizikalni i ginekološki pregled

Općim fizikalnim pregledom potrebno je analizirati konstrukciju i strukturu, odnose opsega struka i bokova u žene. Izmjeriti treba tjelesnu težinu, visinu i indeks tjelesne mase (ITM). Treba obratit pažnju na simptome koji moguće ukazuju na povišene androgene (hirzutizam, akne, alopecija). Ginekološki dio pregleda treba započeti traganjem za nenormalnostima vulve, vagine i cerviksa. Velika se pažnja pripisuje postojanju iscjetka iz rodnice i lokalnih upala. PAPA test je obavezna pretraga probira za preinvazivne lezije vrata maternice. Uzima se još obrisak uretre i cerviksa. Zatim se pristupa ginekološkom pregledu ultrazvukom obraćajući pozornost na dužinu i položaj cerviksa, normalnost cerviksa, postojanje mioma i adenomioza te samo stanje jajnika i prohodnosti jajovoda. Ponekad se radi i UZV Color Doppler (jajnik, uterus). Rezultati anamneze i ginekološkog pregleda pravilno će nas usmjeriti na daljnje

pretrage ili na sam postupak. Ponekad zbog amenoreja pacijentica će bit usmjerena na analizu hormona, neke ponavljane upale i mukopurluentni iscjedak i njihova anamneza prikazivat će na možda preboljeni adneksitis. Ako u anamnezi postoje ponavljani rani pobačaji, preporučivo je napraviti i testove trombofilije.

4.1.3. Obrada muške neplodnosti i spermiogram

Prije smo naveli kako su muškarci zaslužni za 40% neostvarenih trudnoća u paru. Isto tako odgađanje trudnoće nije samo ženina zasluga već broj spermija i njihova funkcionalnost smanjuju se nakon 40. godine života muškarca. U prirodnoj oplodnji potrebno nam je cca. 20 000,000 spermija u ejakulatu. Iako u prirodnoj oplodnji zasluge uspjeha nemaju samo broj spermija već i druge karakteristike. Već u 90 sekundi nakon ejakulacije dio spermatozoida prolazi kroz pore cervikalne sluzi. Oni aktivnim pokretima, ali i kontrakcijama genitalnog trakta žene, brzo putuju do jajovoda (4) . Alkohol, pušenje, droge, stres neki su od čimbenika koji mogu utjecat na kvalitetu spermija. U zadnjih 30 godina povećala se muška neplodnost čak za još 30% (sveukupno na 50%) pa se postavlja sve češće pitanje što je uzrok tomu. Neki navode da već od najranije dobi utjecaj imaju plastične pelene, plastika, anabolici, pesticidi, herbicidi, teški metali ili visoke temperature kojima su muškarci kasnije okruženi u radu te brojni drugi čimbenici. Osim spermiograma kod analize neplodnog muškarca može se još napraviti PCT, hormonske analize, kromosomske, imunološke i mikrobiološke analize te urološka obrada (2).

Uzorak ejakulata za analizu sakuplja se masturbacijom u čistu i sterilnu posudu. Analiza se izvodi 1 sat nakon ejakulacije što je razdoblje u kojem pacijent treba donijeti uzorak u labaratorij ako ga donosi od kuće. Labaratorijska analiza uključuje boju i izgled ejakulata, njegovu viskoznost i kiselost (pH). Mjeri se volumen ejakulata i broj spermija. Određuje se pokretljivost spermija prema grupama i njihove morfološke karakteristike.

Tablica 2. Normalne vrijednosti analize ejakulata

Izvor: Šimunić V. Ginekologija Ljevak Zagreb; 2001. (str. 353)

volumen	2 ml i više
pH	7,2 – 8,0
koncentracija spermija	20 mil./ml i više
pokretnost (progresivna 0-4)	50% i više ili 25% brzo napredujućih
vitalnost	50% i više
morfologija	40% i više normalnog oblika
leukociti	vrlo rijetki
imunobead test	manje od 20% spermija s adherentnim česticama
unakrsna reakcija	manje od 10% spermija s adherentnim česticama
likvefakcija	unutar 20 minuta

Androlog također uzima detaljnu anamnezu, pregledava spolovilo te ocjenjuje rezultate citološke i biokemijske analize ejakulata. Uz citološku analizu koja se uobičajeno provodi kompjutorski kako bi se postigla objektivnija ocjena, za potpunije su vrednovanje plodnosti muškarca značajne i biokemijske, mikrobiološke i imunološke analize ejakulata (8).

Uzroci muške neplodnosti mogu se razvrstati u pet etioloških skupina:

- testikularni uzroci neplodnosti (činitelji koji štetno djeluju na spermatogenezu)
- posttestikularni uzroci (činitelji koji oštećuju provodne kanale i uzrokuju spolnu disfunkciju)
- predtestikularni uzroci (hipotalamičko-hipofizni poremećaji i ostale endokrinopatije)
- infekcije spolnoga i mokraćnoga sustava
- imunološki uzroci (8).

Poremećaji spermatogeneze mogu nastati zbog:

- prirođenih nasljednih abnormalnosti (Klinetefelterov ili Downov sindrom)
- negenetskih poremećaja razvoja testisa (kriptorhizam, atrofija testisa, aplazija mladih stanica spermatogneze, sindrom Sertolievih stanica)
- varikokele, mumpsa, orhitisa, zračenja (9).

Malformacije ili opstrukcije u ekskretornim kanalima mogu nastati zbog prirođenih abnormalnosti (nedostatak sjemena ili stenoza ejakulatornoga kanala kao posljedica upale, tj. epididimitis ili prostatitis ili nakon kirurškog zahvata (vazektomija).

Retrogradna ejakulacija kao posljedica dijabetičke neuropatije ili povrede simpatičkoga živca je razmjerno rijedak uzročnik muške neplodnosti. Endokrinopatije povezane s muškom neplodnošću uključuju hipopituitarizam, Kallmannov sindrom, prolaktinom, nedostatak androgena (testikularna feminizacija, Reifensteinov sindrom) i proizvodnju nepotpunih androgena (prirođena adrenalna hiperplazija).

Spolna disfunkcija uključuje koitalne faktore ili probleme s dovođenjem sjemena u rodnicu (impotencija,hipospadija). Infekcije spolnoga i mokraćnoga sustava uzrokovane ureaplazmom, klamidijom i gram-negativnim bakterijama također mogu biti uzročnikom neplodnosti. Određenom se broju pacijenata ne može jasno odrediti uzrok neplodnosti, pa se oni ubrajaju u kategoriju idiopatske neplodnosti.

Kako bi se procijenila muška neplodnost trebaju se dokazati prijašnja oboljenja, obaviti fizički pregled,učiniti analizu sjemena te provesti hormonalna mjerenja (1).

Biokemijske pretrage sjemene tekućine daju podatke o funkciji prostate i sjemenih mjehurića ukazujući posredno na moguće poremećaje svojstava i metabolizma spermija. Abnormalna mikroflora, posebice virulentnijih klica, umanjuje vrijednost ejakulata pa valja provesti liječenje. Ispitivanje pokretnosti, vitalnosti i imunloške interakcije sjemena i cervikalne sluzi mogu se provesti postkoitalnim testom (PCT) osam sati nakon spolnog odnosa pri čemu, uz veliko povećanje, u slučaju uredna nalaza očekujemo najmanje 10 pokretnih spermija u jednom vidnom polju. Testom penetracije spermija (SPT) kroz cervikalnu sluz partnerice može se također doći do spoznaja o imunološkoj interakciji sjemena i cervikalne sluzi, a mogu se odrediti i cirkulirajuća te lokalna protutijela na bjelančevine spermija kako iz krvi tako i iz cervikalne sluzi žene (9). U praksi nas mora zabrinuti samo normozoospermija,tj.uredne morfološke značajke ejakulata uz serijski patološki PCT, iako je tehnički lako premostiti loš cervikalni čimbenik, pa navedene pretrage nemaju onu važnost koju su ranije imale (8). Oplodnja se sposobnost spermija može ocijeniti i ispitivanjem njihove sposobnosti penetracije u jajašce ženke hrčka, određivanjem akrosomske reakcije i mikrometrijom oblika glave, ali je pokusni niskodozažni IVF postupak najbolji pokazatelj stvarne interakcije gameta, tj.oplodne sposobnosti spermija (1). Endokrinološke pretrage (LH, testosteron), dijagnosticiranje varikokele, spolnih ili ejakulacijskih abnormalnosti, te ako je potrebno vazografija i biopsija testisa, upotpunjuju izbor dijagnostičkih mogućnosti pri ustanovljavanju razloga muške umanjene plodnosti ili neplodnosti (1).

