Analiza uzroka neplodnosti i postupaka liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom u Centru za medicinski potpomognutu oplodnju KBC-a Split u 2016. godini

Renić, Angela

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:103935

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Angela Renić

ANALIZA UZROKA NEPLODNOSTI I POSTUPAKA LIJEČENJA MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM U CENTRU ZA MEDICINSKI POTPOMOGNUTU OPLODNJU KBC-a SPLIT U 2016. GODINI

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Angela Renić

ANALIZA UZROKA NEPLODNOSTI I POSTUPAKA LIJEČENJA MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM U CENTRU ZA MEDICINSKI POTPOMOGNUTU OPLODNJU KBC-a SPLIT U 2016. GODINI

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. DEFINICIJA NEPLODNOSTI 2
1.2. KLASIFIKACIJA NEPLODNOSTI 3
1.3. EPIDEMIOLOŠKI PODATCI NEPLODNOSTI 3
1.4. UZROCI NEPLODNOSTI 4
1.4.1. Zajednički uzroci neplodnosti 4
1.4.1.1. Dob i odgađanje rađanja 4
1.4.1.2. Poremećaji tjelesne mase 5
1.4.1.3. Pušenje duhana 6
1.4.1.4. Alkohol 7
1.4.1.5. Okolinski i nutritivni čimbenici 7
1.4.1.6. Onkološke bolesti 7
1.4.1.7. Idiopatska neplodnost 8
1.4.2. Uzroci ženske neplodnosti 8
1.4.2.1. Anovulacija 8
1.4.2.2. Tubarna neplodnost 13
1.4.2.3. Endometrioza i adenomioza 14
1.4.2.4. Kronični endometritis 19
1.4.2.5. Miomi 21
1.4.2.6. Malformacije maternice 22
1.4.3. Uzroci muške neplodnosti 24
1.4.3.1. Hipogonadizam 25
1.4.3.2. Kriptorhizam 29
1.4.3.3. Genetski poremećaji 30
1.4.3.4. Varikokela 32
1.4.3.5. Opstrukcijska azoospermija 33
1.4.3.6. Poremećaji ejakulacije 35
1.5. DIJAGNOSTIKA NEPLODNOSTI 36

1.6. MEDICINSKI POTPOMOGNUTA OPLODNJA 37
1.6.1. Stimulacija ovulacije 38
1.6.2. Artificijelna inseminacija 41
1.6.3. Izvantjelesna oplodnja – IVF 42
2. CILJ 46
3. ISPITANICI I METODE 48
3.1. Organizacija istraživanja 49
3.2. Ispitanici 49
3.3. Mjesto studije 49
3.4. Metode prikupljanja podataka i promatrani parametri 49
3.5. Statistička obrada podataka 49
4. REZULTATI 50
4.1. DESKRIPTIVNA STATISTIKA 51
4.2. POVEZANOSTI 60
5. RASPRAVA 62
6. ZAKLJUČCI 71
7. LITERATURA 74
8. SAŽETAK 82
9. SUMMARY 85
10. ŽIVOTOPIS 89

Zahvalila bih svojoj mentorici doc. dr. sc. Jeleni Marušić na pomoći, toplim savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji na beskrajnoj podršci kroz ovo akademsko putovanje.

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA NEPLODNOSTI

Neplodnost je nesposobnost seksualno aktivnog para, koji ne koristi kontracepcijske metode, da postigne spontanu trudnoću unutar jedne godine ciljanih spolnih odnosa (1).

Neplodnost je Svjetska zdravstvena organizacija – SZO (engl. *World Health Organisation - WHO*) označila bolešću. Neplodnost valja shvaćati ne samo kao osobni psihofizički problem para, nego kao i specifičan populacijski dio interesa svakog društva (2).

1.2. KLASIFIKACIJA NEPLODNOSTI

Primarna neplodnost opisuje se kao stanje u kojem u para u reprodukcijskom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom godine dana ne dolazi do trudnoće. Sekundarna se neplodnost određuje kao stanje nemogućnosti postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće (2).

S obzirom na podrijetlo uzroka, neplodnost se dijeli na: žensku, mušku, zajedničku te idiopatsku neplodnost (2).

Umanjena plodnost označava stanje u reprodukcijskom nastojanju para pri kojem trudnoća može nastupiti, ali u pravilu nastupa nakon dužeg razdoblja nego što je to slučaj u normalno plodnog para u kojeg je prosječna mogućnost zanošenja po ciklusu oko 20% (2).

1.3. EPIDEMIOLOŠKI PODATCI NEPLODNOSTI

Danas gotovo 15% parova pri nezaštićenom spolnom odnosu unutar godine dana ne može začeti dijete. 20% parova ima barem privremene teškoće sa začećem, dok ih oko 12% zahtjeva specijalizirano liječenje, a navedene brojke su u stalnom porastu (3).

Neplodnost žena uzrok je izostanka trudnoće u 35-50% parova, muška neplodnost u 40-50% parova, dok na neplodnost nepoznatog uzroka otpada 10% slučajeva. U oko 30% parova razlozi neplodnosti su obostrani, dok su u 40% parova razlozi neplodnosti višestruki (2,3).

Učestalost neplodnosti u razvijenim zemljama svijeta je 15 do 19% parova. U Republici Hrvatskoj godišnje se liječi oko 10 tisuća parova. Pomoć liječnika traži se prosječno nakon nešto više od dvije godine neplodnosti, a ciljano liječenje počinje tek nakon 4 godine i kasnije (4).

U 2010. godini, među ženama u dobi od 20 do 44 godine koje su bile izložene riziku od trudnoće, 1,9% njih je bilo primarno neplodno. Od žena koje su imale barem jedno živorođeno dijete i koje su iznova nastojale ostvariti trudnoću, 10,5% njih nije imalo drugo dijete (sekundarna neplodnost). Prevalencija neplodnosti bila je najviša u Južnoj Aziji, Subsaharskoj Africi, Sjevernoj Africi/Bliskom Istoku, Srednjoj/Istočnoj Europi i Središnjoj

Aziji. Razine neplodnosti u 2010. godini bile su slične onima u 1990. godini u većini svjetskih regija, osim smanjenja primarne i sekundarne neplodnosti u Subsaharskoj Africi i primarne neplodnosti u Južnoj Aziji. Zbog rasta populacije, međutim, apsolutni broj parova pogođenih neplodnošću povećan je s 42 milijuna u 1990. godini na 48,5 milijuna u 2010. godini (5).

1.4. UZROCI NEPLODNOSTI

Zdravom mlađem bračnom paru potrebno je otprilike 8,5 mjeseci da postignu kliničku trudnoću. Fekunditet, kapacitet parova da ostvari trudnoću i djecu, ovisi o dobi i žene i partnera. Najviši je između 20. i 30. godine života žene i do 40. godine u muškaraca. U prvoj godini 70-80% parova postiže trudnoću, a u drugoj godini trudnoću će postići još samo 6-7% parova (4).

Postoji cijeli niz čimbenika koji su izravni ili neizravni uzročnik neplodnosti. Pojedini čimbenici mogu bit uzrok samo ženske ili samo muške neplodnosti, a neki pak mogu biti uzrokom neplodnosti i u žena i u muškaraca.

1.4.1. Zajednički uzroci neplodnosti

1.4.1.1. Dob i odgađanje rađanja

Plodnost se smanjuje starenjem žene i muškarca. Od sredine intrauterinog života folikuli i oocite propadaju. Kada je rezerva folikula u jajnicima drastično smanjena, „probir jajne stanice“ za ovulaciju postaje teži i problematičnog je uspjeha. Sve su češće oocite suboptimalne kvalitete zbog aneuploidija. Učestalost aneuploidnih oocita u dobi od 22 godine je do 24%. Između 35. i 39. godine života i viša od 50%, a nakon 40. godine čak 90% (4).

Starenjem žene učestalost spontanih pobačaja raste sa 7 do 8% na 50 do 70% u žena nakon 40. godine života (4).

Dosadašnja istraživanja upućuju na to da je plodnost žene u opadanju već od 32. godine, a nagli pad plodnosti nastupa nakon 38. godine. Vjerojatnost trudnoće nakon 40. godine naglo sa smanjuje na 5-20% (4).

Nakon 42. godine života muškarca, teže se postiže trudnoća. Dokazano je da dolazi do stalnog blagog pada volumena testisa i broja Sertolijevih i Leydigovih stanica, volumena ejakulata, koncentracije, pokretljivosti i normalnosti stanica te androgene i spolne funkcije (4).

1.4.1.2. Poremećaji tjelesne mase

U svijetu se bilježi porast debljine u žena i muškaraca od 2 do 5% godišnje. Dječja je debljina snažan okidač za sindrom policističnih jajnika (engl. *Polycystic Ovary Syndrome – PCOS*) i kasnije reprodukcijske i metaboličke poremećaje (4).

Pretilost ima značajnu ulogu u reproduktivnim poremećajima, osobito kod žena. Povezana je s anovulacijom, menstrualnim poremećajima, neplodnosti, poteškoćama u potpomognutoj reprodukciji, pobačajima i neželjenim rezultatima trudnoće (6).

U nekoliko je studija utvrđeno da je rizik od neplodnosti trostruko veći kod pretilih žena nego kod žena koje nisu pretile, a njihova plodnost je oštećena u prirodnim i pomognutim ciklusima koncepcije (7-9). Pokazano je da je vjerojatnost trudnoće smanjena za 4% po jedinici BMI (engl. *body mass index*) iznad 29 kg/m^2 (10). Debljina uzrokuje neplodnost na nekoliko načina, uključujući oštećenje rasta folikula, kvalitativni i kvantitativni razvoj oocita, oštećenje oplodnje, razvoja embrija i implantaciju (11).

Interakcija između pretilosti i plodnosti nije potpuno razumljiva. Čini se da je dugotrajna anovulacija zbog hiperandrogenizma dijelom objašnjenje neplodnosti kod pretilih pacijentica. Grodstein i sur. otkrili su da je anovulacijska neplodnost češća kod osoba čiji je BMI veći od 26,9 kg/m^2 (12). Pretilost utječe na hipotalamo-hipofizno-gonadalnu (HHG) os povećanom razinom slobodnih estrogena zbog povećane konverzije androgena u estrogene u masnom tkivu. Povećani estrogen uzrokuje smanjenje gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) negativnom povratnom spregom, čime se remeti izlučivanje folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg (LH) hormona što u konačnici uzrokuje nepravilne ili anovulacijske cikluse (6).

Žene s prekomjernom tjelesnom masom i pretile žene imaju veću incidenciju poremećaja menstruacijskog ciklusa. Utvrđeno je da su ovi poremećaji četiri puta češći kod pretilih žena (6). Drugo stanje povezano s anovulacijom i pretilosti je sindrom policističnih jajnika - PCOS. 35% do 60% bolesnica s PCOS-om su pretile, a menstruacijski poremećaji,

anovulacija i neplodnost češći su u pretilih bolesnica s PCOS-om, nego kod pacijentica s PCOS-om i normalnom tjelesnom masom (13).

Debljina u muškaraca i neravnoteža biosignala adipocita, negativno utječu na kontrolu i funkciju testisa. Debljina uzrokuje subfertilno sjeme, hipogonadizam, niske razine androgena i spolnu disfunkciju (4).

Nenormalna mršavost, manjak masnog tkiva kod žena, odnosno BMI manji od 20 kg/m^2, također su udruženi s reprodukcijskim poremećajima. Kada je u sastavu tijela udio masnog tkiva manji od 20%, nedostatni biosignali dovode do nenormalne neurosekrecije, anovulacije i često amenoreje (4). Jedno istraživanje je pokazalo da u žena koje nikada nisu bile trudne (n=204), s odnosom tjelesne težine/visine ≤ 85% idealnog bio je povezan s 4,7 puta većim rizikom od neplodnosti povezane s ovulacijskom disfunkcijom (14,15). Druga studija je pokazala kako je rizik od spontanog pobačaja veći kod pothranjenih žena. Restrospektivna studija na 594 žene pokazala je kako je 11% njih, koje su imale sponatni pobačaj, bile pothranjene, u usporedbi sa 0,5% žena koje su imale uredan BMI (16).

Takvi su centralni poremećaji česti uz naglo mršavljenje, malnutriciju i prekomjernu tjelovježbu. Prekomjerna je mršavost povezana s niskim fekunditetom, prepolovljenom uspješnošću kod MPO postupaka te češćim bolestima u trudnoći i komplikacijama u porodu i babinju (4).

1.4.1.3. Pušenje duhana

Pušenje duhana umanjuje plodnost u žena i muškaraca. Usporedbom s nepušačima rizik je od neplodnosti uz pušenje 60% viši. Mjesečni fekunditet para koji puši iznosi tek 8%, što je 3 puta niže nego u mladog para nepušača (4). Više od 13% ženskih neplodnosti uzrokovano je pušenjem, a studije su pokazale kako pušenje dodaje 10 godina na reporoduktivnu dob, što znači da 25-godišnja pušačica ima jednak reproduktivni potencijal kao 35-godišnja nepušačica (16). Također, analize su pokazale kako je u para koji puši, uspjeh MPO postupaka 50% slabiji, a učestalost spontanih pobačaja i tubarnih trudnoća višestruko uvećan (4,16,17).

1.4.1.4. Alkohol

Prekomjerna uporaba alkohola umanjuje plodnost muškarca i žene za 20-30%. U muškaraca alkohol oštećuje spermatogenezu i izaziva arest zrenja spermija te reducira pokretljivost i mijenja morfološka obilježja spermija. Alkohol, također i u muškim i u ženskim gametama povećava učestalost aneuploidija. Konzumacija više od 8 alkoholnih pića na tjedan povezana je s anovulacijama i endometriozom (4,16).

1.4.1.5. Okolinski i nutritivni čimbenici

U hrani postoji na tisuće kemikalija, kao i u okolišu niz izvora ionizirajućeg zračenja, koji epigenetski djeluju štetno i umanjuju našu plodnost. Na takve čimbenike posebno je osjetljiva spermatogeneza. Brojni negativni okolinski uvjeti prenose se već i intrauterino, pa tako majčina debljina može negativno utjecati na fetalni testis pojačanom aromatizacijom koja stvara višak estrogena u odnosu na testosteron. Od okolinskih uvjeta koji postnatalno oštećuju funkciju testisa treba istaknuti povišenu temperaturu kojoj su izloženi npr. kuhari i varioci (4).

Istraživanja o utjecaju vitaminskih pripravaka na reproduktivno zdravlje žena pokazala su dvojake rezultate. Pojedina istraživanja su pokazala kako pripravci vitamina D poboljšavaju reproduktivno zdravlje na način da normaliziraju razinu AMH te moduliraju razinu testosterona u žena i tako skraćuju vrijeme potebno za postizanje trudnoće (18). Drugo pak istraživanje, provedeno na 400 žena, od kojih je 200 uzimalo pripravke vitamina D, a preostalih 200 nije, nije pokazalo značajnu razliku u vremenu potrebnom za postizanje trudnoće (19). Također, i primjena vitamina C i beta karotena u žena mlađih od 35, odnosno primjena vitamina E u žena starijih od 35 godina, dovede do bržeg začeća (16).

1.4.1.6. Onkološke bolesti

Učestalost zloćudnih bolesti koje su izlječive u mlađih ljudi raste. Oboljele žene i muškarci većim dijelom nisu završili svoju reprodukciju stoga je nužan multidisciplinaran pristup onkofertilnim postupcima. Mogući postupci ovisni su o vrsti raka, planu liječenja,

štetnosti za gamete i postojanju partnera za reprodukciju, a uključuju: pohranu gameta ili zametaka prije liječenja, pohranu tkiva jajnika, poštedne kirurške zahvate, poštedno zračenje, odabir posebnih protokola za kemoterapiju (4).

1.4.1.7. Idiopatska neplodnost

O idiopatskoj neplodnosti govorimo kada su svi nalazi provedenih pretraga, i kod žene i kod muškarca uredni, ali i dalje je nemoguće postizanje trudnoće. Dijagnostički pristup problemu nerazjašnjene neplodnosti obuhvaća cijeli niz osjetljivih postupaka jer se u takve heterogene populacije često isprepleću manji, skriveniji uzroci neplodnosti. Ispitivanje je usmjereno na otkrivanje raznih anomalija spolnog sustava žene histerosalpingografijom, histeroskopijom i laparaskopijom, na ocjenu tuboovarijskog odnosa i okultnu endometriozu laparaskopom, ultrazvučno i endokrinološko otkrivanje nepravilnosti folikulogeneze, ovulacije i funkcije žutog tijela, biokemijske i imunološke pretrage cervikalne sluzi, određivanje protutijela na gamete i zigotu, traganje za okultnim patološkim promjenama sjemena, prikrivenom infekcijom spolnog sustava, na istraživanje stanja endometrija te genetsko ispitivanje bračnog para (2).

1.4.2. Uzroci ženske neplodnosti

Neplodnost žena uzrok je izostanku trudnoće u 35 do 50% parova. Katkad je to samostalni čimbenik neplodnosti, a u 20% je udruženo s muškom neplodnošću. Više od trećine neplodnih žena ima dva ili više udruženih čimbenika. Uzroci neplodnosti u žena mogu biti: anovulacije (35%), upale spolnih organa i posljedice (30%), endometrioza i adenomioza (15%), abnormalnosti maternice (6%) te idiopatska neplodnost (14%) (3).

1.4.2.1. Anovulacija

Anovulacija kao uzrok neplodnosti nalazi se u više od četvrtine žena. Više je uzroka anovulacije, od kojih se neki mogu liječiti, a neki ne (Tablica 1.) (20).

Tablica 1. Najčešći uzroci anovulacije

• hipogonadotropni hipogonadizam • preuranjena menopauza • sindrom policističnih jajnika • gubitak tjelesne mase • hiperprolaktinemija

- *Hipogonadotropni hipogonadizam*

Postoji skupina poremećaja koji rezultiraju nedostatkom ili nedostatnom proizvodnjom GnRH ili FSH i LH. Zbog toga izostane stimulacija jajnika s FSH i LH i ne dolazi do stvaranja zrelog folikula te uz to i razina estrogena u plazmi ostaje niska. Također, izostaju i ciklične mjesečne promjene endometrija (20).

- *Preuranjena menopauza (prijevremeno zatajenje jajnika)*

Svaka žena se rađa sa ograničenim brojem jajnih stanica koje tijekom njezina života mogu ovulirati. Starenjem žene postepeno opada broj zametnih folikula procesom zvanim atrezija. Tako žena sa 25 godina ima oko 60 000 jajnih stanica sposobnih za ovulaciju, a sa 40 godina tek 8 000. Kako žena stari tako jajne stanice u jajnicima postepeno propadaju te im se smanjuje sposobnost odgovora na FSH i LH. Oko 50. godine života počinju izostajati ovulacije i nastupa menopauza, tj. posljednja menstruacija u životu (20).

Menopauzu smatramo preuranjenom ako nastupi prije 40. godine života. Ovaj problem pogađa 1 do 5% žena u općoj populaciji. Uzroci preuranjene menopauze mogu biti različiti, uključujući autoimune bolesti, infekciju virusom mumpsa, operacije cista na jajnicima, zahvate na jajovodima i maternici, primjene citotoksičnih lijekova i radioterapije u liječenju malignih tumora organa koji se nalaze u blizini jajnika. Također, i neki kromosomski poremećaji poput Turnerovog sindroma, mogu uzrokovati da jajnici od početka sadrže mnogo manji broj oocita od normalnog, stoga u ranoj životnoj dobi nastupi zatajenje njihove funkcije. Ipak, najčešći uzrok preuranjenog zatajenja jajnika, i to u 30% pacijentica, jesu autoimune bolesti. U podlozi autoimunih bolesti jest to da imunološki sustav određene stanice u tijelu, a to mogu biti i jajne stanice, prestane prepoznavati kao svoje, te proizvodi protutijela koja onda te stanice napadaju jednako kao bakterije ili viruse (20). Najčešće je riječ o autoimunim poremećajima štitnjače, i to o Gravesovoj bolesti koja utječe na oko 1% stanovništva, dok Hashimotov tireoiditis utječe na oko 3%. Te su bolesti praćene hiper/hipotireozom, od kojih obje mogu ometati mehanizme ovulacije i metabolizam spolnih

hormona te je kod žena s ovim oboljenjem koje su trudne, povećana učestalost ranih gubitaka trudnoće. Brojne studije ukazuju na povazanost autoimunih bolesti i neplodnosti (21). U prospektivnoj studiji koja je uspoređivala 438 žena s različitim bolestima i 100 zdravih žena, otkriveno je da je prisutnost protutijela na tiroidnu peroksidazu (TPOAb) znatno veća u neplodnih žena, nego u žena iz kontrolne skupine (22).

- *Sindrom policističnih jajnika (*engl. *Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)*

Sindrom policističnih jajnika jedan je od najčešćih endokrinoloških poremećaja žena u reproduktivnoj dobi i pogađa jednu od pet žena reproduktivne dobi (23,24). Manifestira se čitavim nizom kliničkih znakova i simptoma među kojima prevladavaju: poremećaj menstruacijskog ciklusa u vidu oligomenoreje ili amenoreje, povećano stvaranje androgena što može rezultirati pojačanom dlakavošću tijela, masnom kožom i aknama, te ultrazvučnom potvrdom policističnog izgleda barem jednog jajnika (20,23).

S obzirom da PCOS funkcionalni poremećaj nejasne etiologije, dijagnoza se postavlja na temelju isključenja bolesti koje se slično manifestiraju. To su u prvom redu neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumori jajnika i nadbubrežne žlijezde koje luče androgene, poremećaj rada kore nadbubrežne žlijezde te uporaba androgenih ili anaboličkih lijekova (23,25). Postoje tri skupine dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze PCOS-a, a to su: NIH (engl. *US National Institute of Health*) kriteriji, Rotterdamski kriteriji (primjenjuju se u RH) te AES (engl. *Androgen Excess Society*) kriteriji, a svi su detaljno prikazani u Tablici 2. (24,26).

Tablica 2. Različiti kriteriji za postavljanje dijagnoze PCOS-a

Kriteriji	**Obilježja**
NIH	• kronična anovulacija • klinički znakovi hiperandrogenizma i/ili biokemijski potvrđena hiperandrogenemija • isključenje bolesti koje se slično manifestiraju
Rotterdam	Postojanje 2 od 3 kriterija, nakon isključenja bolesti koje se slično manifestiraju: • oligo/anovulacija • klinički i/ili biokemijski znakovi hiperandrogenizma i/ili hiperandrogenemije • UZV dokaz policističnih jajnika
AES	• klinički i/ili biokemijski dokaz hiperandrogenizma (hirzutizam/ hiperandrogenemija) • disfunkcija jajnika (oligo/anovulacija i/ili UZV dokaz policističnih jajnika

Učestalost PCOS-a ovisi o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima. Prema Rotterdamskim kriterijima, koji se primjenjuju u Republici Hrvatskoj, učestalost PCOS-a je 15 do 22%, s tim da je češći u adolescenciji (25%), a u perimenopauzi je učestalost 10%. Učestalost je veća kod osoba sa povišenom tjelesnom masom, inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 1 i 2, anovulacijskom neplodnosti, prijevremenom adrenarhom te kod onih žena čije bliske rođakinje boluju od PCOS-a (23,25).

Oligo/anovulacija se obično klinički očituje u obliku oligomenoreje, a rjeđe kao amenoreja (20 do 30%). Oligomenoreja je definirana kao manje od osam menstrualnih ciklusa godišnje ili ciklusi dulji od 35 dana, a amenoreja je odsutnost menstruacije dulje od 3 mjeseca bez trudnoće. Redoviti menstruacijski ciklus nije jamstvo postojanja ovulacije jer u oko 20 do 30% žena s PCOS-om i eumenorejom, niskim vrijednostima progesterona određenim između 22. i 24. dana ciklusa nađena je subklinička oligo/anovulacija. Hiperandrogenizam je najizraženija dijagnostička sastavnica. Klinički se očituje u obliku hirzutizma koji je prisutan u 60% žena sa sindromom, rjeđe akni (uglavnom u mladih žena) i androgene alopecije (uglavnom u starijih žena). Hirzutizam se definira povećanim rastom terminalnih dlaka prema muškom načinu raspodjele. Težina hirzutizma se procjenjuje modificiranom Ferriman-Gallweyevom skalom, koja bodovima od 1 do 4 ocjenjuje težinu hirzutizma na 9 određenih mjesta, i ako je zbroj veći od 8 govorimo o hirzutizmu. Biokemijski gledano, hiperandrogenemija se dijagnosticira mjerenjem ukupnog testosterona u serumu (T), proteina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding protein - SHBG*) i izračunom frakcije slobodnog testosterona (engl. *free androgen index - FAI*). Transvaginalnim ultrazvukom policistični se jajnici dijagnosticiraju kada: I. se nalazi 12 ili više folikula (2-9 mm promjera) u svakom jajniku, II. volumen je jajnika veći od 10 mL. U adolescentica je uputno postaviti dijagnozu PCOS-a mjerenjem volumena jajnika jer je mjerenje broja folikula manje pouzdano primjenom transabdominalne sonde, poglavito u djevojčica s pretjeranom tjelesnom masom (23,25).

Unatoč kliničkim i biokemijskim odrednicama PCOS-a, etiologija je još uvijek nejasna. Postojanje karakterističnog načina nasljeđivanja unutar obitelji govori u prilog teoriji da je sindrom genski uvjetovan, dok visoka učestalost i velika raznolikost fenotipova vjerojatno je posljedica utjecaja čimbenika okoliša, poglavito nutritivnih. Kod ispitivanja brojnih gena kandidata, najveća je pažnja usmjerena prema defektima u ovarijskoj biosintezi i djelovanju androgena, sekreciji i djelovanju inzulina, hipotalamičko-hipofiznoj osi i

endokrinologiji masnog tkiva. Sve je više dokaza da disregulacije sinteze androgena u teka stanicama jajnika ima ključnu ulogu u patogenezi PCOS-a (23).

