

# Liječenje neplodnosti

---

Štefanac, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:880679>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Štefanac**

**Liječenje neplodnosti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh pod vodstvom doc. dr. sc. Tatjane Pavelić Turudić, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AFC – broj antralnih folikula (eng. antral follicle count)

AI – inhibitor aromataze (eng. aromatase inhibitor)

AMH – anti-Müllerov hormon

ASRM – Američko društvo za reprodukciju medicinu (eng. American society for reproductive medicine)

BT – bazalna temperatura

CC – klomifen citrat

DET – prijenos dva zametka (eng. double embryo transfer)

E2 – estradiol

ET – prijenos zametaka (eng. embryo transfer)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GIFT – prijenos gameta u jajovod (eng. gamete intrafallopian transfer)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (eng. gonadotropin releasing hormone)

HSG – histerosalpingografija

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija (eng. intracytoplasmic sperm injection)

ITI – intratubarna inseminacija

ITM – indeks tjelesne mase

IUI – intauterina inseminacija

IVF – izvantjelesna oplodnja (eng. *in vitro* fertilisation)

LH – luteinizirajući hormon

MESA – mikroskopska ekstrakcija spermija iz epididimisa (eng. microsurgical epididymal sperm aspiration)

microTESE – mikroskopska ekstrakcija spermija iz testisa (eng. microsurgical testicular sperm extraction)

MRgFUS – ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom (eng. magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery)

MPO – metode pomognute oplodnje

OHSS – sindrom hiperstimulacije jajnika (eng. ovarian hyperstimulation syndrome)

P4 – progesteron

PCOS – sindrom policističnih jajnika (eng. polycystic ovary syndrome)

PID – zdjelična upalna bolest (eng. pelvic inflammatory disease)

PESA – perkutana aspiracija spermija iz epididimisa (eng. percutaneous epididymal sperm aspiration)

RTG-HSG – rendgenska histerosalpingografija

SET – prijenos jednog zametka (eng. single embryo transfer)

sono-HSG – ultrazvučna histerosalpingografija

SPRMs - selektivni modulatori progesteronskih receptora (eng. selective progesterone receptor modulators)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TESA – aspiracija spermija iz testisa (eng. testicular sperm aspiration)

TESE – ekstrakcija spermija iz testisa (eng. testicular sperm extraction)

ZIFT – prijenos zigote u jajovod (eng. zygote intrafallopian transfer)

TURED – transuretralna resekcija ejakulacijskih vodova (eng. transurethral resection of the ejaculatory duct)

UZV – ultrazvuk

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. ETIOLOGIJA NEPLODNOSTI .....	2
2.1. ŽENSKI UZROCI NEPLODNOSTI .....	2
2.2. MUŠKI UZROCI NEPLODNOSTI.....	3
3. DIJAGNOSTIČKA OBRADA NEPLODNOSTI .....	4
3.1. DIJAGNOSTIČKA OBRADA ŽENE.....	4
3.1.1. ANAMNEZA .....	4
3.1.2. FIZIKALNI PREGLED .....	4
3.1.3. UTVRĐIVANJE OVULACIJE.....	5
3.1.4. PROCJENA OVARIJSKE REZERVE.....	6
3.1.5. UTVRĐIVANJE NORMALNOSTI REPRODUKTIVNIH ORGANA.....	6
3.2. DIJAGNOSTIČKA OBRADA MUŠKARCA .....	7
3.2.1. ANAMNEZA .....	7
3.2.2. FIZIKALNI PREGLED .....	7
3.2.3. ANALIZA EJAKULATA .....	8
3.2.4. OSTALE PRETRAGE .....	8
4. LIJEČENJE NEPLODNOSTI .....	10
4.1. ETIOLOŠKO LIJEČENJE .....	10
4.1.1. LIJEČENJE ANOVULACIJA .....	10
4.1.2. LIJEČENJE ENDOMETRIOZE .....	13
4.1.3. LIJEČENJE POLIPA .....	14
4.1.4. LIJEČENJE MIOMA .....	15
4.1.5. LIJEČENJE PATOLOGIJE JAJOVODA .....	16

4.1.6. LIJEČENJE MUŠKOG UZROKA NEPLODNOSTI .....	16
4.2. METODE POMOGNUTE OPLODNJE .....	18
4.2.1. INTRAUTERINA INSEMINACIJA .....	19
4.2.2. IZVANTJELESNA OPLODNJA .....	20
4.2.3. INTRACITOPLAZMATSKA INJEKCIJA SPERMIJA .....	22
4.2.4. KOMPLIKACIJE .....	22
5. ZAKLJUČAK .....	24
6. ZAHVALE .....	25
7. POPIS LITERATURE .....	26
8. ŽIVOTOPIS .....	30

## SAŽETAK

### Liječenje neplodnosti

Ivana Štefanac

Neplodnost je stanje u kojem muškarac i žena ne uspijevaju ostvariti željenu trudnoću tijekom najmanje 12 mjeseci redovitih i nezaštićenih spolnih odnosa. Danas predstavlja veliki zdravstveni problem koji zahvaća 10-15% parova reproduktivne dobi. Posljednjih godina neplodnost je u stalnom porastu, najviše zbog sve kasnijeg osnivanja obitelji i odgađanja rađanja, ali i sve lošije kvalitete spolnih stanica. Uzroci neplodnosti dijele se na muške, ženske i zajedničke faktore, ali uzrok može ostati i nepoznat. Ženski uzroci neplodnosti dijele se na: ovarijske, cervikalne, uterine, tubarne i peritonealne faktore. Muški uzroci mogu biti: predtestikularni, testikularni i posttestikularni. Prije samog liječenja potrebno je napraviti opširnu dijagnostičku obradu muškarca i žene. Obrada žene uz anamnezu i fizikalni pregled, uključuje i utvrđivanje ovulacije, procjenu ovarijske rezerve i utvrđivanje prohodnosti jajovoda. Obrada je u muškarca usmjerena na analizu ejakulata, a po potrebi i na invazivnije pretrage. U slučaju da je dijagnostičkom obradom utvrđen uzrok neplodnosti, najprije ćemo liječiti otkriveni uzrok. Liječenje je danas uspješno kod uzroka kao što su: anovulacije, endometrioza, miomi, polipi, dok su mogućnosti liječenja opstrukcija jajovoda i anatomskih smetnji muškog reproduktivnog sustava ograničene. Nužan je individualan pristup u liječenju svakog pacijenta. Ukoliko uzrok nije poznat ili je provedeno liječenje neuspješno, primjenjuju se metode MPO-a. Danas najčešće izvođene metode su: IVF, ICSI i IUI, za razliku od GIFT i ZIFT metode koje se gotovo više ne izvode. Razvojem IVF-a učinjen je znatan pomak u liječenju neplodnosti gdje se oplodnja spolnih stanica događa izvan tijela žene. Danas se IVF primjenjuje za liječenje i ženskog i muškog uzroka neplodnosti, dok se za liječenje najtežih oblika muške neplodnosti koristi ICSI. ICSI podrazumijeva ubrizgavanje jednog spermija u citoplazmu jajne stanice. Metode MPO-a u velikom broju parova mogu biti jedini način da se postigne osnovni cilj liječenja neplodnosti, a to je rođenje zdravog djeteta.

Ključne riječi: neplodnost, liječenje, IVF



## SUMMARY

### **Infertility treatment**

Ivana Štefanac

Infertility is defined as the failure to achieve desired pregnancy for at least 12 months of regular and unprotected intercourse. As the major health problem today, it affects 10-15% couples of reproductive age. Infertility is on the rise mostly due to people starting families later in life and having delayed childbirths, but also due to the deteriorating quality of gametes. The causes of infertility can be divided into male, female and common factors, but the cause can also remain unknown. Female causes of infertility can be divided into ovarian, cervical, uterine, tubal and peritoneal factors. Male causes can be pretesticular, testicular and posttesticular. Extensive infertility evaluation of male and female is necessary before treatment. Female evaluation includes medical history and physical examination, determination of ovulation, assessment of ovarian reserve and determination of the fallopian tubes patency. Male evaluation is focused on the analysis of ejaculate and on more invasive tests if necessary. If the cause of infertility is found during evaluation, the detected cause is treated first. Infertility treatment is successful in anovulation, endometriosis, fibroids and polyps, while treatment options for fallopian tube obstruction and anatomical disorders of the male reproductive system are limited. An individual approach is necessary for the treatment of each patient. If the cause is unknown or treatment is unsuccessful, assisted reproductive technology is used. Today, the most common methods are IVF, ICSI and IUI, while GIFT and ZIFT are no longer performed. With the development of IVF, fertilization occurs outside the woman's body. IVF is used to treat female and male causes of infertility, while ICSI is used to treat the most severe causes of male infertility. ICSI involves the injection of a single sperm into the cytoplasm of an egg. Assisted reproductive technology in many couples may be the only way to achieve basic goal of the infertility treatment, which is the birth of a healthy child.