4.1.4. Obrada ženske neplodnosti i vizualizacija unutarnjih spolnih organa

Smetnje u žene koje uzrokuju njezinu neplodnost ili značajno umanjenu plodnost dijelom se temelje na kroničnom izostanku ovulacije ili njezinu odviše rijetkom pojavljivanju (2). Oni se dijagnostički mogu klasificirati kao hipogonadotropni hipogonadizam, normogonadotropna anovulatornost i hiperprolaktinemija u kojih se uspješno inducira ovulacija te hipergonadotropni hipogonadizam (FSH 3.dan ciklusa >25 i.j.) u kojem indukcija ovulacije nema smisla. Najsigurniji su dijagnostički dokazi sposobnosti ovulacije dinamičko praćenje folikulogeneze ultrazvukom, određivanje periovulacijske koncentracije estradiola i luteinizirajućeg hormona (LH) te progesterona sredinom luteinske faze ciklusa. Ne valja posve zaboraviti niti na klasične posredne

oblike dokazivanja sposobnosti ovulacije kao što su to krivulja bazalne temperature, cervikalni čimbenik i biopsija endometrija (8).

Dijagnostički pristup otkrivanju smetnji za susret gameta te transport i implantaciju zametka sastoji se od ispitivanja strukturalnoga i funkcionalnoga stanja oplodnoga puta. Temeljna je zadaća dijagnostičkih postupaka uvid u kakvoću i prohodnost puta od ulaza u rodnicu do abdominalnog ušća jajovoda i tuboovarijskoga odnosa s posebnim naglaskom na prohodnost i funkciju jajovoda. Postupci koje provodimo za postizanje toga cilja su histerosalpingografija (HSG), laparoskopija (LPSC), histeroskopija (HSC) te tuboskopija i faloskopija (18).

Histerosalpingografija- metoda pri kojoj vodotopljivim jodnim kontrastom koji apliciramo kroz vrat maternice preko monitora dobivamo dinamičku orijentaciju o cervikalnome kanalu, materištu, jajovodima i dijelom o periadneksalnom području, ubraja se u jednostavnije postupke. Tijekom izvedbe izrađuju se snimke ili videofotodokumentacija koja služi za daljnu analizu (18). Zahvat se, uz antibiotsku zaštitu, provodi od razdoblja prestanka menstruacije do preovulacijske faze ciklusa. Kontraindiciran je pri krvarenju, u trudnoći, kod akutnoga i subakutnoga upalnoga procesa spolnog sustava te kod alergije na jod. Idealno je da zahvat izvodi ili bar na monitoru prati subspecijalist endokrinologije i humane reprodukcije jer je tako tumačenje nalaza najpouzdanije. Osjetljivost te metode za neke anomalije maternice nije pouzdana, ali su značajni rezultati koji upućuju na plošnu morfologiju kanala jajovoda, njegov promjer, duljinu i približnu lokalizaciju okluzije. Intraluminalnim tlakom kontrasta se pri slabije izraženim priraslicama katkada postiže i kurativni učinak poboljšanja ili uspostave prohodnosti jajovoda. Pouzdanost histerosalpingografskih nalaza je oko 65% usprkos stručnom izvođenju i tumačenju metoda te ova metoda ne može biti jedinom metodom za ocjenu normalnoga stanja jajovoda. Najčešće su komplikacije infekcija, intravazacija kontrasta, alergijska reakcija ili peritonealni vagusni podražaj. Veći dio patoloških nalaza histerosalpingografije valja dalje vrednovati drugim dijagnostikim postupcima (laparoskopija, histeroskopija, tuboskopija) (19).

Histeroskopija je endoskopski postupak koji omogućava uvid u kanal grla i šupljinu tijela maternicce. Nije u rutinskoj upotrebi pri obradi neplodne žene, ali kao

nadopuna histerosalpingografiji omogućuje izravan uvid u postojanje priraslica materišta, septuma, submukoznih mioma, polipa i drugih intrauterinih nepravilnosti. Provodi se u obje faze ciklusa, a kao sredstvo rastezanja materišta rabe se makromolekularne otopine veće gustoće, ili za kratki orijentacijski pregled, i ugljični dioksid.

Laparoskopija je najsloženiji dijagnostički postupak. Provodi se obično u općoj anesteziji, kombinira se s transuterinom instilacijom obojene otopine te daje najopsežnije obavijesti o unutarnjim spolnim organima. U intraperitonealni se prostor insuflira ugljični dioksid, uvodi se laparoskop koji uz kameru, hladno svjetlo i monitor omogućava vrlo preciznom uvećanom slikom dobru analizu zdjeličnih struktura (20). Pruža podatke o anomalijama i patološkim promjenama maternice, jajovoda, jajnika, drugih zdjeličnih organa te parijetalne i visceralne potrbušnice. Omogućava pouzdanu ocjenu stupnja endometrioze , uzimanje uzoraka tekućega sadržaja zdjelice, cističnih promjena jajnika kao i biopsije solidnih patoloških struktura (8). Kromopertubacija tijekom laparoskopije zbog manje gustoće instiliranoga sredstva i zbog opće anestezije pouzdan je način ispitivanja prohodnosti jajovoda odnosno moguće distalne okluzije (20). U dijagnostičkom je smislu laparoskopija postupak višega stupnja procjene neplodnosti žene koji nadopunjava i proširuje spoznaje stečene histersalpingografijom i histerskopijom. Sve 3 pretrage smatraju se komplementarnima i nadopunjuju jedna drugu te daju sigurniji i točniji uvid u patologiju ženskog spolnog sustava koja bi mogla biti uzrok neplodnosti (18).

4.1.5. Dokazivanje ovulacije

Najpouzdaniji dokaz ovulacije je trudnoća. Bazalna temperatura je pouzdana i jeftina metoda ocjene ovulacijskog ciklusa. Pred ovulaciju porast razine estradiola treba potaknuti žlijezde ženskog spolnog sustava na stvaranje tekućeg medija za lakše plivanje spermija. Taj cervikalni faktor koji pomaže spermijima označava obilnost i bistrinu cervikalne sekrecije, viskoznost. Te promjene cervikalne sluzi započinju 5–6 dana prije ovulacije (najkasnije 24 sata prije). Kontroliranjem promjena cervikalne sluzi možemo predvidjeti ovulaciju. Porastom estradiola tri dana prije ovulacije i naglim skokom luteinizirajućeg hormona 35–40 sati prije ovulacije točno ćemo odrediti

trenutak ovulacije. U mjerenju LH postoje testne trake koje se najčešće rade dva puta na dan (ujutro i popodne) i pokazuju nam trenutni izmjeren LH u urinu. I jedna i druga metoda nisu dovoljno osjetljive i specifične (8).

4.1.6. Uloga primalje u smislu emocionalne potpore

Uloga primalje u obradi neplodnog para je neprocjenjiva. Ne radi se tu samo o medicinskom znanju i postupcima već o emocionalnoj i psihičkoj potpori neplodnom paru. Od trenutka kada par uđe u ambulantu dužnost primalje je da par stekne povjerenje prema timu koji će obrađivati i liječiti njegovu neplodnost. Naš zadatak je imati odgovore na sva njihova pitanja što se tiče i pregleda i samog postupka umjetne oplodnje. Neplodnost je problem koji djeluje na sliku samopoštovanja pojedine osobe u paru. Primalja će primjetiti da njihova lice prikazuju strah, ali i frustraciju. Vrlo je bitno voditi razgovor s muškarcem i ženom kako bi im individualno mogli pomoći i informirati ih o pojedinom postupku. Jako je važno pružiti im potporu i upitati ih kako se oni sami osjećaju trenutno. Cijelu situaciju i njihovu moguću situaciju treba iznijeti u razgovoru gdje su zajedno. Možda će im ova situacija promijeniti neke planove za budućnost ili neke financijske planove o kojima moraju odlučit jer godine upravljaju našim tijelom. U Engleskoj postoje grupe za potporu parovima gdje se izmjenjuju iskustva i sami ishodi. U Hrvatskoj postoje grupe na internetskim stranicama i forumi (1). Jedna španjolska studija provedena upitnikom je pokazala kako razgovor neplodnog para s primaljom ima jako dobre emocionalne rezultate za par. Ipak, poražavajuće je da su razgovor s primaljom tražili ili na njega pristali samo oni parovi koji su ušli u proces medicinski potpomognute oplodnje, a već su imali barem jedno dijete. Oni neplodni parovi koji nisu imali djece ili su imali ponavljane neuspješne postupke medicinski potpomognute oplodnje nisu se odazvali na rješavanje upitnika što ukazuje na gubitak povjerenja (2). Zato je važno posebnu pozornost posvetiti upravo tim parovima jer njihova frustracija raste sa svakim neuspjelim pokušajem MPO.