Posljedice PCOS-a osjećaju se tijekom cijelog života. Čini se da djeca s PCOS-om još intrauterino pokazuju veću učestalost zastoja u rastu, a tijekom prve godine brzi prirast na težini, što poslije stvara rizik od inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2. Djevojčice sa PCOS-om imaju prijevremenu pubarhu i prijevremenu menarhu. Tijekom adolescencije i u reprodukcijsko doba češći su neredoviti menstruacijski ciklusi, akne, neplodnost i karcinom endometrija. Veća je učestalost spontanih pobačaja, gestacijskog dijabetesa, hipertenzije i preeklampsije. Kao rezultat komplikacija u trudnoći, žene s PCOS-om, češće rađaju carskim rezom, veća je učestalost prijevremenih porođaja i viši je perinatalni mortalitet. Također, u žena s PCOS-om češća je debljina, intolerancija glukoze, inzulinska rezistencije, dislipidemija i dijabetes tipa 2 (23,24).

- *Gubitak tjelesne mase*

Ženina tjelesna masa, pogotovo masno tkivo ima utjecaj na funkciju jajnika. U pretjerano mršavih žena (manje od 18% masnog tkiva) dolazi do ozbiljnog remećenja menstruacijskog ciklusa. Naime, masne stanice imaju brojne enzime i proizvode leptin, adiponektin i rezistin. Hormon leptin obavještava jezgre u hipotalamusu o ostvarenoj rezervi energije, utječe na kontrolu teka i ritmičnost i pulsacije GnRH, što se prenosi na hipofizu i proizvodnju FSH i LH. Pretjerana mršavost koči opisana zbivanja i remeti menstruacijski ciklus (20,27).

- *Hiperprolaktinemija*

Hiperprolaktinemja je normalno stanje tijekom trudnoće i dojenja, a u svim ostalim situacijama ne. Stoga, u slučaju hiperprolaktinemije potrebna je slikovna dijagnostika hipofize jer glavni uzrok ovog stanja je prolaktinom, adenom hipofize koji luči prolaktin. I drugi tumori hipofize koji ne luče prolaktin i tumori hipotalamusa mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju na način da remete inhibiciju lučenja prolaktina od strane hipotalamusa. Ostali uzroci hiperprolaktinemije su primjena lijekova poput metoklopromida, haloperidola, metildope, rezerpina, zatim zloupotreba droga poput opijata i kokaina te disfunkcija bubrega, jetre i štitnjače. Hiperprolaktinemija izaziva anovulaciju na način da interferira sa sekrecijom GnRH iz hipotalamusa, zbog toga izostaje lučenje FSH i LH i izostaje ovulacija (20,28).

1.4.2.2. Tubarna neplodnost

Jajovodi imaju važnu ulogu u procesu oplodnje s obzirom na to da do stapanja muške i ženske spolne stanice dolazi upravo u jajovodu. Problemi oplodnje nastaju ako bilo koji faktor interferira sa funkcijom jajovoda.

Kao najčešći uzrok tubarne neplodnosti, ali i ektopične trudnoće i kronične zdjelične boli, nalazi se zdjelična upalna bolest (engl. *Pelvic Inflammatory Disease – PID*). PID je upala gornjeg dijela spolnog sustava, koja najčešće nastaje ascendentnim širenjem mikroorganizama iz donjeg dijela spolnog sustava (29). Može se odnositi na upalu bilo koje, ili svih anatomskih struktura gornjeg dijela spolnog sustava: endometrija (*endometritis*), jajovoda (*salpingitis*), jajnika *(oophoritis*), miometrija *(myometritis*), seroze uterusa i parametrija (*parametritis*) i zdjeličnog peritoneuma (30). Najčešće se radi o stečenoj infekciji tijekom spolnog odnosa, stoga je PID i najozbiljnija komplikacija spolno prenosivih bolesti. Kao najčešći uzročnik PID-a, i to u 2/3 žena, nalazi se bakterija *Chlamydia trachomatis*. PID je u žena najčešći infektivni uzrok bolova u donjem dijelu trbuha. U SAD-u godišnje se zabilježi 2,5 milijuna ambulantnih posjeta zbog PID-a, 200 000 hospitalizacija i 100 000 kirurških postupaka (29). Akutni oblik PID-a većina autora poistovjećuje sa salpingitisom koji je najčešći kao i njegove posljedice. Salpingitis je posljednja lokalizacija upale pred njezino širenje na intraperitonealni prostor. U jajovodu se prvo stvara upalni eksudat i uobičajeni mehanizam prirodne obrane je terminalno zatvaranje jajovoda i sprječavanje izlaska upalnog sadržaja u trbušnu šupljinu. Daljnjim razvojem upalnog procesa eksudat se pretvara u gnoj što se nakuplja u terminalno zatvorenom jajovodu (*piosalpinks*), da bi smanjenjem upalnog procesa postupno došlo do njegove rezolucije pa se gnojni sadržaj pretvara u transudat koji ostaje u trajno zatvorenom jajovodu (*hidrosalpinks*) (30). Tekućina hidrosalpinksa je embriotoksična, narušava proces implantacije djelujući na smanjenu receptivnost endometrija, umanjuje uspjeh trudnoća nakon postupaka MPO-a te povećava i rizik od spontanih pobačaja (4). Niz provedenih studija izvijestio je o značajnom povećanju uspješnosti pri ostvarivanju trudnoće i povećanje stope nataliteta živorođenih, bez značajnog smanjenja odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropina, u ispitanica koje su bile podvrgnute operativnom zahvatu liječenju hidrosalpinksa. U slučaju tubarne bolesti, kirurški pristup koji se temelji na jednostranoj salpingektomiji može se smatrati sigurnim, bez negativnih učinaka na rezervu jajnika i odgovor jajnika na kontroliranu stimulaciju jajnika te ima pozitivan učinak na stopu trudnoće (31-33).

Funkcija jajovoda može biti kompromitirana i zbog operativnih zahvata u abdomenu ili zdjelici. Ove operacije mogu dovesti do formiranja adhezija koje onda sljepljuju jajovode za okolne strukture ili dovode do pomaka jajovoda u odnosu na njihov anatomski smještaj (20). Stoga, treba biti oprezan i provoditi operativne zahvate u abdomenu i zdjelici kod žena, samo kada su oni strogo indicirani.

1.4.2.3. Endometrioza i adenomioza

Endometrioza je kronična upalna bolest karakterizirana rastom endometrija ili sluznici sličnog tkiva izvan maternice (34). Taj ektopični endometrij koji ima histološke značajke normalnog endometrija, uključujući žlijezde, stromu i hemosiderinom ispunjene makrofage, reagira na estrogen i progesteron jednako kao endometrij unutar maternice (20,35).

Učestalost endometrioze teško je procijeniti zbog ovisnosti o dijagnostičkim kriterijima i promatranoj populaciji, no procjene su da 10 do 15% žena reproduktivne dobi boluje od endometrioze. Prema epidemiološkim istraživanjima, učestalost endometrioze dijagnosticirane operacijom u različitim populacijama iznosi: 6 do 10% u općoj populaciji, 20 do 40% kod neplodnih žena, 20 do 40% kod žena sa zdjeličnom boli i 28% kod histerektomiranih (34). Prema Mishri i suradnicima, 30 do 50% žena s endometriozom je neplodno, dok 25 do 50% neplodnih žena ima endometriozu te 10 do 20% fertilnih žena boluje od endometrioze (36). Rizični čimbenici za endometriozu jesu rana menarha, kratki ciklusi, menoragija, niska plodnost, prekomjerna konzumacija alkohola i kofeina, dok su zaštitni čimbenici hormonska kontracepcija i tjelovježba. Nedvojbena je obiteljska sklonost endometriozi te kćeri i sestre oboljele imaju 6 do 9 puta viši rizik (34).

Iako postoji više teorija o nastanku endometrioze, najprihvaćenija jest teorija o retrogradnoj menstruaciji, koja nastanak endometrioze tumači retrogradnim refluksom krvi i endometriotskih čestica tijekom menstruacije. Ova pojava se nalazi u 70% žena, ali endometralne se stanice malokad implantiraju u peritoneum, jajnike i uterosakralne ligamente. To je pak, omogućeno greškom imunosnog sustava, promijenjenom funkcijom imunoloških stanica, angiogenezom te promijenjenim odgovorom na estrogen, progesteron i prostaglandine. Tako nastaju endometriotične lezije koje doživljavaju ciklične promjene slično funkcionalnom endometriju (34,35,37).

Endometrioza je bolest koja napreduje, što rezultira pojačavanjem simptoma. Ipak postoji znatano kašnjenje od 8 do 9 godina od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze i početka liječenja. Simptomi su najčešće ciklički (Tablica 3.), a oko 10% žena s endometriozom nema simptoma (34,38).

Tablica 3. Učestalost simptoma endometrioze

Simptom	**Učestalost**	**Simptom**	**Učestalost**
Bol	95%	Napuhnutost	70-80%
Bolne menstruacije	95%	Bolni snošaji	64%
Umor, iscrpljenost	87%	Mučnine, glavobolja	50-60%
Bolovi prilikom defekacije	80%	Bolna ovulacija	50%
Obilne menstruacije	65%	Neplodnost	20-30%

Tkivo i krv od ektopičnog endometrija ostaje u zdjelici i na zdjeličnim organima, što rezultira iritacijom peritoneuma i u konačnici izaziva bol. Također, tijelo na iritaciju reagira na način da izaziva stvaranje adhezija. Adhezije mogu dovesti jajovode i maternicu u neprirodne položaje, što u konačnici može uzrokovati neplodnost (20).

Dijagnoza endometrioze temelji se na iscrpnoj anamnezi, pregledu spolnih organa te neposrednoj vizualizaciji endometriotskih lezija laparaskopijom. Pri pregledu valja obratiti pažnju na: osjetljivost u cijeloj zdjelici, bolnost maternice prilikom pomicanja, uterosakralne ligamente, rektovaginalni septum, povećanost i fiksiranost adneksa te čvorove u rodnici i cerviksu. Zlatni standard za konačnu dijagnozu je laparaskopija s biopsijom i histološkom analizom. Eksplorativnu je laparaskopiju najbolje učiniti u perimenstruacijskom razdoblju, a ako se ponavlja valja je uskladiti s fazom ciklusa u kojem je provedena prethodna. Potrebno je učinit biopsiju barem jedne lezije i potom napraviti histološku analizu. Pozitivna histologija potvrđuje dijagnozu, ali je negativna ne isključuje. Ultrazvuk ima ograničenu vrijednost. Koristan je u dijagnosticiranju oblika, veličine i smještaja endometrioma. Također, procjenjuje potrebu za medikamentnom terapijom ili žurnost liječenja neplodnosti. Od serumskih biljega najviše se rabe CA-125. Nažalost, neke žene s blažim oblicima bolesti nemaju povišene koncentracije CA-125, iako ovaj biljeg uglavnom dobro kolerira sa stupnjevima bolesti (34,35,38).

Za klasifikaciju i stupnjevanje izraženosti bolesti najčešće se koristi klasifikacija Američkog društva za reprodukcijsku medicinu (engl. *American Society for Reproductive Medicine - ASRM*). Klasifikacija ASRM-a je sustav bodovanja koji se temelji na lokalizaciji i veličini implantata te stupnju prianjanja. S obzirom na to broj bodova definira četiri razreda:

minimalna, blaga, umjerena i teška endometrioza (Tablica 4.). U pokušaju da se klasifikacija endometrioze boduje tako da pomogne ocjeni plodnosti, objavljen je *Endometriosis fertility index* (EFI), koji pri operaciji predviđa buduću plodnost. Nizak EFI skor (< 4) ima slabu vjerojatnost za postizanje trudnoće nakon operacije. Preporučuje se pacijentice slabije prognoze ranije usmjeriti na IVF (34,37).

Tablica 4. Klasifikacija endometrioze prema ASRM

Stadij (bodovi)	**Obilježja**
I. stadij 0-5 (minimal)	Minimalna bolest - nekoliko površinskih lezija
II. stadij 6-15 (mild)	Blaga bolest - veći broj lezija, neke i dublje
III. stadij 16-40 (moderate)	Srednje izražena - brojne lezije, lezije na jajniku, tanke adhezije
IV. stadij ≥ 40 (severe)	Izražena bolest - brojne lezije, endometriomi, guste priraslice, endometrioza u rektouterinom prostoru

U tumačenju razloga za neplodnost, uz endometriozu, vrlo je širok spektar različitih mogućnosti. Različiti su mogući uzroci neplodnosti kod blage i srednje teške endometrioze i u odnosu na tešku endometriozu. Teža endometrioza stvara anatomske i mehaničke zapreke za postovulacijska zbivanja. Blaži oblici na složeniji način remete reprodukciju. Povišena proizvodnja hormona, citokina i kemokina dovodi do upale i tako remeti funkciju jajnika, jajovoda i eutopičnog endometrija (34).

Tablica 5. Mogući uzroci neplodnosti kod blage i srednje teške endometrioze

Poremećaji folikulogeneze i ciklusa
- nenormalna folikulogeneza
- anovulacija
- hiperprolaktinemija
- disfunkcija žutog tijela

Štetni učinci iz peritonejske tekućine
- neravnoteža upalnih i imunoloških biljega
- motilitet jajovoda
- nenormalno zrenje i transport jajovoda

Nenormalnosti miometrija i endometrija
- poremećaji kontrakcije
- nekvalitetni i nereceptivni endometrij
- nesklad hormona - P_4, E_2
- antiendometrijska protutijela

Tablica 6. Mogući uzroci neplodnosti kod teže endometrioze

- priraslice i abnormalnosti u zdjelici koje onemogućuju ovulaciju i prihvat oocite u jajovod
- oštećenja fimbrija ili okluzija jajovoda
- hidrosalpinks
- oštećenje endosalpinksa i opstrukcija
- okluzija proksimalnog dijela jajovoda

Danas se endometrioza ne može izliječiti, već je glavni cilj liječenja smanjenje boli, ublažavanje ostalih simptoma poput umora i iscrpljenosti, očuvanje plodnosti, reduciranje lezija i općenito poboljšanje kvalitete života. Najčešće su opcije medikamentno i kirurško liječenje te njihova kombinacija. U izboru lijeka za medikamentno liječenje bitan je individualizirani pristup. Prvu liniju lijekova čine nesteroidni protuupalni lijekovi i hormoni. Hormonsko liječenje danas je najčešći odabir. S podjednakom učinkovitošću od 80% rabe se: kombinirana oralna kontracepcija, gestageni, agonisti GnRH-a te intrauterini sustav s levonorgestrelom (u posebnim indikacijama). Kirurško liječenje ima nekoliko mogućnosti: ekscizija lezije, ablacija lezija, rješavanje priraslica, ventrosuspenzija uterusa, ablacija živaca (LUNA) i presakralna neuroektomija. Kirurško liječenje može biti poštedno ili radikalno. Najčešće se izvodi laparoskopija koja omogućava dijagnozu i odstranjenje lezije. Kirurško liječenje primarni je odabir za bolesnice s endometriomom većim od 4-5 cm u promjeru i u žena s uznapredovalom endometriozom (34). ESHRE (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) smjernice za liječenje neplodnosti povezane s endometriozom navode kako postupci koji se primjenjuju (Tablica 7.), dovode do povećanja broja biokemijskih ili kliničkih trudnoća, ali se ne uzima u obzir koliko tih trudnoća u konačnici rezultira rođenjem živog djeteta (38).

Tablica 7. ESHRE smjernice za liječenje neplodnosti povezane s endometriozom

- kliničari ne bi trebali propisivati hormonsko liječenje za suzbijanje funkcije jajnika u svrhu poboljšanja plodnosti
- u neplodnih žena s endometriozom ASRM stupanj I/II, kliničari bi trebali izvršiti operacijsku laparoskopiju uključujući adhesiolizu, a ne samo obavljanje dijagnostičke laparoskopije
- u neplodnih žena s endometriozom ASRM stupanj III/IV, kliničari mogu izvesti operativnu laparaskopiju umjesto ekspetativnog pristupa
- kod neplodnih žena s endometriomom jajnika, koje su podvrgnute kirurškom zahvatu, kliničari bi trebali izvršiti eksciziju endometriomske kapsule, umjesto drenaže i elektrokoagulacije endometrioma
- u neplodnih žena dodatna hormonska terapija nakon operacije nije potrebna

Adenomioza je vrlo česta vrsta endometrioze kod koje je ektopični endometrij u miometriju.

Heterotopičan endometrij aciklički reagira na hormone, doživljava sekundarne promjene i izaziva hiperplaziju glatkih mišića u okolini. Patofiziološke promjene počinju u bazalnom sloju endometrija i subendometrijskom miometriju. Ta regija nema protektivne submukoze i naziva se endometrijsko-miometrijskom interfazom (EMI). Zbog mehaničkog oštećenja EMI (trudnoća, kiretaža), poremećene aktivnosti hormona i imunoloških zbivanja dolazi do invaginacije i invazije endometrija u miometrij. Ektopični je endometrij slabije prokrvljen, ali ima receptore za estrogene i progesteron, te odgovara na hormone. Veća žarišta adenomioze proizvode prostaciklin i imaju tendenciju deskvamacije i unutrašnjeg krvarenja. Također, proizvodi se prostaglandin $PgF_{2\alpha}$, što izaziva spazam miometrija i bol u zdjelici (39).

Adenomiozu nalazimo u 3 do 5% žena reproduktivne dobi, a u neplodnih žena učestalost je 10%, posebno ako su starije od 38 godina (39).

Adenomioza je vrlo čest pratitelj i uzrok nekih bolesnih stanja u žena, kao što su: menoragija (40-50%), dismenoreja (10-30%), metroragija (10%), dispareunija (20%), disfunkcijska krvarenja (50%) i neplodnost (40%) (39).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, ginekološkog pregleda i specifičnih pretraga. Od simptoma i znakova prevladavaju zdjelična bol, dismenoreja i dispareunija. Ginekološkim pregledom utvrdi se asimetrično povećanje uterusa bez opipljivih mioma. Najpouzdanija metoda je transvaginalni pregled ultrazvukom (Tablica 8.), dok se rijetko primjenjuju histerosalpingografija i MR (39).

Tablica 8. Dijagnoza adenomioze ultrazvukom

- povećana maternica 2-3 puta - bez mioma
- asimetrično povećanje prednje ili (češće) stražnje stijenke maternice
- ehogeni tračci iz endometrija strše u miometrij
- u 50% slučajeva male miometrijske ciste (1-6 mm)
- slabo ograničene hipoehogene i heterogene zone u miometriju
- hiperehogeni otočići ili anehogene lakune u miometriju
- 3D prikaz krvnih žila u miometriju power doplerom
- odsutnost kružne vaskularizacije na rubovima lezije
- u 30-40% i endometrioza i/ili miom

Mnoge su studije izvijestile o boljem reproduktivnom ishodu nakon medicinski potpomognute oplodnje kod žena s adenomiozom. Većina je zaključila da adenomioza

uzrokuje neplodnost, ali treba provesti više prospektivnih studija s velikom populacijom kako bi se dodatno procijenila ova uzročna interakcija i otklonili mehanizmi odgovorni za ovaj negativni učinak (40).

Od medikamentnog liječenja primjenjuju se gestageni, oralna hormonska kontracepcija, analozi GnRH, NSAID i antifibrinolitički lijekovi. Najdjelotvornije medikamentno liječenje uterini je sustav koji lokalno oslobađa levonorgestrel (IUS-LNG) (39).

1.4.2.4. Kronični endometritis

Kronični endometritis (CE) je lokalno upalno stanje, koje se očituje kao površinska, edematozna promjena mukoze, s povišenom gustoćom stromalnih stanica i disocijacijom u sazrijevanju između epitelnih stanica i stromalnih fibroblasta te infiltacijom plazma stanica endometrija (41).

Na temelju biopsije endometrija kod pacijentica koje su bile podvrgnute histerektomiji zbog benignih ginekoloških stanja, pokazalo se da stopa prevalencije kroničnog endometritisa iznosi približno 10 do 11% (42). Mogući odnos kroničnog endometritisa s neplodnosti i/ili perinatalnim komplikacijama nedavno je postao predmet tekućih istraživanja. Romero i sur. izvijestili su da je 15% neplodnih žena koje su podvrgnute ciklusima *in vitro* fertilizacije (IVF) imale kronični endometritis, a učestalost kroničnog endometritisa bila je čak 42% u bolesnica s recidivnim zatajivanjem implantacije (engl. *recurrent implantation failure* - *RIF*) (43). Zolghadri i sur., također su izvijestili nalaz kroničnog endometritisa tijekom histeroskopije u 57,8% žena s poviješću tri ili više rekurentnih gubitaka trudnoće (engl. *recurrent pregnancy losses* - *RPL*) (44). Prema nedavnoj prospektivnoj studiji bolesnica s RIF-om ili RPL-om, stopa prevalencije kroničnog endometritisa u skupini RIF bila je 14% i 27% u skupini RPL. S obzirom na ove rezultate, kronični endometritis može biti ginekološki uvjet koji se ne smije zanemariti u kontekstu MPO postupaka (42).

Glavni je uzrok kroničnog endometritisa mikrobna infekcija u šupljini maternice. To je teoretski podržano činjenicom da su antibiotske terapije učinkovite za uklanjanje plazma stanica u stromi endometrija u bolesnica s kroničnim endometritisom (42).

Obično se kronični endometritis dijagnosticira pomoću biopsije endometrija, a prisutnost plazma stanica u endometrijskoj stromi opće je prihvaćen histološki dijagnostički kriterij za kronični endometritis. Ipak, točnost histoloških dijagnoza može biti ugrožena u slučajevima kada je prisutna: infiltracija mononuklearnih upalnih stanica, proliferacija stromalnih stanica, plazmatsko pojavljivanje stromalnih stanica ili izražena predecidualna reakcija u kasnijem sekretornom endometriju (42).

Sve veći broj dokaza ukazuje na blisku vezu između kroničnog endometritisa i neplodnosti. Korištenjem imunohistokemijskih pretraga, nedavne studije ukazuju na visoku dijagnostičku stopu kroničnog endometritisa kod žena s idiopatskom neplodnošću (28%), ponovljenim neuspjelim implantacijama embrija nakon liječenja IVF-ET (30%) i neobjašnjivim spontanim pobačajima (12%). Jedna od histopatoloških karakteristika kod neplodnih žena s kroničnim endometritisom je odgođena diferencijacija endometrija u sredini sekretorne faze. Endometrij s kroničnim endometritisom često pokazuje pseudostratifikaciju i mitotičke jezgre u žljezdanim i površinskim epitelnim stanicama. Približno 1/3 od svih endometrijskih uzoraka s kroničnim endometritisom dobivena od neplodnih žena pokazuju takvu „izvanfaznu“ morfologiju. Endometrij s kroničnim endometritisom izražava visoku razinu estrogenskih i progesteronski receptora te visoku razinu nuklearnog markera Ki-67 u epitelnim stanicama i stromalnim fibroblastima. Štoviše, ekspresija anti-apoptotičkih gena kao što su BCL2 i BAX povećana je u endometrijima s kroničnim endometritisima. Ovaj nalaz pokazuje da endometrijsko tkivo predstavlja proliferativni fenotip čak i u sekrecijskoj fazi. Nasuprot tome, lokalna upalna ekspresija gena povezana s receptivnošću embrija kao što su IL11 i CCL4 smanjena je u endometrijima s kroničnim endometritisom. Ovi neobični obrasci genske ekspresije mogli bi objasniti ulogu kroničnog endometritisa kod neplodnosti (41).

Liječenje antibioticima može smanjiti učinak kroničnog endometritisa na neplodnost. U retrospektivnoj analizi bolesnika s neobjašnjivim RPL-om i kroničnim endometritisom, klinička stopa trudnoće, u skupini bolesnica koje su imale uredan nalaz histeroskopije jednu godinu nakon provedene antibiotske terapije, bila je viša nego u skupini bolesnica koje nisu primale antibiotsku terapiju (74,8% naspram 24,4%) (42).

1.4.2.5. Miomi

Miomi maternice najčešći su dobroćudni tumori u žena reproduktivne dobi. Prisutni su u oko 20 do 25% žena reproduktivne dobi i javljaju se 3 do 9 puta više u žena crne rase. Miome nalazimo u 5 do 10% neplodnih žena, dok su oni samostalan uzrok neplodnosti u 1 do 3% žena (4,20,45).

Uzrok nastanku mioma nije poznat. Nastaju proliferacijom jednog klona glatkih mišićnih stanica. Rastu pod utjecajem hormona (estrogena), stoga se ne javljaju prije puberteta i učestalost im opada s pojavom menopauze. Dobro su ograničeni (bez kapsule) čvorovi okruglastog oblika, čvrste konzistencije, bjelkasti, na presjeku vrtložne strukture. Dijele se prema anatomskoj lokalizaciji na submukozne, intramuralne i subserozne. Submukozni rastu prema materištu. Zbog pritiska na endometrij uzrokuju nepravilna krvarenja iz maternice. Ako imaju pendularni oblik, prominiraju u lumen maternice. Najčešće su smješteni intramuralno i tada maternica ima različite oblike. U subseroznih mioma može doći do torzije, infarkcije te odvajanja od maternice i pričvršćivanja na okolne zdjelične strukture (46).

