

# Stres i neplodnost

---

Pavlica, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:764986>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Lara Pavlica**

**Stres i neplodnost**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porodništvo u Kliničkom bolničkom centru Sestre Milosrdnice, pod vodstvom prim. dr. sc. Ivana Bolanče, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## KRATICE

**ACTH** – adrenokortikotropin / eng. *adrenocorticotropic hormone*

**ADH** – antidiuretski hormon / vazopresin

**AMH** – anti-Mullerov hormon

**ASRM** – Američko društvo za reproduktivnu medicinu / *American Society for Reproductive Medicine*

**CCCT** – eng. *clomiphene citrate challenge test*

**CRH** – kortikotropin-oslobađajući hormon / eng. *corticotropine-releasing hormone*

**FIGO** – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

**FSH** – folikulostimulirajući hormone

**GIFT** – intrafalopijski transfer gameta / eng. *gamete intrafallopian transfer*

**GnRH** – gonadotropin-oslobađajući hormon / eng. *gonadotropin releasing hormone*

**HPA** – hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda / eng. *hypothalamus-pituitary-adrenal*

**HSG** – histerosalpingografija

**hCG** – humani korionski gonadotropin

**HZZO** – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

**HyPO-P** - hipotalamus, hipofiza, jajnik, sindrom policističnog jajnika (PCOS)) / eng. *hypothalamus, pituitary, ovary, polycystic ovary syndrome*

**ICSI** – intracitoplazmatska injekcija sperme / eng. *intracytoplasmic sperm injection*

**IUI** – intrauterina inseminacija

**ITM** – indeks tjelesne mase

**IVF** – *in vitro* oplodnja / eng. *in vitro fertilisation*

**KOK** – kombinirana oralna kontracepcija

**LH** – luteinizirajući hormon

**MR** – magnetna rezonancija

**MPO** – medicinski potpomognuta oplodnja

**OHSS** – sindrom hiperstimulacije jajnika / eng. *ovarian hyperstimulation syndrome*

**PCOS** – sindrom policističnih jajnika / eng. *polycystic ovary syndrome*

**PID** – upalna bolest zdjelice / eng. *pelvic inflammatory disease*

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**TSH** – tiroidno-stimulirajući hormon

**UZV** – ultrazvuk

## Sadržaj

Sažetak.....	6
Summary.....	7
1. Neplodnost .....	1
1.1. Općenito .....	1
1.2. Etiologija .....	2
1.2.1. Poremećaji ovulacije .....	2
1.2.2. Poremećaji na razini jajovoda.....	3
1.2.3. Poremećaji na razini maternice.....	4
1.2.4. Genetski poremećaji.....	5
1.3. Obrada neplodnosti .....	6
1.4. Liječenje neplodnosti .....	11
1.4.1. Promjene životnog stila.....	11
1.4.2. Korekcija ovarijske disfunkcije .....	12
1.4.3. Korekcija smanjene ovarijske rezerve .....	14
1.4.4. Korekcija anatomskih abnormalnosti .....	14
1.4.5. Korekcija cervikalnih abnormalnosti.....	15
1.4.6. Intrauterina inseminacija (IUI) .....	15
1.4.7. Tehnike medicinski potpomognute oplodnje (MPO) .....	15
2. Kako stres utječe na plodnost i ishode IVF-a?.....	16
3. Kako možemo pomoći? .....	21
4. Zaključak .....	22
5. Zahvale .....	23
6. Literatura.....	23
7. Životopis .....	28

## **Sažetak**

### **Stres i neplodnost**

**Lara Pavlica**

Ovaj rad istražuje kompleksan odnos između stresa i ženskog reproduktivnog zdravlja, s posebnim naglaskom na utjecaj stresa na plodnost i uspjeh postupaka medicinski potpomognute oplodnje (MPO). Također analizira kako stres, kao jedan od ključnih čimbenika, može djelovati na reproduktivne funkcije i potencijalno dovesti do neplodnosti. Neplodnost se definira kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih seksualnih odnosa, a smatra se značajnim medicinskim, psihosocijalnim i ekonomskim problemom. Fokus rada je na ženskoj neplodnosti koja se može podijeliti na primarnu i sekundarnu. Etiologija neplodnosti uključuje niz čimbenika kao što su poremećaji ovulacije, patologija jajovoda i maternice te genetski poremećaji. Posebno se kao uzrok ističe još i sindrom policističnih jajnika (PCOS) koji je najčešći endokrini poremećaj u žena reproduktivne dobi. Stres se također ističe kao jedan od faktora koji mogu utjecati na plodnost tako što ima negativni utjecaj na balans hormona i ovulaciju. Također, neplodnost sama po sebi može biti izvor značajnog stresa, stvarajući začarani krug u kojem stres pogoršava neplodnost, a neplodnost izaziva dodatni stres. Ova recipročnost može imati ozbiljne psihološke i emocionalne posljedice za parove koji pokušavaju zatrudnjeti. Osim toga, naglašava se i utjecaj stresa na ishode postupaka MPO-a, poput *in vitro* oplodnje (IVF). Istraživanja obrađena u ovom radu pokazuju da visoka razina stresa može smanjiti uspješnost IVF-a, dok smanjenje stresa može poboljšati šanse za uspješni ishod postupka. Zaključno, ovaj rad naglašava važnost sveobuhvatnog pristupa liječenju neplodnosti, koji obuhvaća ne samo medicinske tretmane već i psihološku podršku pacijentima kako bi se smanjio stres i povećale šanse za uspješno iznesenu trudnoću.

**Ključne riječi:** neplodnost, stres, ovulacija, medicinski potpomognuta oplodnja, *in vitro* oplodnja

## **Summary**

### **Stress and infertility**

**Lara Pavlica**

This paper explores the complex relationship between stress and women's reproductive health, with a particular focus on the impact of stress on fertility and the success of assisted reproductive technology (ART) procedures. It also analyzes how stress, as a key factor, can affect reproductive functions and potentially lead to infertility. Infertility is defined as the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 or more months of regular unprotected intercourse and is considered to be a significant medical, psychosocial, and economic issue. This paper focuses on female infertility, which can be divided into primary and secondary types. The etiology of infertility includes a range of factors such as ovulation disorders, fallopian tube and uterine pathology, and genetic disorders. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of a reproductive age and is also one of the primary causes for female infertility. Stress is also emphasized as a factor that can affect fertility by negatively impacting hormonal balance and ovulation. Furthermore, infertility itself can be a significant source of stress, creating a vicious cycle where stress worsens infertility, and infertility causes additional stress. This reciprocity can have serious psychological and emotional consequences for couples trying to conceive. Additionally, the impact of stress on the outcomes of ART procedures, such as in vitro fertilization (IVF) is also highlighted. The research reviewed in this paper shows that high levels of stress can reduce the success of IVF, while reducing stress may improve the chances of a successful outcome. In conclusion, this paper highlights the importance of a comprehensive approach to treating infertility, which includes not only medical treatments but also psychological support to reduce stress and increase the likelihood of a successful pregnancy.

**Keywords:** infertility, stress, ovulation, assisted reproductive technology, in vitro fertilization



# 1. Neplodnost

## 1.1. Općenito

Neplodnost ili infertilnost je bolest ženskog ili muškog spolnog sustava definirana nemogućnošću postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih seksualnih odnosa (1). Naime, riječ je o kompleksnom poremećaju sa značajnim medicinskim psihosocijalnim i ekonomskim aspektima, a kako se ovaj rad piše na Klinici za žensko zdravlje i porodništvo, fokus ovog rada će primarno biti na tematici ženske neplodnosti.

Ženska neplodnost se može podijeliti na primarnu, kada žena nikada nije bila trudna, i sekundarnu, koja nastaje nakon barem jedne prijašnje trudnoće, neovisno o ishodu iste. Kod parova koji aktivno pokušavaju začeti otprilike 50 % žena će zatrudnjeti nakon 3 mjeseca, 75 % nakon 6 mjeseci, a čak 85 % će zatrudnjeti do kraja prve godine pokušavanja (2). Po zadnjem istraživanju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) čak 1 od 6 odraslih osoba (oko 17,5 %) iskusit će teškoće s plodnošću (3). Bitno je uvesti i pojam subfertilnosti parova, jer će kod većine parova nakon nekog određenog vremena ipak doći do trudnoće, međutim postoje iznimke poput žene koja ima obostrano opstruirane jajovode ili muškaraca koji imaju azoospermiju. S dijagnostikom neplodnosti se započinje otprilike nakon godinu dana neuspješnog pokušavanja, iako i tu postoje određene iznimke. Kod žena starijih od 35 godina dijagnostika se obično započinje već nakon 6 mjeseci zbog češće lošijih ishoda trudnoće poput učestalijih aneuploidija (2), ali i općenitog većeg rizika za nastanak komplikacija tijekom trudnoće poput preeklampsije i gestacijskog dijabetesa. Prije započinjanja liječenja i tretmana, pacijentice je potrebno dovesti u što bolje zdravstveno stanje kako bi ih pripremili za trudnoću i tako osigurali najbolji ishod, a to se primarno referira na razne kronične bolesti od kojih mogu (ali i ne moraju) patiti poput dijabetesa i hipertenzije, započeti proces odvikavanja od pušenja, alkohola i/ili droga, suplementacija folne kiseline te provjera statusa spolnog zdravlja (postoji li uredna anatomija, spolne bolesti, hormonalni status, redovitost ciklusa, itd.)

Neplodnost se povezuje s disfunkcijom u seksualnim odnosima, anksioznošću, depresijom, narušenim partnerskim odnosima te čak sa poremećajima vezanim uz vlastiti identitet te se njezine posljedice mogu nastaviti iskazivati još dugo vremena nakon što prestane biti fokus osobnih teškoća (4).