4.2. Metode potpomognute oplodnje

To su metode kojima se kontrolira i pomaže ne samo oplodnja jajne stanice već i transport gameta, implantacija i razvitak trudnoće. Temelj uspješnosti svih metoda je pravilno i kontrolirano sazrijevanje jedne ili više jajnih stanica te kvaliteta postupka u biološkom laboratoriju (8).

To su:

- unašanje sjemena supruga u maternicu-intrauterina inseminacija (AIH)
- unašanje sjemena supruga u jajovod-intratubarna inseminacija (ITI)
- unašanje sjemena davaoca u maternicu ili jajovod (AID)
- izvantjelesna oplodnja - in vitro fertilizacija (IVF) i prijenos zametaka (embryo transfer - ET)
- prenošenje zigote ili embrija u jajovod (GIFT / ZIFT)
- smrzavanje-odmrzavanje zametka i prijenos u maternicu (krioprezervacija – FET)
- mikroinjekcija spermija u jajnu stanicu- (intracitoplazmatska injekcija spermija – ICSI)
- preimplantacijska citogenetska biopsija zametaka (blastomera) – (PGD) (2).

4.2.1. Arteficijalna inseminacija (AIH / AID)

Temeljni princip inseminacije jest u vrijeme ovulacije povećati gustoću i kvalitetu spermija na mjestu moguće oplodnje. Danas je to česta i jeftina metoda liječenja kod idiopatskih neplodnosti, blage do srednje neplodnosti muškarca, spolne disfunkcije muškarca i blage endometrioze. Inseminacija je vrlo stara metoda liječenja neplodnosti. Njeni početci sežu od 15. stoljeća, a široko se primjenjuje i u životinjskom svijetu (1).

Postupak AIH

Za AIH sjeme se priprema ispiranjem da se odstrane nepokretni spermiji, prostaglandini, leukociti, upalni čimbenici i antigeni. Oplodni potencijal tako pripremljenog sjemena u MPO labaratoriju bolji je od ejakuliranog. Inseminacija

spermija, po mnogima, prva je crta liječenja navedenih uzroka neplodnosti (2). Tako pripremljeno sjeme injicira se pomoću katetera u maternicu (intrauterina inseminacija) ili u jajovod (intratubarna inseminacija).

Uspješnost intrauterine inseminacije ovisi o pravilnoj indikaciji, kvaliteti pripremljenog sjemena u labaratoriju, tehnici izvedbe, dobi žene i partnera. Glavni rizik od IUI (intrauterine inseminacije) donosi stimulacija ovulacije i mogućnost višeplodnih trudnoća. Intratubarna inseminacija (ITI) razlikuje se samo po tehnici završnog postupka. Posebnim kateterom, taktilnom tehnikom ili pomoću abdominalne UZV sonde ulazi se u početni dio jajovoda. ITI postiže veću stopu trudnoća, odnosno 20 do 25% po ciklusu (21).

Inseminacija doniranim sjemenom ima bolje rezultate zbog strogih kriterija za odabir donora i zamrzavanja sjemena. Valja napomenuti da je primarni odabir liječenja potpuno neplodnog muškarca inseminacija – AID. Stručne udruge preporučuju da tek nakon izostanka trudnoće sa 6 ciklusa inseminacijom treba liječenje usmjeriti na IVF s darovanim sjemenom (8).

4.2.2. Krioprezervacija sjemena

Zamrzavanje sjemena važan je segment liječenja MPO. Više je važnih razloga za zamrzavanje sjemena:

- darivanje sjemena
- očuvanje osobne plodnosti (autokonzervacija)
- smanjen rizik od prijenosa upale
- zamrzavanje sjemena prije kemoterapije
- odabir spola

Spermiji, za razliku od jajne stanice odlikuju se sljedećim osobinama:

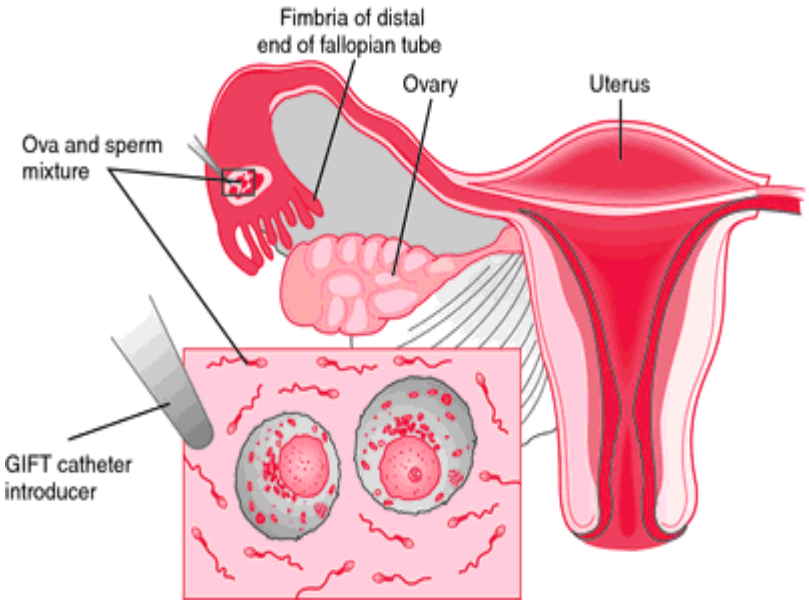
- mali volumen
- mnogobrojnost
- velika površina
- mali volumen intracelularne tekućine

Zahvaljujući svojim karakteristikama, moguće je brzo zamrzavanje sjemena, ali također uz korištenje krioprotektora (8).

4.2.3. GIFT/ZIFT

- **GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer)**

Aspiracija zrele jajne stanice tijekom operacijskog zahvata (laparoskopija) i dodatak specijalno pripravljene sjemene tekućine te vraćanje mješavine spermatozoida i jajne stanice istim putem u jajovod. Iako je uspjeh kod ove metode 35 do 40%, metoda se rjeđe primjenjuje jer zahtjeva operacijski zahvat kao i potpuno zdrave jajovode (8).



Slika 9. Prikaz postupka GIFT tehnike

Izvor: http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/GIFT.

- **ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer)**

Na isti način kao i GIFT i ovo je aspiracija zrele jajne stanice ili transvaginalnim putem te inkubacija jajne stanice sa spermatozoidima tijekom 24 sata. Oplođena jajna stanica (zigota) vraća se potom u jajovod. Primjenjuje se rijetko, kod nešto lošijeg nalaza spermiograma, a uvjet je kao i kod GIFT-a intaktnost jajovoda. Indikacije za ova dva postupka su subfertilan partner, idiopatska neplodnost, imunološka neplodnost i endometrioza.

4.2.4. Postupak Izvantjelesne oplodnje i prijenosa zametka (IVF / ICSI + ET)

To liječenje primjenjuje se danas u 70% svih uzroka neplodnosti. Sam postupak počinje izoliranjem jajne stanice iz folikulinske tekućine dobivene aspiracijom folikula. Takva jajna stanica se ispire i pohranjuje u posudi sa hranilištem barem jedan sat prije bilo kakvog daljnjeg postupka. Postoje dva temeljna oblika liječenja :

- izvantjelesna oplodnja – IVF
- intracitoplazmatsko injiciranje spermija – ICSI

Načelno se IVF metoda primjenjuje za liječenje ženske neplodnosti, a ICSI za liječenje teških oblik muške neplodnosti. To su metode oplodnje jajne stanice izvan tijela i prijenos zametak u maternicu. Cilj je stimulacija ovulacije dobivanje 5–10 oocita. Prvi uspjeh IVF-a, postignut u prirodnom ciklusu 1978. godine (Edwards i Steptoe), svi prethodni pokušaji rezultirali su nenormalnim trudnoćama (22).