Simptomi se javljaju u 35 do 50% bolesnica s miomom. Ovise o veličini mioma, lokalizaciji, sekundarnim promjenama u miomu i o tome je li žena trudna ili ne. Nepravilna i obilna krvarenja iz maternice javljaju se u 30% slučajeva. Posljedica toga su anemija i nedostatak željeza koji se često ne može nadoknaditi medikamentno. Bol se može javiti kao posljedica degeneracije mioma povezane s vaskularnom okluzijom, infekcijom, torzijom mioma na peteljci ili kontrakcijama maternice kod rađajućeg mioma. Napetost u maloj zdjelici nastaje zbog pritiska velikih mioma na okolne organe. Pritisak na mokraćni sustav može izazvati poremećaj mikcije i hidronefrozu, pritisak na crijeva konstipaciju, a veliki tumori mogu izazvati vensku kongestiju zdjelice i donjih udova. Spontani pobačaji javljaju se dva puta češće u žena s miomom maternice. Incidencija spontanih pobačaja je 40% prije, a 20% nakon miomektomije (46). Miomi na više načina utječu na neplodnost: uzrokuju mehaničke smetnje, remete kontrakciju maternice pa na taj način remete transport gameta, embrija i implantaciju, zatim umanjuju receptivnost endometrija te potiču vazoaktivne čimbenike i remete vaskularizaciju lokalnog endometrija (4).

Liječenje ovisi o dobi, paritetu, sadašnjoj trudnoći, želji za trudnoćom, općem zdravlju pacijentice, simptomima te veličini i smještaju mioma. Ako je riječ o manjim miomima koji

ne izazivaju velike simptome, moguće je liječenje analozima GnRH te u novije vrijeme učinkovito ulipristal acetatom tzv. Esmya. Indikacije za kirurško liječenje su: obilna krvarenja, kronična bol s jakom dismenorejom ili dispareunijom, akutna bol kao posljedica torzije, mokraćni simptomi, nagli rast u reproduktivnoj dobi ili svaki rast u postmenopauzi te ako je miom jedini mogući razlog neplodnosti (45,46).

1.4.2.6. Malformacije maternice

Oko 2 do 3% žena rodi se s malformacijama maternice, odnosno razvojnim anomalijama Müllerovih kanala. Neke od tih malformacija nemaju utjecaja na plodnost žena, dok neke imaju. Ove žene mogu imati problema s menstrualnim krvarenjima na način da ona mogu biti oskudna, obilna i/ili iregularna ili pak može nedostajati komunikacija između maternične šupljine i rodnice što onda onemogućava otjecanje menstrualne krvi. Žene s malformacijama maternice koje ostanu trudne, mogu imati probleme poput ponavljajućih spontanih pobačaja u drugom trimestru trudnoće ili pak prijevremene porode (20).

Američko društvo za fertilitet (engl. *American Fertility Society - AFS*) razvojne anomalije Müllerovih kanala klasificiralo je na osnovi stupnja otklona od normalnog razvoja u sedam skupina sa sličnom kliničkom slikom, terapijskim mogućnostima i perspektivom za daljnju reprodukcijsku sposobnost (Tablica 9.) (47).

Tablica 9. Klasifikacija razvojnih anomalija Müllerovih kanala

I. skupina	ageneza ili hipoplazija - potpuna ili djelomična
II. skupina	jednoroga maternica (*uterus unicornis*) – s ili bez rudimentarnog roga
III. skupina	dvostruka maternica *(uterus didelphys)*
IV. skupina	dvoroga maternica (*uterus bicornis*) – potpuna ili djelomična
V. skupina	*uterus septus*
VI. skupina	*uterus arcuatus*
VII. skupina	abnormalnosti koje se odnose na uporabu DES-a

- *I. skupina – ageneza ili hipoplazija maternice*

Vaginalna ageneza karakterizirana je potpunim nedostatkom ili hipoplazijom maternice, proksimalne rodnice i u nekim slučajevima jajovoda. Učestalost je 1:5000 novorođenčadi. Ageneza rodnice može biti potpuna ili djelomična. Češće se pojavljuje potpuna ageneza rodnice. Nedostatak rodnice uz nepotuno razvijenu maternicu ili potpuni

nedostatak maternice naziva se Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauserov sindrom. Pri tom su jajovodi normalno razvijeni, jajnici imaju normalnu funkciju, ali visoka je učestalost uroloških abnormalnosti. Dijagnoza se postavlja uglavnom u vrijeme puberteta. Reprodukcija je moguća isključivo uz primjenu metoda asistirane reprodukcije i surogat-majke (47).

- *II. skupina – jednoroga maternica*

Jednoroga maternica je najrjeđa od svih anomalija Müllerova kanala (13%). Nastaje zbog izostanka razvoja ili nepotpune elongacije jednog Mullerovog kanala. Postoji nekoliko varijacija ove malformacije, ovisno o postojanju rudimentarnog roga i prisutnosti odnosno odsutnosti funkcionalnog endometrija u tom rogu. U žena s ovom malformacijom visoka je učestalost spontanih pobačaja (51%) te prijevremenog porođaja (15%), a fetalno preživljenje iznosi 40% (47).

- *III. skupina – dvostruka maternica*

Dvostruka maternica nastaje kao posljedica izostanka fuzije Müllerovih kanala. Rodnica je u 75% slučajeva potpuno pregrađena longitudinalnim septumom, dok je u 25% slučajeva septum djelomičan. Reprodukcijski ishod nešto je bolji u odnosu na ishod pri jednorogoj maternici. Učestalost spontanih pobačaja je 43%, prijevremenih porađaja 38%, a fetalno preživljenje je 54% (47).

- *IV. skupina – dvoroga maternica*

Dvoroga maternica nastaje zbog nepotpunog spajanja Müllerovih kanala u visini fundusa maternice. Donji dio maternice i maternični vrat potpuno su spojeni. Posljedično nastaju dvije odvojene maternične šupljine, jedan maternični vrat i jedna rodnica. *Uterus bicornus* zahtijeva kiruršku korekciju samo kod žena koje imaju ponavljane spontane pobačaje, kasne pobačaje, prijevremene porođaje, a u kojih drugi etiološki čimbenici nisu utvrđeni (47).

- *V. skupina – uterus septus*

Uterus septus najčešća je anomalija Müllerovih kanala. Nastaje zbog nepotpune resorpcije uterovaginalnog septuma, a nakon kompletne fuzije Müllerovih kanala. Septum može biti djelomičan ili potpun. *Uterus septus* ima najlošiju reprodukcijsku prognozu. Učestalost ranih spontanih pobačaja (< 13. tjedana) iznosi 25,5-67%, a kasnih (14.–22. tjedna) 6,2%. Fetalno preživljenje iznosi 32% (47).

- *VI. skupina - uterus arcuatus*

Posljedica je izostanka resorpcije samo krajnjeg dijela uterovaginalnog septuma, što rezultira nastankom uleknuća na fundusu maternice. Klinički je benigan (47).

1.4.3. Uzroci muške neplodnosti

Danas gotovo 15% parova pri nezaštićenom spolnom odnosu unutar godine dana ne može začeti dijete. Muška je neplodnost uzrok tomu u čak 40% slučajeva. Povijest bolesti i fizikalni pregled su standardne procjene kod svih muškaraca, uključujući analizu sjemena. Ukoliko analiza sjemena pokazuje abnormalnosti u najmanje dva testa u razmaku od mjesec dana, u usporedbi s referentnim vrijednostima (Tablica 10.), indiciran je sveobuhvatan androloški pregled. Ako su rezultati analize sjemena normalni prema kriterijima SZO-a, jedan test je dovoljan (48,49).

Važno je razlikovati: oligozoospermiju (< 15 milijuna spermatozoa/mL), astenozoospermiju (< 32% progresivno pokretnih spermatozoa) i teratozoospermiju (< 4% normalnih oblika). Često, ove tri anomalije pojavljuju se istodobno, što je definirano kao oligoastenoteratozoospermija (OAT). Azoospermija je potpuni nedostatak spermija u analiziranom ejakulatu. Kao i u azoospermiji, u ekstremnim slučajevima oligozoospermije (< 1 milijun spermatozoa/mL), postoji povećana učestalost opstrukcije muškog genitalnog trakta i genetske abnormalnosti. Ipak, u 30-40% slučajeva ne nalazi se uzrok, pa se govori o idiopatskoj neplodnosti. Ti muškarci prezentiraju se bez prethodne bolesti koja bi mogla utjecati na plodnost te imaju uredne nalaze fizikalnog pregleda, endokrinoloških, genetskih i biokemijskih laboratorijskih pretraga. U Tablici 11. navedeni su najčešće upotrebljavani termini za analizu sjemena (49,50,51).

Tablica 10. Referentne vrijednosti analize ejakulata prema WHO

Parametar	Referentna vrijednost
• volumen ejakulata (mL)	1,5 (1,4 – 1,7)
• ukupan broj spermija (10^6/ejakulatu)	39 (33 – 46)
• broj spermija (10^6/mL)	15 (12 – 16)
• ukupna pokretljivost (PR + NP, %)	40 (38 – 42)
• progresivna pokretljivost (PR, %)	32 (31 – 34)
• vitalnost (živi spermji, %)	58 (55 – 63)
• morfologija spermija (normalni oblici, %)	4 (3 – 4)
• pH	≥ 7,2
• peroksidaza pozitivni leukociti (10^6/mL)	< 1
• MAR test (pokretni spermiji s povezanim česticama, %)	< 50
• immunobead test (pokretni spermiji s povezanim proteinima, %)	< 50
• cink u sjemenoj tekućini (µmol/ejakulatu)	≥ 2,4
• fruktoza u sjemenoj tekućini (µmol/ejakulatu)	≥ 13
• neutralna glukozidaza u sjemenoj tekućini (mU/ejakulatu)	≥ 20

Tablica 11. Najčešće upotrebljavani termini za analizu sjemena

• azoospermija	u uzorku sjemena se ne mogu naći spermatozoi
• oligozoospermija	< 15 milijuna spermatozoa/mL
• astenozoospermija	< 32% pokretnih spermatozoa
• teratozoospermija	< 4% spermatozoa normalne građe
• OAT	oligoastenoteratozoospermija
• nekrozoospermija	svi spermatozoi u uzorku sjemena mrtvi
• globozoospermija	niti jedan spermatozoid nema akrosomalnu kapu

1.4.3.1. Hipogonadizam

U normalnom razvoju muških spolnih organa, kao i kasnijem funkcijskom razvoju testisa, značajnu ulogu ima os hipotalamus-hipofiza-testis. Mnogi poremećaji mogu utjecati na tu os te tada govorimo o hipogonadizmu (52).

Muški hipogonadizam klinički je sindrom uzrokovan nedostatkom androgena koji može negativno utjecati na više funkcija organa i kvalitetu života. Nedostatak androgena blago se povećava s godinama i u zdravih muškaraca. U sredovječnih muškaraca učestalost biokemijskog hipogonadizma varira od 2,1 do 12,8%. Učestalost niske razine testosterona i simptoma hipogonadizma kod muškaraca u dobi od 40 do 79 godina varira od 2,1 do 5,7%.

Hipogonadizam je češći kod starijih muškaraca, kod pretilih, kod onih s komorbiditetima i kod muškaraca s lošim zdravstvenim statusom (53).

Hipogonadizam proizlazi kao posljedica zatajenja testisa, ili je posljedica poremećaja jedne ili više razina hipotalamus-hipofizno-gonadalne osi. Muški hipogonadizam može se svrstati u skladu s poremećajima na razini: testisa (primarni/hipergonadotropni hipogonadizam), hipotalamusa i hipofize (sekundarni/hipogonadotropni hipogonadizam), hipotalamusa/hipofize i gonada (hipogonadizam kod odraslih muškaraca) te androgen ciljnih organa (neosjetljivost androgen ciljnih organa) (51,53).

- *Primarni/hipergonadotropni hipogonadizam*

Primarna insuficijencija testisa najčešći je uzrok hipogonadizma i rezultira niskim razinama testosterona, povišenim razinama gonadotropina i oštećenjem spermatogeneze. Najvažniji klinički oblici primarnog hipogonadizma su Klinefelterov sindrom i tumori testisa (53).

Klinefelterov sindrom pogađa 0,2% muške populacije. To je najčešći oblik muškog hipogonadizma i najčešća numerička kromosomska aberacija s kariogramom 47,XXY u 90% slučajeva. Pojavljuje se zbog nedisjunkcije za vrijeme majčinske mejotičke diobe zametnih stanica (52,53).

Tumori testisa najčešći su tip raka u mladih muškaraca nakon puberteta. Faktori rizika su kontralateralni karcinom zametnih stanica, nespušteni testisi, gonadalna disgeneza, neplodnost, atrofija testisa i pozitivna obiteljska anamneza karcinoma zametnih stanica. 25% muškaraca s tumorima testisa razvija testosteronski nedostatak nakon liječenja (53,54).

- *Sekundarni/hipogonadotropni hipogonadizam*

Središnji defekti hipotalamusa ili hipofize uzrokuju sekundarno zatajenje testisa. Identifikacija sekundarnog hipogonadizma od kliničke je važnosti jer može biti posljedica patologije hipofize i time uzrok neplodnosti koji se hormonskom stimulacijom može uspješno liječiti (53).

Najčešći su uzroci sekundarnog hipogonadizma: izolirani (ranije nazivani idiopatski) hipogonadotropni hipogonadizam (IHH), hiperprolaktinemija i Kallmannov sindrom. Hiperprolaktinemija može biti uzrokovana adenomom hipofize (prolaktinomom) ili pak inducirana lijekovima poput fenotiazina, imipramina, risperidona ili metoklopiramida.

Dodatni uzroci mogu biti bubrežno zatajenje ili hipotireoza. Kallmannov sindrom je genetski poremećaj koji se javlja u 1:10 000 muškaraca. Uz hipogonadotropni hipogonadizam karakterizira ga i anosmija (53,55).

Ove poremećaje karakterizira poremećena sekrecija GnRH što vodi poremećenoj sekreciji LH i FSH što se u konačnici manifestira zakašnjelim pubetetom (*pubertas tarda*) (53).

- *Muški hipogonadizam zbog disfunkcije hipotalamusa/hipofize i gonada*

Kombinirano primarno i sekundarno testikularno zatajenje rezultira niskom razinom testosterona i varijabilnim razinama gonadotropina. Razine gonadotropina ovise o tome na kojoj razini je dominantan poremećaj. Ovaj je oblik, također poznat kao kasno nastupanje hipogonadizma i hipogonadizam povezan s godinama (51,53).

- *Muški hipogonadizam zbog defekata androgen ciljnih organa*

Ovi oblici hipogonadizma su rijetki. Postoje autosomno recesivni (AR) nasljedni defekti s potpunim, djelomičnim i minimalnim sindromom neosjetljivosti na androgen, Reifenstein sindrom, bulbospinalna mišićna atrofija (Kennedy bolest), kao i nedostatak 5α-reduktaze (53,55).

Klasifikacija hipogonadizma ima terapeutske implikacije. U bolesnika sa sekundarnim hipogonadizmom, hormonska stimulacija sa hCG i FSH ili alternativno pulsni GnRH tretman može vratiti plodnost u većini slučajeva. Detaljna procjena može, primjerice, otkriti tumore hipofize, sistemsku bolest ili tumore testisa. Kombinirani oblici primarnog i sekundarnog hipogonadizma mogu se promatrati kod starijih muškaraca, uglavnom pretilih, s istodobnim padom razina testosterona povezanog s dobi zbog nedostataka funkcije testisa, kao i zbog nedostatne funkcije osi hipotalamus-hipofize (53).

Najčešći su simptomi muškog hipogonadizma kod starijih muškaraca: smanjena seksualna želja i seksualna aktivnost, erektilna disfunkcija i napadaji vrućine. Drugi čimbenici koji su povezani s niskom razinom testosterona su opseg struka i opće zdravstveno stanje. Znakovi i simptomi nedostatka androgena razlikuju se ovisno o starosnoj dobi, trajanju i težini nedostatka. Simptomi koji ukazuju na prisutnost hipogonadizma sažeti su u Tablici 12. Hipogonadizam ne mora se uvijek očitovati niskim razinama testosterona. Na primjer, muškarci s primarnim oštećenjima testisa često imaju normalnu razinu testosterona, ali visoku

razinu LH. To se može smatrati subkliničkim ili kompenziranim oblikom hipogonadizma (53).

Tablica 12. Simptomi hipogonadizma

• zakašnjeli pubertet	• napadaji vućine
• maleni testisi	• promjene raspoloženja (ljutnja, umor)
• neplodnost	• poremećaji spavanja
• smanjena dlakavost	• metabolički sindrom
• ginekomastija	• inzulinska rezistencija i DM tip 2
• smanjenje tjelesne mase i mišićne snage	• smanjenje kognitivnih funkcija
• visceralni tip debljine	• erektilna disfunkcija
• smanjenje mineralne gustoće kostiju (osteoporoza)	• smanjenje seksualne želje i seksualne aktivnosti

Kliničke posljedice hipogonadizma određene su dobi početka bolesti i težinom hipogonadizma. Tijekom prvih 14 tjedana trudnoće, prisustvo testosterona je presudno za normalnu virilizaciju vanjskog muškog spolovila. Nedostatak androgena ili androgena rezistencija zbog nedostatka receptorske funkcije tijekom ove faze života može rezultirati abnormalnim razvojem genitalija, u rasponu od hipospadije do ženskih vanjskih genitalija s intraabdominalnim testisom. Na početku puberteta, porast razine gonadotropina rezultira povećanjem volumena testisa i aktivacije spermatogeneze i izlučivanja testosterona. Tijekom puberteta, porast razine testosterona rezultira razvojem muških sekundarnih spolnih karakteristika, što obuhvaća produbljivanje glasa, pojačanu dlakavost, poticanje rasta dlačica u specifičnim spolnim područjima, dlake na licu, povećanje veličine penisa, povećanje mišićne mase i veličinu te masu kosti. Osim toga, testosteron ima eksplicitne psihoseksualne učinke, uključujući povećanje libida (53,55).

Testosteronsko liječenje ima za cilj vratiti razinu testosterona na fiziološku razinu kod muškaraca s niskim razinama serumskog testosterona i povezanim simptomima nedostatka androgena. Cilj je poboljšati kvalitetu života, seksualnu funkciju, mišićnu snagu i mineralnu gustoću kostiju. Tablica 13. ističe glavne indikacije za liječenje testosteronom, a Tablica 14. navodi glavne kontraindikacije protiv terapije testosteronom (53).

Egzogeni testosteron smanjuje endogenu proizvodnju testosterona negativnom povratnom spregom na hipotalamus-hipofizno-gonadalnu os. Ako je sekundarni hipogonadizam uzrok neplodnosti, potrebno je razmotriti tretman humanim korionskim gonadotropinom (hCG), posebno kod muškaraca s niskim gonadotropinima. On stimulira

proizvodnju testosterona u Leydigovim stanicama. Njegova primjena treba biti ograničena na pacijente sa sekundarnim hipogonadizmom (53,55).

Tablica 13. Indikacije za terapiju testosteronom

• odgođeni pubertet • Klinefelterov sindrom s hipogonadizmom • seksualna disfunkcija • smanjena koštana masa • odrasli muškarci s niskim testosteronom i dosljednim i po mogućnosti višestrukim znakovima i simptomima hipogonadizma nakon neuspjelog liječenja pretilosti i komorbiditeta • hipopituitarizam • DM tip 2 s hipogonadizmom

Tablica 14. Kontraindikacije za terapiju testosteronom

• karcinom prostate • karcinom dojke u muškarca • teška apneja tijekom spavanja • muška neplodnost – želja za djecom • hematokrit > 0,54% • smetnje zbog BHP • teško srčano zatajenje – NYHA 4

1.4.3.2. Kriptorhizam

O kriptorhizmu govorimo ako se testis ne spusti tijekom ranog djetinjstva u skrotum, već ostane u trbušnoj šupljini ili preponskom kanalu. To je najčešći kongenitalni poremećaj muških gonada te se pojavljuje s učestalošću od 2 do 5% (52).

Etiologija kriptorhizma je multifaktorska i uključuje poremećenu endokrinološku regulaciju i poremećaje nekoliko gena. Pretpostavlja se da kriptorhizam može biti dio tzv. sindroma testukularen disgeneze (TDS), koji je razvojni poremećaj gonada uzrokovan ekološkim i/ili genetskim utjecajima u ranoj trudnoći (50).

Nespušteni testisi najčešće su manjeg volumena, mogu biti genetski promijenjeni te imaju veću sklonost malignoj alteraciji (52). Degeneracija zametnih stanica u nespuštenim testisima očita je nakon prve godine života. Degenerativne promjene variraju, ovisno o položaju testisa. Tijekom druge godine, broj zametnih stanica se smanjuje. U 10 do 45% pogođenih bolesnika može se otkriti potpuni gubitak zametnih stanica. Stoga se preporučuje

rano liječenje za očuvanje spermatogeneze, osobito u bilateralnim slučajevima. Kirurško liječenje je najučinkovitija i najpouzdanija metoda dovođenja testisa u skrotum. Nalazi spermiograma često su oštećeni kod muškaraca s poviješću kriptorhizma. Kirurško liječenje tijekom prve ili druge godine života može imati pozitivan učinak na naknadnu plodnost. Međutim, ne postoji konačan dokaz o zaštitnom učinku rane orhidopeksije. U muškaraca s poviješću jednostranog kriptorhizma, očinstvo je gotovo jednako (89,7%) u odnosu na muškarce bez kriptorhizma (93,7%). Međutim, povijest jednostranog kriptorhizma može rezultirati smanjenim potencijalom plodnosti i stoga duljim vremenom postizanja trudnoće. Kod muškaraca s bilateralnim kriptorhizmom, oligozoospermija može se naći u 31% i azoospermija u 42% slučajeva. U slučajevima bilateralnog kriptorhizma, stopa očinstva iznosi samo 35 do 53%. Kriptorhizam je faktor rizika za rak testisa. U 5 do 10% bolesnika s tumorom testisa, postoji povijest kriptorhizma. Rizik od tumora zametnih stanica je 3,6 do 7,4 puta veći nego u općoj populaciji, a 2 do 6% muškaraca s poviješću kriptorhizma će razviti tumor testisa. Zabilježeno je da orhidopeksija izvedena prije doba puberteta smanjuje rizik od raka testisa (50).

Kao mogućnost liječenja kriptorhizma, ranije se prakticirala primjena humanog korionskog gonadotropina, ali se u posljednje vrijeme napustila zbog dokazanog propadanja spermatogonija. Preporučuje se učiniti orhidopeksiju u prvoj godini života (50,52).

1.4.3.3. Genetski poremećaji

U bolesnika s koncentacijom spermija < 10^6/mL preporuča se učiniti genetsko testiranje (52).

- *Klinefelterov sindrom*

Jedan od najčešćih genetskih poremećaja neplodnog muškaraca je Klinefelterov sindrom. Poremećaj je na razini spolnog kromosoma. Može se raditi o punom fenotipu (47, XXY) ili je posrijedi mozaicizam (46, XY/47, XXY) (52).

Ovisno o genskoj izraženosti, različite su i fenotipske spolne osobine te stupanj neplodnosti. Takvi muškarci često imaju manje testise. Razina je testosterona snižena iako može biti i normalna. FSH je povišen, a razina estrogena može biti normalna ili povišena. Libido je često normalan, ali je ponekad potrebna nadomjesna terapija testosteronom,

pogotovo u kasnijoj životnoj dobi. Također, u nekih su bolesnika izražene ženske spolne osobine, te imaju duže ruke i noge zbog kasnijeg zatvaranja epifiznih ploča (50,52).

U bolesnika s Klinefelterovim sindromom postoji mogućnost začeća djeteta ICSI metodom *in vitro* fertilizacije, ali je povećana učestalost spolnih kromosomskih aberacija i kromosomalne aneuploidije (50,52).

U bolesnika sa Klinefelterovim sindromom, nakon provedene biopsije testisa, potrebno je trajno endokrinološko praćenje (52).

- *Kallmanov sindrom*

Poremećaj može biti i na razini X-kromosoma. Kao najčešći poremećaj spominje se Kallmannov sindrom. Bolesnici najčešće imaju hipogonadotropni hipogonadizam i anosmiju, a mogu imati i rascjep nepca, asimetriju lica, gluhoću, daltonizam, nespuštene testise i poremećaj bubrega (50,52,55).

Ovaj sindrom može biti posljedica mutacije u Kalig-1 genu (na X-kromosomu) ili u nekoliko drugih autosomnih gena.

Spermatogeneza se može relativno lako izazvati u većine bolesnika nadomjesnom hormonskom terapijom gonadotropinima. Liječenje gonadotropinima omogućava prirodno začeće u većini slučajeva, čak i kod muškaraca s relativno malim brojem spermija (50).

- *Mikrodelecije na Y kromosomu*

Danas se zna da postoje razne mikrodelecije, a one imaju veliku važnost u kliničkoj praksi pri obradi neplodnog muškarca. Pokazano je da u bolesnika s normalnim brojem spermija nema mikrodelecije Y-kromosoma. Nadalje, što su delecije izraženije, češća je teška oligozoospermija ili azoospermija. Testiranje mikrodelecija Y-kromosoma preporučljivo je u svih bolesnika koji imaju < 5 milijuna spermija/mL.

Testisi tih bolesnika jako su promijenjeni te se često na bioptičkim preparatima nalaze samo Sertolijeve stanice. Ipak, začeće je moguće u bolesnika s izoliranim spermijima, djeca su često fenotipski normalna, ali su muška djeca neplodna te je u ranom mladenaštvu potrebno učiniti krioprezervaciju sjemena ako je to moguće (50,52).

- *Cistična fibroza*

Cistična fibroza je autosomno recesivna bolest čiji se genetski poremećaj očituje na 7. kromosomu. Poremećaj se očituje u transmembranskom proteinu koji je odgovoran za prijenos iona te također dolazi do poremećaja razvoja sjemenih mjehurića, funikulusa, ejakulacijskog kanala te donjih 2/3 epididimisa.

U 2% bolesnika s cističnom fibrozom nalazimo obostrani prirođeni nedostatak funikulusa. Tada se govori o opstruktivnoj azoospermiji. U svih bolesnika sa volumenom ejakulata < 1,5 mL i sniženim vrijednostima pH treba se posumnjati na mogući nedostatak *vas deferensa* i testirati ih na cističnu fibrozu.