## 1.2. Etiologija

S obzirom da je riječ o kompleksnom poremećaju, neplodnost je često individualna i može imati više različitih podloga koje su često međusobno isprepletene, tako da se uzrok neplodnosti može nalaziti na bilo kojem od uvjeta koji su potrebni kako bi se ostvarila trudnoća. Uzroci se stoga mogu kretati od poremećaja ovulacije do poremećaja koji sprječavaju oplodnju, potom transport oplođene jajne stanice do maternice te poremećaja implantacije.

### 1.2.1. Poremećaji ovulacije

*International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) stvorila je HyPO-P (hipotalamus, hipofiza, jajnik, sindrom policističnog jajnika (PCOS)) klasifikaciju poremećaja ovulacije kako bi zamijenili zastarjelu klasifikaciju koju je izdala SZO (5). Na razini hipotalamusa, poremećaji mogu biti genetskog, autoimunog, ijatrogenog ili neoplastičnog podrijetla. Na razini hipofize poremećaji se dijele na funkcionalne, infektivne i/ili upalne te na traumatske i vaskularne, a na razini samih jajnika poremećaji mogu biti fiziološke prirode, idiopatski ili endokrini (5).

Uz te tri anatomske razine u klasifikaciju je uveden i PCOS kao poseban entitet kojega trebamo razmotriti. Riječ je o poremećaju koji prema Rotterdamskim kriterijima mora zadovoljiti dva od tri sljedeća kriterija: oligo-anovulacijski ciklusi, hiperandrogenizam i ultrazvučno (UZV) vidljivi policistični jajnici ( $\geq 12$  folikula 2-9 mm u promjeru i/ili volumen jajnika  $> 10$  mL u barem jednom jajniku) (6). Unatoč ovim kriterijima, zbog poremećaja poput kongenitalne adrenalne hiperplazije, androgen secernirajućih tumora i hiperprolaktinemije, PCOS ostaje dijagnoza isključenja. PCOS je najčešći endokrini poremećaj žena reproduktivne dobi i zahvaća 4-12 % generalne populacije (2). Smatra se da je poremećaj u podlozi multifaktorijalan i poligeniski.

Veliku ulogu u plodnosti također ima i starost žene. Broj oocita u jajnicima se progresivno smanjuje procesom atrezije te sa 1-2 milijuna pri rođenju do 37. godine padne na samo 25.000, a plodnost posebno brzo počinje opadati nakon 32., a pogotovo nakon 37. godine (7). Osim što se generalno smanjuje broj jajnih stanica, u tom periodu se također počinje smanjivati i njihova kvaliteta zbog postupnog porasta razine cirkulirajućeg folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i smanjenja razine cirkulirajućeg anti-Mullerovog hormona (AMH) te koncentracije inhibina B (7), makar točni mehanizmi nisu sasvim poznati.

### 1.2.2. Poremećaji na razini jajovoda

Bolesti jajovoda i adhezije koje se mogu nalaziti unutar zdjelice uslijed različitih poremećaja ženskog spolnog sustava kao na primjer kod endometrioze ili upalne bolesti zdjelice (PID), mogu spriječiti transport zrele jajne stanice i sperme kroz jajovod i tako onemogućiti oplodnju. Jedan od glavnih uzroka opstrukcije jajovoda je PID, upala gornjeg trakta ženskog reproduktivnog sustava (jajovoda, endometrija, jajnika i zdjeličnog peritoneuma) (2). Osim što može dovesti do neplodnosti, često je uzrok ektopičnih trudnoća (povećava rizik za čak 6-10 puta), kronične zdjelične boli kod čak 15-20 % oboljelih, rekurentnih infekcija (20-25 %) te stvaranja tuboovarijskog apscesa (5-15 %) (2). Pacijentice često imaju minimalne simptome i znakove ove bolesti, ali ako ih imaju najčešće se pojavljuju u obliku osjetljivosti unutar zdjelice te upalom donjeg genitalnog trakta (8). Tri najčešća mikrobiološka uzročnika ovog stanja su *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* te *Trichomonas vaginalis* za koje se pretpostavlja da najčešće tijekom menstruacije ascendiraju u gornji genitalni trakt retrogradnom menstruacijom (8), primarno zbog gubitka endocervikalnih barijera te tijekom seksualnog odnosa. Gonokoki su direktni patogeni humanih epitelnih stanica jajovoda te izazivaju akutni upalni odgovor ne samo tamo već i u cerviksu i u endometriju te ako dođe do koinfekcije s još nekom anaerobnom bakterijom koja je dio normalne cervikalne flore poput *Escherichia coli*, *Bacteriodes fragilis* ili *Enterococcus faecalis* mogu dovesti do pojačanog upalnog odgovora koji dovodi do stvaranja apscesa i adhezija (2). Za razliku od gonokoka, infekcija intracelularnom klamidijom ne dovodi do akutnog upalnog odgovora i sama bakterija ne dovodi do puno direktne štete stanicama jajovoda već se smatra da glavnu ulogu u oštećenju tkiva ima stanični upalni odgovor koji dovodi do stvaranja ožiljaka (2). Smatra se kako otprilike 15 % neliječene upala klamidijom dovodi do PID-a (8). Liječenje PID-a se sastoji od empirijske antibiotske terapije širokog spektra koja pokriva navedene najčešće uzročnike (8) te je iznimno bitno što prije dijagnosticirati ovo stanje i započeti s liječenjem koje se sastoji od oralnih antibiotika za blaže slučajeve i parenteralnih za teže koji se moraju hospitalizirati (trudnice, peritonitis, neuspješno ambulantno liječenje, ...) (2). Drugi najučestaliji razlog zdjeličnih adhezija je endometrioza, estrogen ovisna benigna upalna bolest karakterizirana ektopičnim endometrijalnim tkivom (žlijezde i stroma) koje se pojavljuje najčešće u zdjeličnom peritoneumu, na jajnicima i uterosakralnim ligamentima, ali i izvan

genitalnog trakta na crijevima, dijafragmi, crvuljku i pleuralnoj šupljini (2,9). Smatra se da otprilike 6-10 % žena reproduktivne dobi ima endometriozu (2), no s obzirom kako je to bolest koja ima varijabilnu kliničku sliku i može se potvrditi samo laparoskopskom vizualizacijom te histološki pomoću bioptata uzetog tijekom laparoskopije, točna prevalencija se teško može odrediti (9). Dijeli se na tri podtipa: površinske peritonealne lezije, duboke infiltrirajuće lezije te ciste (endometriomi koji su ispunjeni krvlju i tkivom) (9), a mogu se još i morfološki podijeliti na bijele, crvene ili crne lezije (2). Najčešći simptomi endometrioze su bolni snošaj (dispareunija), bol prije i/ili tijekom menstruacije (dismenoreja), bol u trbuhu (zbog lezija na mokraćnom mjehuru ili crijevima) te kronična zdjelčna bol, a kod asimptomatskih žena je najčešće riječ o neplodnosti (9). Liječenje je individualno te se može sastojati od analgetika zajedno s lijekovima koji dovode do atrofije ektopičnog endometrija (kombinirana oralna kontracepcija (KOK), progestini, gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) agonisti, ...), kod pacijentica kod kojih želimo očuvati plodnost se koriste lijekovi koji neće dovesti do ovarijske supresije te kirurška ablacija lezija, a pacijenticama koje imaju ekstremnu bol i ispunile su svoje reproduktivne potrebe pristupamo kirurškim metodama poput histerektomije i ooforektomije (2).

### 1.2.3. Poremećaji na razini maternice

Kod neplodnosti na razini maternice dolazi do poremećaja implantacije koji nastaje ili iz mehaničkih razloga ili zbog smanjene endometrijalne receptivnosti. Najčešće je riječ o miomima (poznatijima još i kao fibroidi i lejomioni maternice), najučestalijim benignim tumorima maternice koji nastaju iz miometrija te se pojavljuju u 50-60 % žena, te čak u 70 % do pedesete godine života (10). Riječ je o okruglim gumenastim masama koje okružuje tanki sloj vezivnog tkiva ispunjen izduženim stanicama glatkog mišića nakupljenim u guste snopove s minimalnom mitotičkom aktivnošću (bitno zbog diferencijacije od lejomiosarkoma) (2). FIGO klasifikacija prema Munrou iz 2011. godine opisuje osam vrsta mioma prema njihovoj lokaciji te definira hibridne vrste mioma prema njihovom odnosu s endometrijem i serozom (npr. miom može biti submukozni i subserozni) (10). Najčešće su asimptomatski, dok u 30-40 % slučajeva iskazuju simptome ovisno o lokaciji i veličini (10). Od simptoma najviše uzrokuju krvarenje u obliku obilnog menstrualnog krvarenja, boli, pritiska (koji dovodi do učestalog mokrenja, urinarne inkontinencije i opstipacije) te dovode do neplodnosti ako okludiraju otvore jajovoda, ometaju

normalne uterine kontrakcije koje pomažu pri provođenju jajne stanice ili spermija i povezani su sa kroničnim upalnim stanjem endometrija te vaskularnim promjenama koje odmažu implantaciji (2). Najlakše se dijagnosticiraju pomoću transvaginalnog UZV-a (po potrebi i abdominalnog), a liječe se simptomatski (KOK za regulaciju dismenoreje i menoragije), kao kirurški standard za submukozne miome se zadnjih 30 godina koristi histeroskopska miomektomija, dok se za ostale potrebe mogu izvesti i laparoskopska miomektomija i histerektomija (2,10).