Indikacije za IVF i ICSI

Učestalost neplodnosti je u porastu. U oko 20% neplodnih parova potrebno je iscrpno istraživanje. Odabir liječenja ovisi o trajanju neplodnosti, uzrocima, dobi partnera, prijašnjem liječenju i rezultatima. Ako navedene okolnosti to dopuštaju, IVF i ICSI zadnji su odabir liječenja koji se primjenjuju te kada su sve ostale metode bile

neuspješne. Liječenje treba ranije usmjeriti na IVF / ICSI kada je riječ o dugotrajnoj neplodnosti, u žene starije od 35 godina, uznapredovala endometrioza i kod teže muške neplodnosti(22).

Priprema pacijenata za IVF i ICSI

Obrada pacijenata uključuje labaratorijske analize, pretrage ultrazvukom, a ponekad i laparaskopiju i histeroskopiju. Nakon obrade nužno je paru predložiti sve mjere koje mogu poboljšati IVF / ICSI. Neplodni par treba upozoriti na to da navedene mjere mogu poboljšat rezultate IVF-a i do 50 %. U suprotnom liječenje je dugotrajnije i skuplje.

Ponekad postoji i potreba za medikametoznim liječenjem prije IVF / ICSI kako bi se iz regulirala neka stanja u organizmu koji mogu biti kočnica uspješnosti ovog postupka. Ta stanja su npr. spolno prenosive bolesti, cervicitis, debljina, PCOS, inzulinska rezistencija i endometrioza (23).

Programiranje IVF/ICSI ciklusa

Od posebne važno je individualizirati kontrolu ciklusa. Kompetetne oocite su nam preduvjet za uspješnu oplodnju i razvoj zdravog zametka. Za postupke IVF i ICSI mogu se koristiti prirodni i stimulirani ciklusi. Odabir metode ciklusa temelji se na: dobi žene, obilježjima menstruacijskog ciklusa, podatcima o štetnim navikama, indeksu tjelesne mase i prosudbi rezerve jajnika. Prirodni ciklus je povoljan odabir u početku liječenja nakon neuspješnog stimuliranog ciklusa ili u žena sa slabijim odgovorom jajnika. Danas se preporučuje blaži protokol zbog manjeg rizika i niže cijene (stimulirani). Protokoli su najbolji ako su individualizirani i fleksibilni. Takav pristup omogućava programirana primjena lijekova za kontrolu porasta LH i lutenizaciju, dozu gonadotropina, mogućnost zamjene lijekova u folikularnoj fazi i prevencije sindroma hiperstimulacije (8).

Tablica 3. Primjena lijekova u MPO postupcima

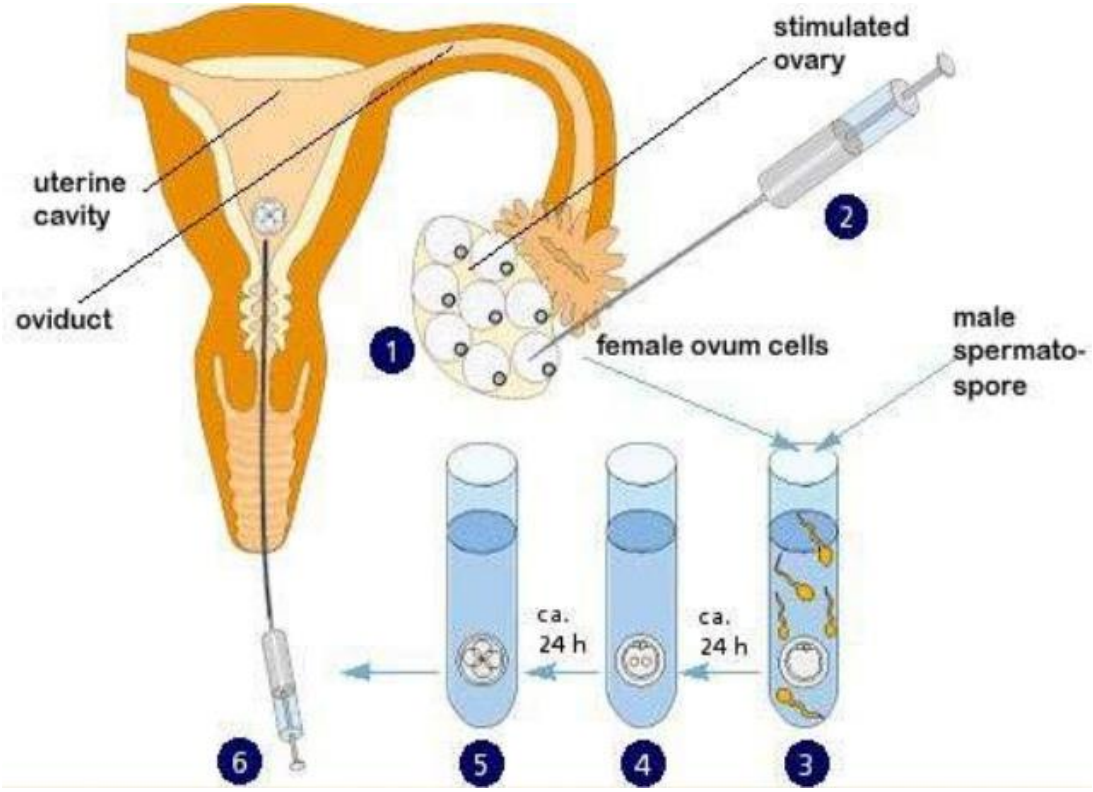
LIJEKOVI	**PRIMJENA**
Clomiphen citrat	- tablete, per os
Letrozol	- tablete, per os
Gonadotropni hormoni	- rekombinirani ili proćišćeni urinski, s.c. injekcije

Aspiracija jajnih stanica

Kada se utvrdi zrelost jajnih stanica, neposredno prije očekivane ovulacije, one se trebaju izvaditi iz jajnika. To je 36 sati nakon početka porasta LH. Ta se injekcija, koja simulira lh porast, još ne službeno naziva i „štoperica“. Postupak aspiracije se izvodi u operacijskoj dvorani ili u posebnim uvjetima u IVF laboratoriju. Žena dobiva intravensku analgeziju i sedaciju (8). Važni segmenti uspješne aspiracije oocita su:

- Priprema pacijentice (isključene upale, zdravstveni rizici, patološke promjene)
- UZV pregled (broj i raspored folikula, plan punkcije)
- Analgosedacija (bezbolnost uz nizak rizik)
- Pouzdana oprema (jednokratni pribor, sterilnost)
- Asepsa rodnice
- Aspiracija s minimalno punkcija (23).

Nakon ispirana rodnice uz pomoć vaginalne UZV sonde prikažu se jajnici, te se tankom iglom se punktiraju folikuli i negativnim tlakom aspirira se sadržaj svakog većeg folikula. Aspirat se predaje embriologu. Ponekad zbog osrednjeg krvarenja tamponiramo mjesto uboda (rodnica). Taj tampon se mora izvaditi za 2-3 sata. Cijeli zahvat traje 20 – 30 minuta. Pacijentica se oporavi za 1- 2 sata i tada se može otpustiti. Jajne stanice inkubiraju se barem jedan sat prije metode oplodnje. Nakon vremena potrebnog za dozrijevanje (jedan do četiri sata) jajne se stanice inseminiraju spermijima (8).



Slika 10. Postupak IVF tehnike

Izvor: http://www.slideshare.net/ElmarBreitbach/ivf-ways-to-improve-pregnancyrates.