Mutacije su izražene na različitim mjestima kromosoma te se obično testiraju najčešće mutacije, stoga ako je test negativan ne mora značiti da bolest ne postoji (50,52).

1.4.3.4. Varikokela

Varikokelom se naziva varikozno proširenje i produženje vena pampiniformnog pleksusa (54).

Varikokela se javlja u do 15% zdravih muškaraca, dok kod neplodnih se muškaraca pojavljuje s učestalošću do 40% (52).

Razlikuje se idiopatska od simptomatske varikokele. Idiopatska varikokela pojavljuje se najčešće na lijevoj strani. To je posljedica anatomskog odnosa ulijevanja testikularnih vena. Naime, desna testikularna vena se ulijeva u šuplju venu pod oštrim kutem, tako da se tijek krvi iz testikularne vene nastavlja bez teškoća u donju šuplju venu. S lijeve strane testikularna se vena ulijeva u lijevu bubrežnu venu pod pravim kutem što otežava protok iz testikularne vene. Uzrok mogu biti i izostanak stvaranja zalistaka ili njihova nedovoljna razvijenost što onda rezultira zastojem venske krvi u sustavu testikularne vene. Drugi pak smatraju da razvoju lijevostrane varikokele pogoduje i anatomski smještaj lijeve testikularne vene ispod sigme. Zadržavanjem fecesa i plinova u sigmi komprimira se testikularna vena, što rezultira povratkom krvi prema testisima. Simptomatska varikokela može nastati zbog poremećaja u protoku krvi uzrokovanih vanjskim ili unutarnjim čimbenikom u sustavu testikularne vene. Poremećaje u protoku stvaraju novotvorine bubrega, novotvorine u

retroperitoneju, upalne promjene u retroperitoneju, tromboza testikularne ili bubrežne vene i sl. (54).

Varikokela iz više razloga može biti uzrokom neplodnosti. Zastoj venske krvi dovodi do povišenja temperature u skrotumu, a time i u testisu, što oštećuje spermiogenezu. Zbog zastoja krvi, dolazi i do smanjenja kisika, povišenja razine ugljikova dioksida i zakiseljenja. Zbog hipoksije ošteti se spermiogeneza. Razgradni proizvodi iz bubrega i nadbubrežne žlijezde (renin, prostaglandin i sl.) refluksno preko testikularne vene dolaze do testisa i djeluju toksično na spermiogenezu (51,54).

Klinički gledano, bolesnik je uglavnom bez simptoma, ali može se pojaviti lagana bolnost u skrotumu, koja se pojačava pri hodanju i naporu (54).

Dijagnozu treba postaviti na temelju kliničkog nalaza varikozno poširenih vena, doplerskim ultrazvukom i venografijom. Razlikuju se tri stupnja ove bolesti (Tablica 15.) (54).

Tablica 15. Klasifikacije varikokele

I. stupanj	• dijagnoza se postavlja ultrazvučnim nalazom proširenih vena
II. stupanj	• proširene se vene mogu palpirati pri stajanju ili pri Valsalvinu pokusu
III. stupanj	• varikoziteti se jasno vide kao snop „glista“ u skrotumu • skrotum je izdužen

Indikacije za operacijsko liječenje varikokele su: klinički palpabilan nalaz, poremećeni spermiogram, dokazana neplodnost para uz reproduktivno zdravu partnericu, te bolovi u području skrotuma. Kirurški zahvat podrazumijeva podvezivanje i presjecanje testikularne vene i arterije. Uspješnost izliječenja iznosi oko 90%. Praćenje nakon kirurškog zahvata je nužno. Preporučuje se svaka 3 do 4 mjeseca ponavljati spermiogram, pogotovo unutar godine dana od zahvata ili do začeća djeteta. (52,54,56).

1.4.3.5. Opstrukcijska azoospermija

Nedostatak spermija ili spermatogenih stanica u ejakulatu ili u postejakulacijskom urinu govori u prilog opstrukcijskoj azoospermiji (OA). Nastaje kao posljedica obostrane

opstrukcije ejakulacijskog kanala i javlja se u 15 do 20% bolesnik s azoospermijom. Muškarci s OA obično imaju normalne vrijednosti FSH, testise normalne veličine te povećene epididimise (50).

Uzroci su prirođeni ili stečeni. Od prirođenih uzroka najčešća je idiopatska opstrukcija epididimisa ili prirođeni nedostatka *vas deferensa*, a od stečenih poremećaja najčešći uzroci mogu biti upala, trauma, raniji operativni zahvati i vazektomija (52).

Poremećaj može biti na razini testisa, epididimisa, *vas deferensa* ili ejakulacijskog kanalića. Intratestikularna opstrukcija prisutna je u 15% muškaraca s OA. Kongenitalni oblici su manje uobičajeni od stečenih (postupalna, posttraumatska opstrukcija). Opstrukcija epididimisa je najčešći uzrok OA, koji pogađa 30 do 67% muškaraca s azoospermijom. Kongenitalna opstrukcija epididimisa obično se manifestira kao kongenitalna obostrana odsutnost *vas deferensa* (engl. *Congenital bilateral absence of the vas deferens* - CBAVD) koja je u 82% slučajeva povezana sa barem jednom mutacijom CF gena. Stečeni oblici opstrukcije epididimisama najčešće su posljedica upale epididimisa gonokokom ili klamidijom. Rjeđi, stečeni uzroci su trauma ili kirurška intervencija. Opstrukcija *vas deferensa* najčešći je uzrok stečene opstrukcije nakon vazektomije, a može biti i posljedica operacije hernije. Opstrukcija ejakulacijskog kanala nalazi se u 1 do 3% slučajeva OA i klasificira se kao cistična ili postinflamatorna. Cistične opstrukcije su obično kongenitalne i tipično su u središnjoj liniji. Paramedijalne ili lateralne intraprostatske ciste su rijetke. Postupalne opstrukcije ejakulacijskog kanala obično su prisutne nakon uretroprostatisa (50,52).

U dijagnostici je bitna anamneza u kojoj je potrebno obratiti pažnju na ranije opstruktivne ili iritativne smetnje mokrenja, ranije operacijske zahvate, krv u spermi i preboljele infekcije urotrakta. Pri kliničkom su pregledu testisi normalne veličine, epididimisi su zadebljani i često se palpiraju čvorići, a *vas deferens* može nedostajati. Hormonski status je obično normalan. Volumen ejakulata je < 1,5 mL, pH je nizak, a razina fruktoze sjemen tekućine je niska. Potrebno je učiniti UZV na kojem se vidi zadebljanje epididimisa uz proširenje kanalića. Također, potrebno je učiniti transrektalni ultrazvuk prostate (TRUS) i sjemenih mjehurića na kojem se može vidjeti zadebljanje sjemenih mjehurića > 1,5 cm (50, 52).

Liječenje ovisi o razini poremećaja. Poremećaji na razini epididimisa i *vas deferensa* mogu se kirurški rekonstruirati. Tehnika je mikrokirurška uz prethodnu dobru pripremu te očekivani uspjeh za više mjeseci (52).

1.4.3.6. Poremećaji ejakulacije

Postoje razni poremećaji ejakulacije (Tablica 16.) koji zauzimaju znatno mjesto u muškoj neplodnosti (52).

Tablica 16. Poremećaji ejakulacije

- anejakulacija
- anorgazmija
- odgođena ejakulacije
- retrogradna ejakulacija
- astenička ejakulacaija
- prerana ejakulacija

Anejakulacija uključuje potpuni nedostatak antegradne ili retrogradne ejakulacije. To je uzrokovano neuspjehom emisije sjemena iz sjemenih mjehurića, prostate i ejakulacijskih kanala u uretru. Uzroci mogu biti neurološki ili posredovani lijekovima. Neurološki uzroci uključuju velike operacije kod kojih dolazi do ozljede retroperitonelnog simpatičkog spleta, ozljede kralježnične moždine, sindrom kaude ekvine, kolorektalne operacije, Parkinsonovu bolest i multiplu sklerozu. Antipsihotici, antidepresivi i antihipertenzivi su najčešći lijekovi koji uzrokuju anejakulaciju (50,52,57).

Anorgazmija je psihološki poremećaj pri kojemu nedostaje osjećaj orgazma te kao posljedica izostaje ejakulacija (52).

Odgođena ejakulacija može se smatrati blagim oblikom anorgazmije. Uzroci odgođene ejakulacije mogu biti psihološki, organski (nepotpuna oštećenja kralježnične moždine ili ijatrogena oštećenja živaca penisa) ili farmakološki (selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI), antihipertenzivi ili antipsihotici) (50).

Retrogradna ejakulacija je potpuno ili ponekad djelomično odsustvo antegradne ejakulacije kao rezultat povratka sjemena kroz vrat mokraćnog mjehura natrag u mjehur.

Pacijenti doživljavaju normalan ili smanjeni osjećaj orgazma. Uzroci retrogradne ejakulacije mogu se podijeliti na neurološke, farmakološke i uretralne (50).

Asteničku ejakulaciju karakterizira promijenjena propulzivna faza s normalnom fazom emisije. Osjećaj orgazma je smanjen i nedostaju tipično ritmičke kontrakcije povezane s ejakulacijom. Astenična ejakulacija obično ne utječe na kvalitetu sjemena (50).

Prerana ejakulacija podrazumijeva nemogućnost dovoljno duge kontrole ejakulacije pri vaginalnoj penetraciji. Prerana ejakulacija može biti strogo organska (povezana s prostatitisom) ili psihogena (povezana s partnerom ili neselektivna), a može biti povezana s erektilnom disfunkcijom. Ne utječe na plodnost, pod uvjetom da se javlja intravaginalna ejakulacija (50,52,57).

Liječenje ovisi o uzroku ejakulacijskog poremećaja. Kod prerane ejakulacije dobri se rezultati postižu psihoterapijom ili primjenom antidepresiva iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Kod retrogradne ejakulacije, treba isključiti anatomske poremećaje i farmakološke uzroke (52,57).

1.5. DIJAGNOSTIKA NEPLODNOSTI

Početak istraživanja neplodnosti ovisan je o trajanju steriliteta i dobi partnera. Obrada obično započinje nakon što prođe jedna godina bez trudnoće, uz redoviti spolni život, bez kontracepcije. Svaka dodatna godina života umanjuje mogućnost spontane trudnoće za 5%, a svaka daljnja godina neplodnosti smanjuje tu šansu za 20%. Rano istraživanje neplodnosti zahtijevaju žene starije od 35 godina, neredoviti ciklusi te anamneza s ginekološkim operacijama, zdjeličnim upalama i endometriozom (58).

Medicinska obrada, priprema i liječenje neplodnog para, obavlja se prema svim stručnim i znanstvenim spoznajama te preporukama relevantnih stručnih udruga. Ona uključuje istovremeno utvrđivanje plodnosti oba partnera. Obaveza je da te aktivnosti vode kompetentni stručnjaci, a to su: ginekolog specijalist (s najmanje 5 godina iskustva), ginekolog subspecijalist humane reprodukcije, urolog ili endokrinolog s iskustvom iz andrologije (odnosno muške neplodnosti). Kirurško liječenje neplodnosti obavlja se isključivo u tercijarnim zdravstvenim ustanovama. Izuzetak su „mali“ endoskopski zahvati (npr. office histeroskopija i dijagnostička laparoskopija) (59).

Nakon medicinske obrade, a prema indikacijama, obavezno se odabire što jednostavnija metoda liječenja, dokazane uspješnosti, a najmanjeg rizika za pacijenticu i djecu. Ranije i brže usmjeravanje na složene metode liječenja dopustivo je u žena starijih od 36 godina i u onkofertilitetnim postupcima (59).

Nakon podrobne anamneze u oba partnera obavezne su prije MPO slijedeće pretrage: testovi za hepatitis i HIV, utvrditi visinu, težinu, BMI, utvrditi ostale epigenske rizike i štetne navike, isključiti lokalne upale, antitijela na klamidiju (59).

Posebne medicinske pretrage za žene su: utvrditi normalnost spolnih organa – ginekološki pregled, UZV, sono histerosalpingografija (HSG), rtg HSG, histeroskopija, laparoskopija, istražiti menstruacijski ciklus i ovulacije, te funkciju žutog tijela, utvrditi folikularnu rezervu jajnika – FSH, E2, AMH, AFC, utvrditi funkciju štitnjače – preporuka je za razinu TSH $\leq$ 2,5 (59).

Posebne medicinske pretrage za muškarce: spermiogram (eventualno 2 do 3 puta ponoviti). U slučaju infertilnog sjemena: DNK fragmentacija, urološka obradba, Y-mikrodelacija i druge genske nenormalnosti te hormonska obrada (59).

1.6. MEDICINSKI POTPOMOGNUTA OPLODNJA

Metode medicinski potpomognute oplodnje (MPO) najčešći su i najvažniji način liječenja neplodnosti (60).

U Hrvatskoj je 80 do 100 tisuća parova neplodno. Godišnje se u nas liječi oko 10 tisuća parova. Neplodnost je, prema zaključku EU parlamenta, važan čimbenik demografskog urušavanja. Prosječna je fertilnost u Europi 1,5, dok je u Hrvatskoj između 1,38 i 1,40. Važnost metoda potpomognute oplodnje iskazuje činjenica da se pomoću izvantjelesne oplodnje – *in vitro* fertilizacije (IVF) rađa 1 do 5% novorođenčadi godišnje (60).

U anglosaksonskoj terminologiji *assisted reproductive technologies* (ART) označava sve postupke i liječenja u kojima se izvan tijela obavlja obradba gameta, oplodnja i kultiviranje zametaka. U nas je uvriježen naziv medicinski potpomognuta oplodnja – MPO, što je terminološki i stručno prihvatljivije. Ovaj naziv obuhvaća sve metode liječenja u kojima se pomaže da dođe do oplodnje, trudnoće i poroda (Tablica 17.) (60).

Tablica 17. Metode MPO-a

- intrauterina inseminacija (IUI) ili intratubarna inseminacija (ITI)
  - inseminacija sjemenom supruga – AIH (*artificial insemination husband)*
  - inseminacija sjemenom darovatelja – AID (*artificial insemination donor*)
- izvantjelesna oplodnja – *in vito* fertilizacija
  - homologni i hetrologni postupci
- intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija – ICSI (*intracitoplazmatic sperm injection*)
  - homologni i heterologni postupci
- prijenos gameta ili zigota u jajovod – GIFT, ZIFT (*zygote intrafallopian transfer*)

Učinkovito liječenje ženske neplodnosti jest IVF, a metoda za liječenje teških oblika muške neplodnosti jest ICSI. ICSI je indiciran kod nekvalitetnog sjemena, kirurški dobivenih spermija iz testisa, niske oplodnje u IVF postupcima i kod liječenja onkoloških bolesnika. Tehnološkim su se napretkom uz IVF i ICSI razvile kliničke i embriološke metode koje poboljšavaju rezultate i umanjuju rizike, poput: kirurškog dobivanja spermija, zamrzavanja i odmrzavanja gameta i zametaka, pomoći izlijeganju zametka iz zone pelucide, onkofertilni postupci i sl. (60).

1.6.1. Stimulacija ovulacije

Liječenje MPO-om može biti u prirodnom ili stimuliranom ciklusu. Odabir metode i protokola stimulacije ovulacije (SO) temelji se na nalazima, pripremi, dobi i dotadašnjem liječenju svake žene (para) posebno (61).

Različiti su principi stimulacije ovulacije za IUI i IVF. Temeljni ciljevi su postići: monofolikularnost (uz ev. 1 kodominantni folikul) za AIH/AID i višefolikularnost (6 do 12 oocita) za IVF/ICSI, uz minimalne rizike (59).

Priprema i planiranje individualizirane SO sastoji se: od prikupljanja anamnestičkih podataka o ciklusu, prethodnom liječenju i dobi žene, fizikalnog pregleda, BMI-a, hormonske obrade koja se treba provesti prema indikacijama, selektivno i racionalno, a obuhvaća FSH, LH, PRL, E_2 (bazalne vrijednosti), T3, T4, TSH, antitiroidna protutijela, androgene, inzulin, IR, zatim utvrđivanje pričuve – rezerve jajnika UZV određivanjem broja antralnih folikula veličine 2-10 mm (*antral follicular count* – AFC) i određivanjem Antimüllerovog hormona –

AMH. Na temelju nalaza rezerve jajnika može se utvrditi kakav će biti odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije (Tablica 18.) (59,61).

Tablica 18. Određivanje rezerve jajnika i očekivani odgovor na SO

Očekivani odgovor jajnika	AMH pmol/L	FSH IU/L	AFC fol. 2 – 10 mm
normalan (8-12 oocita)	8 - 20	3 - 9	10 - 15
slab (< 4 oocite)	4 - 7	10 - 13	5 - 8
vrlo slab/izostaje (1 ili 0 oocita)	< 4	≥ 14	< 4
prenaglašen (≥ 20 oocita)	> 25	2 - 5	≥ 20

Stimulacija ovulacije povisuje uspjeh IVF-a, ali ne isključuje postupke MPO-a u prirodnom ciklusu. Danas se prirodni ciklus odabire za IUI i IVF kao početno jednostavnije i jeftinije liječenje. Stimulacija ovulacije može biti blaga ili standardna. U Tablici 19. prikazani su najčešće preporučljivi protokloli SO (59,61).

Tablica 19. Najčešći preporučljivi protokoli za SO za MPO - preporuke HDGEHR-a*

Prirodni ciklus	Blagi protokol	Standardni protokol
AIH/AID za 50%	AIH/AID za 40%	AIH/AID za 10%
IVF/ICSI za 10-15%	IVF/ICSI za 20%	IVF/ICSI za 65-70%

*HDGEHR – Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju

Blaži protokoli rabe peroralne lijekove klomifen citrat ili letrozol. To su selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) koji neizravno povećavaju sekreciju i aktivnost gonadotropina. Letrozol je inhibitor aromataze. Tablete se uporabljuju same tijekom 5 do 7 dana, ili uz dodatak niže doze gonadotropina (FSH) (Tablica 20. i 21.) (61).

Standardni protokoli stimulacije koriste se višom ili maksimalnom dozom gonadotropina. Stimulirani protokoli mogu biti agonistički ili antagonistički, ovisno o tome primjenjuje li se agonist ili antagonist GnRH. I agonist i antagonist GnRH daju se u kombinaciji s gonadotropinima. Doza je individualna, ovisna o rezervi jajnika (AMH, FSH, AFC), ali i o drugim prethodno utvrđenim čimbenicima kao što su dob i BMI (Tablica 20.) (59,61).

Svi protokoli zahtijevaju kontrolu ciklusa koja može ili mora sadržavati: bazalno mjerenje E_2 i P_4, serijsko mjerenje folikula UZV-om (broj dominantnih i kodominantnih folikula, promjer iz dviju ravnina i volumen folikula te debljina, volumen i obilježja endometrija). Kod folikula veličine 14 do 15 mm počinje se davati antagonist GnRH, a kod veličine folikula 17

do 18 mm programira se injekcija HCG-a (5000 – 10 000 i.j.) za završno zrenje oocita. Između zadnje injekcije antagonista do HCG-a treba proći manje od 30 sati (61).

Tablica 20. Lijekovi koji se koriste u stimulaciji ovulaciije

SERM / inhibitor aromataze	• klomifen citrat tbl. per os - doza i trajanje: 50-150 mg/dn – od 2. ili 3. d.c. kroz 5-10 dana • letrozol tbl. per os - doza i trajanje: 2,5-5 mg/dn – od 2. ili 3. d.c. kroz 5-10 dana
Agonisti GnRH	• triptorelin (Decapeptyl amp. 0,1 mg) • buserelin (Suprefact nazalni sprej) • leuprolid (Lupron amp. 0,1 mg)
Antagonisti GnRH	• cetrorelix (Cetrotide 0,25 mg/depo 3 mg) • ganirelix (Orgalutran 0,25 mg)
Gonadotropni hormoni	• folitropin alfa – FSH (Gonal F) • folitropin beta – FSH (Puregon) • folitropin pročišćeni – HP FSH (Menopur) • folitropin alfa i lutropin alfa-FSG/LH (Pergoveris) • corifolitropin alfa-depo FSH (Elonva)

Tablica 21. Protokoli stimulacije ovulacije i preporuka za dozu gonadotropina

Naziv	**Mogući lijekovi**	**Ciljani broj folikula/oocita**	**MPO postupak**	**Ukupna prosječna doza GN***	**Uspjeh kliničke TR****
Prirodni ciklus	Bez lijekova	1	AIH/AID IVF	-	12-17%
Prirodni modificirani ciklus	HCG FSH (niska doza) antagonisti	1-2	AIH/AID IVF	350 i.j.	15-22%
Blagi protokol	klomid letrozol FSH (niska doza) antagonisti HCG	2-7	AIH/AID IVF	600 i.j.	20-35%
Standardni protokol	FSH viša doza agonisti /antagonisti	7-12	IVF	1900 i.j.	30-45%

*GN – gonadotropini; **TR – trudnoća

1.6.2. Artificijelna inseminacija

Temeljni princip inseminacije je u vrijeme ovulacije povećati gustoću i kvalitetu spermija na mjestu moguće oplodnje. Time se preskače cervikalna sluz kao zapreka. Može se upotrijebiti subfertilno sjeme supruga – AIH (*artificial insemination husband*) ili sjeme donora – AID (*artificial insemination donor*). Prema tehnici i zahvatu artificijelna inseminacija može biti intrauterina inseminacija (IUI) ili intratubarna inseminacija (ITI) (62). IUI je metoda kojom se neposredno prije ovulacije u maternicu, pod kontolom UZV, unosi na poseban način pripravljeno sjeme. Temeljni preduvjet su neoštećeni i prohodni jajovodi. ITI je metoda kojom se neposredno prije ovulacije kroz maternicu posebnim kateterom uđe u jajovod i tu pohrani pripravljeno sjeme. Primjenjuje se nakon neuspjele intruterine inseminacije. Preduvjet je neoštećen i prohodan barem jedan jajovod (63).

Višestruke su prednosti ove metode medicinski potpomognute oplodnje. Prvo, veliki broj spermija je pošteđen destrukcije u vagini i direktno su unešeni u materničnu šupljinu. Drugo, udaljenost koju spermiji moraju prijeći do mjesta oplodnje u jajovodu u velikoj mjeri je skraćena. Treće, ukoliko je ovulacija stimulirana, u jajovodu je veći broj oocita prisutan, stoga je i veća šansa da će neka od oocita biti oplođena. I četvrto, ako je više oocita oplođeno, veća je šansa da će doći i do impantacije embrija (64).

Indikacije za IUI i ITI su: idiopatska neplodnost, cervikalni čimbenik neplodnosti, blaga do srednja neplodnost muškarca, spolna disfunkcija muškarca, blaga endometrioza (I. i II. stupanj), imunološki uzrok neplodnosti i sekrecijska azoospermija (AID) (59,62).

Za AIH se sjeme priprema ispiranjem da se odstrane nepokretni spermiji, prostaglandini, leukociti, upalni čimbenici i antigeni. Kvaliteta spermija poboljšava se i oslabljenim otpuštanjem limfokina i citokina (62).

Inseminacija se treba obaviti prvo u tri prirodna ciklusa, potom u tri ciklusa sa stimulacijom ovulacije blažim protokolima. Nakon 6 AIH postupaka koji su zadovoljavajuće obavljeni, a nije došlo do trudnoće, liječenje se nastavlja IVF-om. Kod nerazjašnjene neplodnosti savjetuje se odmah započeti s inseminacijama u stimuliranom ciklusu. Blagom stimulacijom smatra se kombinacija klomifen citrata i niske doze gonadotropina (75 IU) (59, 62).

Očekivani uspjeh AIH po ciklusu u žena mlađih od 38 godina je 10-15%, a kumulativno u 6 ciklusa 50-55%. Kod pacijentica s 40 godina uspijeh AIH je svega 1-2% (59).

Rizici AIH su: odustajanje, višeplodne trudnoće, hiperstimulacija jajnika (OHSS), alergijska reakcija na inseminirano sjeme, upala zdjeličnih organa (59).

1.6.3. Izvantjelesna oplodnja – IVF

Izvantjelesna oplodnja – IVF (*in vitro* fertilizacija) najvažnija je metoda medicinski potpomognute oplodnje. Primjenjuje ju se u liječenju 70% svih uzroka neplodnosti. Postoje dva temeljna oblika: izvantjelesna oplodnja - IVF i intracitoplazmatsko injiciranje spermija – ICSI. Načelno se IVF metoda koristi za liječenje ženske neplodnosti, a ICSI za liječenje muške neplodnosti. Obje metode mogu biti homologne i heterologne, tj. mogu se koristiti spolnim stanicama partnera ili je jedna od gameta darovana (65).

Po pravilu, IVF i ICSI su zadnji odabir liječenja koji se primjenjuje tek kada su sve ostale metode ostale neuspješne. Liječenje se treba ranije usmjeriti na IVF/ICSI kada je riječ o dugotrajnoj neplodnosti, u žene starije od 35 godina, u uznapredovaloj endometriozi i težoj muškoj neplodnosti. Također, onkofertilni postupci primarno se usmjeruju na IVF/ICSI. Najčešće indikacije za IVF/ICSI su prikazane u Tablici 22. (65).