Key words: infertility, treatment, IVF

## 1. UVOD

Neplodnost se definira kao nemogućnost začeća tijekom najmanje 12 mjeseci redovitih i nezaštićenih spolnih odnosa. Razlikujemo primarnu i sekundarnu neplodnost. Primarna neplodnost je nemogućnost začeća bez ostvarene prethodne trudnoće, dok se sekundarna neplodnost dijagnosticira nakon barem jedne prethodne trudnoće. Neplodnost pogađa 10-15% parova reproduktivne dobi. (1) Subfertilnost je stanje umanjene plodnosti. Iako subfertilne parove karakterizira smanjena reproduktivna učinkovitost, oni mogu ostvariti trudnoću, samo im je potrebno više vremena nego prosječnom paru. (2)

Vjerojatnost ostvarivanja trudnoće u jednom menstrualnom ciklusu naziva se fekundabilnost te iznosi 20-25% u slučaju zdravog para. Fekunditet označava sposobnost dobivanja živog novorođenčeta iz jednog menstrualnog ciklusa. Fekundabilnost i fekunditet vremenom se smanjuju. 85% parova će ostvariti trudnoću unutar 12 mjeseci redovitih i nezaštićenih spolnih odnosa. Od onih koji nisu zanijali u tom razdoblju, približno 50% parova će spontano zanijati u idućih 36 mjeseci. Ako trudnoća ne nastupi do tog trenutka, neplodnost će najvjerojatnije trajati sve do medicinske intervencije. (3)

Neplodnost muškarca i žene povećava se starenjem. Optimalna dob za začeće je od 20 do 35 godina kod žena. U dobi od 40 godina stopa plodnosti je smanjena, a postoji i povećani rizik za razvoj kromosomskih abnormalnosti i drugih malformacija u fetusu. Za muškarca je dob manje važna, ali nakon 50 godina, smanjen libido i seksualna disfunkcija smanjuju plodnost i nose predispoziciju za malformaciju fetusa. (4)

Želja za osnivanjem obitelji i stvaranjem potomstva osnovni je čovjekov instinkt koji omogućava produženje vrste. Nemogućnost rađanja djece može ostaviti veliku prazninu u životu partnera, što dovodi do stresnih i dugotrajnih terapija te financijskog opterećenja. Današnje terapije mnogim parovima omogućuju da postanu roditelji, dok u prošlosti tu priliku ne bi dobili. (5) Tome govori u prilog podatak da čak 85% neplodnih parova koji se danas podvrgavaju odgovarajućem liječenju može očekivati dijete. (3)

## 2. ETIOLOGIJA NEPLODNOSTI

Neplodnost je posljednjih godina u porastu i jedan je od značajnih problema današnjeg stila života. Odgađanje rađanja, želja za karijerom, učestale rastave, kasni ponovni brakovi i brojni socioekonomski čimbenici, rezultiraju time da žene rađaju u dobi kad je plodnost već umanjena. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), fekunditet je najviši između 20. i 27. godine života žene i iznosi 20-30%. Međutim, žene u Hrvatskoj prvo dijete rađaju u dobi od 29,2 godine, dok čak 31% žena rađa u razdoblju od 30. do 35. godine života. Prema tome, dob ima važnu ulogu u etiologiji neplodnosti. Ostali čimbenici koji mogu dovesti do smanjene plodnosti su: prekomjerna, ali i nedovoljna tjelesna masa, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, upotreba droga i štetni okolišni čimbenici. (6)

Začće je rezultat uspješne oplodnje ženske jajne stanice spermijem. Cijeli mehanizam začća je vrlo složen pa poremećaj na bilo kojem mjestu ovog procesa dovodi do neplodnosti. Da bi do uspješnog začća došlo, moraju se muška i ženska spolna stanica spojiti u optimalnoj fazi sazrijevanja, oplodena jajna stanica mora se transportirati u maternicu te implantirani u pripremljen endometrij. Isto tako, muški i ženski reproduktivni sustav moraju biti anatomski i fiziološki funkcionalni, a koitus se mora dogoditi u periovulacijskom razdoblju. (1)

Uzroci neplodnosti su mnogobrojni, a mogu biti posljedica poremećaja u samo jednog ili oba partnera. Neplodnost žena uzrok je izostanka trudnoće u 35-50% parova, muška neplodnost u 40-50% parova, dok su u oko 30% parova uzroci neplodnosti obostrani. (6)

### 2.1. ŽENSKI UZROCI NEPLODNOSTI

Uzroke neplodnosti u žena dijelimo u nekoliko skupina pa uzrok može biti ovarijski, cervikalni, uterini, tubarni ili peritonealni faktor.

Anovulacije su najčešći uzrok neplodnosti. Anovulacija može biti posljedica raznih poremećaja, a najčešći uzrok izostanka ovulacije je sindrom policističnih jajnika (PCOS), poremećaj karakteriziran oligomenorejom i hiperandrogenizmom. Ostali uzroci mogu biti centralni poremećaji na razini hipotalamus-hipofiza ili periferne endokrinopatije kao što su poremećaji štitnjače, hiperprolaktinemija i poremećaji nadbubrežne žlijezde. Centralni poremećaji mogu biti nasljedni ili stečeni kao posljedica tumora, infekcije, kirurškog zahvata ili radioterapije na razini hipotalamus-hipofiza. Poremećaji hranjenja, pretjerana tjelovježba i emocionalni stres uzrok su funkcionalne hipotalamičke anovulacije. Anovulacija se razvija i

kao posljedica prijevremenog zatajenja jajnika, ireverzibilnog poremećaja u žena mlađih od 40 godina. Uzrok prijevremenog zatajenja jajnika može biti vezan uz autoimune poremećaje, genetske poremećaje kao Turnerov sindrom te jatrogeno oštećenje jajnika kao posljedica kirurškog zahvata, radioterapije ili kemoterapije. (5,7)

Cervikalni faktor neplodnosti odnosi se na razvojne poremećaje, traumu ili kirurške zahvate na cerviksu kao što je biopsija konusa, što dovodi do poremećaja stvaranja cervikalne sluzi i do cervikalne stenoze. Takva promijenjena okolina može blokirati transport spermija na putu do gornjeg genitalnog trakta žena. (5)

Normalno razvijena šupljina maternice odgovorna je za implantaciju embrija pa svaki poremećaj koji remeti anatomiju maternice može dovesti do neplodnosti. Prema tome, miomi maternice, endometrijski polipi, intrauterine adhezije i razvojne anomalije maternice mogu biti uzrok neplodnosti žene. (5)

Jajovodi su odgovorni za transport jajnih stanica, spermija i embrija. Oštećenje jajovoda i posljedičnu neplodnost uzrokuje upalna bolest zdjelice (PID), prethodna izvanmaternična trudnoća te peritubarne i periovarijske adhezije koje su posljedica kirurškog zahvata u tom području. (5,8)

Endometrioza je peritonealni faktor neplodnosti. Utječe na plodnost žene tako što stvara adhezije i remeti anatomske odnose organa u zdjelici. Isto tako, može oštetiti funkciju jajnika i maternice. Peritonejska tekućina sadržava veći broj upalnih parametara koji utječu na transport gameta i imlantaciju. (6)

## **2.2. MUŠKI UZROCI NEPLODNOSTI**

Uzroci muške neplodnosti mogu biti predtestikularni, testikularni i posttestikularni uzroci, genitourinarne infekcije te imunološki uzroci. Predtestikularni uzroci su centralni poremećaji na razini hipotalamus-hipofiza, a karakterizirani su niskom razinom gonadotropina i posljedično niskom razinom testosterona. Testikularni uzroci uključuju kromosomske anomalije, upale, autoimune bolesti i varikokele, a imaju štetno djelovanje na spermatogenezu. Posttestikularni uzroci temelje se na poteškoćama u transportu sjemena ekskretornim putevima te poremećajima kakvoće i količine ejakulata. (9) U 30-40% slučajeva uzrok neplodnosti muškaraca nije utvrđen. (10)

### **3. DIJAGNOSTIČKA OBRADA NEPLODNOSTI**

Obradu neplodnosti treba započeti ako u godinu dana pokušavanja, par ne ostvari željenu trudnoću. Kako se reproduktivni potencijal u žena smanjuje nakon 35. godine, obradu neplodnosti treba započeti ranije. U žena starijih od 35 godina, obrada započinje nakon razdoblja od 6 mjeseci u kojem nije nastupila trudnoća, a u starijih od 40, nakon samo 3 mjeseca. Kod nekih poznatih uzroka neplodnosti, kao što je amenoreja, obradu treba započeti odmah. (11)

Dijagnostička obrada se provodi postupno, najprije se primjenjuju jednostavnije i neinvazivne pretrage, a zatim invazivni dijagnostički postupci prema potrebi. Obrada žene započinje uzimanjem detaljne anamneze i ginekološkog pregleda uz citološki obrisak. Slijedi dokazivanje ovulacije te utvrđivanje prohodnosti ženskog reproduktivnog sustava. Muška obrada se temelji na analizi ejakulata te prema potrebi dodatnim dijagnostičkim pretragama. (9)

#### **3.1. DIJAGNOSTIČKA OBRADA ŽENE**

##### **3.1.1. ANAMNEZA**

Anamneza je temelj svake dijagnostičke obrade. Prilikom uzimanja anamneze prikupljaju se podaci o dobi žene, prethodnoj upotrebi kontracepcije, spolnom životu i duljini trajanja neplodnosti. Potrebno je saznati značajke menstrualnog ciklusa kao što su trajanje i obilnost krvarenja, redovitost ciklusa, ciklički simptomi i bolnost menstruacije. Bitno je saznati informacije o dosadašnjim ginekološkim bolestima, kirurškim zahvatima te komplikacijama trudnoće. Prisutnost neplodnosti, ponovljenih pobačaja ili fetalnih anomalija u obiteljskoj anamnezi može ukazivati na genetsku etiologiju neplodnosti. Nadalje, korisni su podaci o prehranbenim navikama, životnom stilu te štetnim čimbenicima iz okoline. (7)