Intraplazmatska inseminacija (ICSI)

To je metoda izvantjelesne oplodnje u kojoj se jedan spermij unosi u citoplazmu jedne stanice svladavanjem bifazne barijere koju čine zona pellucida i stanična membrana jajne staice. ICSI postupak smatra se metodom izbora u pacijenata sa teškim oblicima oligoastenoteratozoospermije i u slučajevima azospermije. Muškarci sa azospermijom i težim oblicima oligozoospermije morali bi se prije postupka ICSI podvrgnuti citogenetskom probiru zbog toga što je njihov rizik od prijenosa genskih nepravilnosti veći nego u muškaraca sa blažim nepravilnostima sjemena (24).

IVF (in vitro fertilizacija)

Postupak

Nakon što su stanice inkubirane barem jedan sat nakon aspiracije jajnika može se započeti postupak. Zatim se radi denudacije odnosno čišćenje jajnih stanica od stanica kumulusa ooforusa. U daljnjem postupku ispiranja kroz niz od četiri medija mehanički se odstrane stanice granuloze. Nakon denudacije jajna stanica se pregledava još jednom pod mikroskopom te se postavlja na ploče za in vitro fertilizaciju te se tako još jedan sat ostavljaju u inkubatoru. Odabrani spermij se imobilizira i aspirira u pipetu dok se pipetom jajna stanica učvrsti tako da je polarno tjelešce na poziciji 6 sati. Spermij se dovede na vrh mikroinjekcijske mikropipete te se jajna stanica ubode na poziciji 3 sata te prodre kroz zonu pellucidu te 25 injicira citoplazmu i spermij. Nakon provedenog zahvata jajne stanice se prebacuju na ploče pripremljene za kulturu zigota i ranih zametaka (24).

MESA, TESA i PESA

To su metode mikroaspiracije spermatozoida (ili predstadija) iz gornjeg epididimisa ili testisa. To su urološke mikrokirurške metode aspiracije. Izvodi ih iskusan urolog kod azoospermije, najčešće opstruktivne. Te se metode kombiniraju i sinkroniziraju s IVF postupkom. Spermatozoidi iz tkiva testisa mogu se smrznuti i tako sačekati postupak u partnerice. MESA je mikrokirurška izolacija spermija iz epididimisa, TESA iz testisa, a PESA je perkutana aspiracija spermija iz epididimisa i testisa (8).

Prijenos zametka – embriotransfer (ET)

Obavlja se dva do pet dana nakon aspiracije oocita, odnosno oplodnje. Doprinos lakšem embriotransferu pružaju raniji UZV, probni ET, izmjerena dubina uterusa i utero – cervikalni kut. Zametci se istiskuju dva centimetra ispod fundusa, a ne visoko ispod

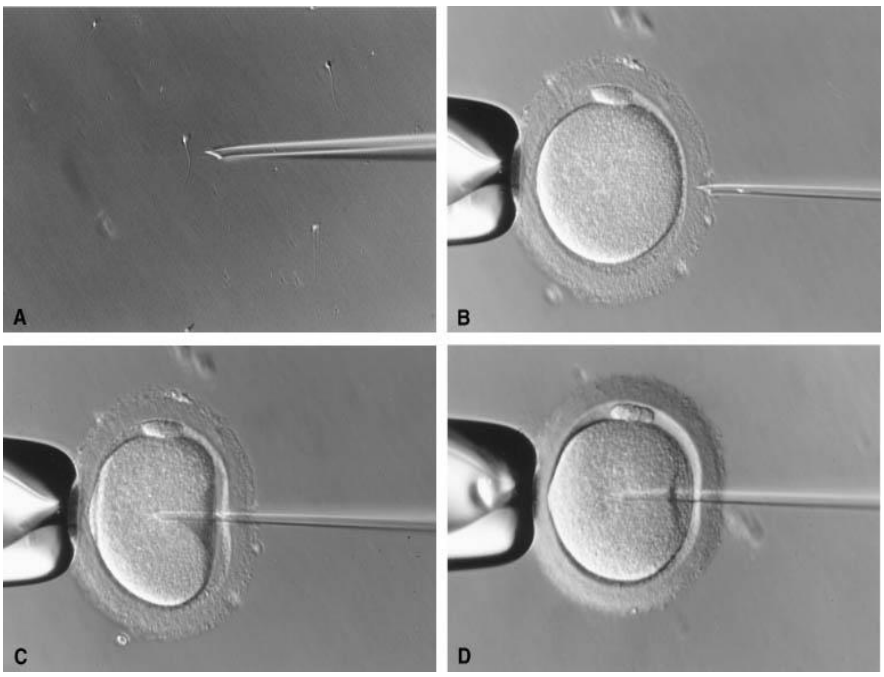
svoda uterusa. Dodatak medija (hranilišta) uz transferirane zametke treba bit minimalan jer veći volumen povećava rizik od ektopične trudnoće (23).

Pomoć žutom tijelu

Za konačan uspjeh IVF-a nužni su optimalna funkcija žutog tijela i receptivni endometrij. Danas je lijek izbora progesteron koji se primjenjuje intramuskularno, per os ili vaginalno. Pomoć žutom tijelu započinje na dan aspiracije, jer su i sami rezultati ovisni o početku liječenja. Liječenje je neprekidno kroz sedam do osam tjedana, a potpora progesteronom može biti primjenjena vaginalno, oralno i intramuskularno (8).

Krioprezervacija gameta i zametaka

To je metoda koja nadopunjuje IVF postupak. Svi zametci koji su nastali IVF-om, a nisu prenešeni u maternicu u tom postupku (više od 3 zametka) pohrane se na temperaturi od – 196 °C u tekućem dušiku. Kad se stvori potreba oni se odmrznu i u prirodnom ciklusu u fazi žutog tijela prenesu u maternicu (23).



Slika 11. ICSI postupak

Izvor: http://www.fecm.com.au/services-list/ivf-and-chinese-medicine/

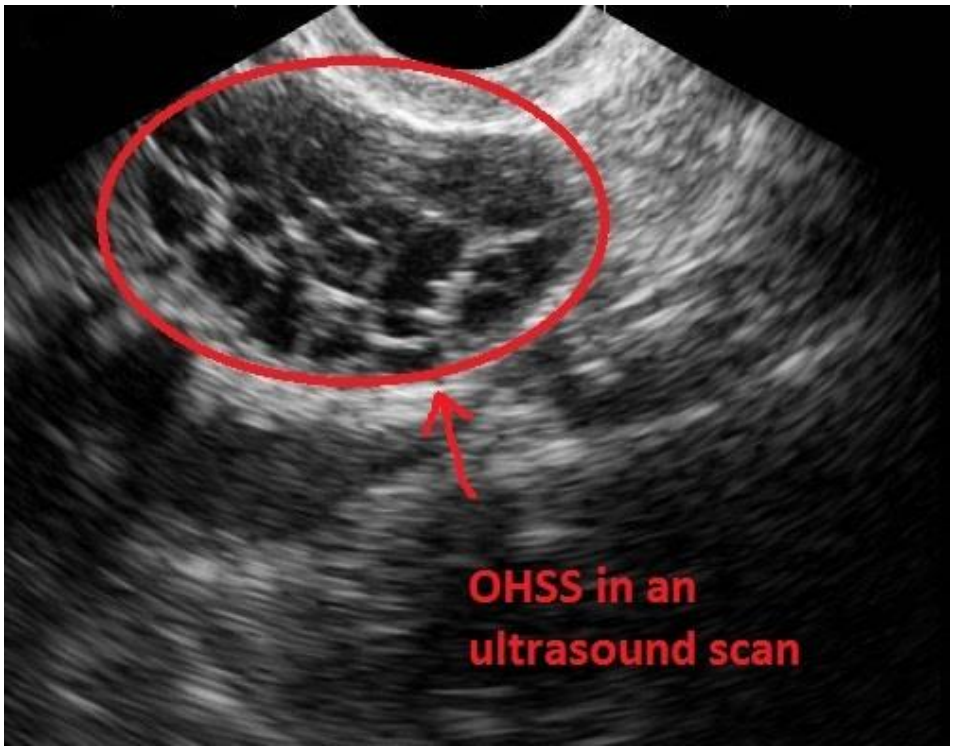
Hiperstimulacijski sindrom

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome) ozbiljna je komplikacija postupaka stimulacije jajnika za izvantjelesnu oplodnju. Rijetko nastaje nakon stimulacije jajnika klomifenom, a puno češće nakon stimulacije gonadotropinima. Dijeli se na blagi (mild), srednje teški (moderate) i teški (severe) oblik. Srednje teški i teški oblik hiperstimulacije se dešava rjeđe, u oko 5% slučajeva, ali obično zahtijeva dugotrajniju hospitalizaciju. Zabilježeno je i nekoliko smrtnih slučajeva (8).