Osim mioma, relativno su česte i prirođene strukturalne anomalije uterusa koje nastaju tijekom razvoja spolnih organa *in utero* te su često popraćene menstrualnom disfunkcijom, bolovima u zdjelici, neplodnošću ili spontanim pobačajima (2). Po klasifikaciji Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM) iz 2021. godine prirođene strukturalne anomalije dijele se u devet kategorija i zajedno prikazuju ne samo anomalije maternice već i anomalije vagine i cerviksa koje često dolaze jedno s drugim. Dijele se na Mullerovu agenezu, cervikalnu agenezu, dvorogu maternicu (lat. *uterus bicornis*), jednorogu maternicu (lat. *uterus unicornis*), dvostruku maternicu (lat. *uterus didelphys*), septiranu maternicu, transverzni i longitudinalni vaginalni septum te kompleksne anomalije (11). Najčešća od ovih anomalija je septirana maternica i povezana je s najgorim reproduktivnim ishodom gdje je fetalno preživljenje 6-28 % i visoka stopa spontanih pobačaja (> 60 %), međutim ujedno je i najpodložnija jednostavnom histeroskopskom liječenju (12). Nastaje tijekom spajanja Mullerovih kanala kada se njihovi medijalni segmenti ne povuku već ostanu kao trajni septum unutar maternične šupljine (2). Pretpostavlja se da do visoke stope spontanih pobačaja dolazi zbog kompletne ili djelomične implantacije u pretežito avaskularni septum ili zbog same distorzije šupljine maternice (2). Dijagnosticira se pomoću histerosalpingografije ili UZV-a, a kirurško liječenje indicirano je kod ponavljanih spontanih pobačaja i neplodnosti te je metoda izbora histeroskopska resekcija septuma (2,12).

#### 1.2.4. Genetski poremećaji

Iako je riječ o poremećajima koji nisu toliko učestali u generalnoj populaciji, neka istraživanja su pokazala kako su kromosomske anomalije učestalije u neplodnih parova, što je pokazano kod parova koji su u sklopu obrade neplodnosti radili kariotipizaciju (13). Dvije aneuploidije koje se najčešće identificiraju tijekom obrade za neplodnost su Turnerov sindrom (X0) u žena i Klinefelterov sindrom (XYY) u muškaraca. Turnerov sindrom je najčešća anomalija spolnih

kromosoma u žena i zahvaća čak 1 na svake 2000 živorođene ženske djece, s time da se smatra da je još češće pri samom začeću (1-2 %), ali da samo 1 % preživi cijelu trudnoću (14). Riječ je o poremećaju gdje dolazi do de novo gubitka ili teške strukturalne abnormalnosti jednog od X kromosoma u osobe ženskog fenotipa, međutim može se pojaviti i u mozaičnom kariotipu te čak pola zahvaćenih pacijentica ima kromosomalni mozaicizam (2). U fenotipu ovog sindroma se može vidjeti niski rast, zakašnjeli pubertet, displazija noktiju, usko nepce, nisko položene uši, lat. *cubitus valgus*, epikantus i zadebljali vrat, dok je za novorođenčad još prisutan i limfedem (15). Često se pojavljuju i rekurentne upale srednjeg uha, srčane mane (poput koarktacije aorte) i anomalije bubrega te je povećana incidencija hipertenzije, aklorhidrije, šećerne bolesti i Hashimotovog tireoiditisa (2,15).

Osim Turnerovog sindroma, moguće je da postoji i neki od poremećaja razvoja spola koji je doveo do abnormalnog razvoja jajnika u žene s urednim 46, XX kariotipom. U ovakvom slučaju možemo posumnjati na tri stvari: gonadalnu disgenezu koja je slična Turnerovom sindromu i dolazi s hipogonadizmom, normalno razvijenim Mullerovim strukturama i urednim prepubertetskim izgledom ženskih genitalija bez drugih odlika Turnerovog sindroma; testikularni 46, XX poremećaj razvoja spola gdje dolazi do formiranja testisu sličnih formacija unutar jajnika (ovotestis) i razvoja vanjskog spolovila muškarca bez mogućnosti spermatogeneze (nedostaju određeni geni s dugog kraka Y kromosoma) koji se dijagnosticiraju tek kasnije u životu tijekom obrade neplodnosti i naposljetku ovotestikularni poremećaj razvoja spola gdje pojedinci posjeduju unilateralni ovotestis s kontralateralnim jajnikom ili testisom ili bilateralni ovotestis s fenotipom koji je ovisan o razini androgena (2,16).

### **1.3. Obrada neplodnosti**

Sada kada su objašnjeni neki od najučestalijih uzroka neplodnosti u žena, prikazati ćemo kako izgleda standardna obrada neplodnosti s kojom se možemo susresti u svakodnevnom radu ambulate i koje dijagnostičke korake je potrebno napraviti kako bi bili što temeljitiji u obradi. U razdoblju od 1990. do 2017. na globalnoj razini je dobno standardizirana prevalencija neplodnosti porasla za 0,370 % po godini za žene i 0,291 % po godini za muškarce (17), što samo potvrđuje kako potreba za kvalitetnom skrbi i preciznom dijagnostikom neplodnosti raste iz godine u godinu.

S obzirom da je neplodnost problematika para, podrazumijeva se da ćemo tijekom obrade uključiti ne samo ženu već i njenog partnera.

Kao što je ranije navedeno, evaluacija neplodnosti kod žena ispod 35 godina obično počinje nakon godinu dana regularnih nezaštićenih seksualnih odnosa i već nakon 6 mjeseci za žene koje su starije od toga. Ako je žena starija od 40 godina, ima iregularne cikluse i od ranije poznate faktore rizika za neplodnost, evaluacija može započeti i ranije (18). Idealno je obradu započeti s uzimanjem anamneze i kliničkim pregledom.

Od anamnestičkih podataka bitno nam je sljedeće (2,18):

- točan vremenski period koliko par pokušava zatrudnjeti i učestalost seksualnih odnosa
- podatci o menstrualnom ciklusu žene (menarha, duljina ciklusa i redovitost, je li ikada imala dismenoreju ili menoragiju)
- podatci o prijašnjim trudnoćama (ishodi, komplikacije, zdravlje djeteta)
- prethodno korištene metode kontracepcije
- ranije operacije i hospitalizacije ili teža bolovanja (je li ikada bila izložena kemo- ili radioterapiji)
- kronične bolesti (bolesti štitnjače, hirsutizam, akne, galaktoreja, dispareunija, zdjelična ili abdominalna bol, postojanje mioma, endometrioze, cista jajnika, ...)
- rezultati prijašnjih Papa-testova (naglasak na abnormalne nalaze) i izloženost spolnim bolestima
- lijekovi koje pacijentica uzima te alergije
- obiteljska povijest vezana uz neplodnost i bolesti koje mogu dovesti do iste (Turnerov sindrom, endometrioza, PCOS, obiteljski članovi s urođenim manama, rane menopauze, ...)
- korištenje alkohola, duhanskih proizvoda ili droga te izloženost štetnim tvarima u okolini (na poslu).

Klinički pregled bi trebao obuhvaćati sljedeće (2,18):

- podatci o tjelesnoj masi i visini, indeksu tjelesne mase (ITM), vrijednosti krvnog tlaka i pulsa
- pregled štitnjače (je li uvećana i postoje li opipljivi noduli ili osjetljivost na dodir)
- postoji li sekrecija iz grudi i kakva je ako postoji
- znakovi androgenizma:

- hirzutizam, odnosno pojava izražene dlakavosti u zonama više specifičnim za muški spol prema Ferriman Gallwey skali. (19)
- alopecija, odnosno izraženi uzorak gubitka kose na verteksu. (19)
- postojanje akni radi pojačane aktivnosti žlijezda lojnica. (2,19)
- oligomenoreja ili amenoreja.
- postojanje lat. *acanthosis nigricans* kao znaka inzulinske rezistencije vezane uz PCOS ili Cushingov sindrom.
- vaginalne ili cervikalne abnormalnosti, sekrecije i iscjedak.
- osjetljivost na dodir u području zdjelice ili abdomena, uvećanost organa ili opipljive mase.
- veličina, položaj, oblik i mobilnost same maternice.
- adneksalne mase ili osjetljivost.
- postojanje masa, osjetljivosti ili nodula u predjelu forniksa vagine.
- Papa-test i uzimanje kultura (*Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*)
- pregled grudi i mamogram ako postoji obiteljska povijest pozitivna na rak dojki.

Daljnji postupci se trebaju odvijati na sistematski, brz i isplativ način kako bi se što efektivnije mogli izolirati uzroci neplodnosti s naglaskom na tome da se krene od manje invazivnih postupaka za detekciju najčešćih poremećaja plodnosti pa se tek onda dalje nastavlja na zahtjevnije i invazivnije dijagnostičke obrade.

Sljedeći korak je odrediti ovulacijsku funkciju žene jer se disfunkcija na toj razini može pronaći u otprilike 15 % svih neplodnih parova i čini čak 40 % uzroka neplodnosti u žena (18). Najčešći uzroci ovulacijske disfunkcije su PCOS, pretilost, gubitak tjelesne mase, ekstremna tjelovježba, poremećaji prehrane, disfunkcija štitnjače, hiperprolaktinemija i stres (2,18). Već pri samom uzimanju anamneze o menstrualnim ciklusima se može procijeniti postoji li ovulacija – ako su ciklusi redoviti (od 25 do 35 dana) i s krvarenjem u trajanju od 3 do 7 dana možemo pretpostaviti kako žena najvjerojatnije ima ovulaciju, pogotovo ako uz to ima i simptome vezane uz ovulaciju poput pojave njem. *mittelschmerz*-a, tj. zdjelčne boli koja se pojavljuje na otprilike pola ciklusa, osjetljivosti grudi, pojava akni, eng. *cravings*-a i promjene u raspoloženju (2,18). Nekoć se dosta koristila metoda određivanja bazalne tjelesne temperature jer je kod normalnih ciklusa ona bifazična, a kod anovulatornih ciklusa monofazična, odnosno nema promjene u bazalnoj temperaturi, ali ova metoda nije posebno osjetljiva pa danas nije preferabilna naspram drugih opcija za određivanje funkcije jajnika (18). Danas se bez recepta mogu kupiti testovi za ovulaciju



koji mjere razine urinarnog luteinizirajućeg hormona (LH) te su najtočniji ako se krenu koristiti 2 do 3 dana prije očekivanog LH skoka u ciklusu, tako predviđajući ovulaciju (2). Također se može mjeriti i serumska razina progesterona uzeta otprilike tjedan dana prije očekivanog početka iduće menstruacije. Ako je razina serumskog progesterona viša od 3 ng/mL riječ je o pouzdanom znaku da se ovulacija dogodila nedavno (18). Uz ovih nekoliko navedenih metoda, mogu se još koristiti i serijska sonografija jajnika, koja može biti izvrsna za praćenje razvoja antralnog folikula i postovulatorno smanjivanje, međutim nije isplativa i zahtjeva puno vremena i od doktora i od pacijentice (2) te endometrijalna biopsija koja se više ne preporuča osim kod žena sa specifičnom patologijom endometrija poput suspektnih tumora ili kronične upale (18).