Tablica 22. Indikacije za IVF/ICSI

IVF	ICSI
• tubarna neplodnost • endometrioza (III. i IV. stadij) • recidiv endometrioma • blaža do srednja muška neplodnost • neuspješno liječenje • dugogodišnji sterilitet - idiopatski - muški • dob žene > 35 godina	• teža muška neplodnost • višestruko oštećenje spermatogeneze • izostanak oplodnje u IVF-u • ponovljeni neuspjeh u IVF-u - *poor responders* • neejakulirano sjeme - kirurški dobiveno - retrogradna ejakulacija • onkofertilitetni postupci • sekundarni ICSI

Uz trajanje neplodnosti i prije odluke za IVF/ICSI valja uračunati prethodni pasivni postupak i ciljano liječenje. Anovulacije nisu primarno indikacija za IVF. Tek nakon 6 lijekovima induciranih ovulacija, bez trudnoće, usmjerenje je na IVF. Svjetske udruge i

autoriteti objektivno savjetuju primjenu ICSI u 60 do 70% postupaka izvantjelesne oplodnje (59).

Kada se prema navedenim indikacijama liječenje usmjeri na IVF ili ICSI, tada je prijeko potrebna priprema koja će pridonijeti boljem uspjehu i manjim rizicima. Priprema pacijenata uključuje: obradu pacijenata, preventivne mjere, kirurške zahvate, medikamentno liječenje, programiranje IVF-a/ICSI-a i pripreme za IVF zahvate (65).

Obrada pacijenta podrazumijeva anamnezu, opći i ginekološki pregled, laboratorijske nalaze, pretrage ultrazvukom, a ponekad laparaskopiju i histeroskopiju. U pripremi pacijenata treba utvrditi sve zdravstvene rizike koji su važni za uspjeh IVF-a, moguće rizike uz anesteziju i perinatološke rizike (Tablica 23.) (65).

Tablica 23. Priprema za IVF/ICSI (moguće pretrage)

Općenito
• anamneza, fizikalni pregled, BMI
• ginekološki pregled
• mikrobiološke pretrage - CB, HIV, hepatitis
• serološke pretrage, ejakulat
• zdravstveni rizici
Dokaz ovulacije i ciklusa
• bazalna temperatura, cervikalni bris
• pregled UZV-om
• razina progesterona 19. – 22. d.c.
• bazalno FSH, E_2, PRL, FT_4, TSH
• endometrijska biopsija
Rezerva jajnika
• FSH, inhibin B
• AMH
Sjeme – partner
• spermiogram 2–3 puta, PCT
• mikrobiološka analiza
• DNA fragmentacija
• analiza kromosoma
• analiza hormona
Tube – uterus/cervika – jajnik
• UZV pretrage, položaj jajnika, ciste
• HSG
• laparaskopija
• histeroskopija
Ostalo
• imunološke pretrage
• trombofilija, koagulogram
• homocistein

Nakon obrade nužno je paru predložiti sve mjere koje mogu poboljšati uspjeh IVF-a. Potrebno je normalizirati tjelesnu masu obaju partnera (optimalno BMI 20–25 kg/m^2), prestati pušiti duhan, smanjiti konzumaciju alkohola, kofeina i teina, izbjegavati štetne okolinske uvjete, baviti se umjerenom fizičkom aktivnošću, zdravo se hraniti i uzimati folnu kiselinu barem 3 mjeseca ranije. Također, nužno je upozoriti kako navedene mjere mogu poboljšati uspjeh za 50% (65).

Dijagnostičke metode tijekom pripreme pacijenata za IVF mogu upozoriti na patološke promjene jajovoda, jajnika ili maternice što može utjecati na uspjeh. Od kirurških zahvata koji znatno doprinose uspjehu ističu se: salpingektomija zbog hidrosalpinksa, aspiracija tekućine hidrosalpinksa, enukleacija submukoznog mioma, operacija endometrioma većeg od 4 cm, resekcija septuma, polipektomija i driling jajnika (65).

Za ishod liječenja od posebne je važnosti individualizirana kontrola ciklusa. Zreli dominantni i kodominantni folikuli ostvaruju kompetentne oocite što je preduvjet za uspješnu oplodnju i razvoj zdravog zametka. Postupci IVF/ICSI mogu se koristit prirodnim i stimuliranim ciklusima. Prirodni je ciklus povoljan odabir u početku liječenja, nakon neuspješnog stimuliranog ciklusa ili u žena sa slabim odgovorom jajnika (*poor responders*). Kada je riječ o stimuliranim ciklusima, danas se preporučuju blaži protokoli zbog manjeg rizika i niže cijene (65).

Kao što sam naziv kaže, do spajanja gameta dolazi izvan tijela te se na taj način zaobilaze jajovodi (63).

U IVF/ICSI postupcima očekuju se dva zahvata koja za liječenje imaju presudan značaj. To su vađenje, tj. aspiracija jajnih stanica (AJS) i prijenos zametaka u maternicu, *embriotransfer* (ET) (65).

Aspiracija jajnih stanica je zahvat koji treba biti bezbolan, uz minimalnu traumu koja je ipak neizbježna ako se žele punktirati svi zreli folikuli. Obično se AJS izvodi 34 do 36 sati nakon maturacijskog HCG-a. Važni segmenti uspješne aspiracije oocita jesu: priprema pacijentice, UZV pregled, analgosedacija, pouzdana oprema, asepsa rodnice i aspiracija s minimalno punkcija. Važno je u potpunosti isprazniti folikul uz nježne pomake vrha igle, uz rotaciju. Aspiriraju se svi folikuli veći od 10 mm u promjeru. Jednom izolirane i obrađene jajne stanice odlažu se u odgovarajuće epruvete u inkubator sa strogo kontroliranim uvjetima temperature, CO_2 i pH (63,65).

Sjeme se također daje na sam dan aspiracije, obično nakon 2-3 dana apstinencije. Uzorak sjemena se analizira pod mikroskopom kada se određuju parametri važni zbog odabira metode obrade sjemena i zbog određivanja odgovarajućeg postupka izvantjelesne oplodnje. Slijedi obrada sjemena. Temelj svake od metoda korištenih u potpomognutoj reprodukciji jest separacija pokretnih i kinetički aktivnih spermija od onih sa smanjenom ili nikakvom pokretljivošću. Najčešće primjenjivana metoda obrade je tzv. „swim-up“ metoda (63,64).

Inseminacija je postupak ujedinjenja oocite i spermija da bi došlo do oplodnje jajne stanice. Na osnovi dobivene koncentracije pokretnih spermija/mL nakon obrade sjemena donosi se konačna odluka o odabiru najprimjerenije metode. Za slučajeve normozoospermije te lakše oblike oligozoospermije, astenozoospermije i oligoastenozoospermije odabira se IVF. 3-6 sati nakon prikupljanja sjemena i aspiracije jajnih stanica, obrađeni spermiji se dodaju jajnim stanicama koje se nalaze u posebnim posudama. Broj inseminiranih spermija je različit, od 150 tisuća do 200 tisuća po oociti. Sutradan se provjerava je li došlo do oplodnje jajnih stanica i ukoliko je, oplođene jajne stanice se premještaju u drugu posudu (63,64).

Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) primjenjuje se u slučajevima teške oligoastenozoospermije, oligozoospermije i astenozoospermije. Pomoći invertnog mikroskopa visokosofisticirane tehnologije izravno se injicira mikropipetom jedan spermij unutar citoplazme jajne stanice (63).

Nježan *embriotransfer* (ET) važan je preduvjet uspjeha IVF-a/ICSI-a. Obavlja se 2, 3 ili 5 dana nakon aspiracije oocita, odnosno oplodnje. To znači da je embrij optimalno u stadiju 4 stanice, 8 stanica, odnosno balastociste. Selekcija najkvalitetnijih zametaka obavlja se na temelju morfometrijske ocjene ili PGS-a. Uspjeh transfera blastociste u odnosu na ET 3. dana mnogo je viši. Težak embriotransfer umanjuje uspjeh IVF-a. Otežan ET očekuje se kod: dugačkog i nepravilnog kanala cerviksa, stenoze i ožiljaka od operacija, nepravilnog položaja fiksiranog uterusa (65).

2. CILJ

Cilj je rada analizirati uzroke neplodnosti parova liječenih u Centru za MPO te uspješnost liječenja neplodnosti metodama potpomognute oplodnje u Centru za MPO Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split, u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2016. godine.

Hipoteze su:

1. Učestalost muškog faktora kao uzroka neplodnosti para je u porastu.
2. S porastom dobi žene opada broj jajnih stanica i zametaka.
3. Veći je broj jajnih stanica i zametaka u žena koje su bile u stimuliranom ciklusu nego u onih koje su bile u prirodnom ili prirodnom modificiranom ciklusu.
4. Postoji povezanost između dobi žene i postizanja trudnoća.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija istraživanja

Provedeno istraživanje po organizaciji je retrospektivno epidemiološko istraživanje.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi parovi koji su se liječili metodama medicinski potpomognute oplodnje u Centru za MPO (Centar) u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2016. godine.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split (Klinika).

3.4. Metode prikupljanja podataka i promatrani parametri

Podatci su prikupljeni popisnom metodom iz povijesti bolesti arhiva Klinike. Promatrani parametri su bili: prosječna dob žene i partnera (godine) te prosječno trajanje neplodnosti (godine). Potom, uzrok neplodnosti podijeljen po učestalosti u četiri skupine (muška, ženska, idioptska i kombinirana). Analizirao se nalaz spermiograma muškarca i učestalost pojedinog uzroka ženske neplodnosti. Zatim, gledale su se vrste postupaka MPO-a, vrste protokola stimulacije ovulacije, broj jajnih stanica, zametaka i embriotransfera te negativnih aspiracija. Gledao se ukupan broj trudnoća, broj trudnoća iz pojedine metode MPO i ovisno o protokolu SO, te broj trudnoća ovisno o dobi žene. Trudnoća se definirala kao UZV potvrđena klinička trudnoća (KČS+). Urađene su korelacije: dob žene i broj jajnih stanica, dob žene i broj zametaka, dob žene i trudnoća, vrsta protokola SO i broj jajnih stanica, vrsta protokola SO i broj zametaka te vrsta protokola i trudnoće.

3.5. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka rađena je pomoću računalnog programa SPSS. Za analizu je korištena deskriptivna statistika te testovi Pearsonov koeficijent korelacije, T test i jednostavna analiza varijance (ANOVA). Podatci su prikazani tablično i grafički. Za kriterij statističke značajnosti korištena je razina signifikantnosti $P<0,05$ odnosno $P<0,01$.

4. REZULTATI

4.1. DESKRIPTIVNA STATISTIKA

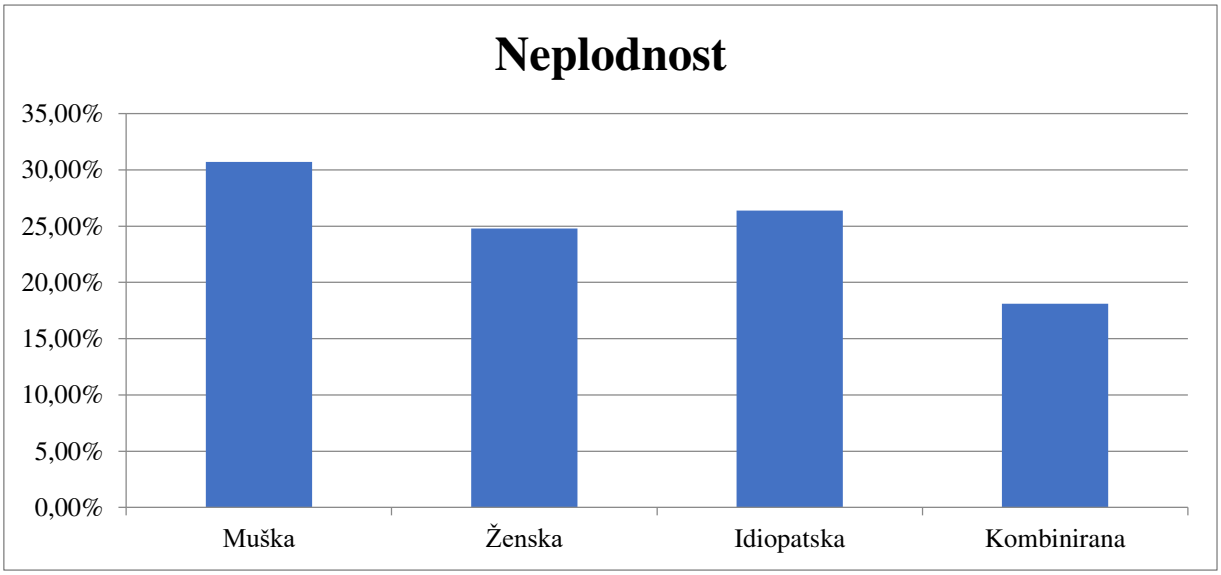
U promatranom vremenskom razdoblju, od 1. siječnja do 31. prosinca 2016. godine u Centru za MPO u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split, zbog neplodnosti se liječilo 336 parova. Proveden je 541 postupak medicinski potpomognute oplodnje.

Prosječno trajanje neplodnosti u trenutku započinjanja liječenja je bilo 4,7 godina, prosječna dob žene 34,8 godina, a prosječna dob partnera 37,7 godina (Tablica 24.).

Tablica 24. Demografska obilježja parova

Parametri	Mean	SD	Minimum	Maximum
Trajanje neplodnosti (god.)	4,7	±3,2	1	17
Dob žene (god.)	34,8	±4,1	23	46
Dob partnera (god.)	37,7	±6,0	25	57

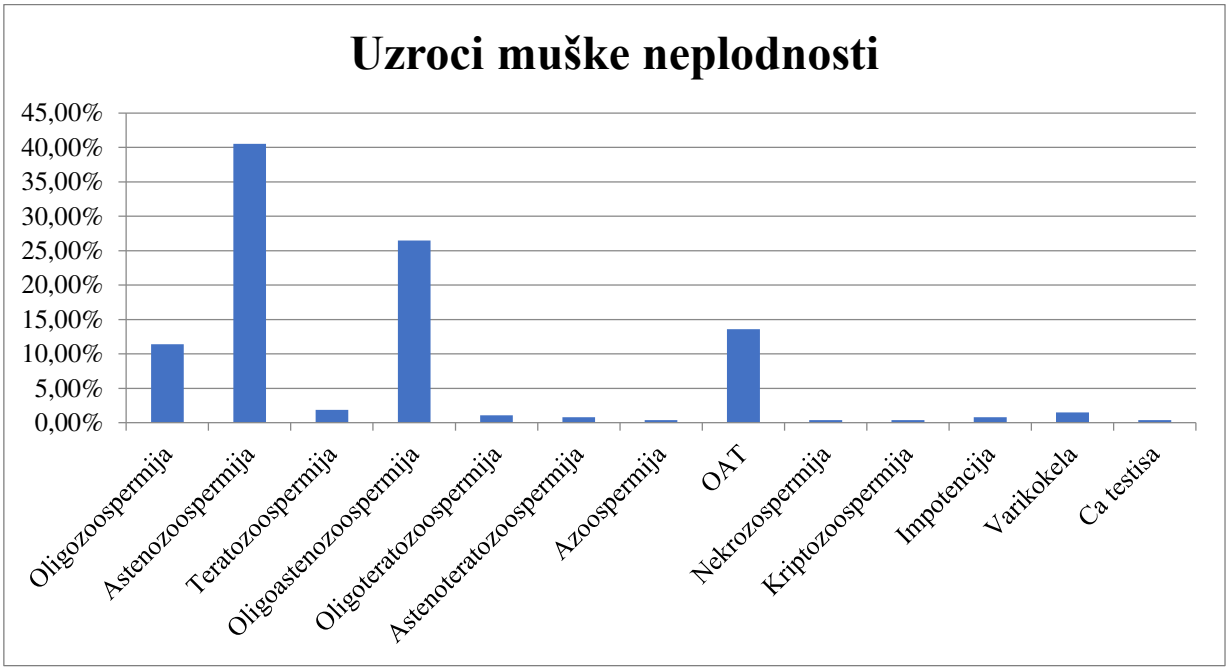
Uzrok neplodnosti para u 166 (30,7%) slučajeva, od ukupno 541, bila je muška neplodnost, u 134 (24,8%) slučaja ženska, a u 98 (18,1%) slučajeva kombinirana neplodnost. U 143 (26,4%) slučaja uzrok neplodnosti nije pronađen, stoga govorimo o idiopatskoj neplodnosti. Uzroci neplodnosti su grafički prikazani na Slici 1.



Slika 1. Podjela neplodnosti u četiri skupine

Uzroci neplodnosti ukupno 264 muškarca prikazani su grafički na Slici 2. U analizi ejakulata 30 (11,4%) muškaraca imalo je oligozoospermiju, 107 (40,5%) astenozoospermiju, a 5 (1,9%) teratozoospermiju. 70 (26,5%) muškaraca imalo je oligoastenozoospemiju, 3

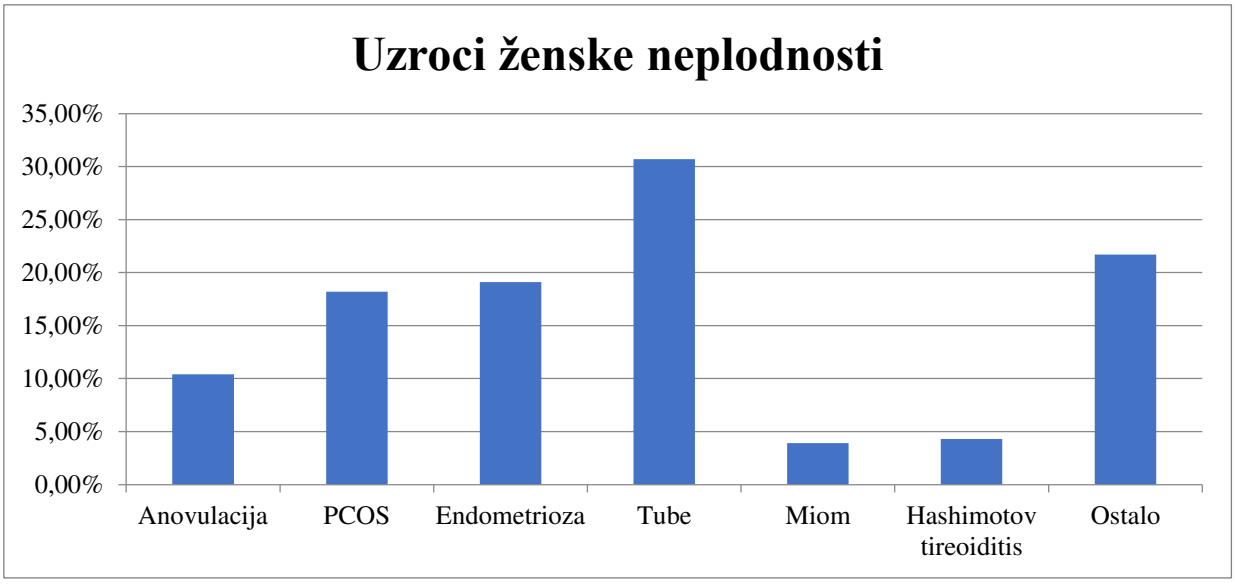
(1,1%) oligoteratozoospermiju i 2 (0,8%) astenoteratozoospermiju, a 36 (13,6%) oligoastenoteratozoospermiju (OAT). Kod po jednog muškarca nalaz spermiograma pokazivao je nekrozospermiju, kriptozoospermiju ili azoospermiju (0,4%). Kod 2 (0,8%) muškarca uzrok neplodnosti je impotencija uz uredan nalaz spermiograma. 4 (1,5%) muškarca su imala verikokelu, a 1 (0,4%) karcinom testisa.



Slika 2. Uzroci muške neplodnosti

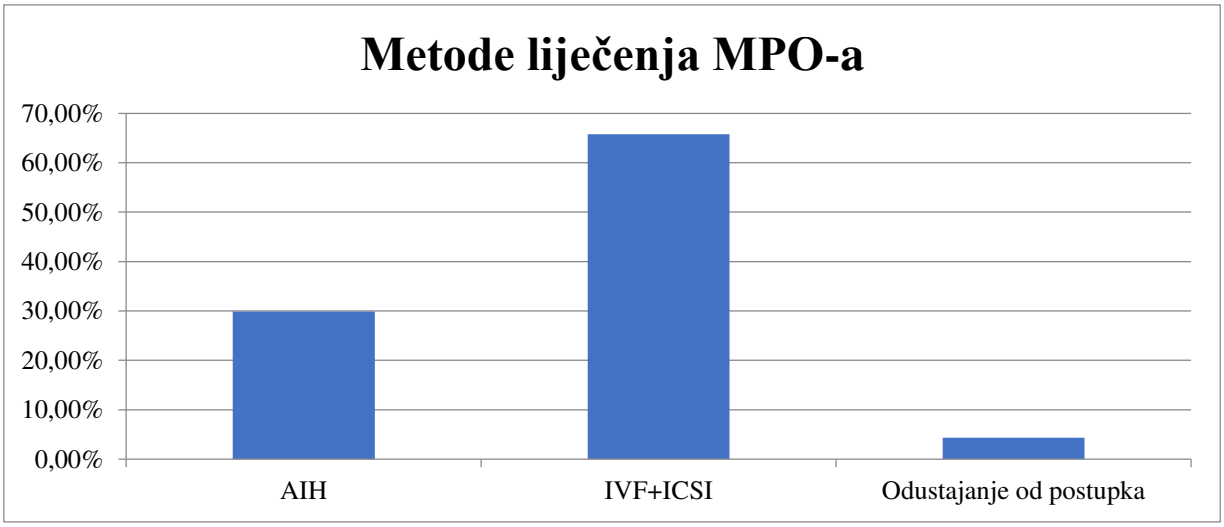
Slika 3. prikazuje učestalost pojedinog uzroka ženske neplodnosti kod ukupno 232 žene. PCOS je bio uzrok anovulacije, a posljedično i neplodnosti u 42 (18,2%) žene. Od Hashimotovog tireoiditisa, autoimune bolesti štitnjače, bolovalo je 10 (4,3%) žena. U još 24 (10,4%) žene uzrok neplodnosti bila je anovulacija, ali točan poremećaj koji je doveo do nje ostao je nepoznat. 44 (19,1%) žene imale su endometriozu, a njih 9 (3,9%) miom. U 71 (30,7%) žene uzrok neplodnosti bili su neprohodni jajovodi. U 50 (21,7%) žena uzroci neplodnosti, koji su svrstani svi u jednu grupu, bili su trombofilija, polipi endometrija i cerviksa, operacijski zahvati poput drilinga jajnika, operacije tumora jajnika i miomektomije, hiperprolaktinemija, prekomjerna tjelesna masa i dob.

Ukupno 176 (75,9%) žena od njih 232 imale su samo jedan uzrok neplodnosti, dok je preostalih 56 (24,1%) imalo kombinaciju dvaju ili više uzroka.

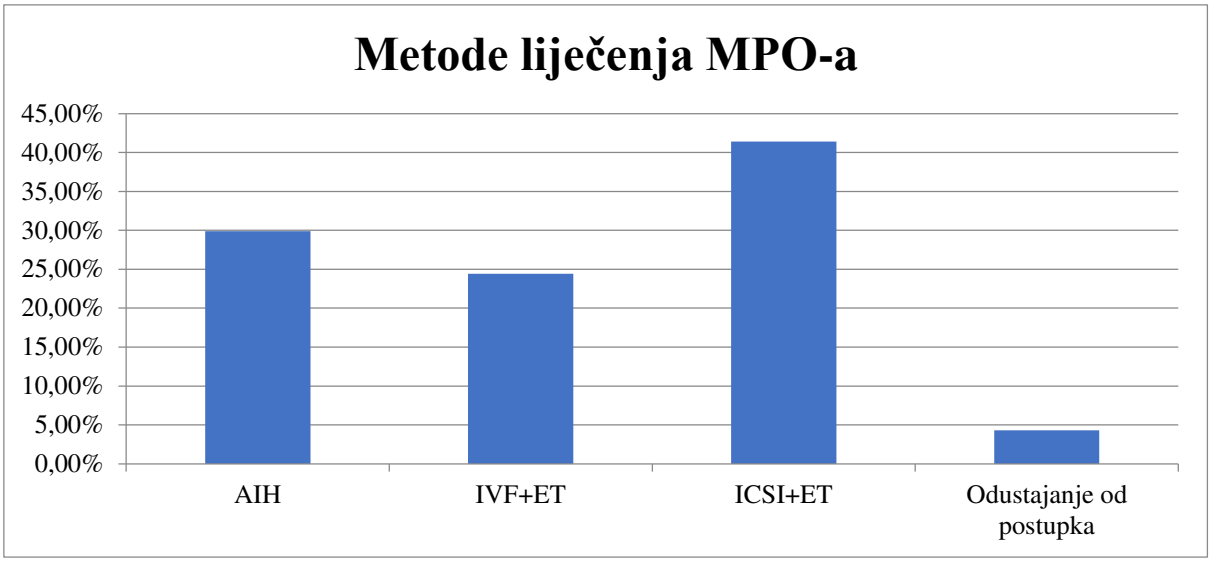


Slika 3. Uzroci ženske neplodnosti

Od ukupno 336 parova koji su u 2016. godini liječili neplodnost u Klinici, dio njih je bio na samo jednom postupku medicinski potpomognute oplodnje, a dio ih je prošlo dva ili više postupaka, stoga je ukupni broj započetih postupaka u 2016. godini bio 541. 162 (29,9%) postupka bili su AIH, a 356 (65,8%) su bile *in vitro* fertilizacije. U 23 (4,3%) slučaja došlo je do odustajanja od daljnjeg postupka. Od 356 IVF-ova, njih 132 (37,1%) bile su baš *in vitro* fertilizacije s embriotransferom (ET), a preostala 224 (62,9%) postupka bili su ICSI-i s embriotransferom. Gledajući IVF i ICSI kao zasebne metode, od ukupnog broja od 541 započetog postupka, 24,4% su bili IVF-ovi, a 41,4% postupaka bili su ICSI-i. Slike 4. i 5. grafički prikazuju učestalost primjene pojedine metode MPO-a.