Rizični faktori uključuju mladu dob, razvoj multiplih folikula tijekom stimulacije, policistične jajnike i visok nivo estradiola. Latentni sindrom hiperstimulacije pogoršava injekcija HCG-a koja se daje kao "okidač" ovulacije, injekcije HCG-a koje se daju kao podrška žutom tijelu, te trudnoća ukoliko nastupi. Uzrok sindroma hiperstimulacije je razvoj takozvane vaskularne permeabilnosti, što znači da krvne žile postaju propusne za tekućinu, koja se onda skuplja u tjelesnim šupljinama (u trbušnoj šupljini, torakalnoj šupljini, itd.) Simptomi hiperstimulacije jajnika uključuju napuhnutost, mučninu, proljev, i dobitak na tjelesnoj težini, ukoliko je riječ o blagom obliku. U srednje teškom obliku ovi se simptomi pogoršavaju, pa dolazi do ubrzanog dobitka na tjelesnoj težini (više od 1 kg/dan), povraćanja, proljeva, smanjene količine urina koji je tamnije boje i jake žeđi. U teškom obliku ovi su svi simptomi dodatno izraženi, a zbog nakupljanja tekućine dolazi i do dodatnih simptoma, kao što su teško disanje, bolovi u trbuhu zbog prerastegnutosti i skupljanja tekućine, prestanak rada bubrega, itd. Sindrom hiperstimulacije jajnika može se i dodatno zakomplicirati tzv. torzijom jajnika, trombozom ili bubrežnim zatajenjem, što je rijetko. Simptomi obično traju 1-2 tjedna, duže ako je nastupila trudnoća, a tipično prolaze nakon prvog tromjesečja trudnoće.

Specifičnog liječenja nema. Preporučuje se mirovanje, a u srednje teškom i teškom obliku i hospitalizacija radi nadzora vitalnih funkcija, nadoknade tekućine, analgezije, i eventualne evakuacije tekućine. Ukoliko je tijekom postupka jasno da će se razviti sindrom hiperstimulacije, reprodukcijski endokrinolog može preskočiti nekoliko dana stimulacije (što se zove "coasting"), punktirati jedan jajnik dan ili dva prije stvarne

punkcije, da smanji razinu estradiola, odustati od punkcije, ili odustati od transfera. Svi ovi postupci će značajno smanjiti težinu hiperstimulacije i njene rizike (25).



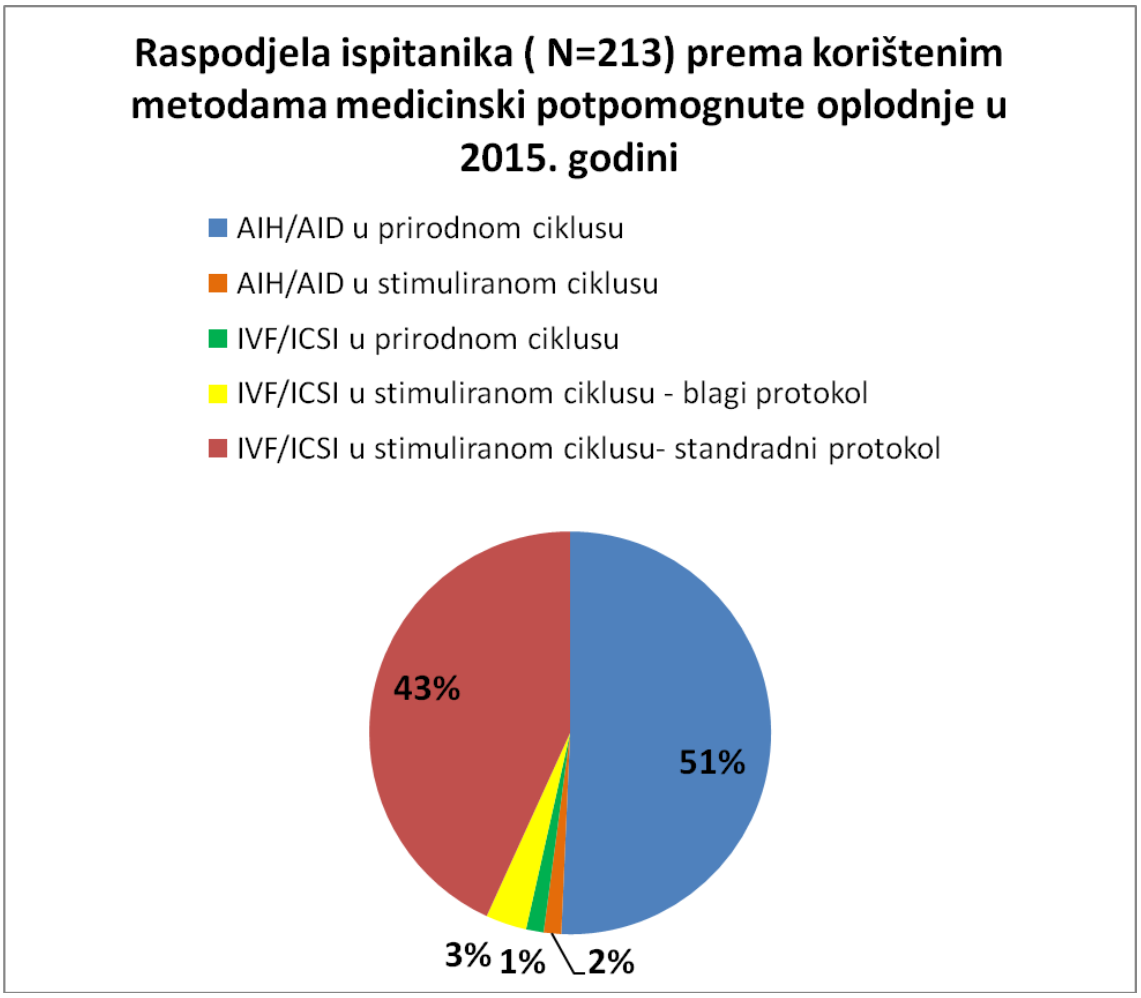
Slika 12. Ultrazvučni prikaz jajnika u bolesnice s OHSS.