Nakon što se ovim metodama odredi funkcija jajnika, idući po redu korak je odrediti ovarijsku rezervu. Ovarijska rezerva je broj oocita (kvantitet oocita) koji su preostali u jajniku, ali ne korelira s njihovom kvalitetom koja opada porastom godina žene (20). Razvijeni su razni serumski i sonografski testovi koji određuju ovarijsku rezervu, ali oni funkcioniraju bolje kao prediktori reakcije na ovarijsku stimulaciju nego kao prediktori za potencijalnu trudnoću (2). Koriste se sljedeći testovi:

- razine serumskog FSH-a – ako su povišene (10-20 IU/L) tijekom 2., 3. i 4. dana menstrualnog ciklusa ukazuju na smanjenu ovarijsku rezervu i loš odgovor na indukciju ovulacije (20). Do ove povišene razine FSH dolazi zbog slabije funkcije granulosa stanica koje su zaslužne za otpuštanje inhibina B koji u normalnom ciklusu inhibira sekreciju FSH u gonadotropnim stanicama adenohipofize (2).
- razine serumskog estradiola ( $E_2$ ) – mjeri se zajedno sa serumskim FSH-om jer smanjuje vjerojatnost za lažno negativne rezultate. Smatra se da je razina  $> 60-80$  pg/mL abnormalna, a otpušta se upravo zbog efekta povišenog FSH koji potiče ovarijsku steroidogenezu (2,18). Povišenje razine estradiola može dovesti do normalizacije razine FSH, što nas može dovesti do krivog zaključka ako ne mjerimo razine oba hormona istovremeno. Dakle, normalna razina FSH-a, a povišena razina estradiola i dalje ukazuje na smanjenu ovarijsku rezervu (20).
- eng. *clomiphene citrate challenge test* (CCCT) – mjere se razine serumskog FSH-a prije (3. dan ciklusa) i nakon (10. dan ciklusa) primjene klomifen citrata (100 mg dnevno 5.-9. dan ciklusa) (18). Povišene vrijednosti FSH nakon primjene klomifen citrata ukazuju na smanjenu ovarijsku rezervu jer manji broj folikula može proizvesti inhibin B i estradiol

koji bi inhibirali otpuštanje FSH (20). S obzirom da ne nema značajno bolju prediktivnu vrijednost od mjerenja serumskog FSH i sonografije, ovaj test se danas napušta (20).

- broj antralnih folikula – procjenjuje se pomoću UZV-a i pouzdan je prediktor odgovora na indukciju ovulacije. Broje se antralni folikuli veličine 2-10 mm u oba jajnika tijekom rane folikularne faze (18). Ako nalazimo <10 takvih folikula imamo pouzdan pokazatelj da je došlo do slabog odgovora na stimulaciju gonadotropinima (2).
- serumska koncentracija AMH-a – otpuštaju ga granulosa stanice preantralnih folikula i ima ulogu u određivanju dominantnog folikula (2). Razine AMH-a ostaju relativno konzistentne tijekom i između menstrualnih ciklusa te je osjetljivija mjera za određivanje ovarijske rezerve od razine FSH (20). Bitno je napomenuti kako razine AMH-a mogu biti smanjene kod žena koje trenutno koriste oralne kontraceptive te je to potrebno uzeti uz obzir kod obrade takvih pacijentica.

Nakon što smo odredili funkciju jajnika i ovarijsku rezervu pristupamo utvrđivanju anatomskih abnormalnosti. Jedna od najkorištenijih metoda za utvrđivanje abnormalnosti u šupljini maternice i unutar jajovoda je histerosalpingografija (HSG). To je metoda koja se generalno izvodi između 5. i 10. dana ciklusa u kojoj se u šupljinu maternice preko katetera uvodi jodni kontrast te se dijaskopijom prati punjenje šupljine, zatim prolazak kontrasta kroz jajovode sve do fimbrija i izlaska u trbušnu šupljinu (2). Zajedno s njom se kombinira UZV kako bi dobili najbolje rezultate za dijagnostiku strukturalnih anomalija maternice, a po potrebi se može koristiti i magnetna rezonancija (MR) (2). Sonohisterografija je procedura u kojoj se šupljina maternice ispuni fiziološkom otopinom i zatim gleda UZV-om, bolje prikazuje veličinu i oblik šupljine maternice te ima visoku pozitivnu (> 90 %) i negativnu prediktivnu vrijednost za detekciju intrauterine patologije poput polipa, mioma i adhezija (18). Naspram HSG-a predstavlja sigurnu, jeftiniju i efikasnu alternativu za dijagnostiku intrauterine patologije jer ne izlažemo pacijentice zračenju (21). Definitivna metoda za dijagnostiku i liječenje intrauterine patologije je histeroskopija, ali je između ostalog i najskuplja i najinvazivnija metoda stoga se koristi samo u slučaju kada su prethodni testovi dali nejasne rezultate ili je ustanovljena patologija koja zahtjeva liječenje (18). Osim abnormalnosti unutar šupljine maternice, bitno je procijeniti i prohodnost jajovoda. Ona se također procjenjuje HSG-om i predstavlja standardnu metodu koja osim dijagnostičke ima i blagu terapijsku funkciju (18). Koristi se za određivanje proksimalne i distalne okluzije jajovoda, može prikazati ožiljkovanje stijenke jajovoda (lat. *salpingitis isthmica nodosa*) i pokazati fimbrijalnu

fimozu ili peritubularne adhezije s pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 38 % i negativnom prediktivnom vrijednošću od 94 % (18). Sonohisterografija se također može koristiti u određivanju prohodnosti jajovoda, međutim ne može u potpunosti vizualizirati jajovode i ne diferencira između unilateralne i bilateralne prohodnosti (21). Za određivanje prohodnosti se također može koristiti laparoskopija čija je definitivna prednost mogućnost momentalne intervencije, ali kao i kod histeroskopije, predstavlja skuplju i invazivniju pretragu koja se ne koristi kao primarna metoda dijagnostike.

## **1.4. Liječenje neplodnosti**

### **1.4.1. Promjene životnog stila**

Nakon što smo odredili uzrok neplodnosti, terapiju biramo prema etiologijama koje možemo izliječiti i prema onima koje su nažalost ireverzibilne i koje moramo savladati modernim metodama. Prvi korak je porazgovarati s parom oko promjena životnog stila.

S obzirom kako je pretilost jedan od faktora rizika za razvoj neplodnosti, optimizacija tjelesne mase je jedan od prvih koraka koji se predlaže pacijentima (2). Pretilost u adolescentnoj dobi povezana je sa poremećenim menstrualnim ciklusima, anovulatornim ciklusima, inzulinskom rezistencijom te PCOS-om, s time da je rizik za neplodnost čak 3 puta veći u pretilih žena (22). Osim što dovodi do neplodnosti, može dovesti i do ranije menopauze, kao i do toga da su plodovi žena sa ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> pod visokim rizikom od razvoja fetalnih anomalija poput anencefalije, spine bifide, rascjepa nepca i defekata neuralne cijevi (22). Određena istraživanja su pokazala kako je gubitak 5-10 % tjelesne mase u pretilih žena koje imaju PCOS dovoljan kako bi se ponovno uspostavili regularni menstrualni ciklusi i ovulacija te isti taj gubitak mase pomaže ojačati učinak lijekova koji se koriste za indukciju ovulacije zbog redukcije centralnog adipoziteta (sukladno tome i reducirane steroidogeneze unutar adipocita), poboljšane osjetljivosti na inzulin, redukcije hiperandrogenizma i nižih razina LH-a (2,23).

Osim pretilosti, poremećaji prehrane koji dovode do iznimno niske tjelesne mase i ITM-a također dovode do problema s plodnosti. Anoreksija, bulimija te poremećaj kompulzivnog prejedanja (kao možda najpoznatiji predstavnici poremećaja prehrane) putem psihičkog i fiziološkog stresa dovode do hipotalamičke amenoreje, oligomenoreje, anovulatornih i neredovitih ciklusa te deficijencije

lutealne faze (22). Ako takvi poremećaji ostanu prikriveni i žena zatrudni, mogu dovesti do iznimno velikog rizika i za majku i za fetus u smislu niske porođajne mase djeteta, spontanog pobačaja i urođenih anomalija. Čak i nakon povratka zdrave tjelesne mase, 5-44 % žena ne uspostavi ponovno regularne menstrualne cikluse zbog produljenog fiziološkog stresa koje je tijelo iskusilo tijekom aktivne faze poremećaja prehrane (22).

Iako možda kontraintuitivno, prekomjerna tjelovježba također može dovesti do neplodnosti što je primarno zabilježeno kod kompetitivnih sportašica koje često imaju iregularne menstrualne cikluse do amenoreje ili lutealnu disfunkciju (2). Smatra se da nije riječ do same tjelovježbe već do niskog postotka tjelesne masti i fizičkog stresa koji je povezan s natjecanjima.