##### **3.1.2. FIZIKALNI PREGLED**

Detaljan fizikalni pregled može usmjeriti na pojedine uzroke neplodnosti. Potrebno je izmjeriti visinu i težinu te izračunati indeks tjelesne mase (ITM), budući da bilo visoki bilo niski ITM utječe na plodnost žene. Hirzutizam, alopecija ili akne mogu ukazivati na povišenu razinu androgena. Galaktoreja je znak hiperprolaktinemije, a acanthosis nigricans upućuje na inzulinsku rezistenciju povezanu s PCOS-om ili rjeđe Cushingov sindrom. Potrebno je tražiti i

simptome poremećaja štitnjače, a svi ovi poremećaji zahtijevaju daljnju endokrinološku obradu. Sljedi kompletni ginekološki pregled uz PAPA test i test za spolno prenosive bolesti. (7)

### 3.1.3. UTVRĐIVANJE OVULACIJE

Za predviđanje i dokazivanje ovulacije koriste se brojne metode. No, niti jedna metoda ne može s apsolutnom sigurnošću utvrditi ovulaciju. Jedino stanje koja pouzdano dokazuje ovulaciju je trudnoća. (6)

Praćenje bazalne temperature (BT) postalo je jedna od najjednostavnijih i najmanje invazivnih metoda za otkrivanje ovulacije. Porast BT-a rezultat je termičkog učinka progesterona (P4). Tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa BT je niža, a otprilike jedan dan prije ovulacije BT dosegne najnižu točku. Nakon ovulacije, žuto tijelo počinje lučiti P4 pa BT raste. Ovaj dvofazni karakter BT-a retrospektivno upućuje na ovulaciju. (12)

Sljedeća metoda se temelji na izgledu cervikalne sluzi. Izgled cervikalne sluzi varira tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa. Izvan perioovulatornog razdoblja sluz se čini gustom, oskudnom i viskoznom. Tijekom perioovulatornog razdoblja, pod djelovanjem estrogena, pojavljuje se povećana količina bistrog vodenastog iscjetka, niske viskoznosti. (12)

U prosjeku 2 sata nakon predovulacijskog skoka luteinizirajućeg hormona (LH) u serumu, LH se može otkriti testnim trakama u mokraći. Kada se otkrije porast razine LH, ovulacija će se dogoditi u sljedećih 48 sati. Testiranje započinje 2 do 3 dana prije predviđenog LH skoka i nastavlja se svakodnevno. Budući da razdoblje predovulacijskog LH skoka može trajati manje od 12 sati, testiranje dva puta dnevno povećava šansu detekcije LH skoka. (7,13)

Transvaginalni ultrazvuk (UZV) je pretraga koja može jasno definirati vrijeme ovulacije. Često se izvodi kao korak u metodama umjetne oplodnje. Korištenjem serijskih ultrazvučnih pregleda, vrijeme ovulacije može se odrediti kao točka između maksimalnog promjera folikula i folikula koji je kolabirao. (12)

Nakon ovulacije, dominantni folikul se pretvara u žuto tijelo i počinje lučiti P4. Da bi se dokazala ovulacija, može se izmjeriti P4 u serumu ili njegov metabolit u mokraći. Ovulacija je detektirana ako je razina P4 u serumu  $>3\text{ng/ml}$  u srednjoj lutealnoj fazi. (12)

### 3.1.4. PROCJENA OVARIJSKE REZERVE

Ovarijska rezerva naziv je za zalihu jajnih stanica odnosno folikula. S godinama se ovarijska rezerva smanjuje, ali je brzina propadanja jajnih stanica individualna. Broj primordijalnih folikula u 20. tjednu intrauterinog života iznosi 20 milijuna te se smanjuje na 300 000 u pubertetu. Smanjena rezerva jajnika, bilo smanjenom količinom ili kvalitetom folikula, može smanjiti plodnost žene. (14) Procjena ovarijske rezerve temelji se na izračunu anti-Müllerovog hormona (AMH) i broju antralnih folikula (AFC).

AMH proizvode granulosa stanice folikula u razvoju. Serumska razina AMH odgovara broju preostalih folikula u jajniku koji potencijalno mogu ovulirati. Dobar je pokazatelj količine jajnih stanica, ali ne i njihove kvalitete. Razina AMH raste od rođenja do vrhunca u dobi od 25 godina, nakon čega se smanjuje sve do nemjerljivih razina u menopauzi. Iako su početna istraživanja upućivala na stabilnost razine AMH tijekom menstrualnog ciklusa, novija istraživanja pokazuju varijacije unutar ciklusa. Prema tome, preporuka je da se razina AMH mjeri tijekom rane folikularne faze. (15)

AFC je jednostavna i neinvazivna metoda procjene ovarijske rezerve. Izvodi se transvaginalnim UZV-om u ranoj folikularnoj fazi ciklusa. Mjere se folikuli promjera 2-10mm na oba jajnika. U žena reproduktivne dobi, ukupni AFC kreće se u rasponu 10-20. AFC <5-7 upućuje na smanjenu rezervu jajnika. AFC  $\geq$ 20 povezan je s pretjeranim odgovorom jajnika i većim rizikom za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). (16)

### 3.1.5. UTVRĐIVANJE NORMALNOSTI REPRODUKTIVNIH ORGANA

Histerosalpingografija (HSG) pouzdana je pretraga za utvrđivanje anatomije i prohodnosti ženskog reproduktivnog sustava. Provodi se nakon menstruacije, ali prije ovulacije, tj. između 7. i 12. dana ciklusa kako bi se izbjegla potencijalna trudnoća i iskoristila prednost tanjeg endometrija proliferativne faze ciklusa. (13) HSG uključuje uštrcavanje kontrastnog sredstva kroz uterinu kanilu, pod tlakom u više navrata. Istovremeno se izrađuju serijske RTG snimke koje daju uvid u stanje intrauterine šupljine i prohodnost jajovoda. Za razliku od rendgenske histerosalpingografije (RTG-HSG), HSG pod kontrolom ultrazvuka naziva se sono-histerosalpingografija (sono-HSG). (6)

U obradi neplodnosti nužan je pregled transvaginalnim UZV-om. Ova neinvazivna pretraga omogućuje uvid u stanje vrata maternice, maternice, jajovoda i jajnika. Transvaginalni

trodimenzionalni ultrazvuk omogućuje pregled male zdjelice u 3 ravnine. Istovremeni prikaz u 3 ravnine omogućuje detaljan pregled pojedinog organa. (8)

Laparoskopija je pretraga koja pruža informacije o unutarnjim spolnim organima i stanju u zdjelici. Budući da je laparoskopija invazivna pretraga, obično nije primarni postupak u obradi neplodnosti. Uz dijagnostičku primjenu, omogućuje i trenutno kirurško liječenje abnormalnosti poput endometrioze ili adhezija zdjelica. (7)

Histeroskopija se smatra zlatnim standardom za procjenu intrauterine šupljine jer omogućuje izravnu vizualizaciju. Postupak uključuje umetanje endoskopa kroz cervikalni kanal u šupljinu maternice. U obradi neplodnosti se ne primjenjuje rutinski, već kao dopuna UZV-u ili HSG-u. Uz dijagnostičku ima i terapijsku ulogu u liječenju neplodnosti. (9, 13)

## **3.2. DIJAGNOSTIČKA OBRADA MUŠKARCA**

### **3.2.1. ANAMNEZA**

Anamneza u muškarca obuhvaća pitanja o pubertetskom razvoju i seksualnoj funkciji. Važni su podaci i o preboljenim spolnim bolestima i genitourinarnim infekcijama te postojanju varikokele. Informacije o prethodnom kriptorhizmu, torziji testisa ili traumi testisa govore u prilog abnormalne spermatogeneze. Za neplodnost su značajni i podaci o izloženosti kemoterapiji i radioterapiji. Potrebno je ispitati izlaganje čimbenicima koji nepovoljno utječu na plodnost kao što su pojedini lijekovi, ionizirajuće zračenje, alkohol, pušenje, droge i teški metali. (7)

### **3.2.2. FIZIKALNI PREGLED**

Kao znak normalne produkcije testosterona, fizikalnim pregledom u muškarca nalazimo sekundarne spolne osobine kao što su brada, aksilarna i pubična dlakavost. Ginekomastija može ukazivati na Klinefelterov sindrom. Slijedi pregled muškog spolovila koji uključuje palpaciju testisa, epididimisa, vas deferensa i prostate. Ako postoji varikokela, inspekcijom se mogu uočiti proširene vene pampiniformnog pleksusa. (7)



### 3.2.3. ANALIZA EJAKULATA

Inicijalna obrada neplodnosti muškarca uključuje barem jednu analizu ejakulata. Ako je nalaz abnormalan, potrebno je ponoviti analizu nakon najmanje 4 tjedna. Uzorak za analizu se prikuplja nakon 2 do 3 dana apstinencije. Ako se uzorci sakupljaju kod kuće, tijekom transporta do laboratorija potrebno ih je držati na tjelesnoj temperaturi i analizirati u roku od jednog sata. (2)

Prema smjernicama SZO-a iz 2010. godine uredan uzorak ejakulata opisan je u tablici 1. (17) Ako su rezultati analize ejakulata abnormalni, indicirana je daljnja dijagnostička obrada.

Tablica 1, Referentne vrijednosti analize ejakulata, prema World Health Organization reference values for human semen characteristics, 2010.