Izvor: https://medsted.files.wordpress.com/2011/09/importedfromusg_27.jpg

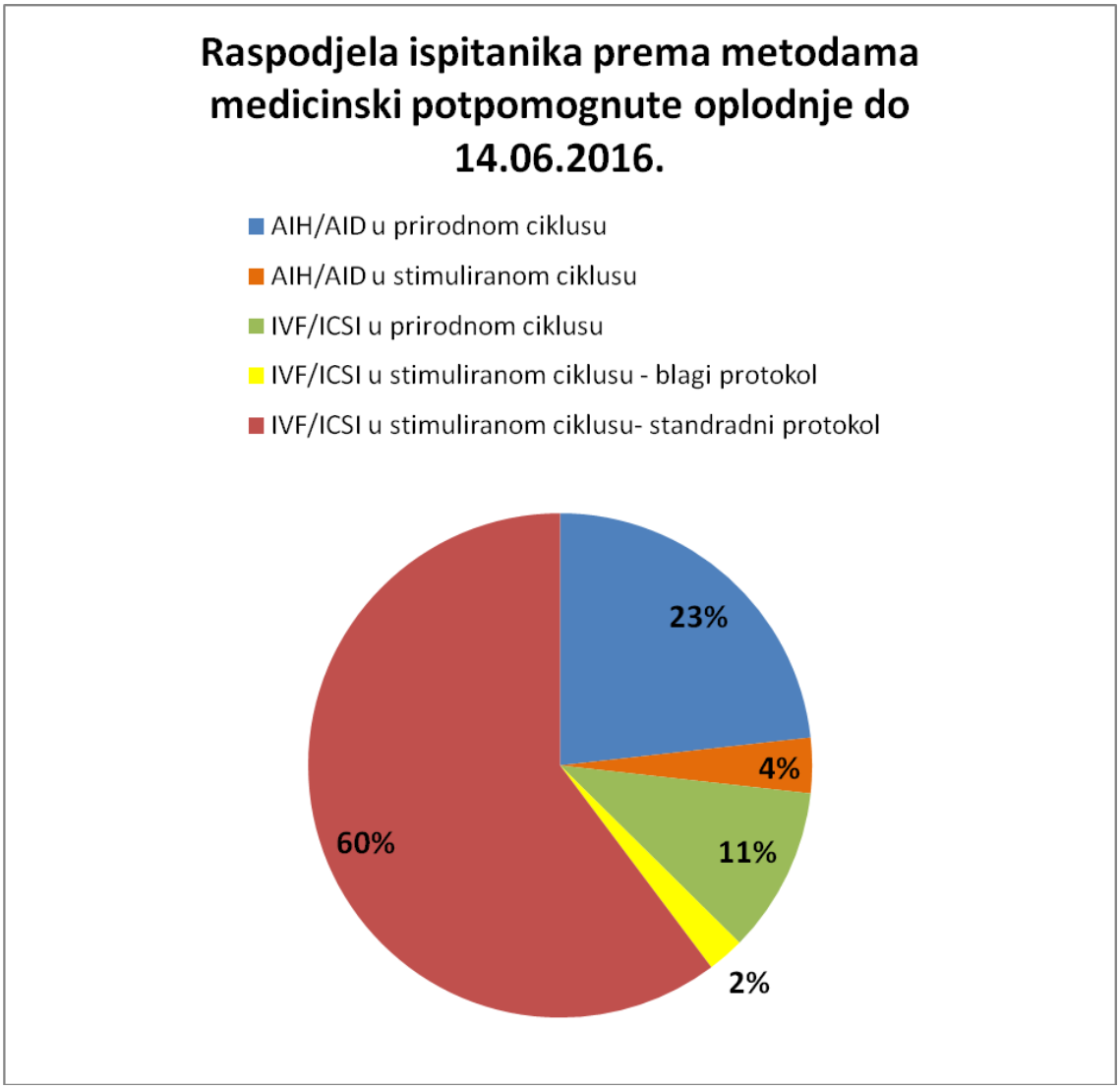
4.2.5. Tablični i grafički prikaz primjenjenih tehnika medicinski potpomognute reprodukcije u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split za razdoblje 01.01.2015.-14.06.2016. godine

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema korištnim metodama medicinski potpomognute oplodnje

Metoda medicinski potpomognute oplodnje	broj bolesnika u 2015. godini	Broj bolesnika do 14.06.2016. godine
AIH/AID u prirodnom ciklusu	108	59
AIH/AID u stimuliranom ciklusu	3	9
IVF/ICSI u prirodnom ciklusu	3	27
IVF/ICSI u stimuliranom ciklusu - blagi protokol	7	6
IVF/ICSI u stimuliranom ciklusu- standradni protokol	92	153



Slika 13. Raspodjela ispitanika prema korištenim metodama medicinski potpomognute oplodnje u 2015. godini.



Slika 14. Raspodjela bolesnika prema korištenim metodama medicinski potpomognute oplodnje do 14.06.2016 godine.

5. RASPRAVA

Primalja kao dio medicinskog tima, kod medicinski potpomognute oplodnje ima zadaću umanjiti strah, informirati i pružati potporu prije, tijekom i nakon provedenog postupka. Primalja je dužna voditi razgovor samostalno sa svakim partnerom o onome što on želi i kako se osjeća, te o samim mogućnostima koje moraju bit objektivne. Jedna od osobina medicinske sestre pa tako i primalje je empatija. Pružati pacijentici osjećaj sigurnosti i razumijevanja kroz pojedine intimne postupke kao što je aspiracija jajnika i sam postupak ET-a. Samo tako se pacijentici neće značajno narušiti osjećaj privatnosti vlastitog tijela, a povjerenje neće izostati. Kako ne bi sve ostalo na psihološkoj potpori, uloga primalje je i pružiti svu informiranost pacijentima (1). U Engleskoj je provedena prospektivna studija u kojoj je pokazano da ET postupak koji provodi liječnik nije statistički značajnije uspješniji u odnosu na postupak koji provodi primalja uz nadzor liječnika. Tako primalja koja je na ovom iscrpljujućem putu neplodnog para glavna karika emocionalne potpore, dobiva ulogu i u samim postupcima MPO (2).

U Republici Hrvatskoj prvi pregled se obavlja u ambulanti za humanu reprodukciju gdje će dobiti upute koje pretrage mora obaviti. Važna uloga primalje je obavijestiti pacijente što sve moraju imati sa sobom to se odnosi na vjenčani list, za nevjenčane parove izvod javnog bilježnika o izvanbračnoj zajednici, nalaze HIV- a i hepatitisa, nalaz krvne grupe pacijentice, OIB, obrazac pristanka na postupak, uputnica za postupak te osobne iskaznice. Nakon što ginekolog pregleda nalaze pacijentice i spermiogram supruga određuje metodu postupka i ispisuje protokol stimulacije ovulacije. U prvom redu su podatci pacijentice i anamneza, a zatim slijedi vrsta lijeka koja se ispisuje u tablicu pored stupca s datumima i danima ciklusa. Primalja po tome zna koju vrstu lijekova će dati pacijentici i pojasniti će joj kako će pratiti dane ciklusa te kada će doći na prvi UZV. Liječnik nalaz UZV ispisuje u stupce protokola na dan kada ga uradi. Također, kada za to dođe vrijeme određuje "štopericu" i dan aspiracije. Kod uzimanja spermiograma primalja mora dati upute pacijentu, a one se odnose na apstinenciju od 2-4 dana prije davanja uzorka i kada ga donese ne smije biti stariji od sat vremena (3). Četrnaest dana nakon ET pacijentica će napraviti test na trudnoću putem urina ili vađenjem krvi (beta HCG) i nalaz je dužna javiti ginekologu, sestri ili embriologu. Primalja u laboratoriju za humanu reprodukciju nema samo ovu dužnost,

dakle (brigu o pacijentici koja ulazi u postupak MPO-e). Ona vodi računa o urednom vođenju administracije, protokoliranju svih pacijenata odnosno uputnica kroz poseban program u računalu.

6. ZAKLJUČCI

1. U Zapadnoj Europi i Hrvatskoj 15-20 % parova je neplodno. Taj postotak raste ukoliko se ubroje i subfertilni parovi.
2. Uspjeh liječenja neplodnosti je rađanje zdravog djeteta. Do tog cilja treba doći preko vrlo složenih metoda liječenja, koje zahtijevaju idealno poklapanja brojnih detalja da bi rezultirale uspjehom. Vrlo je važno da ih pacijenti razumiju. Tako će suradnja sa osobljem biti bolja, pacijenti smireniji, a rezultati kvalitetniji.
3. Primalja ima važnu ulogu u pružanju emocionalne potpore neplodnom paru, informiranju o postupcima MPO, ali i u pružanju pomoći liječniku u postupcima dijagnostike i liječenja bračne neplodnosti. Primalje će u budućnosti preuzimati sve veću ulogu i u provođenju samih postupaka MPO.
4. Naše je istraživanje pokazalo da su najčešće korištene metode MPO na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u 2015.i 2016. godini bile inseminacija u prirodnom ciklusu te IVF/ICSI u stimuliranom ciklusu po standardnom protokolu.

7. SAŽETAK

U zapadnim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj 12-15 % parova je neplodno. Uzroci neplodnosti pronalaze se kod oba bračna partnera te su izvor zabrinutosti i frustracije za oboje. Uzrok ženske neplodnosti može biti patologija unutarnjih spolnih organa žene: priraslice u maloj zdjelici, obliteracija jajovoda, destrukcija cilija u jajovodu, anovulacija, PCOS, miomi i anomalije uterusa, endometrioza itd. Ne treba zaboraviti endokrinološke, genske i razvojne poremećaje koji mogu utjecati na plodnost, a ukoliko se na njih ne misli, proširuje se kategorija kriptogene neplodnosti (danas prelazi 10%) koja posebno frustrira i liječnike i bračni par. Najčešći izlječivi uzrok neplodnosti u muškaraca je varikokela. U neplodnih muškaraca i žena treba razmišljati i o kromosomopatijama.