Poremećaji spavanja također mogu utjecati na plodnost. Melatonin, hormon sna, zaslužan je za regulaciju ciklusa sna i buđenja, ali je pokazano da utječe i na razvoj tijekom puberteta i plodnost regulaciju osi hipotalamus-hipofiza-gonade (22). Žene koje rade na poslu koji funkcionira po principu smjenskog rada imaju produljene menstrualne cikluse, menoragiju i dismenoreju zbog poremećaja cirkadijanog ritma (24).

Pacijentice bi se trebalo potaknuti na prestanak pušenja i konzumacije alkohola. Prevalencija neplodnosti i vrijeme koncepcije je dulje u žena koje puše ili su samo pasivni pušači (izložene dimu) (2). Toksini iz duhanskog dima također imaju direktan ovotoksični učinak te mogu djelovati na os hipotalamus-hipofiza-gonade te se čak povezuje s ubrzanim starenjem ovarijske rezerve i menopauzom koja kod pušačica može uraniti za čak godinu dana (25). Iako je alkohol više poznat po svom teratogenom učinku njegova prekomjerna konzumacija također može dovesti do produljenog vremena koncepcije i negativno utječe na ishode potpomognute oplodnje (25).

#### 1.4.2. Korekcija ovarijske disfunkcije

Ako tijekom laboratorijskih pretraga uspostavimo da pacijentica ima hiperprolaktinemiju, potrebno je prvo pronaći uzrok za istu. Dopaminski agonisti koriste se kao primarna terapija za ovo stanje, a kirurške metode se mogu razmotriti kod postojanja prolaktinoma koji su otporni na ovu vrstu terapije (2).

Hipotireoidizam predstavlja poremećaj koji čak 4-5 puta češće zahvaća žene nego muškarce, a uz svoje uobičajene simptome često se manifestira i s oligomenorejom i amenorejom (2). Korekcija razine tiroidno-stimulirajućeg hormona (TSH) pomoću terapije tiroksinom najčešće normalizira

menstrualne cikluse i poboljšava plodnost u ovakvih pacijentica (2). S obzirom da ovaj poremećaj često može biti subkliničke naravi, preferabilno je testirati razine TSH-a prije početka postupaka potpomognute oplodnje (2).

Indukcija ovulacije se koristi kada smo ustanovili da kod pacijentice postoji poremećena funkcija jajnika kao prva linija terapije neplodnosti. Lijekovi koji se koriste u tu svrhu promoviraju razvoj folikula i ovulaciju. Ako se oni koriste samo u tu svrhu onda govorimo o superovulaciji i indukciji ovulacije, a ako se koriste u svrhu sazrijevanja folikula za prikupljanje jajnih stanica koje će se kasnije koristiti u sklopu potpomognute oplodnje govorimo o kontroliranoj ovarijskoj hiperstimulaciji (2). Od lijekova se najčešće koriste sljedeći:

- **klomifen citrat** – riječ je o nesteroidnom derivatu trifeniletiena koji ima funkciju estrogenskog antagonista čime smanjuje negativni utjecaj estrogena na lučenje GnRH-a, a potom i FSH (2). Daje se oralno, između 3. i 5. dana od spontane ili progestinom potaknute menstruacije, a doza ovisi o tjelesnoj masi i titrira se po najnižoj efektivnoj dozi (obično jedna tableta od 50 mg kroz 5 dana) (2).
- **lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin** – koriste se kod pacijentica koje imaju PCOS kako smanjili negativne efekte tog poremećaja. Najčešće se koristi metmorfin (500 mg triput dnevno ili 850 mg dvaput dnevno s obrocima) jer je dokazano da povećava učestalost spontane ovulacije, stabilizira menstrualni ciklus i povećava odgovor na klomifen citrat (2).
- **gonadotropini** – koriste se minimalne doze koje dovode do normalnog razvoja jednog dominantnog folikula i iznimno su individualne što zahtjeva jak nadzor nad pacijenticama (2). Pripravci gonadotropina variraju po tome iz kojeg izvora dolaze (urinarni – humani menopauzalni gonadotropin (sadrži FSH i LH) ili rekombinantni – ne sadrži LH već humani korionski gonadotropin (hCG) koji se veže na iste receptore kao i LH (2). Određena istraživanja su pokazala da nakon 6 neuspješnih ciklusa s klomifen citratom, prebacivanje na terapiju gonadotropinima je povećalo učestalost živorođene djece u usporedbi s nastavkom terapije klomifen citratom (26). Njihova mana je da su generalno skuplji od klomifen citrata te nose veći rizik za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) te višepodne trudnoće.
- **inhibitori aromataze** – daju se oralno, relativno su jeftini i jednostavni za korištenje te imaju minimalne nuspojave. Najviše se koristi letrozol za kojeg je dokazano da povećava

vjerojatnost za živorođenost i povećanu vjerojatnost za ovulaciju kod žena s PCOS-om naspram žena liječenih s klomifen citratom (27). U kombinaciji s gonadotropinima dovodi do potrebe za manjom dozom istih što smanjuje rizik za teže nuspojave poput OHSS-a, a dovodi do sličnih rezultata (2).

#### 1.4.3. Korekcija smanjene ovarijske rezerve

Kada dijagnostički utvrdimo da pacijentica ima smanjenu ovarijsku rezervu, lijekovi koji se koriste za indukciju ovulacije nam ne predstavljaju dobru opciju za liječenje. Za ovakve pacijentice je najbolje predložiti program donacije jajnih stanica koji u Hrvatskoj nije dostupan već se najčešće šalju u strane države Europe poput Makedonije i Belgije.

#### 1.4.4. Korekcija anatomskih abnormalnosti

Na razini jajovoda dijelimo proksimalnu tubalnu opstrukciju (na otvoru jajovoda prema maternici, isthmusu ili ampuli) i distalnu tubalnu opstrukciju (fimbrije), a neke od uzroka smo naveli ranije u radu. Koristi se procedura tubalne kanulacije gdje pomoću katetera ulazimo kroz cerviks do otvora jajovoda i pod visokim pritiskom uštrcavamo kontrastno sredstvo što dovodi do otvaranja jajovoda (28). U slučaju da time ne ostvarimo prohodnost, može se pod anestezijom uvesti tanki kateter sa žicom za navođenje što stvara prohodnost na kratkim segmentima ožiljaka unutar jajovoda (2). Ova metoda ima visoku stopu uspješnosti (90 %) i nisku stopu komplikacija te je minimalno invazivna (28). Iduća metoda koja se koristi kada je kanulacija neuspješna je rekonstrukcija jajovoda. Kod proksimalne opstrukcije se najčešće radi laparoscopska segmentalna resekcija i reanastomoza, međutim ako se opstrukcija širi do intersticijskog dijela jajovoda najbolja je, zbog česte pojave ponovne opstrukcije, odmah pristupiti metodama potpomognute oplodnje (2). Za distalnu opstrukciju se može se raditi laparoscopska neosalpingostomija, s time da ovom procedurom iznimno raste rizik za ektopičnu trudnoću, vjerojatnost za trudnoću je  $\leq 50\%$  i dolazi do česte postoperativne reokluzije. U slučaju hidrosalpinksa ( $> 3$  cm dilatiran) povezanih s dosta adneksalnih adhezija se radi uni- ili bilateralna salpingektomija prije nastavka liječenja metodama potpomognute oplodnje (2).

Na razini maternice se radi miomektomija (histeroskopska, laparoskopska ili otvorena) kod postojanja mioma koji su veliki ili narušavaju integritet šupljine maternice, histeroskopska polipektomija za endometrijalne polipe i histeroskopska kirurška adhezioliza za sinehije (2).

Što se tiče endometrioze, koja ometa plodnost zbog narušavanja međusobnih anatomskih odnosa reproduktivnih organa ili ih direktno zahvaća, liječenje je spomenuto u 1.2.2 Poremećaji na razini jajovoda te se uz te metode može pristupiti ablaciji lezija, a za endometriome još i drenaži cista s ili bez ablacije zidova ciste ili kompletnom ekscizijom (2).

#### 1.4.5. Korekcija cervikalnih abnormalnosti

Ako ustanovimo da postoji nedostatak ili abnormalna cervikalna sluz, koja pomaže kretanju i očuvanju spermija, možemo posumnjati na nekoliko mogućih uzroka: kronični cervicitis koji liječimo doksiciklinom 100 mg dvaput dnevno kroz 10 dana, smanjen volumen cervikalne sluzi koji se liječi kratkotrajnim dodavanjem egzogenog estrogena (iako može imati negativan efekt na razvoj folikula i funkciju jajnika), prijašnje operacije na cerviksu, korištenje antiestrogena (npr. klomifen citrata) i protutijela na spermije (2). Najbolja metoda liječenja za ove preostale uzroke je intrauterina inseminacija koja kompletno zaobilazi problematiku na razini cerviksa (2).

#### 1.4.6. Intrauterina inseminacija (IUI)

Riječ je o jednoj od najkorištenijih metoda za liječenje neplodnosti i generalno se preporuča kao primarna metoda liječenja za parove kod kojih je ustanovljen poremećaj na razini cerviksa, muški faktor neplodnosti, anovulacija, blaga ili minimalna endometriozna i idiopatska neplodnost s barem jednim prohodnim jajnikom i urednim motilitetom spermija (29). Pomoću tankog fleksibilnog katetera ulazimo u šupljinu maternice i unosimo ranije pripremljeni uzorak sperme iz kojeg smo izdvojili mrtve spermije, leukocite i sjemenu tekućinu, u vrijeme kada očekujemo ovulaciju kod žene, bilo da se ona odvila sa ili bez superindukcije (2).

#### 1.4.7. Tehnike medicinski potpomognute oplodnje (MPO)

To su kliničke i laboratorijske tehnike koje se koriste kako bi postigli trudnoću u neplodnih parova kod kojih liječenje uzroka neplodnosti nije moguće. Iako bi pod ovo mogli svrstati i IUI, pod MPO se više svrstavaju metode za koje je potrebna ekstrakcija i izolacija oocite (2).