Parametar	Referentna vrijednost
Volumen ejakulata (mL)	1,5
Koncentracija spermija (milijun/mL)	15
Ukupan broj spermija (milijun/ejakulatu)	39
Ukupna pokretljivost (%)	40
Progresivna pokretljivost (%)	32
Normalan oblik spermija (%)	4
Vitalnost (%)	58

### 3.2.4. OSTALE PRETRAGE

Indikacije za endokrinološku obradu muškaraca uključuju abnormalnu analizu ejakulata, seksualnu disfunkciju i druge simptome koji upućuju na specifičnu endokrinopatiju. (2) Minimalna obrada podrazumijeva mjerenje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i jutarnjeg testosterona. U bolesnika s niskim testosteronom preporučuju se daljnja mjerenja, uključujući LH, slobodni testosteron i prolaktin. Odnos između ovih hormona u većini slučajeva omogućuje određivanje uzroka neplodnosti. (10)

Ultrazvuk skrotuma indiciran je kod neplodnih pacijenata s čimbenicima rizika za rak testisa kao što su kriptorhizam, atrofični testis te srodnik u prvom koljenu s neoplazmom testisa. Iako

nije zamjena za fizikalni pregled, ultrazvuk skrotuma može biti koristan u tumačenju fizikalnog nalaza. (10)

Genetsko ispitivanje indicirano je za bolesnike s teškom oligospermijom (<5 milijuna/mL). (10)

## **4.LIJEČENJE NEPLODNOSTI**

Svrha liječenja neplodnosti je rađanje zdravog i željenog potomstva. Liječenje je složen proces koji započinje nakon cjelokupne dijagnostičke obrade para. Pri planiranju liječenja nužno je uzeti u obzir trajanje neplodnosti, dob žene, učinkovitost i cijenu postupaka te psihičko stanje partnera. Ukoliko je uzrok neplodnosti poznat, liječenje se usmjerava prema uzroku. (7,9) Uzroci koji se danas najčešće liječe su anovulacija, endometrioza, polipi, miomi, patologije jajovoda i anatomske uzroci neplodnosti u muškaraca. (6,8) Ukoliko je etiologija neplodnosti nepoznata ili je uzrok nerazrješiv, primjenjuju se metode pomognute oplodnje (MPO). MPO uz svoje prednosti imaju i nedostataka te nisu zamjena za ostale načine liječenja, primjenjujemo ih tek nakon što iskoristimo sve ostale mogućnosti. (7,9)

### **4.1. ETIOLOŠKO LIJEČENJE**

#### **4.1.1. LIJEČENJE ANOVULACIJA**

Poremećaji ovulacije najčešći su uzrok neplodnosti, a javljaju se u 30% slučajeva. Anovulacija znači odsutnost ovulacije tijekom menstrualnog ciklusa. Primarno liječenje anovulacija je stimulacija jajnika lijekovima koji induciraju ovulaciju. Prvi lijek izbora je klomifen citrat (CC) i inhibitor aromataze (AI), a zatim gonadotropini. Tijekom stimulacije jajnika lijekovima nužno je ultrazvučno pratiti rast folikula da bi pravovremeno ciljali odnose. Anovulacije možemo podijeliti prema etiologiji koja ju uzrokuje. (8,18)

Najčešći uzrok kroničnih anovulacija je PCOS, a nalazimo ga u 75% anovulatornih žena. (19) Prema Rotterdamskim kriterijima iz 2003. godine, PCOS se dijagnosticira ako se potvrde dva od sljedeća tri kriterija: oligo/anovulacija, klinički ili biokemijski znakovi hiperandrogenizma i ultrazvučni nalaz policističnih jajnika. (20) 30-70% žena s PCOS-om je pretilo, a pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom i kompenzatornom hiperinzulinemijom. Liječenje neplodnosti bolesnica s PCOS-om uključuje promjenu načina života, medikamentnu i kiruršku terapiju. (18) Prva linija liječenja pretilih žena je smanjenje tjelesne težine i zdrav način života, što uključuje redovitu tjelesnu aktivnost i hipokalorijsku dijetu (deficit od 500 kcal/dan). Smanjenje tjelesne težine dovodi do smanjenja koncentracije inzulina i androgena. Smanjenje od samo 5% tjelesne težine povećava reproduktivnu sposobnost i stopu trudnoća. (13,19)

Nakon redukcije tjelesne težine, slijedi indukcija ovulacije. Indukcija ovulacije u pretilih žena ne preporučuje se sve dok ITM ne padne na 30 kg/m<sup>2</sup>. Za indukciju ovulacije u bolesnica s PCOS-om primjenjujemo CC, AI, gonadotropine i metformin. (6)

CC je antagonist estrogenskih receptora na razini hipotalamusa što mehanizmom negativne povratne sprege dovodi do sekrecije FSH iz hipofize i posljedičnog rasta folikula. Terapija najčešće započinje oko 3 dana ciklusa i može se primijeniti 5 dana, a ovulacija nastupa 7 dana nakon posljednje tablete. Indukcija ovulacije CC-om u prva tri ciklusa rezultira trudnoćom u 75% slučajeva. Zbog antiestrogenskog učinka CC-a na endometrij, potrebno je ultrazvučno pratiti debljinu endometrija u vrijeme predviđene ovulacije. (6,9)

AI sprječavaju pretvorbu androgena u estrogene. Niske koncentracije estrogena u serumu, kao i CC, inhibiraju negativnu povratnu spregu na razini hipotalamusa i hipofize te povećavaju sekreciju FSH iz hipofize. Letrozol i anastrozol se primjenjuju oko 5 dana. U odnosu na CC, letrozol ima manji negativan učinak na endometrij. Letrozol inducira ovulaciju u 70-84% te uzrokuje trudnoću u 20-27% žena. Danas se letrozol sve više koristi u indukciji ovulacije. (13,19,20)

Gonadotropinima je cilj postići monofolikularnu folikulogenezu s step-up ili step down protokolom. Step-up protokol započinje niskim dozama FSH od 37.5 do 75 i.j./dnevno, a ako nakon 7 dana nema folikula >10mm, doza se povećava za 50% i raste do maksimalnih 225 i.j./dnevno. Uz primjenu gonadotropina mjeri se razina estradiola (E2) u krvi i folikulometrija. Kada promjer dominantnog folikula dostigne 16-18mm i razina E2 bude 150 - 300 pg/mL, primjenjujemo HCG. (13) Step-down protokol započinje primjenom FSH u dozi od 150 i.j./dnevno te se doza postupno smanjuje do 75 i.j., i kod promjera folikula 16-18mm primjenjuje se HCG. Rezultati oba protokola su slični. (9) Primjena gonadotropina za indukciju ovulacije u žena sa PCOS-om predstavlja visok rizik za razvoj OHSS-a i multiplih trudnoća. (19)

Metformin je oralni bigvanid kojim se liječi dijabetes neovisan o inzulinu te povećava učestalost spontanih ovulacija u žena s PCOS-om. Inhibira glukoneogenezu u jetri te poboljšava iskoristivost glukoze u stanicama na periferiji. (13) Metformin u dozi od 1500 mg na dan poboljšava regularnost menstrualnog ciklusa tako što snižava koncentraciju inzulina i testosterona u žena s PCOS-om koje ne ovuliraju. (21) Kombinacija CC ili AI te metformina je učinkovitija u indukciji ovulacije u žena s PCOS-om nego CC i metformin pojedinačno. (19)

Laparoskopska elektrokoagulacija strome jajnika (drilling jajnika) je kirurška metoda koja se primjenjuje ako žena ne odgovara na liječenje medikamentnom terapijom. Elektrokoagulacija radi multiple perforacije ovarijske površine i strome čime se mijenjaju hormonska zbivanja. Posljedično dolazi do pada razine LH i androgena te porasta FSH u serumu. Rizik ovarijskog drilling-a su kirurške komplikacije i postoperativne adhezije. (8) Drilling jajnika u roku od 12 mjeseci rezultira ovulacijama u 52% te trudnoćama u 26%-48% žena. Rezultati su slični liječenju gonadotropinima, ali nema rizika za nastanak multiplih trudnoća. (13)

Kontrolirana stimulacija jajnika s IVF-om se primjenjuje kao zadnja opcija u liječenju bolesnica s PCOS-om ako nisu zanijele nakon prethodnih oblika liječenja. Indukcija ovulacije tijekom IVF-a nosi visok rizik nastanka OHSS-a. (6)

Sljedeći uzrok anovulacija je hipotalamična disfunkcija koju čine dvije skupine poremećaja. Prvu skupinu čini hipogonadotropni hipogonadizam, karakteriziran niskim koncentracijama FSH i LH što je posljedica nedovoljnog stvaranja gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) u hipotalamusu. Prvi lijek izbora je pulsatilni GnRH, no zbog teškoća njegove primjene uglavnom se primjenjuju gonadotropini. Ova skupina nosi naziv i klomifen rezistentna jer se ovulacija ne može inducirati primjenom CC-a. Drugu skupinu poremećaja karakterizira normogonadotropno stanje gdje je anovulacija posljedica greške u inicijaciji menstrualnog ciklusa. Ova skupina reagira na liječenje CC-om te je CC prvi lijek izbora, a zatim slijede gonadotropini kao drugi lijek izbora. (6)