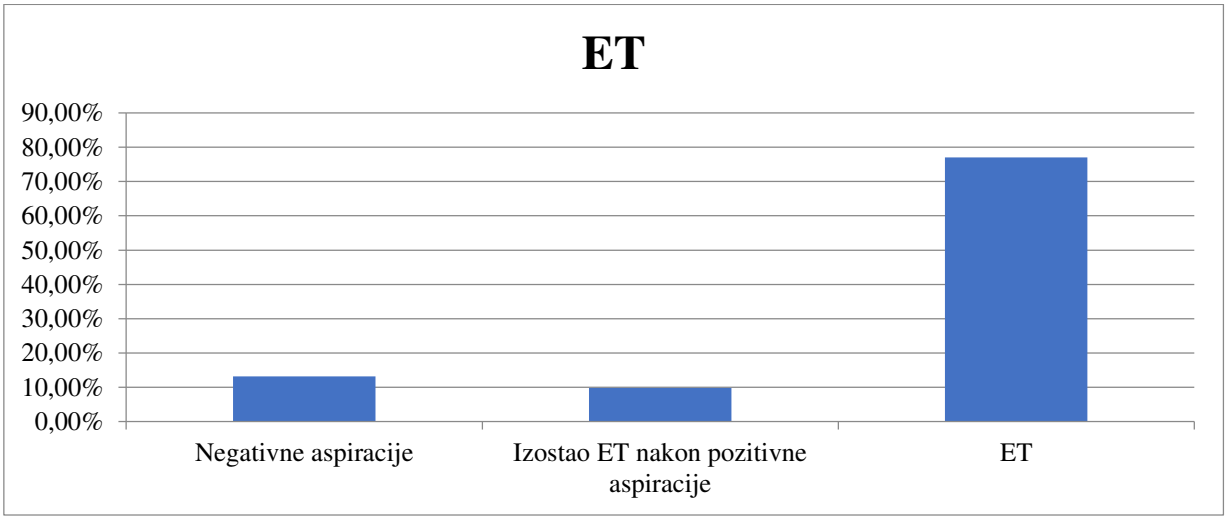
Slika 4. Metode liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom (podjela na AIH i IVF koji obuhvaća IVF i ICSI)



Slika 5. Metode liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom (podjela na AIH, IVF i ICSI)

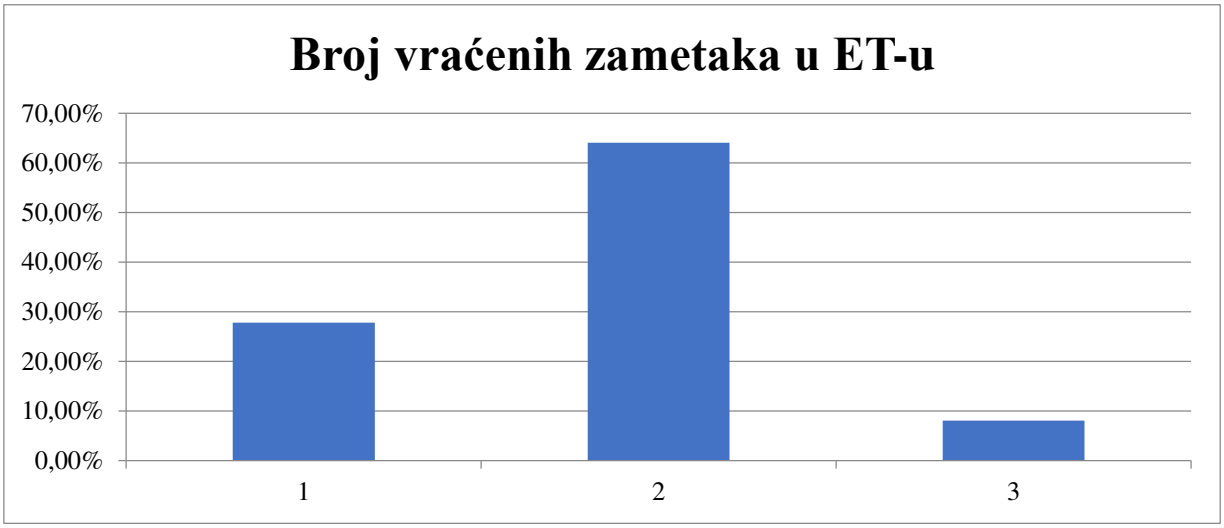
U 356 postupaka *in vitro* fertilizacije (IVF i ICSI), aspirirano je ukupno 1517 jajnih stanica, što je prosječno 4,26 jajne stanice. 1298 aspiriranih jajnih stanica su bile zrele (M2 faza) i stoga imale potencijal da budu oplođene. 217 jajnih stanica je bilo nezrelih (166 u M1 fazi i 56 tzv. GV – germinalnih vezikula) te su još 2 oocite bile atretične. Ukupno su dobivene 954 zigote. Neoplođenih jajnih stanica je ostalo 344. Od 954 zigote njih 919 ih se nastavilo dijeliti, to jest nastali su zametci. Ukupan broj vraćenih zametaka je bio 494, a kriopohranjeno je 56 zametaka.

Negativnih aspiracija bilo je u 47 (13,2%) postupaka, ET je izostao nakon pozitivne aspiracije u 35 (9,8%) postupka. Ukupan broj embrotransfera bio je 274 (77%) (Slika 6.).



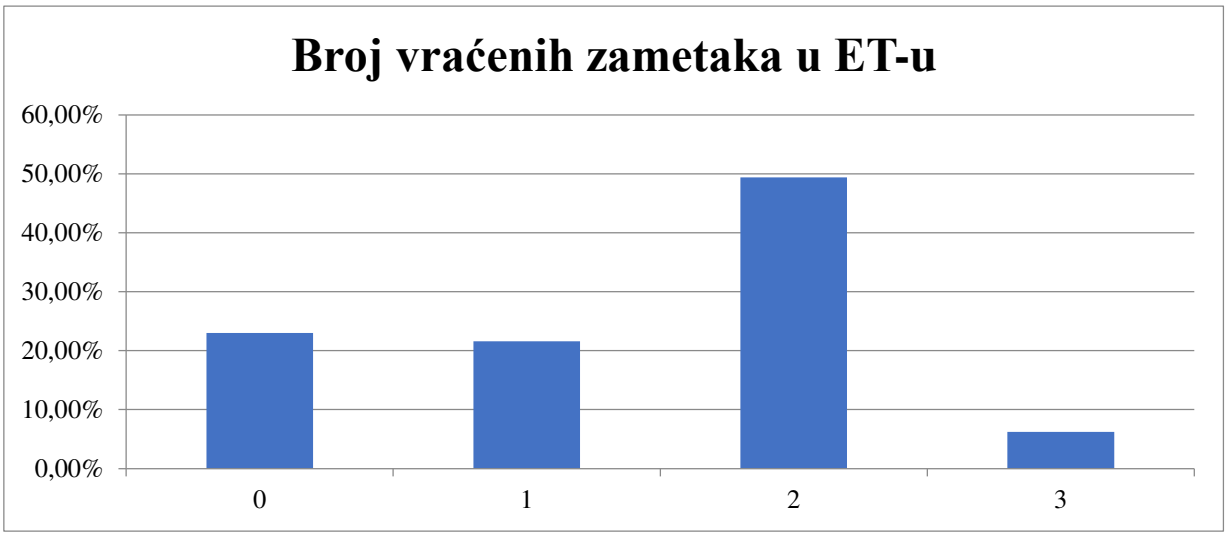
Slika 6. Embriotransferi

Od ukupno 274 ET-a, u 76 (27,8%) embriotransfera vraćeno je po jedan zametak, u 176 (64,1%) po dva zametka, a u 22 (8,1%) po tri zametka (Slika 7).



Slika 7. Postotak vraćenih zametaka na 274 ET-a

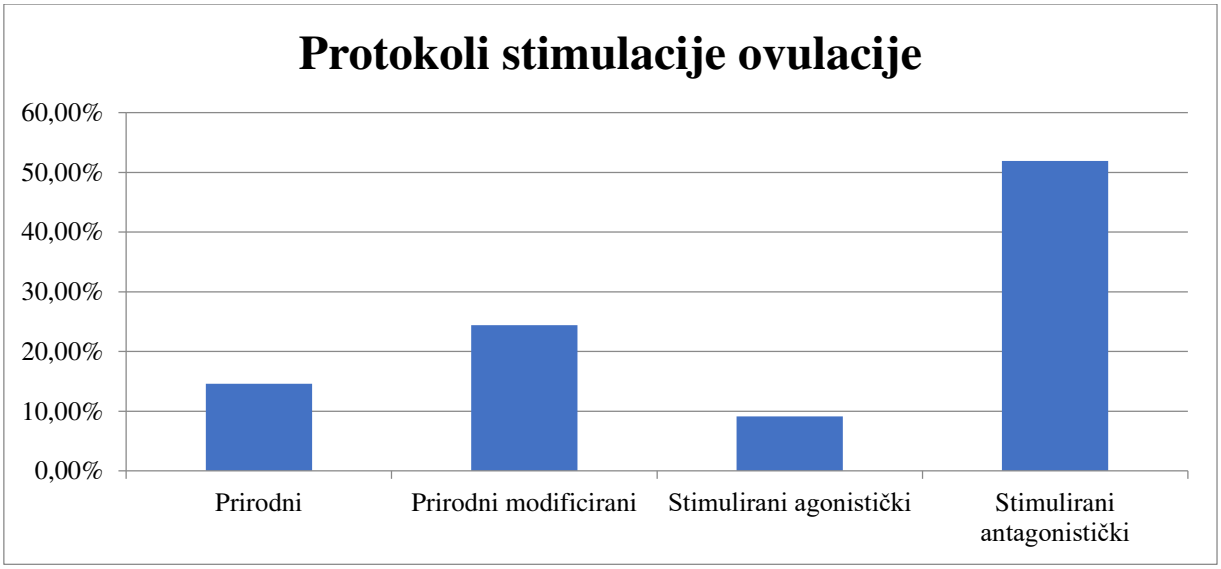
Gledajući ukupan broj IVF postupaka (365), u 82 (23%) postupka izostao je ET. U 76 (21,4%) je vraćen po jedan zametak, u 176 (49,4%) po 2, a u 22 (6,2%) ET vraćeno je po 3 zametka (Slika 8.)



Slika 8. Postotak vraćenih zametaka na 356 postupaka

Već je spominjano kako se tijekom postupka medicinski potpomognute oplodnje u svrhu povećanja izgleda za oplodnju može stimulirati ovulacija. Od ukupno 541 postupka medicinski potpomognute oplodnje, u njih 79 (14,6%) pacijentice nisu primale nikakve lijekove s ciljem stimulacije ovulacije pa u tom slučaju govorimo o prirodnom ciklusu. U 132 (24,4%) slučaja pacijentice su primale letrozol (inhibitor aromataze - Femara) ili klomifen

(selektivni modulator estrogenskih receprora - Clomiphen citrat) pa u tim slučajevima govorimo o prirodnom modificiranom ciklusu. U 49 (9,1%) slučajeva pacijentice su primale agonist GnRH (triptorelin - Decapeptyl) u stimuliranom agonističkom ciklusu, a u 281 (50,9%) slučaju su primale antagonist GnRH (ganireliks – Orgalutran) u stimuliranom antagonističkom ciklusu. I agonist i antagonist GnRH primjenjivali su se u kombinaciji sa rekombiniranim ili visokopročišćenim urinarnim pripravcima folikulostimulirajućeg hormona (gonadotropinima - Gonal F, Puregon, Menopur, Pergoveris, Bemfola ili Elonva). Slika 9. grafički prikazuje učestalost pojedinog protokola stimulacije ovulacije.



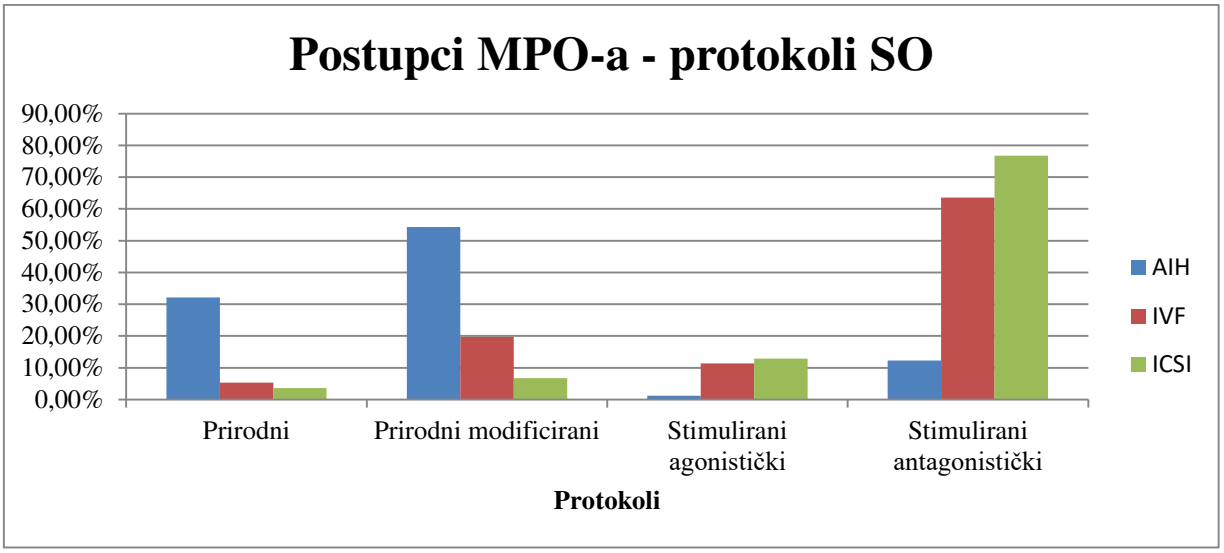
Slika 9. Učestalost pojedinog protokola stimulacije ovulacije na 541 postupak

Od ukupno 162 provedena AIH-a, 52 (32,1%) su provedena u prirodnom ciklusu, 88 (54,3%) u prirodnom modificiranom, 2 (1,2%) u stimulirano agonističkom, a 20 (12,3%) u stimuliranom antagonističkom ciklusu.

IVF postupaka bilo je ukupno 132. 7 (5,3%) je provedeno u prirodnom, 26 (19,7%) u prirodnom modificiranom, 15 (11,4%) u stimuliranom agonističkom i 84 (63,6%) u stimuliranom antagonističkom ciklusu.

Od 224 ICSI postupka, 8 (3,6%) je bilo u prirodnom ciklusu. Prirodnih modificiranih ICSI-a je bilo 15 (6,7%), 29 (12,9%) stimuliranih agonističkih, a 172 (76,8%) stimuliranih antagonističkih.

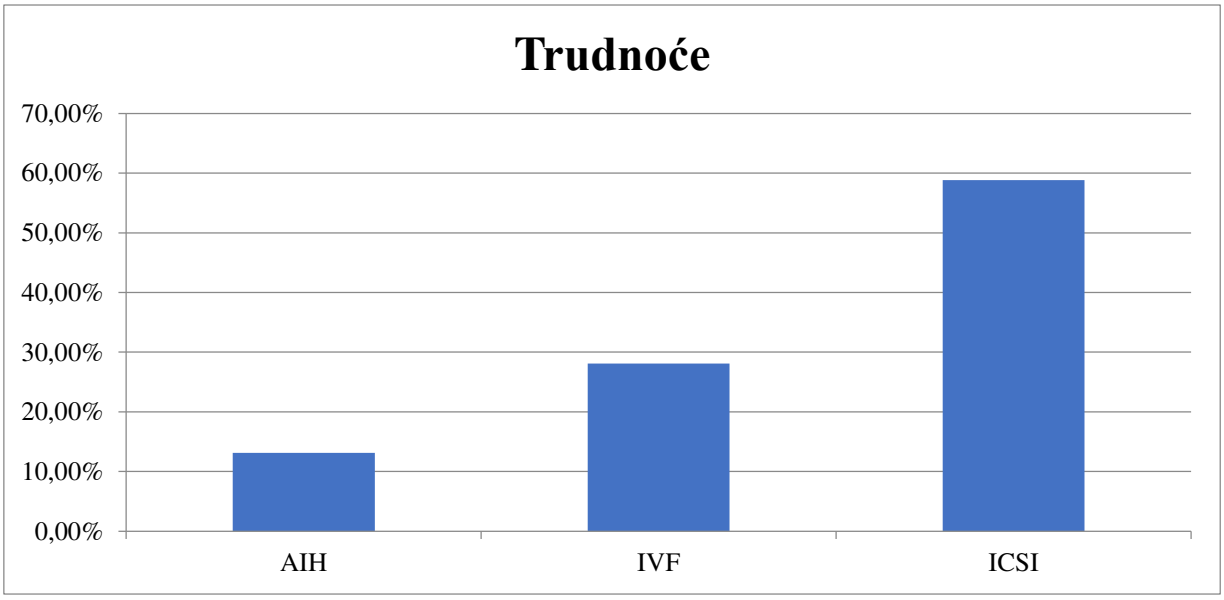
Slika 10. grafički prikazuje postotke postupaka MPO-a provedenih u različitim protokolima stimulacije ovulacije.



Slika 10. Postupci MPO-a provedeni u različitim protokolima stimulacije ovulacije

Ukupan broj kliničkih trudnoća postignutih iz 541 postupka jest 114 (21,1%).

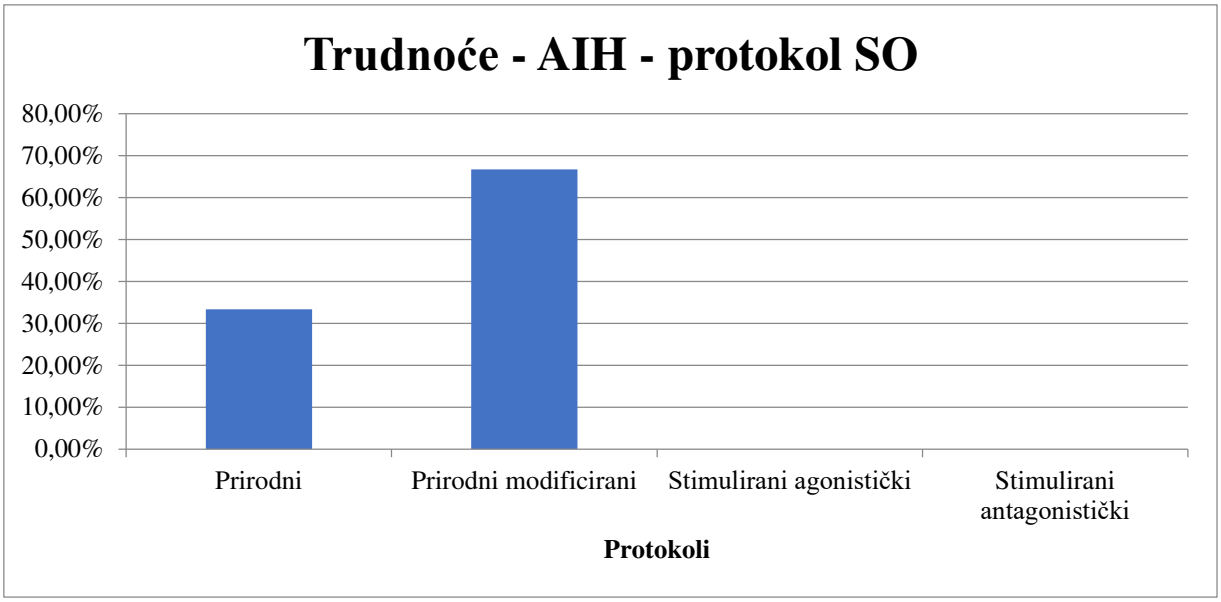
Od 114 trudnoća 15 (13,1%) trudnoća je iz AIH-a, 32 (28,1%) iz IVF-a, a 67 (58,8%) iz ICSI (Slika 11.)



Slika 11. Grafički prikaz trudnoća ostvarenih iz pojedinog postupka MPO-a

Gledajući ukupan broj provedenih AIH-a, a to je 162, 15 (9,3%) postupaka bili su uspješni na način da je postignuta trudnoća.

Svih 15 trudnoća postignutih iz AIH-a su iz prirodnog ciklusa. 5 (33,33%) iz prirodnog, a 10 (66,67%) iz prirodnog modificiranog ciklusa (Slika 12.).



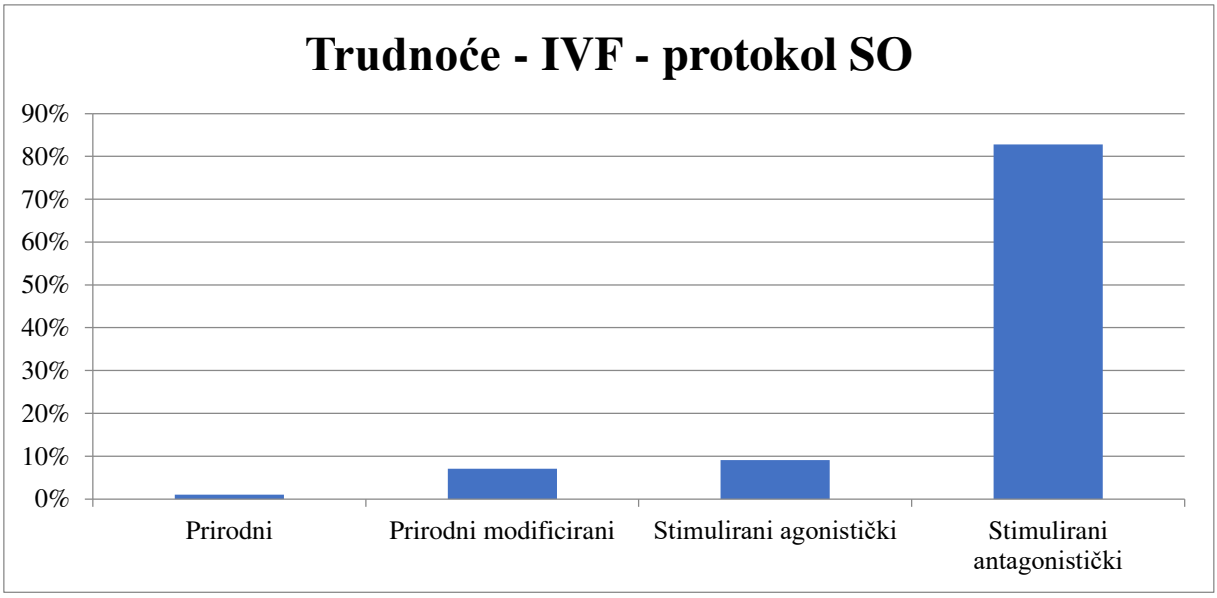
Slika 12. Trudnoće postignute iz AIH-a, podijeljene u odnosu na provedeni protokol stimulacije ovulacije

Gledajući trudnoće postignute iz IVF-a i ICSI-a zajedno, bilo ih je 99. Na ukupan broj trudnoća od 114, 99 trudnoća čini 86,9%.

Gledajući ukupan broj IVF postupaka (IVF i ICSI) u 99 (27,8%) od 356 postupaka je postignuta trudnoća.

U odnosu na broj postupaka u kojima je proveden ET (274) u 36,1% postupaka je postignuta je trudnoća.

Od 99 trudnoća, 1 (1%) je postignuta u prirodnom ciklusu, 7 (7,1%) u prirodnom modificiranom, 9 (9,1%) u stimuliranom agonističkom. Najveći broj trudnoća, njih 82 (82,8%) postignuto je u stimuliranom antagonističkom postupku, koji je ujedno i najčešće primjenjivan (Slika 13.).



Slika 13. Trudnoće postignute iz IVF-a (IVF i ICSI), podijeljene u odnosu na provedeni protokol stimulacije ovulacije

Gledajući dob žena, njih 53 (9,8%) su bile mlađe od 30 godina. 223 (41,2%) žene su bile dobi od 30 do 34 godine, a 112 (20,7%) od 35 do 37 godina. 78 (14,4%) su pripadale dobnoj skupini 38 do 39 godina, a 75 (13,9%) žena je bilo u skupini 40 i više godina (Tablica 25.).

Tablica 25. Broj žena u pojedinoj dobnoj skupini

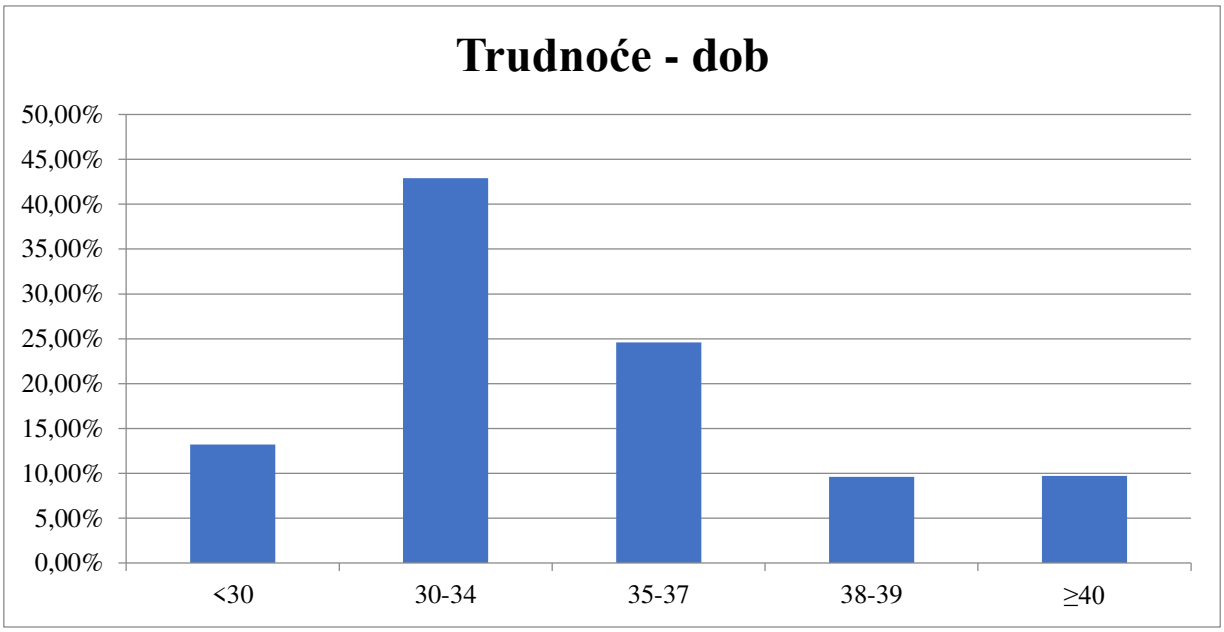
Dob (godine)	**Broj žena**	**Postotak**
<30	53	9,8
30-34	223	41,2
35-37	112	20,7
38-39	78	14,2
≥40	75	13,9

Tablica 26. prikazuje koliko je trudnica u pojedinoj dobnoj skupini. Od 53 žene mlađe od 30 godina, njih 15 (28,3%) je postiglo trudnoću. 49 (21,9%) žena od ukupno 223, dobi od 30-34 godine te 28 žena (25%) od ukupno 112 žena iz dobne skupine 35-37 godina, je postiglo kliničku trudnoću. 11 (14,1%) od 78 žena dobi od 38-39 godina, to jest njih 11 (14,7%) od ukupno 75 starijih od 40 godina je ostvarilo kliničku trudnoću.