*In vitro* oplodnja (IVF) je metoda u kojoj transvaginalno uz vodstvo UZV-a iz stimuliranih jajnika uzimamo idealno 10-20 zrelih oocita (2), u laboratoriju ih čistimo od okolnih stanica i zatim spajamo sa ranije pripremljenim sjemenom (isto kao kod IUI). Otprilike 3 dana nakon punkcije dobivamo zametak koji ima 6-8 stanica kojem se zatim procjenjuje kvaliteta, odabire se najkvalitetniji zametak i transferira se nazad u šupljinu maternice.

Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) je varijacija IVF-a koja se koristi kada imamo muški faktor neplodnosti (poput azoospermije) te se jedan spermij umeće direktno u jajnu stanicu kroz lat. *zona pellucida* i staničnu membranu oocite (2).

Intrafalopijski transfer gameta (GIFT) je također varijacija IVF-a gdje se oplodnja odvija unutar jajovoda, tj. nakon uzimanja zrelih oocita iz stimuliranih jajnika, oocite i spermije pomoću katetera vraćamo u jajovod kroz fimbrije laparoskopijom (2). Danas je ovu proceduru zamijenila IVF jer je GIFT invazivnija metoda, daje manje dijagnostičkih informacija i zahtijeva transfer više od 2 oocite za optimalne rezultate (što onda povećava rizik za višeploidnu trudnoću) (2).

Uz ove MPO, postoje još i donacija spermija i donacija jajnih stanica koje nisu dostupne u Republici Hrvatskoj, već se pacijente šalje u države Europske Unije koje imaju svoje donacijske banke poput Češke, Španjolske i Belgije te države izvan Unije poput Makedonije. Surogatsvo u Hrvatskoj je zakonski zabranjeno po Zakonu o medicinski pomognutoj oplodnji iz 2012. godine, stoga se kod nas ovaj postupak MPO ne provodi.

## **2. Kako stres utječe na plodnost i ishode IVF-a?**

Po definiciji SZO-a, stres je stanje brige ili mentalne napetosti koje je prouzrokovano nekom teškom situacijom i riječ je o prirodnom ljudskom odgovoru koji nas potiče da se suočimo sa izazovima i prijetnjama u našim životima (30). Danas uloga stresa za nastanak neplodnosti ostaje nadaleko debatirana, ali smatra se kako predstavlja jedno od potencijalnih rješenja za odgonetavanje misterija neplodnosti kod parova za koje nijedan drugi uzrok ne odgovara. Poznato



je da ekstremni stres može dovesti do anovulatornih ciklusa, međutim način na koji manji, ali kontinuirani stres može dovesti do problema s plodnošću ostaje i dalje nejasan (2).

Kako bi bolje mogli objasniti načine na koji stres može utjecati na plodnost, bitno je razumjeti kako se odgovor na stres pojavljuje u fiziološkom obliku. U trenutku kada stresor dođe do određenog intenziteta dolazi do aktivacije takozvanog stresnog odgovora (eng. *fight-or-flight stress reaction* ili eng. *freeze stress reaction*, a postoji i treći dogovor: eng. *tend and be friend*) koji služi kako bi dosegli stanje alostaze (homeodinamske adaptacije) (31). Važno je napomenuti kako nije svako stresno stanje štetno i da kroničnost, kvaliteta, magnituda, osobna procjena i kontekst stresora svi utječu na to kako će organizam reagirati na pojedini stresor (31). Neprimjereno, pretjerano ili prolongirano stresno stanje može nadjačati urođene regulatorne mehanizme te dovesti do poremećaja homeostaze i stanja nesklada unutar organizma koje dovodi do maladaptivnih odgovora na stres (31). Centralne komponente ljudskog sustava stresa se nalaze u hipotalamusu i moždanom deblu te obuhvaćaju os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) i zaslužne su za aktivaciju autonomnog živčanog sustava (lat. *locus coeruleus*) (31). Periferne komponente ovog sustava sačinjavaju efektorske molekule koji nastaju zbog rada HPA osi tj. glukokortikoidi (kortizol) te katekolamini koje regulira simpatički živčani sustav – noradrenalin i adrenalin (31). Danas je poznato kako cirkadijani ritam također igra važnu ulogu u regulaciji aktivnosti sustava stresa te ga bolje priprema za veće adaptivne potrebe s kojima se susreće tijekom budne faze tako što pri kraju faze odmora, u rane jutarnje sate, potiče jače lučenje glukokortikoida (32). Kod aktivacije stresnog odgovora prvo dolazi do aktivacije centralnog stresnog sustava i otpuštanja noradrenalina i adrenalina na razini nadbubrežne žlijezde i samih živaca, dok aktivacija HPA osi stimulira otpušta kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) i vazopresina/antidiuretskog hormona (ADH) koji zatim sinergistički stimuliraju otpuštanje adrenokortikotropina (ACTH) iz adenohipofize koji pak dovodi do pojačanje proizvodnje i otpuštanja glukokortikoida (31). Ovi hormoni preko glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptora djeluju na ekspresiju gena unutar stanice te zasebno dovode do eng. *down*-regulacije otpuštanja ACTH-a. Akutna i kronična disregulacija ovog sustava dovodi do raznih kompleksnih bihevioralnih (anksioznost, depresija, posttraumatski stresni poremećaj) i somatskih poremećaja (pretilost, metabolički sindrom, ateroskleroza, ...) (31).

Aktivacija sustava stresa i naknadno otpuštanje hormona stresa može dovesti do abnormalnog, prolongiranog i/ili ekscesivnog odgovora organizma što potencijalno može dugotrajno dovesti do

neuroendokrinih promjena koje mogu utjecati na plodnost. Povećano otpuštanje i povećane razine glukokortikoida mogu dovesti do disfunkcije u osi hipotalamus-hipofiza-jajnik tako što djeluju na hipotalamus inhibirajući sintezu i otpuštanje GnRH-a (33). Distres je i u zdravoj i neplodnoj populaciji povezan sa slabijom stopom začeća, dužim menstrualnim ciklusima ( $\geq 35$  dana) i lošijim ishodima u liječenju (broj oocita dobivenih hiperstimulacijom jajnika, slabije stope oplodnje, manji broj trudnoća i živorođenosti), a kod neplodnih žena kronični psihosocijalni stresori mogu biti prediktori smanjene ovarijske rezerve (33). Osim što stres djeluje na funkciju jajnika, može dovesti do smanjene endometrijske receptivnosti za implantaciju embrija i utjecati na razvoj decidue tako što remeti osjetljiv balans hormona koji reguliraju dinamičke promjene endometrija tijekom menstrualnog ciklusa i mijenja lokalni mikrookoliš endometrija (dovodi do epigenetskih promjena na razini stanica i promjena u razinama neurotransmitera) (34).

Stres je teško objektivno mjeriti, međutim otpuštanje noradrenalina dovodi do povećane proizvodnje enzima alfa-amilaze koji se može pronaći u slini koju proizvodi parotidna žlijezda (s time da psihološki stres dovodi do jačeg odgovora od fizičkog), a razine kortizola u krvi dovode do povećanja razine kortizola u slini što nam daje dva biomarkera s kojima ga potom možemo mjeriti u istraživanju (35). Američko istraživanje na 501 paru je pokazalo kako su bazične razine alfa-amilaze u žena uspješno predvidjele neplodnost u smislu da je ona bila 2 puta učestalija u žena koje su imale povišene bazične razine za razliku od onih koje su imale normalne razine (35). Osim toga, emocionalni distres može dovesti par do odluke da kompletno odustanu od liječenja neplodnosti prije nego što ostvare trudnoću ili uopće započnu s liječenjem (36).

Psihološki distres je relativno česta pojava u parova koji se bore s neplodnošću te naizgled više zahvaćaju partnera koji je neplodan. Istraživanje koje se provelo na zaljevskom području San Francisca između 2000. i 2004. godine na ženama ( $n = 352$ ) i muškarcima ( $n = 274$ ), provedeno putem 4 upitnika tijekom 18 mjeseci, je pokazalo kako je 56,5 % žena i 31,2 % muškaraca zadovoljilo kliničke kriterije za depresivne simptome na barem jednom upitniku, dok je 16,5 % žena i 5,8 % muškaraca zadovoljilo te iste kriterije na barem 3 od 4 upitnika (37). Što se tiče anksioznosti, čak 75,9 % žena i 60,6 % muškaraca je zadovoljilo kliničke kriterije na jednom ili više upitnika, a 40,1 % žena i 28,1 % muškaraca na čak 3 od 4 upitnika (37). Od tih sudionika, samo 21 % žena i 11,3 % muškaraca je prijavilo kako su zatražili pomoć službe koja se bavi mentalnim zdravljem zbog svojih poteškoća s neplodnosti te je samo četvrtina muškaraca i žena

prijavilo kako su im klinike za plodnost dale informacije o tome gdje mogu pronaći stručnu pomoć (37).

Prospektivno istraživanje koje se provelo na 112 žena endokrinološke i reproduktivne ambulante u *Taipei Veterans General Hospital* u periodu od prosinca 2002. do svibnja 2003. godine putem strukturiranog intervjua sa psihijatrom pokazalo je da 40 % sudionica ima prisutan psihijatrijski poremećaj (38). Generalizirani anksiozni poremećaj je bio najčešći (prevalencija 23,2 %), dok je drugi po redu najzastupljeniji bio teški depresivni poremećaj (17 %) praćen distimijom (9,8 %) (38).

Osim što je neplodnost predstavlja izvor stresa za parove, istraživanje provedeno na 416 žena putem elektroničkog upitnika na *University of North Carolina Fertility Clinic* u periodu od siječnja 2013. do prosinca 2014. pokazalo je da 41 % sudionica pokazuje simptome depresije te da su te žene češće nerodilje, da imaju veći ITM i da se bore s neplodnošću više od 2 godine (39). Samo 36 % sudionica koje su pokazivale depresivne simptome je pristupilo liječenju, za razliku od 64 % sudionica koje nisu imale takve tegobe, što pokazuje kako su žene s depresivnim simptomima manje voljne započeti liječenje neplodnosti i ukazuje na potrebu za inicijalnim eng. *screening*-om kako bi poboljšali suradljivost i na kraju doveli do ispunjenja želje za trudnoćom (39).

