

# Intrauterina inseminacija

---

**Arapović, Nika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:078423>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Arapović**

# **Intrauterina inseminacija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Zavodu za humanu reprodukciju s Dnevnom bolnicom za medicinski pomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Doroteje Pavan Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

|       |   |
|-------|---|
| AMH   | anti-Müllerov hormon  |
| FSH   | folikul-stimulirajući hormon  |
| GnRH  | gonadotropin oslobađajući hormon (od eng. gonadotropin releasing hormone)               |
| hCG   | humani korionski gonadotropin (od eng. human chorionic gonadotropine)                   |
| hMG   | humani menopauzalni gonadotropin  |
| HPV   | humani papiloma virus   |
| HSG   | histerosalpingografija  |
| ICSI  | intracitoplazmatska injekcija spermija (od eng. intracytoplasmatic sperm injection)     |
| IUI   | intrauterina inseminacija   |
| IUI-D | intrauterina inseminacija doniranim sjemenom  |
| IVF   | izvantjelesna oplodnja (od eng. in vitro fertilisation)                                 |
| LH    | luteinizirajući hormon  |
| MACS  | magnetski aktivirano sortiranje stanica (od eng. magnetic activated cell sorting)       |
| MPO   | medicinski pomognuta oplodnja   |
| NP    | neprogresivna pokretljivost spermija  |
| OHSS  | sindrom ovarijske hiperstimulacije (od eng. ovarian hyperstimulation syndrome)          |
| OS    | ovarijska stimulacija   |
| PCOS  | sindrom policističnih jajnika (od eng. polycystic ovary syndrome)                       |
| PCT   | postkoitalni test (od eng. postcoital test)   |
| PR    | progresivna pokretljivost spermija  |
| PSA   | prostata-specifični antigen   |
| TESA  | testikularna aspiracija sperme (od eng. testicular sperm aspiration)                    |
| TESE  | testikularna ekstrakcija sperme, biopsija testisa (od eng. testicular sperm extraction) |

## Sadržaj

### SAŽETAK

### SUMMARY

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....  | 1  |
| <b>2. INDIKACIJE ZA INTRAUTERINU INSEMINACIJU</b> .....                                       | 3  |
| 2.1. Neplodnost uzrokovana cervikalnim čimbenikom .....                                       | 3  |
| 2.2. Neplodnost uzrokovana muškim čimbenikom .....  | 4  |
| 2.3. Idiopatska neplodnost.....   | 5  |
| 2.4. Neplodnost uzrokovana tubarnim čimbenikom .....  | 5  |
| 2.5. Endometrioza .....   | 6  |
| 2.6. Sindrom policističnih jajnika.....   | 6  |
| <b>3. KONTRAINDIKACIJE ZA INTRAUTERINU INSEMINACIJU</b> .....                                 | 8  |
| <b>4. OBRADA PRIJE INTRAUTERINE INSEMINACIJE</b> .....  | 9  |
| 4.1. Obrada ženskog partnera .....  | 9  |
| 4.1.1. Ispitivanje prohodnosti jajovoda .....   | 9  |
| 4.2. Obrada muškog partnera.....  | 10 |
| 4.2.1. Analiza sjemene tekućine .....   | 10 |
| <b>5. NAČIN IZVOĐENJA INTRAUTERINE INSEMINACIJE</b> .....                                     | 13 |
| 5.1. Priprema sjemena za intrauterinu inseminaciju .....                                      | 13 |
| 5.2. Intrauterina inseminacija u prirodnom ciklusu .....                                      | 15 |
| 5.3. Intrauterina inseminacija u stimuliranom ciklusu .....                                   | 15 |
| 5.3.1. Klomifen citrat .....  | 16 |
| 5.3.2. Inhibitori aromataze.....  | 16 |
| 5.3.3. Gonadotropini.....   | 17 |
| 5.4. Podrška žutom tijelu .....   | 17 |
| 5.5. Inseminacija doniranim sjemenom.....   | 17 |
| 5.6. Uspješnost intrauterine inseminacije .....   | 18 |
| <b>6. INTRAUTERINA INSEMINACIJA U USPOREDBI S DRUGIM METODAMA LIJEČENJA NEPLODNOSTI</b> ..... | 21 |
| 6.1. Intrauterina inseminacija u usporedbi s tempiranim snošajem .....                        | 21 |
| 6.2. Intrauterina inseminacija u usporedbi s izvantjelesnom oplodnjom .....                   | 21 |
| <b>7. RIZICI I KOMPLIKACIJE INTRAUTERINE INSEMINACIJE</b> .....                               | 23 |
| <b>8. ZAKLJUČAK</b> .....   | 24 |
| <b>9. ZAHVALE</b> .....   | 25 |
| <b>10. POPIS LITERATURE</b> .....   | 26 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 11. ŽIVOTOPIS..... | 34 |
|--------------------|----|