Obrada neplodnog para treba biti iscrpna kako bi što manji broj bio klasificiran kao kriptogena neplodnost. Prvo valja pribaviti točne anamnestičke podatke o općem i ginekološkom zdravlju žene, o trajanju neplodnosti i stvarnoj izloženosti mogućnosti zanošenja. Zatim slijedi ginekološki pregled i uzimanje citološkog obriska te evaluacija plodnosti supruga analizom ejakulata. U žene se dokazuje sposobnost ovulacije te osnovno stanje oplodnog puta (prohodnost jajovoda), a u muškarca se temeljem rezultata analize ejakulata odlučuje o potrebi ponavljanja nalaza ili o daljnjim dijagnostičkim postupcima. Najčešće korištene metode MPO u našem istraživanju koje je provedeno na 467 ispitanika liječenih na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split bile su inseminacija u prirodnom ciklusu te IVF/ICSI u stimuliranom ciklusu po standardnom protokolu.

Primalja kao dio medicinskog tima, kod medicinski potpomognute oplodnje ima zadaću umanjiti strah, informirati i pružati potporu prije, tijekom i nakon provedenog postupka. Neki radovi pokazuju kako će uloga primalje u samim postupcima medicinski potpomognute oplodnje rasti te će određene postupke biti sposobna i sama izvoditi uz dodatnu edukaciju. Primalja u laboratoriju za humanu reprodukciju ima ulogu i u vođenju administracije, protokoliranju svih pacijenata odnosno uputnica kroz poseban program u računalu.

8. SUMMARY

In Western countries, including Croatia, 20% of couples are infertile. The causes of infertility are found in both spouses and are a source of concern and frustration for both. The cause of female infertility can be a pathology of internal female genitals: pelvic adhesions, obliteration of the fallopian tubes, the destruction of the cilia in the fallopian tube, anovulation, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), fibroids and anomalies of the uterus, endometriosis and so on. We should not forget endocrine, genetic and developmental disorders that can affect fertility, and so far as they are not considered, the category of cryptogenic infertility is expanded (today exceeds 10%) that particularly frustrates physicians and a married couple alike. The most common treatable cause of infertility in men is a varicocele. The infertile men and women should also consider chromosomal abnormalities.

Treatment of the infertile couple should be elaborated in order to classify as smaller amount as possible of cryptogenic infertility. Firstly it is necessary to obtain accurate details of the history and general gynecological health of women, the duration of infertility and the real exposure and possibility of carrying. Then follows a gynecological examination and taking a cytological swab and evaluation of husband's fertility by semen analysis. The woman's medical analysis are proving information about the ability of ovulation and the general state of fertility tubes (tubal patency). In the man's medical analysis, based the results of ejaculate test, it is decided to repeat findings or to make the further diagnostic procedures.

The most commonly used method of assisted reproduction in our study that was conducted on 467 patients treated at the Clinic of Gynecology and Obstetrics, at University Hospital Center Split were Insemination in the natural cycle and IVF / ICSI in a stimulated cycle per standard protocol.

The midwife, as part of the medical team, at assisted reproduction, has the task to reduce the fear, inform and provide support before, during and after the procedure. Some studies show that the role of the midwife in some medical procedures of assisted reproduction will grow and certain procedures will be able to perform herself with

additional training. The midwife in the laboratory of Human Reproduction has a role in running the administration, registration process of all patients and referral slips through a special computer program.

9. LITERATURA

1. Šimunić V. Bračna neplodnost. U: Šimunić V, urednik. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. 286-92.
2. Callahan TL. Infertility. U: Callahan TL, Caughey AB, urednici. Obstetrics and gynecology. 3. Izdanje. Philadelphia: LWW; 2014. 331-46.
3. Kurjak A. Probir i prenatalna dijagnostika. U: Kurjak A, Kuvačić I, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 165.-73.
4. Fritsch H. Probavni organi. U: Fritcsh H, Kuhnel W, urednici. Priručni anatomski atlas: utrobni organi. 10. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 212-20.
5. Carlos L. Ženski reproduktivni organi. U: Carlos L, Carneiro J, urednici. Histologija . 10. Izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008. 111-21.
6. Sadler TW. Embriologija. 2. Izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2011.
7. Marušić A. Anatomija ženskog spolnog sustava. U: Marušić A, Krmpotić J, urednici. Anatomija čovjeka. Zagreb: medicinska naklada; 2008. 221-32.
8. Smith RP. Infertility. U: Beckmann RB, Ling F, Herbert W, Laube WD, Smith RP,Casanova R et al, autori. Obstetrics andGynecology. 7. izdanje. LWW. Philadelphia:2014. 371-81.
9. Casanova R. Endocrine disorders. U: Beckmann RB, Ling F, Herbert W, Laube WD, Smith RP,Casanova R et al, autori. Obstetrics andGynecology. 7.izdanje. Philadelphia; LWW:2014. 189-97.
10. Karelović D i sur. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada. Zagreb;2012.
11. Medrano-Uribe FA,Enríquez-Pérez MM,Reyes-Muñoz E. Prevalence of uterine anatomical anomalies in mexican women with recurrent pregnancy loss. Gaceta Médica de México Enero. 2016; 152(2):163-6.
12. De Leo V, Musacchio MC,Cappelli V, Massaro MG,Morgante G,Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update.Reproductive Biology and Endocrinology. 2016;14(1):38.
13. Fathy M,Ramzy T,Elmonem MA,Amer M, Zeidan A,Hassan FA et al. Molecular screening of CFTR gene in Egyptian patients with congenital bilateral

absence of the vas deferens: a preliminary study.Andrologia.2016; 95(36):2914-8.

14. Mori K, Yumura Y, Takeshima T, Yamanaka H, Kuroda S, Sanjyo H et al. Case of Kartagener's Syndrome in Infertile Male Patients.Hinyokika Kiyo. 2015; 61(12):509-13.
15. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism--where are we?Frontiers in Neuroendocrinology 2015; 36:165-77.
16. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. Annales d'Endocrinologie. 2016;77(2):128-34.
17. Nigam A, Saxena P, Mishra A. Comparison of Hysterosalpingography and Combined Laparohysteroscopy for the Evaluation of PrimaryInfertility.Kathmandu University Medical Journal. 2015; 13(52):281-5.
18. Aziz MU, Anwar S, Mahmood S. Hysterosalpingographic evaluation of primary and secondary infertility. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2015;31(5):1188-91.
19. Shokeir T, Ebrahim M, El-Mogy H. Hysteroscopic-guided local endometrial injury does not improve natural cycle pregnancy rate in women with unexplained infertility: Randomized controlled trial.Journal of Obstetrics and Gynaecology Research . 2016; 77(2) :125-30.
20. Butcher MJ, Janoo J, Broce M, Seybold DJ, Gantt P, Randall G. Use of Sperm Parameters to Predict Clinical Pregnancy with Intrauterine Insemination. The *Journal* of *Reproductive Medicine.* 2016; 61(5-6):263-9.
21. Allen VM, Wilson RD, Cheung APregnancy outcomes after assisted reproductive technology.Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2006;28(3):220-50.
22. Gat I, Levron J, Yerushalmi G, Dor J, Brengauz M, Orvieto R. Should zygote intrafallopian transfer be offered to all patients with unexplained repeated in-vitro fertilizationcycle failures? Journal of Ovarian Research. 2014; 20;7:7.
23. Yang HL, Shao XJ, Zhu YY, Wu WL. Predictive factors of testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. National journal of andrology. 2016;22(5):462-6.

24. Nouri K, Ott J, Lenart C, Walch K, Promberger R, Tempfer CB. Predictors of Paracentesis in Women with Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Retrospective Cohort Study.Gynecologic and Obstetric Investigation 2016; 22(5):462-6.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Antonela Farena

Datum i mjesto rođenja: 23. ožujka 1992., Slavonski Brod

Adresa: Braće Radić 56, 35252 Sibinj

E-mail: antonela.farena@gmail.com

Obrazovanje

2013 - 2016 - Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, smjer: Primaljstvo

2007 – 2011- Kemijska škola Slavonski Brod

1998-2006 – Osnovna škola Ivan Mažuranić, Sibinj

Vještine

Rad na računalu: MS Office paket

Strani jezici: Engleski jezik

Vozačka dozvola: B kategorija