Tablica 26. Broj trudnica u pojedinoj dobnoj skupini

Dob (godine)	Broj trudnica	Postotak
<30	15	28,3
30-34	49	21,9
35-37	28	25
38-39	11	14,1
≥40	11	14,7

Gledajući postignute trudnoće (114) u odnosu na dob žene, vidimo da je 15 (13,2%) trudnoća ostvareno kod žena mlađih od 30 godina. Najveći broj trudnoća, njih 49 (42,9%) postignuto je kod žena u dobnoj skupini od 30 do 34 godine. 28 (24,6%) žena u dobi od 35 do 37 godina postiglo je trudnoću. Po 11 (9,6%) trudnoća postignuto je kod žena u dobnim skupinama od 38 do 39 godina i starije od 40 godina (9,7%). Slika 14. grafički prikazuje raspodjelu trudnoća u odnosu na dob žene.



Slika 14. Raspodjela trudnoća po dobi

4.2. POVEZANOSTI

U ovom radu ispitivali smo povezanost dobi žene s brojem jajnih stanica, zametaka i trudnoća. Potom smo analizirali postoji li povezanost vrste protokola stimulacije ovulacije s brojem jajnih stanica i brojem zametaka.

Pearsonov koeficijent korelacije pokazao je sljedeće rezultate korelacije dobi žene s brojem jajnih stanica i s brojem zametaka: statistički značajne korelacije postoje između dobi žene i broja jajnih stanica ($r=-0,308$, $P<0,01$), kao i između dobi žene i broja zametaka ($r=-0,112$, $P<0,05$).

T testom je pokazano kako postoji statistički značajna povezanost između dobi žene i trudnoća, $t=2,470$, $P<0,05$.

Jednostavnom analizom varijance (ANOVA) analizirali smo postoje li razlike između vrste protokola stimulacije ovulacije i broja jajnih stanica te razlike između vrste protokola i broja zametaka.

Test je pokazao kako postoji statistički značajna razlika u broju jajnih stanica ovisno o primjenjenom protokolu stimulacije ovulacije ($F=17,537$, $P<0,05$), kao i u broju zametaka ($F=17,632$, $P<0,05$). Post-hoc usporedbom (Scheffe-ov test) pokazano je da su žene koje su primale stimulirani agonistički ili stimulirani antagonistički protokol imale statistički značajno veći broj jajnih stanica u odnosu na žene koje su imale prirodni cikuls ili su primale prirodni modificirani protokol ($P<0,05$). Statistički značajne razlike u broju jajnih stanica nisu zabilježene između prirodnog i prirodnog modificiranog protokola ($P>0,05$), kao ni između stimuliranog agonističkog i stimuliranog antagonističkog protokola (>0,05).

Također, Post-hoc usporedbom (Scheffe-ov test) pokazano je da je statistički značajno veći broj zametaka bio kod žena koje su primale stimulirani agonistički ili stimulirani antagonistički protokol, nego kod žena koje su imale prirodni ciklus ili su primale prirodni modificirani protokol ($P<0,05$). Statistički značajne razlike u broju zametaka nisu zabilježene između prirodnog i prirodnog modificiranog protokola ($P>0,05$), kao ni između stimuliranog agonističkog i stimuliranog antagonističkog protokola ($P>0,05$).

5. RASPRAVA

Neplodnost je stanje u kojem par u reprodukcijskom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom godine dana na postiže trudnoću (2).

Danas gotovo 15% parova pri nezaštićenom spolnom odnosu unutar godine dana ne može začeti dijete, a oko 12% ih zahtjeva specijalizirano liječenje. Stoga, ne čudi činjenica da je SZO neplodnost označila bolešću, koja nije samo osobni problem para, nego i specifični populacijski dio interesa svakog društva (2,3).

U radu su analizirani uzroci neplodnosti te upješnost postupaka medicinski potpomognute oplodnje u 336 parova koji su bili u postupcima MPO-a u 2016. godini u Centru za MPO Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split.

Fekunditet ovisi o dobi žene i partnera. Najviši je između 20. i 30. godine života žene i do 40. godine u muškarca (3). Prema nacionalnom izvješću koje je objavio američki Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (engl. *Center for Disease Control and Prevention – CDC*) prosječna dob žena koje su prolazile postupke MPO-a je bila 35 godina (66). Naši rezultati su pokazali kako je prosječna dob žena bila 34,8 godina što nam govori da se u relativno povoljnijem razdoblju javljaju jer je uspjeh u toj dobi još uvijek dobar. Naime, dosadašnja istraživanja upućuju na to da je plodnost u opadanju već od 32. godine života, ali nagli pad plodnosti bilježi se nakon 38. godine. Općenito, treba upozoriti mlade ljude kada primjete problem da se što ranije upute na obradu i liječenje jer što se ranije započme s MPO postupcima to je i uspješnost veća (4). Prosječna dob muškaraca je bila 37,7 godina.

Prema literaturi, parovi pomoć liječnika traže prosječno nakon nešto više od dvije godine neplodnosti, a ciljano liječenje počinje nakon četiri godine (4). Kod naših ispitanika prosječno trajanje neplodnosti bilo je 4,7 godina, iz čega proizlazi da im je potrebno dvostruko više vremena da se odluče potražiti liječničku pomoć.

Ženska neplodnost uzrok je izostanka trudnoće u 35 do 50% slučajeva, muška neplodnost uzrok je tomu u 40 do 50% slučajeva, dok je neplodnost nepoznatog uzroka u 10% slučajeva. U oko 1/3 parova neplodnost je kombinirana (2,3). Prema izvješću CDC-a za 2014. godinu, uzrok neplodnosti para je bio ženski faktor u 32,9%, muški 35,1%, kombinirani u 17,9%, a nepoznati u 14,1% (66). U našem radu uzrok neplodnosti je u 24,8% bio ženski faktor, u 30,7% muški, a u 18,1% obostrani. O idiopatskoj neplodnosti bilo je riječ u 26,4% slučajeva. Prema ovim podacima možemo zaključiti kako je u porastu muška neplodnost u odnosu na ranije kada je dominirala ženska neplodnost. Danas se infekcije spolnog sustava pravovremeno liječe, također i problem anovulacije se stimulacijom ovulacije i tempiranim

odnosima može uspješno riješiti. Možemo reći da smo doskočili problemu ženske neplodnosti, ali zbog izloženosti različitim okolišnim čimbenicima poput visoke temperature, različitih boja, otapala, pesticida i loših prehrambenih navika, muška neplodnost je sve veći problem (67,68).

Prema desetogodišnjoj studiji Kumara i sur., u bolničkom centru u Centralnoj Indiji, učestalost normozoospermije bila je 35,8%, oligozoospermije 34,1%, astenoteratozoospermije 19,4% i azoospermije 10,7% (69). Studija provedena na 396 muškaraca u bolničkom centru u Punjabu, pokazala je učestalost normozoospermije od 74%, azoospermije 14,9% i oligozoospermije 44% (70). U prospektivnu studiju Owalabija i sur. uključen je bio 661 muškarac koji je bio s partnericom u postupku MPO-a u Sveučilišnoj bolnici Ile-Ife u Nigeriji, u razdoblju od 2004. do 2008. godine. Od ukupnog broja ispitanika, 68,2% ih je imalo uredan nalaz spermiograma. Od muškaraca koji su imali abnormalan nalaz spermiograma, njih 25,6% je imalo oligozoospermiju, 18,5% teratozoospermiju, 11,5% astenozoospermiju, 3,2% oligoteratozoospermiju, 2,3% oligoastenozoospermiju, 2,1% OAT te 6,2% azoospermiju (71). Gledajući ukupan broj postupaka medicinski potpomognute oplodnje u našoj studiji, 51,2% muškaraca imalo je uredan spermiogram. Od 264 muškarca sa patološkim spermiogramom, njih 11,4% imalo je oligozoospermiju, 40,5% astenozoospermiju, 1,9% teratozoospermiju, 26,5% oligoastenozoospermiju, 0,8% astenozoospermiju i 13,6% OAT. Samo jedan muškarac (0,4%) iz naše studije imao je azoospermiju. Kada usporedimo naše rezultate sa spomenutim rezultatima iz literature, primjetimo da samo jedan naš ispitanik ima azoospermiju, u usporedbi sa 10,7% i 14,9% ispitanika iz Indije, odnosno 6,2% ispitanika iz Nigerije. Također, prema ovim trima studijama najučestaliji nalaz spermiograma je oligozoospermija, dok je u našoj studiji to astenozoospermija sama, ali i u kombinaciji s teratozoospermijom i oligozoospermijom. Također, OAT koji je prisutan u nalazu 13,64% naših ispitanika, u studijama iz Indije se uopće ne spominje, dok je u nigerijskoj studiji učestalost OAT-a bila znatno manja (2,1%) nego u našoj studiji. Također, značajna je razlika u učestalosti teratozoospermije u nigerijskoj studiji (18,5%) i kod naših ispitanika (1,9%). Razlike u rezulatima naše studije i triju spomenutih studija mogu biti posljedica i različitog broja ispitanika, ali i posljedica pripadnosti različitim etničkim skupinama.

Prema izvješću Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb iz 2010. godine, najčešći pojedinačni uzoci neplodnosti žena bili su: anovulacije (33%), tube (22%), endometrioza i adenomioza (14%), nerazjašnjeno (15%), abnormalnosti maternice (6%) i cerviks (5%) (4). Iz izvješća CDC-a vidimo da su neprohodne tube najčešći uzrok neplodnosti

i to u 14,2% slučajeva. Slijede poremećaji ovulacije (13,7%), endometrioza (9,3%) te stukturni ili funkcionalni poremećaji maternice (5,5%) (66). Prema podatcima dostupnima u bazi podataka UpToDate, najčešći uzrok neplodnosti žena su poremećaji ovulacije (25%). Endometrioza je uzrok neplodnosti u 15% slučajeva, adhezije zdjelice u 12%, neprohodne tube u 22% te hiperprolaktinemija u 7% (72). Rezultati naše studije pokazali su kako je anovulacija bila uzrok neplodnosti u 32,9% slučajeva (gledajući zasebno PCOS koji je bio prisutan u 18,2% slučajeva, Hashimotov tireoiditis kao sve češći uzrok preuranjene menopauze i posljedične anovulacije u 4,3% slučajeva te još 10,4% slučajeva anovuacije čiji je točan uzrok ostao nepoznat). Tubarna neplodnost bila je prisutna u 30,7% slučajeva, endometrioza kao uzrok neplodnosti u 19,1% slučajeva, a miom u 3,9%. U 21,7% slučajeva uzroci neplodnosti, koji su svrstani svi u jednu skupinu, bili su trombofilije, polipi endometrija i cerviksa, operacijski zahvati u maloj zdjelici, hiperprolaktinemija, prekomjerna masa i dob iznad 40 godina. Ovi su uzroci promatrani zajedno jer su pojedinačno bili tek sporadični slučajevi navedenih stanja. Uspoređujući naše rezultate s rezultatima Klinike u Petrovoj, vidimo da je anovulacija na prvom mjestu uzroka neplodnosti u obje Klinike i da je prisutna u gotovo istom postotku. Na drugom, to jest trećem mjestu po učestalosti uzroka neplodnosti nalaze se tube, to jest endometrioza. Abnormalnosti maternice, prvenstveno miomi, pojavljuju se u približno sličnom postotku u obje Klinike. Pri usporedbi naših rezultata s rezultatima objavljenim u bazi UpToDate, vidimo da se na prva tri mjesta po učestalosti nalaze isti uzroci (anovulacija, tube, endometrioza) ali u nešto većem postotku u našoj Klinici. Značajna je rezlika u učestalosti hiperprolaktinemije i adhezija zdjelice. Ova dva uzroka u našoj studiji pojavljuju se tek sporadično, dok u spomenutoj literaturi u 7% to jest 12% slučajeva. Usporđujući naše rezultate s rezultatima iz izvješća CDC-a, vidimo da je riječ opet o istim uzrocima neplodnosti.

Izvantjelesna oplodnja primjenjuje se u liječenju 70% svih uzroka neplodnosti, a u preostalih 30% artificijelna inseminacija suprugova ili doniranog sjemena (AIH ili AID) (65). Postoje dva temeljna oblika: *in vitro* fertilizacija - IVF i intracitoplazmatsko injiciranje spermija - ICSI. Stručne udruge i autoriteti preporučuju primjenu IVF-a u 30 do 40% postupaka, a primjenu ICSI-a u 60 do 70% postupaka *in vitro* fertilizacije (73). Prema izvješću koji je objavila ESHRE-a za europske zemlje za 2012. godinu, od ukupno 452 578 provedenih postupaka, 31% su bili IVF-ovi, a 69% ICSI-i (74). Također, prema izvješću CDC-a za 2014. godinu, 78% provedenih postupaka MPO-a su bili ICSI-i, a preostala 22% IVF (66). U našoj Klinici, provedeno je 29,94% AIH-a te 70,06% IVF-ova. Razdvajajući

izvantjelesnu oplodnju na IVF i ICSI, primjenjeno je 37,08% IVF-ova i 62,92% ICSI-a. Po ovim rezultatima možemo zaključiti kako naša Klinika ide ukorak s europskim Centrima za liječenje neplodnosti.

Cilj SO danas je dobiti 4-8 jajnih stanica. Brojne su studije pokazale da veći broj jajnih stanica ne znači i veću uspješnost u postizanju trudnoće. Postotak kliničkih trudnoća kod žena kod kojih se aspiriraju 1-3 oocite je 5-15%. Aspiracijom 4-8 jajnih stanica učestalost kliničkih trudnoća poraste s 15 na 30% kod starijih od 38 godina, to jest na 40% kod mlađih od 38 godina. Aspiracijom 10 jajnih stanica vidi se vrlo blagi porast broja trudnoća kod žena mlađih od 38 godina. Međutim, aspiracijom više od 10 jajnih stanica, učestalost kliničkih trudnoća vraća se na vrijednosti od 30% za žene starije od 38 godina, to jest 40% za mlađe od 38 godina (61). U najuspješnijim se europskim zemljama prosječno po aspiraciji dobiva 8 do 10 oocita, a u Hrvatskoj 5,5 jajnih stanica (74). U našem radu prosječan broj aspiriranih jajnih stanica je bio 4,26. Broj dobivenih jajnih stanica je nešto niži zbog velikog postotka pacijentica iz isptivanog uzorka s niskim vrijednostima AMH (ispod 7 pmol/l), a upravo kod njih je poznato da se SO dobije manji broj jajnih stanica (ako se uopće i dobiju) te da su rezultati MPO kod tih pacijentica 50-70% lošiji nego kod onih sa urednim vrijednostima AMH (61).

U našoj studiji ukupan broj embriotransfera je bio 274 (77%). Prema izvješću CDC-a, ET je izvršen u 70% slučajeva (66). Prema ovome vidimo na nam je uspješnost jednaka onoj u drugim Centrima.

Krovne stručne udruge ESHRE i ASRM preporučuju da se jednostruki ET (engl. *single* ET-SET) provodi u 50 do 60%, a dvostruki ET (engl. *double* ET-DET) u 40 do 50% slučajeva (73). Prema izvješću *International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART)* za 2008., 2009. i 2010. godinu, broj SET-ova je bio 25,7% u 2008., 28,3% u 2009. i 30% u 2010. godini. U istim godinama broj DET-ova je bio 46,8% (2008.godina), 49,0% (2009. godina) to jest 49,3% u 2010. godini. Broj trostrukih ET-a je bio u padu sa 21,9% u 2008., preko 18,3% u 2009. do 16,7% u 2010. godini. Također, i broj četverostukih ET-a u promatranom razdoblju je bio u padu. 5,6% u 2008., zatim 4,4% u 2009. i u konačnici 4,0% u 2010. godini (75). Prema ESHRE izvješću za 2012. godinu bilo je 30,2% SET-ova, 55,4% DET-ova, 13,3% trostrukih ET-ova i 1,4% četverostrukih ET-ova (74). U izvješću CDC-a za 2014. godinu 28,8% je bilo jednostrukih, 54,1% dvostrukih, 12,4% trostrukih i 3,2% četverostrukih ET-a. U SAD-u također prakticiraju i embriotransfere četiri, pet pa i šest zametaka što je kod nas i u cijeloj Europi zakonom ili preporukama krovnih

društava zabranjeno kako bi se smanjio udio rizičnih višeplodovih trudnoća iz MPO postupaka ispod 10% (66,73). U našem radu bilo je ukupno 274 embriotransfera. 27,8% su bili SET-ovi, 64,1% DET-ovi, a 8,1% trostruki ET-ovi. Vidimo da su nam rezultati vrlo slični rezulatima iz ESHRE izvješća.

Kao što je do sada već spominjano, metode medicinski potpomognute oplodnje mogu se provoditi u prirodnom ili stimuliranom ciklusu. Preporuke Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR) jesu da se u prirodnom ciklusu provede AIH/AID za 50% pacijentica, a IVF/ICSI za 10 do 15% pacijentica. Za 40% AIH/AID-a i 20% IVF/ICSI-a bi trebalo primjeniti prirodni modificirani protokol. U konačnici, 10% AIH/AID-a i 65 do 70% IVF/ICSI-a bi trebalo primjeniti stimulirani, agonostički ili antagonistički, protokol (59). U našem radu, od 162 provedena AIH-a, 32,1% su bili u prirodnom ciklusu, 54,3% je primjenjen prirodni modificirani ciklus, 1,2% stimulirani agonistički, a 12,3% stimulirani antagonistički (ukupno 13,5% stimulirani protokol). Nešto veći broj prirodnih modificiranih postupaka u odnosu na prirodne postupke AIH-a je zbog veće uspješnosti modificiranih postupaka, a bez povećanja troškova liječenja. Uspješnot prirodnog AIH-a je bila 33,3%, a prirodnog modificiranog 66,6%. 13,57% stimuliranih AIH-a je u skladu s preporukom.

Od 356 IVF postupaka (IVF i ICSI), 4,2% je provedeno u prirodnom ciklusu. U 11,5% postupaka je primjenjen prirodni modificirani protokol, 12,4% stimulirani agonistički i 71,9% stimulirano antagonistički (ukupno 84,3% stimulirani protokol). Kada usporedimo naše rezultate s preporukama, vidimo kako je nešto manja primjena prirodnog i prirodnog modificiranog protokola u korist stimuliranih protokola.

Prema Šimuniću i sur. 13,7% AIH-a je rezultiralo kliničkom trudnoćom u Europi, a u Hrvatskoj 10,9% (73). U našem radu, 9,3% AIH je rezultiralo trudnoćom. Uspredimo li ove rezultate, vidimo da je uspjeh naše Klinike jednak uspjehu na razini Hrvatske, a nešto manji u odnosu na europske Centre.

Prema istom izvoru, u 36 europskih zemalja, klinički je postignuta trudnoća u 28,5% ukupno provedenih IVF-ova. Postotak trudnoća na broj IVF-ova po ET-u je 32,2%. Gledajući rezultate za Hrvatsku iz 2010. godine, postotak kliničkih trudnoća na ukupan broj IVF postupaka je bio 24,6%, a na broj postupaka po ET-u 30,1% (73). Prema izvješću CDC-a, 33% IVF postupaka, s obzirom na ukupan broj provedenih postupaka, je rezultiralo kliničkom trudnoćom. Upješnost IVF-a s obzirom na broj postupaka po ET-u je 45,7% (66). Naši

rezultati pokazuju da je 27,8% od ukupnog broja IVF-ova i ICSI-a rezultiralo kliničkom trudnoćom, odnosno 36,1% IVF-ova i ICSI-a po embriotransferu. Prema ovim rezultatima uspjeh u našoj Klinici je jednak uspjehu u ostalim hrvatskim ali i europskim MPO centrima.

Prema izvješću CDC-a, 37,6% žena koje su prolazile postupk MPO-a, bile su mlađe od 35 godina. 20,4% bilo je dobi od 35-37 godina, 19,1% dobi 38-40 te 23% žena je bilo starijih od 40 godina (66). U našoj studiji, njih 53 (9,8%) su bile mlađe od 30 godina. 223 (41,2%) žene su bile dobi od 30 do 34 godine, a 112 (20,7%) od 35 do 37 godina. 78 (14,4%) su pripadale dobnoj skupini 38 do 39 godina, a 75 (13,9%) žena je bilo u skupni s četrdeset i više godina. Kada usporedimo rezultate, vidimo da je polovica naših ispitanica mlađe od 35 godina. Jednaka je učestalost žena u dobnoj skupini od 35-37 godina, dok je kod nas manji broj žena dobi od 38-40 i starijih od 40 godina nego u izvješću CDC-a.

Gledajući raspodjelu 114 ostvarenih trudnoća uz medicinski potpomognutu oplodnju u našoj Klinici s obzirom na dob žena, dobijemo rezultate da je 13,2% trudnoća ostvareno kod žena mlađih od 30 godina. Najveći broj trudnoća (42,9%) postignut je kod žena u dobnoj skupini od 30 do 34. 24,6% trudnoća je postignuto kod žena starosti od 35 do 37 godina. 9,6% trudnoća je postignuto u dobnoj skupini od 38 do 39 godina, a kod starijih od 40 godina 9,7%. Gledajući ove rezultate, imamo dojam da ja niska uspješnost u žena mlađih od 30 godina, iako studije pokazuju da je uspjeh veći što je žena mlađa. Ovakvi su rezulati posljedica različitog broja žena u pojedinoj dobnoj skupini. Međutim, ako gledamo koliko je žena postiglo trudnoću iz svake pojedine dobne skupine s obzirom na ukupan broj u žena u pojedinoj dobnoj skupini, ona vidimo da je najveći uspjeh ipak postignut kod žena mlađih od 30 godina. Naime, 28,3% (15 od 53) žena mlađih od 30 godina je postiglo trudnoću, 21,9% (49 od 223) dobi 30-34 godine, 25% (28 od 112) dobi 35-37, 14,1% (11 od 78) dobi 38-39 i 14,5% (11 od 75) starijih od 40 godina. Ovi se pak rezultati podudaraju sa rezultatima prema kojima 30% trudnoća se postiže u žena mlađih od 35 godina, 20% u žena dobi 35-39, te 11% u starijih od 40 godina (73). Gledajući izvješće CDC-a, također vidimo da je broj postignutih trudnoća veći što je manja dob žena. Tako je u žena mlađih od 35 godina njih 43% ostvarilo trudnoću. 36% žena dobi 35-37 godina je ostvarilo trudnoću, 27% dobi 38-40 i 25% dobi 40-44 godine (66).

Dokazano je da postoji statistički značajna korelacija između dobi žene i broja jajnih stanica ($r=-0,308$, $P<0,01$) te između dobi žene i broja zametaka ($r=-0,275$, $P<0,05$). Naši rezultati su u skladu s rezultatima dvogodišnje retrospektivne studije provedene u Centru za MPO u Singapuru. U studiji je dokazano statistički značajno smanjenje broja jajnih stanica pri

usporedbi dobnih skupina: <30 godina i 30-35 godina, 30-35 godina i 36-37 godina, 38 godina i 39 godina, 39 godina i 40-44 godina te 40-44 godina naspram ≥ 45 godina (P<0,01). Također, i broj zametaka je opadao s dobi ispitanica. Tako je stopa oplodnje kod žena dobi 40-44 godine bila 66,8%±30,8% u usporedbi sa ženama dobi 39 godina gdje je stopa oplodnje bila 69,8%±26,6% (P=0,001) te kod žena dobi ≥45 godina gdje je stopa bila 47,6% ± 42,1% (P=0,047) (76). Naime, ako znamo da od sredine intrauterinog života folikuli i oocite neprestano propadaju, dolazimo do brojeva da žena pred menarhu ima oko 300 tisuća, a nakon 25. godine života samo 25 tisuća jajnih stanica. Svaki menstruacijski ciklus odabere iz pričuve 20-ak antralnih folikula. Od njih će samo jedan ovulirati, a ostali propadaju. Ako žena ima 400 do 450 ovulacije tijekom života, jasno je da se svakim menstruacijskim ciklusom rezerva folikula u jajnicima drastično smanjuje, probir za ovulaciju postaje teži i problematičnog je uspjeha. Stoga, što je žena starija, zaliha optimalnih jajnih stanica je manja (4).