Anovulaciju može uzrokovati stanje povišene koncentracije prolaktina u krvi koje nazivamo hiperprolaktinemija, a uzroci mogu biti fiziološkog, patološkog i idiopatskog podrijetla. Prolaktinomi čine 25-30% funkcionalnih tumora hipofize te su najučestaliji uzrok kronične hiperprolaktinemije. Prolaktinomi se razlikuju u veličini. Mikroadenomi su manji od 10mm u promjeru i češći su u premenopauzalnih žena. Makroadenomi su veći od 10mm u promjeru te su češći u postmenopauzalnih žena i muškaraca. Liječenje hiperprolaktinemije i prolaktinoma je primarno medikamentno. Prvi lijek izbora je dopaminski agonist bromokriptin. Bromokriptin se snažno veže za dopaminske receptore te direktno inhibira sekreciju prolaktina što ubrzo normalizira razinu prolaktina u organizmu. Primjenom dopaminskog agonista postupno se smanjuje i veličina adenoma. (22) Bromokriptin može uzrokovati jake nuspojave kao što su glavobolje, mučnina, povraćanje i vrtoglavica, zbog čega je potrebna alternativna terapija. Kabergolin i kinagolid su noviji dugodjelujući dopaminski agonisti koji imaju manje izražene nuspojave. (21) Kirurško liječenje se primjenjuje kod velikih makroadenoma koji rade

kompresiju na važne okolne strukture. Danas se radi transnazalna transsfenoidalna mikrokirurška ekscizija prolaktinoma, procedura koja uz uobičajeni rizik operacije nosi i rizik dugoročne posljedice hipopituitarizma. Nažalost, unatoč nižim koncentracijama prolaktina nakon operacije, ekscizija je obično nepotpuna te se često javlja relaps prolaktinoma. Radioterapija je rezervirana za rezidualne tumore koji su zaostali nakon operacije. (22)

Prijevremeno zatajenje jajnika jedan je od uzroka anovulacije. To je ireverzibilno stanje koje se pojavljuje u žena mlađih od 40 godina, a karakterizirano je amenorejom, hipergonadotropnim hipoestrogenizmom i nepolodnošću. Incidencija u žena je 1%. Deficit estrogena dovodi do osteoporeze, kardiovaskularnih bolesti, neplodnosti, urogenitalne distrofije i psihičke disfunkcije. Liječenje je primarno usmjereno na sprječavanje trajnih posljedica hipoestrogenizma pa je prva linija liječenja hormonska nadomjesna terapija. Jedina opcija liječenja kojom ove žene mogu zanijeti je donacija jajnih stanica za izvantjelesnu oplodnju (IVF). (21,23)

#### 4.1.2. LIJEČENJE ENDOMETRIOZE

Endometrioza je kronična upalna bolest karakterizirana prisutnošću endometrija izvan maternice. Pojavljuje se u 10-15% žena reproduktivne dobi. Prevalencija endometrioze u neplodnih žena raste do 25-50%, dok je 30-50% žena koje boluju od endometrioze neplodno. Prezentira se kroničnom boli u zdjelici, dispareunijom, dismenorejom i nepolodnošću, dok je u 20-25% žena asimptomatska. (24,25) Američko društvo za reprodukciju medicinu (ASRM) klasificira endometrioze u 4 stadija: minimalna, blaga, srednje izražena i izražena bolest. (6)

Endometrioza je danas neizlječiva bolest pa joj je cilj liječenja smanjenje boli i ublažavanje ostalih simptoma, kao i očuvanje plodnosti, redukcija lezija i očuvanje kvalitete života. Liječenju svake pacijentice pristupa se individualno te pristup ovisi o simptomima, dobi i plodnosti žene. (6) Opcije liječenja neplodnosti u žena s endometriozom su brojne pa govorimo o ekspektativnom, medikamentnom i kirurškom liječenju te MPO-u. (24)

Liječenje je primarno kirurško, a danas se najčešće provodi laparoskopski. Koristi od kirurškog liječenja pronađene su u svim stadijima endometrioze. (24) Indikacija za kirurško liječenje je endometriom promjera >3-4 cm te uznapredovala endometrioza s izraženim simptomima. (6)

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju endometrioze su kombinirana oralna kontracepcija, progestini, danazol te GnRH agonisti i antagonisti. Iako ovi lijekovi mogu pomoću u liječenju

boli, nisu pokazali nikakvu korist u liječenju neplodnosti povezane s endometriozom. Ne samo da lijekovi nemaju korist u liječenju neplodnosti, već oni i odgađaju mogućnost da žena zatrudni jer inhibiraju funkciju jajnika. Prema tome, medikamentna terapija se ne primjenjuje u žena s endometriozom koje žele zanijeti. Iznimka od ovog pravila su pacijenti koji se podvrgavaju IVF-u. Više studija je pokazalo da primjena GnRH agonista prije IVF-a poboljšava reproduktivni ishod žena s endometriozom. (24)

Unatoč manjem fekunditetu u odnosu na žene bez endometrioze, žene sa stadijem blage i srednje izražene endometrioze mogu zanijeti bez ikakvih medicinskih i kirurških intervencija. Ekspektativno liječenje se može razmatrati u blagom i srednje izraženom stadiju endometrioze dok u stadiju izražene bolesti nema smisla jer samo odgađa početak učinkovitog liječenja. (24)

Ako žena ne zanese unutar prvih 6 mjeseci nakon operacije, paru se savjetuje MPO. (8) Prva metoda izbora nakon kirurškog liječenja minimalne do blage endometrioze je stimulacija ovulacije uz intrauterinu inseminaciju (IUI). Teška i uznapredovala endometriozna se liječi IVF-om. (26) IVF je trenutno najučinkovitiji način liječenja neplodnosti povezane s endometriozom. (24)

#### 4.1.3. LIJEČENJE POLIPA

Endometrijski polipi su benigne izrasline endometrija koji se izbočuju u unutrašnjost maternice. Razlikuju se u veličini i broju. Većina polipa je asimptomatska te se dijagnosticira slučajno tijekom ginekološkog pregleda ili tijekom obrade neplodnosti. Simptomatski pacijenti obično se prezentiraju abnormalnim vaginalnim krvarenjem. Točna incidencija nije poznata jer se većinom prezentira asimptomatski. Ovisno o studijama, prevalencija varira 7,8-34,9%. Smatra se da je prevalencija veća u neplodnih žena. (27)

Iako polipi mogu spontano nestati i mogu biti podložni hormonalnoj terapiji, definitivno liječenje je kirurško. Kirurška resekcija polipa preporučuje se u neplodnih bolesnica prije daljnjeg liječenja kako bi se povećala stopa prirodnog začeća ili začeća pomoću MPO-a. Zlatni standard za dijagnostiku i liječenje endometrijskih polipa je histeroskopska polipektomija. Nakon polipektomije postoji rizik nastanka intrauterinih adhezija i oštećenja miometrija, no rizik je nizak. Rizik predstavljaju i infekcije, krvarenja za vrijeme i nakon operacije, perforacija uterusa te komplikacije vezane uz anesteziju. (27)

Pacijentice koje su podvrgnute polipektomiji prije MPO-a imaju bolje rezultate IUI-a i prirodnog začeća. Dostupni podaci sugeriraju da polipektomija poboljšava reproduktivnu sposobnost neplodnih žena. (2,28) Polipektomija učinjena prije IUI ili IVF postupka je isplativa jer udvostručuje stopu trudnoće, skraćuje vrijeme do začeća te smanjuje trošak daljnjih postupaka liječenja neplodnosti. (29)

#### 4.1.4. LIJEČENJE MIOMA

Miomi su benigni tumori maternice građeni većinom od glatkih mišića. Najčešći su tumori ženskog reproduktivnog trakta sa incidencijom do 70%. Prisutni su u 5-10% neplodnih žena, a u 2% glavni su uzrok neplodnosti. Miomi su većinom asimptomatski, a 25% se prezentira bolnošću, nepravilnim i obilnim krvarenjem iz maternice te simptomima pritiska na okolne organe. Miomi se dijele na: submukozne, intramuralne i subserozne. Submukozni se razvijaju ispod endometrija i rastu prema šupljini maternice. Intramuralni su najčešći i rastu unutar miometrija. Subserozni se razvijaju unutar serozne ovojnice maternice i rastu prema trbušnoj šupljini. (30,31)

Submukozni miomi negativno utječu na začeće i ranu trudnoću te ih je potrebno ukloniti. Utjecaj intramuralnih mioma na reprodukciju još uvijek nije u potpunosti jasan, no smatra se da postoji uzročno-posljedična veza između intramuralnih mioma promjera >4 cm i neplodnosti. Subserozni miomi nemaju značajan utjecaj na reprodukciju. (31) Uklanjanje submukoznih i intramuralnih mioma, koji izobličuju šupljinu maternice, preporučuje se prije daljnjih postupaka liječenja neplodnosti. (13)

Liječenje mioma je primarno kirurško. Oblik kirurškog liječenja određuje se prema tipu i broju mioma. Danas se najčešće primjenjuju minimalno invazivne metode kao histeroskopska i laparoscopska miomektomija koje imaju prednost nad invazivnom laparotomijom. Koriste se i nove alternativne metode kao embolizacija uterine arterije i ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom (MRgFUS). Histeroskopija je primjerena za uklanjanje submukoznih mioma, a laparoskopija za uklanjanje intramuralnih i većih submukoznih mioma. Medikamentno liječenje se koristi za preoperativno smanjivanje veličine mioma. Lijekovi koji se koriste su GnRH agonisti i selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRMs). (31)