Pristupiti IVF protokolu liječenja predstavlja sam po sebi jedan značajan emocionalni i fizički teret za oba partnera, od UZV-a do embriotransfera, svaki korak predstavlja novi stresor s čijim rezultatom se par treba suočiti, bio on pozitivan ili negativan. Sudionici istraživanja iz 1992. godine su prijavili kako je svaki novi korak u IVF protokolu predstavljao novu razinu napetosti i iščekivanja s vrhuncem u periodu kada se čeka da se vidi hoće li se embrio primiti nakon transfera ili ne i nakon neuspješnog ciklusa (40). Tijekom samog postupka, žene su prijavljivale više razine anksioznosti, potencijalno kao rezultat većeg fizičkog opterećenja koje prolaze tijekom IVF-a od svojih partnera (40).

Naravno, nisu svi parovi niti pojedinci jednako predisponirani stresu. Pokazano je da određene osobine poput neuroticizma mogu dovesti do viših razina anksioznosti nakon neuspješnih ciklusa IVF, ali i anksioznosti i depresije neovisno o tome je li ciklus uspio ili ne (41). Osim osobina, određeni mehanizmi obrane (primjerice eskapizam) odmažu pri umanjivanju anksioznosti, depresije ili distresa oko odluka i situacija koje se mogu pojaviti tijekom procesa IVF-a i može dovesti do još većih razina stresa jednom kada se pacijent ponovno suoči sa stresorom zbog kojeg je originalno pristupio ovom maladaptivnom mehanizmu obrane (41).

Iako bi nam prva pomisao možda bila da parovi pretežito odustaju od IVF ciklusa zbog financijskih poteškoća ili savjeta doktora, postoje određena istraživanja koja pokazuju da je primarni razlog za odustajanje zapravo stres i emocionalno opterećenje nastalo zbog neuspjeha samih tretmana. Bostonska studija provedena u periodu od siječnja 2010. do svibnja 2014. putem elektronskog upitnika obuhvaćala je 312 žena, od kojih je čak 65,2 % odlučilo kompletno prekinuti liječenje već nakon jednog neuspješnog ciklusa i kao glavni razlog njih 40,2 % je navelo da im je postalo previše stresno nastaviti postupak (42). Kada su dalje ispitivali što im je točno bio izvor stresa, 65 % je prijavilo kako su „već dale najbolju priliku IVF-u“, 47,5 % je prijavilo da su bile previše anksiozne ili deprimirane kako bi nastavile i 36,3 % je reklo kako to stavlja preveliki teret na njihove partnerske odnose, a jedan dodatni zanimljivi podatak je da je 39,4 % sudionica izjavilo kako bi im iskustvo bilo bolje da su imale lak i brz pristup psihologu ili socijalnom radniku (42).

U periodu od veljače 2010. i ožujka 2011. godine 139 parova iz Portugala ispunilo je 4 upitnika o stresu vezanom za neplodnost, obrambene mehanizme, anksioznost i depresiju prije početka IVF tretmana kako bi se moglo utvrditi koji su potencijalni razlozi od odustajanje od daljnjeg liječenja (43). Otkriveno je kako je u njihovom modelu depresija u žene bila jedini i najjači psihosocijalni prediktor odustajanja od MPO-a što ih je dovelo do zaključka da ublažavanjem depresivne simptomatologije kod žena mogu smanjiti vjerojatnost odustajanja od liječenja (43).

Pokazano je također kako su žene koje su uspjele zatrudnjeti i roditi nakon MPO pokazivale slabije simptome depresije i anksioznosti prije samog početka liječenja što ukazuje na to da ta dva stanja imaju malen, ali negativan učinak na rezultate IVF postupaka (44). Pružanje psihološke podrške prije početka liječenja kod određenih skupina pacijentica stoga vjerojatno može pomoćima ishodima MPO-a.

Dijagnoza neplodnosti također može dovesti do povećanog psihološkog stresa, do te mjere da su žene s tom dijagnozom čak pod 1,6 puta većim rizikom da budu distresirane i imaju 1,4 puta veći rizik da pate od depresije od žena koje nemaju tu dijagnozu (4). Švedsko istraživanje provedeno u periodu od travnja 2005. do travnja 2007. pokazalo je da otprilike 30 % žena i 10 % muškaraca koji pate od neplodnosti ispunjavaju kriterije za depresivni i/ili anksiozni poremećaj, s time da su depresivni poremećaji bili učestaliji nego u generalnoj populaciji (45). Veliki depresivni poremećaj bio je najprevalentniji psihijatrijski poremećaj i u muškaraca i u žena, a većina sudionika sa psihijatrijskim poremećajem nije bila dijagnosticirana niti liječena za taj poremećaj (45).

### 3. Kako možemo pomoći?

S obzirom da su izvori stresa kod postupka MPO-a šaroliki i varijabilni, za početak ih je potrebno podijeliti u skupine zbog kojih pacijenti potencijalno mogu odustati od postupaka MPO-a.

Na razini para/pojedinca, najčešće je riječ o strahu i negativnom stavu prema samom postupku, psihološkim i emocionalnim faktorima te narušenim partnerski odnosi (46). Čak 25 % pacijenata odustaje zbog negativnog stava, a od njih 75 % odustane prije pokušaja prvom linijom liječenja (indukcija ovulacije, inseminacija) (36). Psihološki faktori se navode kao glavni razlog za odustajanje jer je pacijentima teško na produljene periode se nositi sa intenzivnim negativnim emocijama te prekid liječenja predstavlja način nošenja s istim (46). Odustajanje zbog narušenih partnerskih odnosa se obično odvija prije ili nakon postavljanja dijagnoze ili tijekom čekanja na liječenje (36,47). Kod ovih poteškoća najviše pomaže edukacija pacijenata u cilju razrješenja strahova i pogrešnih shvaćanja te početna psihološka evaluacija i pomoć u smislu individualne i partnerske psihoterapije ili čak psihološkog savjetovanja koje je dostupnije i manje stigmatizirajuće, pogotovo u slučaju neuspjeha MPO-a (48). Cilj bi trebao biti da pacijenti postanu bolje osviješteni o svojim reproduktivnim željama te se više truda treba uložiti u seksualnu i reproduktivnu edukaciju kako bi mladi znali kako što bolje očuvati svoju plodnost (48).

Na razini klinike, tj. medicinskog tima, izvori stresa su dezorganiziranost klinike, česte promjene u osoblju, neadekvatno pružanje informacija pacijentima i loša koordinacija skrbi za pacijente (49). Ovi stresori često zahtijevaju sustavne promjene na razini klinike koje se teško mogu razriješiti, međutim promjene često počinju malim koracima stoga bi upitnici o zadovoljstvu pacijenata bili dobar prvi korak u osiguranju bolje zdravstvene skrbi. Analizom tih upitnika bi se moglo krenuti korak po korak rješavati najgore probleme u pojedinoj klinici što bi pomoglo zadovoljstvu pacijenata (46).

Na razini samog liječenja, pacijenti obično odustaju od procedure jer je fizički zahtjevna u smislu recimo nuspojava od lijekova (osjetljivost grudi) ili boli koja nastaje pri punkciji jajnika što dovodi do brige kod velike većine pacijenata (46). Prisustvovanje ovom tipu liječenja često zahtijeva veliku vremensku predanost pacijenta što može dovesti do ometanja svakodnevnih aktivnosti poput posla ili socijalnih zbivanja što pak povećava razinu stresa (46). Još jedan veliki izvor stresa pacijentima je cijena samog liječenja. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) pokriva

4 pokušaja IUI-a te 6 pokušaja IVF-a od kojih su 2 u prirodnom ciklusu, što našim građanima znatno olakšava taj stres. Pružiti pacijentima priliku u informiranom odabiru najboljeg tipa liječenja za njihove potrebe i želje bi također pomoglo smanjiti teret koji MPO predstavlja radno-aktivnom paru, a osiguralo bi veću suradljivost prema samom protokolu (46).

#### **4. Zaključak**

Neplodnost i stres oboje predstavljaju velike javnozdravstvene probleme 21. stoljeća te su na njih usmjerene razne akcije i projekti koji pokušavaju osvijestiti javnost o njihovoj problematici. Iako se na prvu ruku možda čini kako su ta dva entiteta minimalno povezana naspram svih drugih uzroka neplodnosti, kroz ovaj rad se pokazalo da je neplodnost iznimno veliki izvor stresa za parove reproduktivne dobi te da on sam može kroz razne patofiziološke mehanizme dovesti do stanja koje otežava začecje. Na temelju ovih spoznaja, bitno je naglasiti važnost rane edukacije o spolnom i reproduktivnom zdravlju kako bi nam kasnije u sustav došli zdravstveno pismeni pacijenti koji su bolje opremljeni nositi se sa potencijalnim izazovima koji dolaze uz liječenje neplodnosti.

Jedan od ključnih prijedloga je zapravo potreba za psihološkom evaluacijom prije samog početka liječenja te savjetovanjem vezanim uz rezultate te evaluacije. Takvim pristupom bi mogli osigurati da se pacijenti bolje nose s emocionalnim teretom i psihološkim stresom koji često prati dijagnozu neplodnosti te bi tako između ostalog poboljšali i njihovu suradljivost. Osim toga, ovim putem bi mogli prepoznati pacijente kojima je potrebna dodatna skrb na razini psihološkog savjetovanja sa stručnjakom u slučaju da prepoznamo da je riječ o nekom psihološkom poremećaju.