Pokazano da postoji statistički značajna povezanost između dobi žene i trudnoća, t=2, P<0,05. Ovaj rezultat se također podudara sa podacima iz literature. Kao što je već spominjano s dobi žene smanjuje se plodnost. Sve je veći broj suboptimalnih oocita, nekompetentnih zbog aneuploidije. U dobi od 35-37 godina njihova je učestalost i viša od 50%, a nakon 40. godine iznosi 90%. U žena dobi od 20 godina vjerojatnost trudnoće je 85%. Kod žena dobi od 25 godina vjerojatnost trudnoće je oko 80%, a kod 32-godišnjakinja 60%. U dobi od 40 godina vjerojatnost postizanja trudnoće je oko 40%, a nakon 43. godine života svega 5% (4).

Kod žena koje su bile u prirodnom ciklusu, što znači da nisu primale nikakve lijekove za stimluaciju ovulacije, cilj je dobiti tu jednu jajnu stanicu. Kod žena u prirodnom modificiranom protokolu cilj je dobiti 2-7 jajnih stanica, dok je cilj kod žena u stimuliranom protokolu dobiti 8-10 jajnih stanica (65). Potvrđeno je da u našoj studiji postoje razlike između vrste protokola stimulacije ovulacije i broja dobivenih jajnih stanica (F=17,5, P<0,05) te vrste protokola stimulacije ovulacije i broja zametaka (F=17,6, P<0,05). Pokazano je da su žene koje su primale stimulirani agonistički ili stimulirani antagonistički protokol imale značajno veći broj jajnih stanica u odnosu na žene koje su imale prirodni ciklus ili su primale prirodni modificirani protokol (P<0,05). Statistički značajne razlike u broju jajnih stanica nisu zabilježene između prirodnog i prirodnog modificiranog protokola (P>0,05), kao ni između stimuliranog agonističkog i stimuliranog antagonističkog protokola (P>0,05).

Također, pokazano je da je statistički značajno veći broj zametaka bio kod žena koje su primale stimulirani agonistički ili stimulirani antagonistički protokol, nego kod žena koje su imale prirodni ciklus ili su primale prirodni modificirani protokol ($P<0,05$). Statistički značajne razlike u broju zametaka nisu zabilježene između prirodnog i prirodnog modificiranog protokola ($P>0,05$), kao ni između stimuliranog agonističkog i stimuliranog antagonističkog protokola ($P>0,05$).

Naši rezultati se podudaraju s rezultatima dvogodišnje studije Qiaohonga i sur. Naime, ni u njihovoj studiji nije zabilježena statistički značajna razlika u broju jajnih stanica i broju zametaka kod pacijentica koje su primale stilmulirani agonistički protokol u odnosu na pacijentice koje su primale stimulirani antagonistički protokol ($P<0,05$) (77). Također, i rezultati dvogodišnje studije Lelea i sur. potvrđuju naše rezultate. Ni u ovoj studiji nije potvrđena statistički značajna razlika u broju jajnih stanica i broju zametaka između skupina žena koje su primale stimulirani agonistički to jest stimulirani antagonistički protokol (78).

6. ZAKLJUČCI

Analizom 336 parova, na temelju podataka prikupljenih u Centru za medicinski potpomognutu oplodnju u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2016., mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Prosječna dob žene bila je 34,78 godina, što nam govori da se u relativno povoljnijem razdoblju javljaju liječniku jer je uspjeh u toj dobi još uvijek dobar, a nagli pad plodnosti bilježi se nakon 38. godine.
2. Prosječno trajanje neplodnosti je 4,78 godina, što je dvostruko dulje nego što se navodi u literaturi. To rezultira smanjenjem vjerojatnosti postizanja trudnoće. Obradu i liječenje neplodnih parova treba započeti znatno ranije, unutar najkasnije 2 godine trajanja neplodnosti.
3. Dokazano je kako je muški faktor sve češći uzrok neplodnosti para.
4. Najčešći uzroci ženske neplodnosti jesu anovulacija, tube, endometrioza i miom, jednako kao i u dostupnoj literaturi.
5. Primjenjeno je 29,94% AIH-a te 70,06% IVF-ova. Razdvajajući izvantjelesnu oplodnju na IVF i ICSI, primjenjeno je 37,08% IVF-ova i 62,92% ICSI-a. Ovi rezulati u skladu su sa preporukama svjetskih autoriteta.
6. Dokazano je da postoje statistički značajne razlike između dobi žene i broja jajnih stanica ($r=-0,308$, $P<0,01$), kao i između dobi žene i broja zametaka ($r=-0,112$, $P<0,05$).
7. Dokazano je da su žene koje su primale stimulirani agonistički ili stimulirani antagonistički protokol imale statistički značajno veći broj jajnih stanica i zametaka u odnosu na žene koje su imale prirodni cikuls ili su primale prirodni modificirani protokol ($F= 17,537$, $P<0,05$).
8. Statistički značajne razlike u broju jajnih stanica i zametaka nisu zabilježene između prirodnog i prirodnog modificiranog protokola ($P>0,05$), kao ni između stimuliranog agonističkog i stimuliranog antagonističkog protokola ($>0,05$).
9. 28,3% žena mlađih od 30 godina postiglo je trudnoću, 21,97% dobi od 30-34 godine, 25% dobi 35-37, 14,10% dobi 38-39 i 14,47% starijih od 40 godina.
10. Bilo je ukupno 274 embriotransfera. 27,8% su bili SET-ovi, 64,1% DET-ovi, a 8,1% trostruki ET-ovi. Vidimo da su nam rezultati vrlo slični rezulatima iz ESHRE izvješća.

11. 9,7% AIH je rezultiralo trudnoćom. 27,8% od ukupnog broja IVF-ova i ICSI-a rezultiralo je kliničkom trudnoćom, odnosno 36,1% IVF-ova i ICSI-a po embriotransferu.

7. LITERATURA

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellowa HJ. WHO Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge, Cambridge University Press; 2000. str. 1-92.
2. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 349-56.
3. Šimunić V. Neplodnost žena. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 145-47.
4. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 119-40.
5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional and Global trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PloS Med 9(12): e1001356. Epub 2012 Dec 18. doi:10.1371/journal.pmed.1001356.
6. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2015;16:111-7.
7. Varhation A, Smith YR. Should access to infertility-related services be conditional on body mass index? Hum Reprod. 2009;24:1532-37.
8. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, Velde ER, Habbema JA, Vrieswijk B, i sur. Fat and female fecundity: Prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. BMJ. 1993;306:484-7.
9. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotropin for ovulation induction. Hum Reprod. 1994;9:420-3.
10. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, i sur. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile ovulatory women. Hum Reprod. 2008;23:324-8.
11. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. Nutr Rev. 2013;71:3-8.
12. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology. 1994;5:247-50.
13. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2004;270:205-10.

14. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. Fertil Steril. 1988;50:721-6.
15. Giviziez CR, Sanchez EGM, Approbatio MS, Naia MCS, Fleury EAB, Sasaki RSA. Obesity and anovulatory infertility: A review. JBRA Assisted Reproduction. 2016;20(4):240-45.
16. Rooney KL, Domar AD. The impact of lifestyle behaviors on infertility treatment outcome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;26:181-85.
17. Vanegas JC, Chavarro JE, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, i sur. Discrete survivol model analysis of couple´s smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. Fertil Res Pract. 2017;3:1-19.
18. Irani M, Seifer D, Minkoff Z. Vitamin D supplementation appears to normalize serum AMH levels in vitamin D deficient premenopausal women. Fertil Steril. 2013;100 (Suppl):S338.
19. Pacis NM, Goldman MB, Fung JL, Reindollar RH. Is there an association between vitamin D intake and the time conception? Data from thr FAST trial. Fertil Steril. 2013;100(Suppl.):S408.
20. Meniru GI. Female factor problems. U: Meniru GI. Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. str. 45-60.
21. Quintino - Moro A, Zantut – Wittmann DE, Tambascia M, da Costa Machado H, Fernandes A. High prevalence of infertility among women with Grave´s Disease and Hashimoto´s Thyroiditis. Int J Endocrinol. 2014;2014:1-6.
22. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, i sur. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. Gynecol Endocrinol. 2007;23(5):279-83.
23. Pavičić Baldani D. Kronične anovulacije – Sindrom policističnih jajnika. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 275-96.
24. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Medicine. 2010;8:41-51.
25. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickley TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370:685-97.

26. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 concensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2004;19:41-7.
27. Šimunić V. Normalan menstruacijski ciklus. U: Šimunič V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 45-68.
28. Palubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. Menopause Rev. 2017;16(1):1-7.
29. Karelović D, Skerlev M. Zdjelična upalna bolest. U: Karelović D i sur. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 234-41.
30. Ciglar S. Upale gornjeg dijela spolnog sustava žene. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 259-68.
31. Chanelles O, Ducarme G, Sifer C, Hugues JN, Touboul C, Poncelet C. Hydrosalpinx and infertility: what about conservative surgical management? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159:122-26.
32. Noventa M, Gizzo S, Saccadi C, Borgato S, Vitagliano A, Quaranta M, i sur. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. J Ovarian Res. 2016;9(1):74-92.
33. Daniilidis A, Balaouras D, Chitzios D, Theodoridis T, Assimakopoulos E. Hxdrosalpinx: tubal surgery or in vitro fertilisation? An everlasting dilemma nowadays; a narrative review. J Obstet Gynaecol. 2017;7(5):555-56.
34. Šimunić V. Endometrioza. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 205-24.
35. Ciglar S. Endometrioza. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 241-47.
36. Mishra VV, Bandwal O, Agarwal R, Aggarwal R. Prevalence, clinical and laparoscopic features of endometriosis among infertile women. J Obstet Gynaecol India. 2017;67(3):208-212.
37. Tanbo T, Fedorssak P. Endometriosis – associated infertility: aspect of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96:659-67.
38. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D´Hooghe T, De Bie B, i sur. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400-12.

39. Šimunić V, Despot A. Adenomioza. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 225-30.
40. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on woman´s fertility. Obstet Gynecol Sury. 2016;71(9):557-68.
41. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, i sur. Chronic endometritis: Potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. Am J Reprod Immunol. 2016;75:13-22.
42. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(4):185-92.
43. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spntaneus abortion and preterm birth after in vito fertilization? Fertil Steril. 2004;82:799-804.
44. Zolghadi J, Momtahan M, Aminion K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneus abortion. Eur J Obstret Gynecol Reprod Biol. 2011;155:217-20.
45. Ahdada-Yata N, Fernandez H, Nazac A, Lesavre M, Pourcelot AG, Capmas P. Fertility after hysteroscopic resection of submucosal myoma in infertile women. J Gynecol Obstret Reprod Biol. 2016;45(6):563-70.
46. Orešković S. Dobroćudni tumori maternice – miom. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 441-45.
47. Pavičić Baldani D. Razvojne anomalije ženskih spolnih organa. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 25-33
48. Cooper TG, Noonan E, Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, i sur. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231-45.
49. Kolettis PN, Lipshultz LR, McClure RD, Nangia AK, Naughtan CK, Prins GS, i sur. The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. American Urological Association Education and Research. 2010.
50. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, i sur. Guidelines on male infertility. European Association of Urology. 2015.
51. Meniru GI. Male factor problems. U: Meniru GI. Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. str. 36-41.

52. Kaštelan Ž, Hauptman D. Muška neplodnost. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str.423-32.
53. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on male hypogonadism. Europian Association of Urology. 2015.
54. Šitum M, Gotovac J, i sur. Bolesti krvnih žila u urologiji. U: Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 171-172.
55. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 596-641.
56. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association (AUA) and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Report on varicocele and infertility. American Urological Association. 2001.
57. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A. Guidelines of Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology. 2015.
58. Šimunić V. Početno istraživanje neplodnosti. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga, 2012. str. 363-69.
59. Šimunović V. Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju. Zdravlje i kvaliteta života žene. 2013;104:132-46.
60. Šimunić V. Medicinski potpomognuta oplodnja. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga, 2012. str. 471-76.
61. Šimunić V. Kako poboljšati rezultate izvantjelesne oplodnje? U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 567-604.
62. Šimunić V. Izvantjelesna oplodnja i druge metode pomognute oplodnje u čovjeka. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2012. str. 357-67.
63. Meniru GI. Conventional in-vitro fertilization treatmant. U: Meniru GI. Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. str. 117-53.
64. Šimunić V. Artificijelna inseminacije. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 479-84.
65. Šimunić V. Izvantjelesna oplodnja – in vitro fertilizacija. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 485-503.

66. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2016.
67. Swan SH, Kruse RL, Liu F, Barr DB, Drobnis EZ, Redmon JB, i sur. The Study for Future Families Research Group. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. Environ Health Perspect. 2003;111:1478–1484.
68. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Hum Reprod. 2001;16:1768–1776.
69. Kumar N, Rajeshwar Choudhari A, Singh AK. Prevalence of male factor infertility in last ten years at a Rural teritory care center of Central India: A retrospective analysis. Indian Journal of Obs and Gyne Research. 2015;2(3):132-36.
70. Butt F, Akram N. Semen analysis parameters: experiences and insight into male infertility at tertiary care hospital in Punjab. J Pak Med Assoc. 2013;63:558-62.
71. Owolabi AT, Fasubaa OB, Ogunniyi SO. Semen quality og male partners of infertile couples in Ile-Ife, Nigeria. Niger J Clin Pract. 2013;16(1):37-40.
72. Kuohung W, Hornstein MD. Causes of female infertility. U: UpToDate [Internet]. Eckler, K: UpToDate; 2017. [pristupljeno 4.7.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility
73. Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Mocanu K, i sur. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registere by ESHRE. Hum Reprod. 2016;31(8):1638-52.
74. Šimunić V. Uspješnost metoda medicinski pomognute oplodnje. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 549-53.
75. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon Jm Nygen KG, Zegers – Hochschild F, Mansour R, i sur. International Commite for Monitoring Assisted Reproductive Technologies worls report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. Hum Reprod. 2016;0(0):1-22.
76. Tan TY, Lau MSK, Loh SF, Tan HH. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. Singapore Med J. 2014;55(6):305-09.
77. Qiaohong L, Hanwang Z, Guijing Z, Yufeng L, Lei J, Zhijun Z, i sur. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reprduction

during controlled ovarium stimulation cycles. Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(9):1903-10.

78. Lele P, Agarwal R, Selden C. Agonist versus antagonist protocol in induction of ovulation and its outcome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;5(6):1748-53.

8. SAŽETAK

Cilj: Analizirati uzroke neplodnosti i uspješnost postupaka medicinski potpomognute oplodnje u Centru za medicinski potpomognutu oplodnju u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u Split, u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2016. godine.

Pacijenti i metode: U studiju su uključeni svi parovi koji su se liječili metodama medicinski potpomognute oplodnje u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2016. godine. Na temelju podataka dobivenih iz povijesti bolesti Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split, analizirana je: prosječna dob žene i partnera, prosječno trajanje neplodnosti, uzrok neplodnosti, nalaz spermiograma muškarca, učestalost pojedinog uzroka ženske neplodnosti. Zatim, gledale su se vrste postupaka MPO-a, vrste protokola stimulacije ovulacije, broj jajnih stanica, zametaka i embriotransfera te negativnih aspiracija. Gledao se ukupan broj trudnoća, broj trudnoća iz pojedine metode MPO i ovisno o protokolu SO, te broj trudnoća ovisno o dobi žene. Urađene su korelacije: dob žene i broj jajnih stanica, dob žene i broj zametaka, dob žene i trudnoća, vrsta protokola SO i broj jajnih stanica, vrsta protokola SO i broj zametaka te vrsta protokola i trudnoće.

Rezultati: Ukupno je liječeno 336 parova. Prosječna dob žene bila je 34,8, a partnera 37,7 godina. Prosječno trajanje neplodnosti bilo je 4,8 godina. Uzrok neplodnosti u 24,8% bio je ženski faktor, u 30,7% muški, a u 18,1% obostrani. O idiopatskoj neplodnosti bilo je riječ u 26,4% slučajeva. Od 264 muškarca sa patološkim spermiogramoma, njih 11,4% imalo je oligozoospermiju, 40,5% astenozoospermiju, 1,9% teratozoospermiju, 26,5% oligoastenozoospermiju, 0,8% astenozoospermiju, 13,6% OAT te 0,4% azoospermiju. Anovulacija je bila uzrok neplodnosti u 32,78% slučajeva. Tubarna neplodnost bila je prisutna u 30,7% slučajeva, endometrioza kao uzrok neplodnosti u 19,1% slučajeva, a miom u 3,9%. U 21,7% slučajeva uzroci neplodnosti, koji su svrstani svi u jednu skupinu, bili su trombofilije, polipi endometrija i cerviksa, operacijski zahvat u maloj zdjelici, hiperprolaktinemija, prekomjerna masa i dob iznad 40 godina. Primjenjeno je 29,9% AIH-a te 65,8% IVF-ova dok je u 4,3% došlo do odustajanje od postupka. Razdvajajući postupke izvantjelesne oplodnje na IVF i ICSI, primjenjeno je 37,1% IVF-ova i 62,9% ICSI-a. Bilo je ukupno 274 embriotransfera. 27,8% su bili SET-ovi, 64,1% DET-ovi, a 8,1% trostruki ET-ovi. Od ukupno 541 postupka, 14,6% bili su u prirodnom ciklusu, 24,4% u prirodnom modificiranom, 9,1% u stimuliranom agonističkom, a 50,9% u stimuliranom antagonističkom. 9,3% AIH-a rezultiralo je trudnoćom. 27,8% od ukupnog broja IVF-ova i ICSI-a rezultiralo je kliničkom trudnoćom, odnosno 36,1% IVF-ova i ICSI-a po embriotransferu. Gledajući broj trudnoća ostvarenih na ukupan broj žena u pojedinoj dobnoj skupini dobili smo sljedeće rezultate: 28,3% žena mlađih

od 30 godina postiglo je trudnoću, 21,9% dobi od 30-34 godine, 25% dobi 35-37, 14,1% dobi 38-39 i 14,5% starijih od 40 godina. Također, dokazane su statistički značajne razlike između dobi žene i broja jajnih stanica ($r=-0,308$, $P<0,01$), kao i između dobi žene i broja zametaka ($r=-0,112$, $P<0,05$). Pokazano je kako postoji statistički značajna povezanost između dobi žene i trudnoća, $t=2,470$, $P<0,05$. Dokazana je statistički značajna povezanost primjenjenog protokola stimulacije ovulacije i broja jajnih stanica te broja zametaka ($P<0,05$). Žene koje su primale stimulirani protokol SO (agonistički ili antagonstički) imale su veći broj jajnih stanica i zametaka od žena koje su imale prirodni ciklus ili su primale prirodni modificirani protokol. Statistički značajne razlike nisu zabilježene između prirodnog i prirodnog modificiranog protokola ($P>0,05$), kao ni između stimuliranog agonističkog i stimuliranog antagonističkog protokola ($P>0,05$).

Zaključak: Prosječna dob žene je 34,8 godina, što govori da se žene javljaju liječniku u još uvijek povoljnom razdoblju, s obzirom na to da nagli pad plodnost nastupa nakon 38. godine. Statistički je dokazana povezanost trudnoće i dobi žene. Prosječno trajanje neplodnosti je 4,8 godina, što je dvostruko dulje nego što se navodi u litertauri. To rezultira smanjenjem vjerojatnosti postizanja trudnoće. Obradu i liječenje neplodnih parova treba započeti znatno ranije unutar najkasnije 2 godine trajanja neplodnosti. Dokazano je kako je muški faktor sve češći uzrok neplodnosti para. Najčešći uzroci ženske neplodnosti jesu anovulacija, tube, endometrioza i miom, jednako kao i u dostupnoj literaturi. Primjenjeno je 29,9% AIH-a te 65,8% IVF-ova. Dokazano je da postoje statistički značajne razlike između dobi žene i broja jajnih stanica, kao i između dobi žene i broja zametaka. Dokazano je da su žene koje su primale stimulirani agonistički ili stimulirani antagonistički protokol imale statistički značajno veći broj jajnih stanica i zametaka u odnosu na žene koje su imale prirodni cikuls ili su primale prirodni modificirani protokol. Uspjeh u postizanju kliničkih trudnoća iz AIH-a je 13,2% iz IVF-a i ICSI-a 86,8% i jednak je uspjehu hrvatskih i europskih MPO centara.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The analysis of the causes of infertility and the success of assisted reproductive technology at the Center for medically assisted reproduction in Clinical Hospital Center Split during 2016.

Objective: In this research, we analyzed the causes of infertility and the success of assisted reproductive technology (ART) procedures in couples undergoing the process of medical assisted reproduction at the Center for medically assisted reproduction in Clinical Hospital Center Split between January 1, 2016 and December 31, 2016.

Design: Retrospective study

Patients and methods: Couples who were undergoing the process of medical assisted reproduction at the Center for medically assisted reproduction in the period mentioned above, were included in this study. We analyzed: the average age of women and their partners, the average duration of infertility, the causes of infertility, spermiograms, the frequency of individual causes of female infertility. Also, the types of ART procedures, ovulation stimulation protocols, number of aspirated oocytes, number of embryos and embryo transfers, and number of negative aspirations were analyzed. The total number of pregnancies, the number of pregnancies for each ART method depending on the SO protocol, and the number of pregnancies depending on the woman's age were observed. Correlations were made: age and number of oocytes, age and number of embryos, age and pregnancy, ART procedure and pregnancy, type of SO protocol and number of occytes, type of SO protocol and number of embryos, protocol SO and pregnancy.

Results: 336 couples were included in this study. The average women´s age was 34,8 years, and the partner´s 37,7 years. The average duration of infertility was 4,8 years. The cause of infertility in 24,8% cases was due to female factor, 30,7% male factor and 18,1% male and female factor. In 26,4% of cases it was idiopathic infertility. 264 men were assessed as infertile. 11,4% had oligozoospermia, 40,5% asthenozoospermia, 1,9% teratozoospermia, 26,5% oligoastenozoospermia, 0,8% asthenozoospermia, 13,6% OAT and 0,4% azoospermia. Anovulation was the cause of infertility in 32,8% cases. Tubal infertility was present in 30,7% of cases, endometriosis as a cause of infertility in 19,1% cases, and myoma uteri in 3,9%. In 21,7% of cases, the causes of infertility, all of them in one group, were thrombophilia, endometrial and cervix polyps, pelvic surgery, hyperprolactinemia, overweight and age over 40 years. There was 29,9% AIH and 65,8% IVF/ICSI, while in 4,3% cases the procedure of ART has been abandoned. When we look at the invididual numbers of IVF and

ICSI, there were 37,1% IVFs and 62,9% ICSIs. There were a total of 274 embryo transfers. 27,8% were SETs, 64,1% DETs, and 8,1% triple ETs. Of the 541 cases of ARTs, 14,6% were in the natural cycle, 24,4% natural modified, 9,1% stimulated agonistic, and 50,9% stimulated antagonistic cycle. 9,3% AIHs resulted in clinical pregnancy. 27,8% of the total number of IVFs and ICSIs resulted in clinical pregnancy, and 36,1% IVFs and ICSIs by embryo transfer. Considering the number of pregnancies achieved in the total number of women in each age group we obtained the following results: 28,3% of women under the age of 30 years have reached pregnancy, 21,9% age 30-34, 25% age 35-37, 14,1% age 38-39 and 14,5% older than 40 years. Also, we proved statistically significant differences between women´s age and number of oocytes ($r=-0.308$, $P<0.01$), as well as between women´s age and number of embryos ($r=-0.112$, $P<0.05$). T test showed that there is a statistically significant association between women´s age and pregnancy, $t=2,470$, $P<0,05$. ANOVA test proved a statistically significant correlation between the applied ovulation stimulation protocol and the number of oocytes and the number of embryos ($P<0.05$). Women who received the stimulated (agonistic or antagonistic) protocol had a higher number of oocytes and number of embryos than women who had a natural cycle or received a naturally modified protocol. Statistically significant differences were not observed between the natural and the naturally modified protocol ($P>0.05$), nor between the stimulated agonistic and the stimulated antagonistic protocol ($P>0.05$).

Conclusion: The average women´s age is 34,8 years, meaning that women seek help from a doctor in a still favorable period, since a sudden decline in fertility occurs after the age of 38. There is a statistically proven correlation between pregnancy and woman's age ($t=2,470$, $P<0,05$). The average duration of infertility is 4,8 years, which is twice as long comparing to other studies. This results in a reduction in probability of achieving pregnancy. The treatment of infertile couples should start much earlier within a maximum of 2 years of infertility. It has been shown that the male factor is ever more common cause of infertility. The most common causes of female infertility are anovulation, uterine tubes, endometriosis and myoma, just as in available literature. 29,9% AIH and 65,8% IVFs were performed. There are statistically significant differences between women´s age and number of oocytes, as well as between women´s age and number of embryos. It has been shown that women who received stimulated agonistic or stimulated antagonistic protocols had statistically significantly higher number of ovarian cells and number of embryos than women who had natural cycles or received a

naturally modified protocol. Success in achieving clinical pregnancy by AIH is 13,2% IVF and 86,84% ICSI and is equivalent to the success of Croatian and European centers.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Angela Renić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 28. lipnja 1992. godine, Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA: Biskupa Frane Franića 26, 21214 Kaštel Kambelovac

BROJ TELEFONA: +385 98 9079626

E-ADRESA: angelarenic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999. – 2007. godine pohađala Osnovnu školu „Knez Trpimir" u Kaštel Gomilici.

2007. – 2011. godine pohađala prirodoslovno - matematičku gimnaziju „III. gimnazija" u Splitu

2011. godine upisala Medicinski fakultet u Splitu, smjer doktor medicine

2017. godine izradila diplomski rad na temu „Analiza uzroka neplodnosti i postupaka liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom U Centru za medicinski potpomognutu oplodnju KBC-a Split u 2016. godini", pod mentorstvom doc.dr.sc. Jelene Marušić.

Vještine: aktivno se služim engleskim jezikom.