#### 4.1.5. LIJEČENJE PATOLOGIJE JAJOVODA

Kako uspjeh MPO-a raste, indikacije za kirurško liječenje tubarnog faktora neplodnosti su sve ograničenije. Ipak, operacija može biti učinkovita u nekoliko situacija i može biti optimalan pristup liječenju nekih pacijenata. (13)

Kod proksimalne okluzije jajovoda primjenjuje se proksimalna kateterizacija i kanilacija jajovoda izvedena bilo HSG-om ili histeroskopijom. Tim se postupcima može vratiti prohodnost jajovoda u 85% slučajeva, dok se ponovna okluzija javlja u približno 30% slučajeva. Kao komplikacija može se javiti perforacija jajovoda u 1,9% do 11% slučajeva. Nakon proksimalne kateterizacije ili kanilacije jajovoda, trudnoća se ostvaruje u 12-44% žena, bez obzira na histeroskopski ili HSG pristup. Ako se okluzija nastavi ili ponovi, obično se preporučuje IVF. Za liječenje proksimalne okluzije jajovoda primjenjuje se i mikrokirurška tubokornualna anastomoza koja rezultira trudnoćom u 68% slučajeva. Izvodi se laparoskopski, a uključuje implantaciju jajovoda u rog maternice. (13)

Tubarni faktor neplodnosti u 85% slučajeva uključuje distalnu okluziju jajovoda. Okluzija može biti posljedica različitih upalnih stanja kao što je infekcija, endometrioze te prethodne operacije abdomena ili zdjelice. Distalna okluzija može dovesti do nakupljanja tekućine u jajovodu, što uzrokuje hidrosalpinksa. Tekućina hidrosalpinksa sprječava razvoj i implantaciju embrija. (13) Laparoskopska salpingektomija učinjena prije IVF-a poboljšava rezultate trudnoće u žena sa hidrosalpinksom. (32)

20% žena izražava žaljenje nakon učinjene sterilizacije pa će 1-5% zatražiti reverziju tubarne sterilizacije, često nakon promjene bračnog statusa. Izvodi se mikrokirurška tubarna reanastomoza koja rezultira trudnoćom u 55-81% slučajeva, a većina trudnoća se ostvari unutar 18 mjeseci od operacije. (13)

#### 4.1.6. LIJEČENJE MUŠKOG UZROKA NEPLODNOSTI

Budući da brojni uzroci mogu rezultirati neplodnošću u muškarca, pristup liječenju je složen i uključuje niz specijalista. Uz nekoliko izuzetaka, muška neplodnost većinom nije podložna liječenju. Detaljnom dijagnostičkom obradom identificiraju se uzroci koji se mogu izliječiti. Ako se otkriveni uzrok ne može ispraviti ili uzrok nije otkriven, prikladno je ponuditi MPO kao mogućnost liječenja. (2)

U području liječenja muške neplodnosti dogodila su se dva velika napretka. Jedan je bio razvoj mikrokirurgije kojim se povećala stopa uspješnosti rekonstrukcije reproduktivnog trakta. Drugi veliki napredak bio je razvoj intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) i postupaka dobivanja spermija iz testisa i epididimisa koji mogu oploditi jajnu stanicu i dovesti do trudnoće. (33)

Varikokela je najčešći izlječivi uzrok muške neplodnosti. Poremećaj karakterizira abnormalna dilatacija vena pampiniformnog spleta koja obično zahvaća lijevu stranu. Liječenje je indicirano u bolesnika s palpabilnom varikokelom i abnormalnom analizom ejakulata. Liječi se različitim kirurškim pristupima (retroperitonealni, ingvinalni, subingvalni, laparoskopski) ili perkutanom embolizacijom. Mikrokirurška ligacija varikokele povezana je s najnižom stopom recidiva i komplikacija. Kvaliteta sjemena se obično poboljšava nakon varikokelektomije, posebno u onih s velikim varikokelama. Međutim, rezultati studija variraju, a uvjerljivi dokazi za poboljšanu plodnost još uvijek nedostaju. (2,34)

Opstruktivna azoospermija koja nastaje kao posljedica vazektomije ili opstrukcije ejakulacijskog kanala, podložna je kirurškom liječenju. (7)

U bolesnika s azoospermijom zbog opstrukcije ejakulacijskog kanala, transuretralna resekcija ejakulacijskih vodova (TURED) ima 50% uspješnosti. Potencijalne komplikacije uključuju refluks mokraće u ejakulacijske kanale koji uzrokuje epididimitis i retrogradnu ejakulaciju. (10)

Pacijenti sa izvedenom vazektomijom ili dokazanom opstrukcijom epididimusa i vas deferensa koja je posljedica infekcije, traume ili jatrogene ozljede, potencijalni su kandidati za mikrokiruršku vazovazostomiju ili vazoepididimostomiju. (10)

Krioprezervacija sjemena preporučuje se pacijentima koji u budućnosti žele ostvariti potomstvo, kao i oni koji će se podvrgnuti kemoterapiji, radioterapiji ili operaciji koja potencijalno može utjecati na plodnost. Može se ponuditi i muškarcima s ozbiljnom oligozoospermijom, kao osiguranje u slučaju da postanu azoospermični do trenutka kada MPO započne. (10)

Ako je uzrok neplodnosti endokrinološki poremećaj, potrebno ga je liječiti. Liječenje hiperprolaktinemije može uključivati operaciju, uporabu agonista dopaminskih receptora ili prestanak uzimanja uzročnog lijeka. Hipogonadotropni hipogonadizam centralnog uzroka liječi se primjenom GnRH ili gonadotropinima. (10)

## 4.2. METODE POMOGNUTE OPLODNJE

Danas su MPO najčešći i najznačajniji oblik liječenja neplodnosti. Uključuju kliničke i laboratorijske tehnike koje se koriste u cilju ostvarivanja trudnoće ako liječenje samog uzroka neplodnosti nije izvedivo. Ove metode podrazumijevaju manipulaciju spolnim stanicama izvan tijela čovjeka. Postupci mogu biti homologni, koji uključuju liječenje gametama neplodnog para, ili heterologni, koji uključuju liječenje jednom doniranom gametom. Iako MPO imaju brojne prednosti, mogu biti uzrok psihičkog i financijskog opterećenja, kao i niza komplikacija kao što su OHSS, višeploidne trudnoće, ektopične trudnoće i pobačaji. Metode MPO-a koje se koriste su: intrauterina ili intratubarna inseminacija (IUI, ITI), izvantjelesna oplodnja (IVF), intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) te prijenos gameta ili zigota u jajovod (GIFT, ZIFT). (6,7)

IVF je metoda koja se primarno koristi za liječenje ženske neplodnosti, dok se za liječenje teških oblika muške neplodnosti primjenjuje ICSI. IVF je prvi put uspješno izveden 1978. godine u Engleskoj, gdje je iz prirodnog ciklusa rođena Louise Brown. Tri godine kasnije u SAD-u, rođeno je prvo dijete IVF-om čiji je postupak uključivao oocitu dobivenu kontroliranom stimulacijom jajnika. U Hrvatskoj, prvo dijete začeto IVF-om, rođeno je 1983. godine na Klinici za ženske bolesti i porode u Zagrebu. Hrvatska je tako postala 7. država u svijetu koja je postigla uspjeh IVF-om. (6,35)

U Hrvatskoj, prema Zakonu o medicinski pomognutoj oplodnji, pravo na MPO na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) imaju žene do navršene 42. godine života. Liječenje postupcima MPO-a na teret HZZO-a uključuje: 4 IUI i 6 IVF pokušaja, uz obvezu da dva pokušaja budu u prirodnome ciklusu. Postupcima MPO-a u spolne organe žene može se unijeti najviše 2 zametka. Ostali zameci i/ili jajne stanice se zamrzavaju. Iznimka su: žene starije od 38 godina, žene s nepovoljnim testovima pričuve jajnika, ponavljano neuspjeha u liječenju, onkološki bolesnici i teži oblici muške neplodnosti, kod kojih je dopušten unos 3 zametka u spolne organe žene. (36)

Prema podacima iz 2018. godine, srednje vrijednosti uspješnosti metoda MPO-a na razini cijele Hrvatske iznosile su: 10,5% za IUI, 28,2% za IVF i 28,0% za ICSI. (37)

Prijenos gameta u jajovod (GIFT) i prijenos zigota u jajovod (ZIFT) alternative su metode IVF-u kod kojih se oocite i spermiji ili zigote, laparoskopijom prenose u jajovode umjesto u

maternicu. No, GIFT i ZIFT smatraju se zastarjelim metodama i danas se gotovo više ne izvode. (2)

#### 4.2.1. INTRAUTERINA INSEMINACIJA

IUI metoda je pomognute oplodnje koja uključuje unošenje obrađenog uzorka ejakulata u intrauterinu šupljinu, svladavajući tako prirodne prepreke za transport spermija u ženskom reproduktivnom sustavu. Ova isplativa i neinvazivna metoda, prva je linija liječenja kod žena s funkcionalno normalnim jajovodima i neplodnošću zbog cervikalnog faktora, umjerenog muškog faktora, idiopatske neplodnosti, anovulacije, imunološkog faktora te poremećaja ejakulacije. Trudnoća je po ciklusu ostvarena u 10-20% slučajeva. Primjena IUI ograničena je u žena s endometriozom, neplodnošću tubarnog uzroka, ozbiljnom neplodnošću muškarca i dobi žene >35 godina. (38)