Također se prepoznaje važnost pružanja informiranog pristanka, tj. pravilne edukacije pacijenata o različitim metodama liječenja koje su im dostupne. To uključuje objašnjenje što im HZZO pokriva od tih postupaka, a što bi morali sami platiti, koje nuspojave i komplikacije mogu očekivati i te im objasniti zahtjeve u smislu vremena i truda s njihove strane. Djelomično se naglašava i uloga sustava zdravstvenog osiguranja u ublažavanju financijskog stresa koji je jedan od glavnih čimbenika koji mogu par navesti na odluku o prekidu liječenja.

Ovaj rad poziva na multidisciplinarni pristup u liječenju neplodnosti što uključuje medicinske, psihološke i edukativne intervencije. Ovakvim pristupom bi mogli značajno smanjiti stres koji dolazi s ovom dijagnozom i tako poboljšati ishode liječenja. Za takvo nešto potrebne su sustavne

promjene unutar zdravstvenog sustava koje naglašavaju važnost redovitog praćenja zadovoljstva pacijenata i kontinuiranu prilagodbu protokola liječenja kako bi osigurali što bolju zdravstvenu skrb.

Naposljetku, povezanost stresa i neplodnosti je tema koja zahtijeva još mnogo daljnjih istraživanja, pogotovo u smislu načina na koji stres može dovesti do neplodnosti. Postoji velika potreba za razvojem strategija koje bi pomogle umanjiti stres kod parova koji su suočeni s neplodnošću te još veća potreba za kvalitetnom edukacijom i proširenjem informiranosti o povezanosti ova dva problema.

## **5. Zahvale**

Prvenstveno bih se htjela zahvaliti svom mentoru, prim. dr. sc. Ivanu Bolanči, dr. med. koji mi je pomogao sa svojim savjetima i stručnosti za izradu ovog Diplomskog rada.

Također bih se htjela zahvaliti svojoj obitelji koja mi je bila velika podrška tijekom cijelog studija, prijateljima koji su me ohrabivali u učenju i pisanju ovog rada, a pogotovo Matku, Lovri, Nikolini, Ivani i grupi Ginekologija koji su mi pružili nadaleko najveću motivaciju. Posebno bih se još htjela zahvaliti Studentskoj sekciji za ginekologiju i opstetriciju te udruzi Roda – Roditelji u akciji koji su mi pružili neizmjereno puno prilika za edukaciju o neplodnosti te direktan kontakt s pacijenticama koje su prolazile kroz MPO.

## **6. Literatura**

1. Infertility [Internet]. [ Pristupljeno 21.8.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM, editors. Williams gynecology. Third edition. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Str. 230-248; 334-470.
3. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO [Internet]. [Pristupljeno 21.8.2024.. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
4. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Mar;12(3):e057132.
5. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, Munro MG. A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. *Hum Reprod Update*. 2024 May 2;30(3):355–82.
6. Smet M, McLennan A. Rotterdam criteria, the end. *Australas J Ultrasound Med*. 2018 May;21(2):59–60.
7. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):633–4.
8. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic Inflammatory Disease. Campion EW, editor. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2039–48.
9. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014 Mar 19;348(mar19 5):g1752–g1752.
10. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):665–86.
11. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021 Nov;116(5):1238–52.
12. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000 Jan;73(1):1–14.
13. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005 Feb 1;20(2):437–42.
14. Donaldson MDC. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child*. 2006 Jun 1;91(6):513–20.



15. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr*. 2000 Oct;137(4):455–9.
16. Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, Quattrone C, Bottone F, Giordano DR, et al. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development (DSD): A Case Report and Systematic Review. *Medicina (Mex)*. 2019 Jul 12;55(7):371.
17. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*. 2019 Dec 2;11(23):10952–91.
18. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):302–7.
19. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021 Nov;105(6):1099–116.
20. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1151–7.
21. Kumar K, Pajai S, Baidya GR, Majhi K. Utility of Saline Infusion Sonohysterography in Gynecology: A Review Article. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 24 [cited 2024 Aug 24]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/114759-utility-of-saline-infusion-sonohysterography-in-gynecology-a-review-article>
22. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci*. 2021 Mar;28(3):617–38.
23. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol*. 2021 Oct 3;37(10):869–74.
24. Attarchi M, Darkhi H, Khodarahmian M, Dolati M, Kashanian M, Ghaffari M, et al. Characteristics of Menstrual Cycle in Shift Workers. *Glob J Health Sci*. 2013 Feb 28;5(3):p163.
25. De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Dec;18(1):21.
26. Weiss NS, Nahuis MJ, Bordewijk E, Oosterhuis JE, Smeenk JM, Hoek A, et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women

with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. *The Lancet*. 2018 Feb;391(10122):758–65.

27. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):119–29.
28. Keltz M, Brown EC, Frishman GN, Sauerbrun-Cutler MT. Fluoroscopically-Guided Hysteroscopic Tubal Cannulation: A Procedure for Proximal Tubal Obstruction. *JSLs J Soc Laparosc Robot Surg*. 2022;26(4):e2022.00047.
29. Lin LT, Tsui KH, Wang PH. The earlier the better: When should intrauterine insemination be done? *J Chin Med Assoc*. 2017 Jun;80(6):331–2.
30. Stress [Internet]. [Pristupljeno 26.8.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/stress>
31. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):502–13.
32. Gan EH, Quinton R. Physiological Significance of the Rhythmic Secretion of Hypothalamic and Pituitary Hormones. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2010 [Pristupljeno 26.8.2024.]. p. 111–26. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308810072>
33. Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec;16(1):113.
34. Wu J xiang, Lin S, Kong S bo. Psychological Stress and Functional Endometrial Disorders: Update of Mechanism Insights. *Front Endocrinol*. 2021 Aug 3;12:690255.
35. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study—the LIFE study. *Hum Reprod*. 2014 May;29(5):1067–75.
36. Brandes M, van der Steen JOM, Bokdam SB, Hamilton CJCM, de Bruin JP, Nelen WLDM, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod*. 2009 Dec 1;24(12):3127–35.

37. Pasch LA, Holley SR, Bleil ME, Shehab D, Katz PP, Adler NE. Addressing the needs of fertility treatment patients and their partners: are they informed of and do they receive mental health services? *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):209-215.e2.
38. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod*. 2004 Oct 1;19(10):2313–8.
39. Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017 Jan 9;humrep;dew351v1.
40. Eugster A, Vingerhoets AJJM. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med*. 1999 Mar;48(5):575–89.
41. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara K. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul 1;20(4):594–613.
42. Domar AD, Rooney K, Hacker MR, Sakkas D, Dodge LE. Burden of care is the primary reason why insured women terminate in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2018 Jun;109(6):1121–6.
43. Pedro J, Sobral MP, Mesquita-Guimarães J, Leal C, Costa ME, Martins MV. Couples' discontinuation of fertility treatments: a longitudinal study on demographic, biomedical, and psychosocial risk factors. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb;34(2):217–24.
44. Purewal S, Chapman SCE, Van Den Akker OBA. A systematic review and meta-analysis of psychological predictors of successful assisted reproductive technologies. *BMC Res Notes*. 2017 Dec;10(1):711.
45. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist O, Sundstrom Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*. 2008 Jun 20;23(9):2056–63.
46. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB, Wischmann TH, Fauser BCJM, Verhaak C. Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff. *Hum Reprod*. 2012 Apr 1;27(4):941–50.
47. Van Dongen AJCM, Verhagen TEM, Dumoulin JCM, Land JA, Evers JLH. Reasons for dropping out from a waiting list for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1713–6.

48. Gameiro S, Boivin J, Domar A. Optimal in vitro fertilization in 2020 should reduce treatment burden and enhance care delivery for patients and staff. *Fertil Steril.* 2013 Aug;100(2):302–9.
49. Haagen EC, Hermens RP, Nelen WL, Braat DD, Kremer JA, Grol RP. Subfertile couples' negative experiences with intrauterine insemination care. *Fertil Steril.* 2008 Apr;89(4):809–16.

## 7. Životopis

Zovem se Lara Pavlica i rođena sam 11.7.1999. godinu u Sisku. U osnovnoj školi sam otkrila veliku ljubav prema biologiji što me potaknulo da počnem ozbiljno razmišljati o studiju medicine. Zbog toga sam se odlučila na velik korak u svom životu – umjesto gimnazije u svom rodnom gradu, upisala sam V. gimnaziju u Zagrebu. Ovaj korak mi je omogućio da ostvarim daleko bolju edukaciju nego što sam ikada mogla zamisliti te mi je pružilo puno prilika za daljnji razvoj svog interesa za biologiju.

Studij medicine sam upisala 2018. godine i tako započela svoju šestogodišnju edukaciju. U akademskoj godini 2022./2023. sam ušla u vodstvo Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju, a od sljedeće godine sam postala potpredsjednica iste. Akademske godine 2023./2024. s još troje kolega i kolegica osnovala sam Studentsku sekciju za endokrinologiju i dijabetologiju te sam rad te dvije sekcije uspjela objediniti u jedan jedinstveni multidisciplinarni projekt s još nekolicinom drugih studentskih sekcija zvan „Simpozij o sindromu policističnih jajnika i endometrioze“. Prve godine održavanja (2023.) simpozij je bio samo jedan mali projekt strasti kojem je cilj bio osvijestiti studente i studentice medicine o problematici vezanoj uz PCOS, a već iduće godine smo proširili opseg projekta na suradnju s udrugom PROBION sa Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta te nadodali u naslov simpozija i endometriozu koju smo prepoznali kao još jedan veliki javnozdravstveni problem. Također sam sudjelovala u projektu „Hodanje i osjet uz studentski posjet“ čiji je cilj bio osvijestiti populaciju zasad samo jednog staračkog doma o važnosti prepoznavanja dijabetičkog stopala, s nadom kako će se iduće godine projekt moći proširiti.

Aktivno se služim engleskim jezikom te posjedujem osnovno znanje njemačkog jezika.