IUI može se provoditi sa ili bez stimulacije jajnika. Ako se provodi zbog cervikalnog čimbenika preporučuje se provedba IUI u prirodnom ciklusu. Iako je stopa trudnoće niža nego kod stimulacije ovulacije uz IUI, u prirodnom se ciklusu izbjegavaju nuspojave i troškovi stimulacije. (7)

Suprotno tome, za liječenje idiopatske neplodnosti i muškog faktora, preporučuje se IUI uz stimulaciju ovulacije. (7) Za stimulaciju ovulacije primjenjuju se CC, letrozol i gonadotropini. CC i letrozol imaju prednost nad gonadotropinima jer gonadotropini nose veći rizik za razvoj višepodne trudnoće. U stimuliranom ciklusu ultrazvučno praćenje folikula započinje oko 10. dana ciklusa. HCG se primjenjuje kada folikuli dosegnu promjer  $\geq 18$  mm. (39)

Sami postupak inseminacije uključuje ulazak fleksibilnog katetera transcervikalno i unos pripremljenog sjemena u gornji dio intrauterine šupljine u predviđeno vrijeme ovulacije. Inseminacija se izvodi 24–40 sati nakon ubrizgavanja hCG-a. Smatra se da kraći odmor nakon postupka inseminacije povećava šansu za uspješnu oplodnju. Većina trudnoća dogodi se u prva tri do četiri IUI ciklusa, u slučaju neuspjeha, treba razmotriti primjenu IVF-a. (39)

Priprema sjemena osnova je svake metode MPO-a, a uključuje odstranjivanje sjemene tekućine i staničnih elemenata, kao i odvajanje pokretnih spermija. Dostupni su brojni postupci pripreme sjemena, no postoje 3 glavne skupine metoda: jednostavno ispiranje spermija, diskontinuirani gradijent gustoće i isplivavanje spermija. (6)

#### 4.2.2. IZVANTJELESNA OPLODNJA

IVF je najznačajnija metoda pomognute oplodnje koja se danas primjenjuje u čak 70 % svih uzroka neplodnosti. Ova metoda zaobilazi jajovode te se spajanje spolnih stanica odvija izvan tijela žene. Najčešće indikacije za njezinu primjenu su: patologija jajovoda, endometrioza (III i IV stadija), recidiv endometrioma, blaža do srednja muška neplodnost, idiopatska neplodnost, prethodno neuspješno liječenje i dob žene >35 godina. S obzirom na to da je ova metoda skupa i rizična, preporučuje se najprije pokušati jednostavnije oblike liječenja. IVF treba biti zadnji izbor koji se primjenjuje tek kad su sve prethodne metode liječenja postigle neuspjeh. Provodi se u nekoliko etapa. Započinje odabirom IVF protokola, nakon čega slijedi kontrola ciklusa i predviđanje ovulacije, aspiracija jajnih stanica, oplodnja, prijenos zametaka i na kraju kontrola funkcije žutog tijela. (6)

IVF protokole dijelimo na protokole u prirodnom ili stimuliranom ciklusu. Odabir protokola temelji se na: procjeni ovarijske rezerve, dobi žene, značajkama menstrualnog ciklusa, prijašnjim IVF ciklusima i ITM-u. Idealan protokol stimulacije ovulacije trebao bi biti što jeftiniji, s minimalnim nuspojavama te malim ili nikakvim rizikom za žene. Uz to, trebao bi zahtijevati što manji broj UZV i hormonskih pretraga i omogućiti što veći broj jednoplodnih trudnoća. No, idealan protokol ne postoji. Najbolji ishod liječenja postiže se ako je IVF protokol individualiziran i fleksibilan. (6)

Danas se savjetuje što manje uplitanje u prirodne procese reprodukcije. Preporuka su protokoli blage ili minimalne stimulacije ovulacije jer su jeftiniji i nose manji rizik od komplikacija za razliku od ranije korištenih konvencionalnih protokola. Provodi se transfer jednog ili maksimalno dva kvalitetna zametka u odgovarajućem ciklusu, prekobrojni zametci se zamrzavaju te se vraćaju kasnijim transferom u prirodnom ciklusu. Prema tome, zahvaljujući napretku tehnologije i laboratorijskih postupaka, rezultati blažih protokola podjednaki su konvencionalnim. (6)

Prirodni ciklus IVF-a primjenjuje se kao jednostavnija i jeftinija metoda. Njime se jajna stanica dobije u spontanom ciklusu bez korištenja lijekova za stimulaciju ovulacije, a za konačno sazrijevanje jajne stanice daje se HCG. (6)

Osnovni cilj stimuliranog ciklusa je dobiti dovoljan broj zrelih jajnih stanica za IVF postupak. Blaži protokoli daju 2-7 jajnih stanica, dok konvencionalni IVF protokoli daju više od 8. (6)

Blaži protokoli podrazumijevaju manje doze lijekova, jeftiniji su, kraće traju i imaju manje nuspojave u odnosu na konvencionalne protokole. Koriste se AI ili CC zajedno s gonadotropinima, no mogu se uzimati i samo niske doze gonadotropina. GnRH antagonisti primjenjuju se za sprječavanje preranog porasta endogenog LH. (6)

Konvencionalni protokoli koriste više doze gonadotropina s ciljem stvaranja većeg broja zrelih jajnih stanica. Za sprječavanje preranog porasta endogenog LH koriste se GnRH antagonisti, a za konačno sazrijevanje jajne stanice HCG ili GnRH agonisti. Ovaj protokol je složen, skup i dužeg trajanja. Kod njega postoji rizik za razvoj komplikacija kao što su OHSS i višeplodne trudnoće. (6)

Kontrola ciklusa uključuje: mjerenje bazalne razine hormona (E2, P4), serijsku folikulometriju i kontrolu endometrija te preovulacijsko određivanje hormona (E2, P4, LH). (40)

Aspiracija jajnih stanica izvodi se oko 36 sati nakon primjene HCG-a. Za uspješno izvedenu aspiraciju važna je odgovarajuća priprema pacijentice, pouzdana oprema, analgozsedacija i iskustvo specijalista. Danas se postupak izvodi transvaginalnim ultrazvukom. Jajnici se vizualiziraju pomoću vaginalne ultrazvučne sonde. Punkcijska igla fiksirana je na vaginalnu sondu. Cilj zahvata je aspirirati folikule iz jajnika sa što manje prolazaka kroz zid rodnice. Nužno je paziti da se aspirirani sadržaj ne kontaminira. (6)

Prijenos zametaka (ET) izvodi se od 2. do 5. dana nakon oplodnje, pri čemu su embriji u 4-staničnom i 8-staničnom stadiju kompaktacije ili stadiju blastociste. Prijenos u stadiju blastociste ima veći uspjeh nego prijenos 3. dana, no nedostatak je u tome što do 5. dana može doći do zastoja u razvoju zametka i posljedično izostanka njegova prijenosa. Zametci se u maternicu unose transcervikalnim kateterom pod kontrolom ultrazvuka te se istisnu ispod fundusa. Zahvat se izvodi bez analgozsedacije. (6) Vjerojatnost trudnoće nakon prijenosa jednog zametka (SET) iznosi 25%, dok prijenos dva zametka (DET) nosi vjerojatnost od 40-45%. (40)

Potporna žutom tijelu važna je za uspjeh IVF-a. Potpora primjenom P4 započinje na dan primjene HCG-a, na dan aspiracije jajnih stanica ili prijenosa zametaka. Liječenje je kontinuirano i traje 7-10 tjedana, a P4 se može primijeniti vaginalno, oralno ili intramuskularno. Učinkovitost primjene P4 ista je kao i kod HCG-a, ali HCG nosi veći rizik za razvoj OHSS-a. Učinkovitost primjene E2 nije dokazana. (6)

Uspjeh IVF-a u mlađih žena je visok, a značajno se smanjuje nakon 38. godine. Kako je u 40.-tim uspjeh IVF-a minimalan, u žena nakon 44. godine koriste se donirane jajne stanice. (6)

#### 4.2.3. INTRACITOPLAZMATSKA INJEKCIJA SPERMIJA

ICSI je primarno namijenjen za liječenje teških oblika muške neplodnosti, a uključuje ubrizgavanje jednog spermija u citoplazmu jajne stanice. ICSI je indiciran u bolesnika s niskom koncentracijom spermija (<2 milijuna/mL), niskom pokretljivošću spermija (<5%), povećanom abnormalnom morfologijom spermija (>95%), spermalnom autoimunosti, nepravilnom interakcijom jajne stanice i spermija te opstruktivnoj azoospermiji. Također, primjenjuje se u parova kod kojih liječenje standardnim IVF-om nije bilo uspješno. (41)

Spermiji se obično dobivaju iz ejakulata za koji se smatra da ima viši reproduktivni potencijal jer je prošao uobičajen put u muškom reproduktivnom sustavu. No, spermiji se mogu dobiti i mikrokirurškim postupcima iz testisa i epididimisa, koji su indicirani u azoospermiji. (42)

Osim za ICSI, kirurški dohvaćeni spermiji mogu se koristiti i za krioprezervaciju. Za dobivanje spermija iz testisa i epididimisa razvijene su različite kirurške metode kao što su: perkutana aspiracija spermija iz epididimisa (PESA), mikroskopska ekstrakcija spermija iz epididimisa (MESA), aspiracija spermija iz testisa (TESA), ekstrakcija spermija iz testisa (TESE) tj. biopsija testisa i mikroskopska ekstrakcija spermija iz testisa (microTESE). (43)

#### 4.2.4. KOMPLIKACIJE

OHSS najozbiljnija je jatrogena komplikacija indukcije ovulacije. Gotovo je uvijek povezan s egzogenom stimulacijom gonadotropinima, nakon čega slijedi davanje HCG za konačno sazrijevanja jajnih stanica. Rani oblik OHSS-a pojavljuje se u roku nekoliko dana nakon primjene HCG-a, a povezan je s pretjeranim odgovorom jajnika na stimulaciju gonadotropinima. Kasni oblik se razvija 10 dana nakon primjene HCG-a i povezan je s lučenjem endogenog HCG-a. Sindrom karakterizira cistično povećanje jajnika i prelazak tekućine iz intravaskularnog u treći prostor zbog povećane propusnosti kapilara i neoangiogeneze jajnika. U prevenciji sindroma važna je identifikacija rizičnih skupina žena. Primarni faktori rizika za OHSS su mlađa dob, nizak ITM, PCOS i prethodni OHSS, kao i AFC te AMH. Sekundarni rizični faktori uključuju razinu E2 u serumu, veličinu i broj stimuliranih folikula te broj prikupljenih jajnih stanica. Prevencija OHSS-a temelji se na njegovom predviđanju. Ne postoji metoda koja može potpuno prevenirati OHSS. Međutim, njegova prevencija može spasiti život i uglavnom joj se daje prednost u odnosu na samo liječenje. (44,45)

Uobičajeno se metodama MPO-a izvodi transfer 2 ili 3 embrija čime se povećava šansa za razvoj trudnoće, ali rezultira većom učestalošću višeplođnih trudnoća. Višeplođne trudnoće nose rizik i za majku i plod te zahtijevaju detaljnije praćenje trudnoće. Obstetričke komplikacije uključuju prijevremeni porođaj, pobačaj, povećanu učestalost preeklampsije i eklampsije, krvarenja u kasnoj trudnoći te carski rez. Mala porođajna težina djeteta, disfunkcija posteljice i kongenitalne malformacije su komplikacije vezane uz plod. (5)

Ektopična trudnoća se definira kao implantacija izvan intrauterine šupljine. Za život je opasno stanje te zahtijeva rano otkrivanje i liječenje. Liječenje se provodi kirurški ili primjenom metotreksata. Učestalost ektopičnih trudnoća u žena liječenih metodama MPO-a varira u rasponu 1,6-8,6%. Heterotopičnu trudnoću karakterizira istovremena intrauterina i ektopična trudnoća, obično unutar jajovoda, ali zabilježene su implantacije i na jajniku. (13, 46)

Komplikacije aspiracije jajnih stanica uključuju krvarenje, ozljede okolnih organa, infekciju i apsces zdjelice te postojeći rizik od anestezije. (13)

Postoji zabrinutost da upotreba lijekova za indukciju ovulacije i posljedično povećanje razine spolnih hormona, povećava rizik od karcinoma dojke i endometrija osjetljivih na estrogen. Nakon brojnih istraživanja, danas se smatra da fertilitetni lijekovi ne povećavaju značajno rizik od invazivnih karcinoma jajnika, endometrija i dojke. Trudnoća postignuta u ranijoj životnoj dobi je važan zaštitni čimbenik. (47)



## 5. ZAKLJUČAK

Neplodnost je stanje u kojem muškarac i žena, u razdoblju od najmanje 12 mjeseci, ne uspijevaju ostvariti željenu trudnoću. Posljednjih je godina neplodnost žena i muškaraca u porastu. Smanjenu plodnost u velikoj mjeri možemo pripisati današnjem načinu života koji uključuje sve kasniju dob u kojoj se partneri odlučuju na ostvarivanje potomstva. Dob nakon koje se plodnost ubrzano smanjuje je oko 35 godina. Neplodnost može biti posljedica ženskog, muškog ili zajedničkog faktora, ali isto tako uzrok može ostati neotkriven. Liječenje se započinje tek nakon cjelokupne dijagnostičke obrade neplodnosti koja uključuje oba partnera. Cilj dijagnostičke obrade je otkrivanje uzroka neplodnosti. U slučaju da je uzrok neplodnosti otkriven, liječenje je usmjereno na rješavanje tog uzroka. Danas se liječe neki od uzroka kao što su anovulacije, endometrioza, miomi, polipi te opstrukcije jajovoda i anatomske prepreke muškog reproduktivnog sustava. No, kako je liječenje nekih uzroka ograničeno, a često i sam uzrok nije poznat, primjenjuju se metode pomognute oplodnje, danas najznačajniji oblik liječenja neplodnosti. Najčešće primijenjena metoda je izvantjelesna oplodnja koja se primjenjuje za muške i ženske uzroke neplodnosti, dok je za tešku mušku neplodnost razvijena intracitoplazmatska injekcija. Liječenje neplodnosti je danas na visokom nivou, zahvaljujući konstantnom razvoju i napretku metoda pomognute oplodnje, što potvrđuje rođenje djeteta u čak 85% parova koji su se podvrgnuli liječenju. No, uspjeh liječenja uveliko ovisi o uzroku neplodnosti, kao i o reproduktivnoj dobi žene.

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Tatjani Pavelić Turudić na pristupačnosti, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem roditeljima i braći na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i ljubavi kako tijekom cijelog studija, tako i uvijek u životu.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Hacker NF, Gambone JC, CJ Hobel. Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. 6. izd. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011.
3. Beckmann CRB, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP, Casanova R i sur. Obstetrics and Gynecology. 7 izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
4. Padubidri VG, Daftary S. Shaw's Textbook of Gynecology. 16. izd. India: Elsevier; 2014.
5. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR, Shafi MI. Clinical Gynecology. 2. izd. Cambridge University Press; 2015.
6. Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012.
7. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williams Gynecology. 3. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
8. Bauman R. Obrada i terapija neplodnosti. Medicina Fluminensis. 2009; 45(4):300-312.
9. Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Lijevak; 2001.
10. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility – The other side of the equation. Australian Family Physician. 2017; 46(9):641-646.
11. Strauss III JF, Barbieri RL, Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2019.
12. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a review of currently available methods. Bioeng Transl Med. 2017; 2(3):238–246.
13. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 15. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
14. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012;13(3):196–203.

15. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361–3373.
16. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, Silva Costa F i sur. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:10–20.
17. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker G, Behre HM i sur. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):231–245.
18. Katsikis I, Kita M, Karkanaki A, Prapas N, Panidis D. Anovulation and ovulation induction. *Hippokratia.* 2006;10(3):120–127.
19. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C i sur. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel).* 2019;7(9):95.
20. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1162–1167.
21. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ.* 2003;327(7414): 546–549.
22. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):168–175.
23. Jankowskacorresponding K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):51–56.
24. Latham Macer M, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4): 535–549.
25. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini B. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(8):441–447.
26. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(1):1–11.

27. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women: A Comprehensive Review. *Surg Res Pract.* 2015; 2015: 914390.
28. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Raad EA, Stavroulis A, Sleiman Z i sur. The management of polyps in female reproductive organs. *International Journal of Surgery.* 2017;43:7-16
29. Mouhayar Y, Yin O, Mumford SL, Segars JH. Hysteroscopic Polypectomy Prior to Infertility Treatment: A Cost Analysis and Systematic Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:107–115.
30. Heertum KV, Barmat L. Uterine Fibroids Associated with Infertility. *Women's Health.* 2014;10(6):645-653.
31. Vlahos NK, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926470.
32. Chua SJ, Akande VA, Mol BWJ. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1):CD006415.
33. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection – new insights. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(8):1463–1477.
34. Kupis L, Dobroński PA, Radziszewski R. Varicocele as a source of male infertility – current treatment techniques. *Cent European J Urol.* 2015;68(3):365–370.
35. Eskew AM. A History of Developments to Improve in vitro Fertilization. *Mo Med.* 2017;114(3): 156–159.
36. Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji NN 86/12. Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/248/Zakon-o-medicinski-pomognutoj-oplodnji> [pristupljeno 28. svibnja 2021.]
37. Godišnje izvješće o MPO aktivnostima u 2018. godini Dostupno na <https://zdravlje.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/nacionalni-transplantacijski-program/godisnja-izvjesca/medicinski-pomognuta-oplodnja-3337/3337> [pristupljeno 28. svibnja 2021.]

38. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(6):385–392.
39. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertil Res Pract*. 2020;6:23.
40. Šimunić V, Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju. *Medix*. 2013;19(104/105):132-146.
41. Hollingsworth B, Harris A, Mortimer D. The cost effectiveness of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(12):571–577.
42. Esteves SC, Roque M. Extended indications for sperm retrieval: summary of current literature. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-2054.
43. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *International Braz J Urol*. 2011;37(5):570-583.
44. Kumar P, Sait SF, Sharma, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sciv*. 2011;4(2):70–75.
45. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Vaziri NM i sur. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248–260.
46. Jin XY, Li C, Xu W, Liu L, Wei ML, Fei HY i sur. Factors associated with the incidence of ectopic pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(17):2054–2060.
47. Pup LD, Peccatori FA, Levi-Setti PE, Codacci-Pisanelli G, Patrizio P. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8042-8059.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 22. svibnja 1995. godine u Koprivnici. Osnovnu školu Grgura Karlovića u Đurđevcu završila sam 2010. godine. Maturirala sam 2014. godine u Gimnaziji Dr. Ivana Kranjčeva u Đurđevcu. Iste godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.