# SAŽETAK

**Nika Arapović**

## **Intrauterina inseminacija**

Intrauterina inseminacija (IUI) jedna je od metoda medicinski pomognute oplodnje koja za cilj ima povećati šanse začeća na način da se, prilikom ovulacije, kateterom u maternicu unosi prethodno obrađena sjemena tekućina. IUI može se raditi u prirodnom ciklusu ili uz stimulaciju ovulacije, uglavnom blagim protokolima. Budući da je neplodnost sve veći javnozdravstveni problem, upotreba metoda medicinski pomognute oplodnje (MPO), pa tako i intrauterine inseminacije, posljedično raste. Zbog jednostavnosti svoje primjene, ali i cijene, IUI je u velikom broju slučajeva prvi izbor prilikom liječenja neplodnosti. Intrauterina inseminacija može se koristiti u više indikacija, a neke od najčešćih su: cervikalni čimbenik neplodnosti, muška neplodnost i idiopatska neplodnost. Prije same inseminacije, potrebno je napraviti obradu oba partnera kako bi se utvrdio sami uzrok neplodnosti. Osim detaljne anamneze i fizikalnog pregleda, kod žena posebno je bitno napraviti pretragu prohodnosti jajovoda, a kod muškaraca spermogram. IUI je kontraindicirana kod cervicitisa, endometritisa i obostrano neprohodnih jajovoda.

Sam uspjeh intrauterine inseminacije ovisi o mnoštvu faktora među kojima se posebno ističe dob. Zbog toga, IUI se uglavnom ne radi kod žena starijih od 35 godina budući da kod njih IUI uglavnom pokazuje lošije rezultate. IUI, ukoliko se radi uz stimulaciju ovulacije može nositi određene rizike. Ti rizici vezani su uz samu stimulaciju ovulacije i u njih spadaju sindrom ovarijske hiperstimulacije i višeploidne trudnoće. Ipak, uz sva današnja znanja i mogućnosti, te komplikacije svedene su na minimum.

**Ključne riječi:** IUI – intrauterina inseminacija, liječenje neplodnosti, cervikalni čimbenik neplodnosti, muški čimbenik neplodnosti

## **SUMMARY**

**Nika Arapović**

### **Intrauterine insemination**

Intrauterine insemination (IUI) is one of the assisted human reproduction methods aimed at increasing the chances of conception by introducing processed semen into the uterus using a catheter during ovulation. IUI can be performed in a natural cycle or with ovarian stimulation, typically using mild stimulation protocols. As infertility is becoming a growing public health issue, the use of fertility treatments, including intrauterine insemination, is increasing. Due to its simplicity and cost-effectiveness, IUI is often the first choice for treating infertility. Intrauterine insemination can be used in various indications, with some of the most common being cervical factor infertility, male factor infertility, and unexplained infertility. Before the actual insemination, both partners need to undergo an evaluation to determine the cause of infertility. In addition to a detailed medical history and physical examination, it is particularly important for women to undergo a Fallopian tube patency test, and for men to have a semen analysis. IUI is contraindicated in cases of cervicitis, endometritis, and bilateral tubal occlusion.

The success of intrauterine insemination depends on multiple factors, with age being particularly significant. Therefore, IUI is generally not performed in women over the age of 35, as it tends to yield poorer results in this age group. IUI, if performed with ovulation stimulation, can carry certain risks. These risks are associated with the ovulation stimulation itself and include ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancies. However, with current knowledge and advancements, these complications have been minimized.

**Keywords:** IUI – intrauterine insemination, fertility treatment, cervical factor infertility, male factor infertility



## 1. UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija definirala je neplodnost kao nemogućnost zanošenja nakon 12 ili više mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa. Nakon toga, započinje se s obradom neplodnog para. U globalu, stopa neplodnosti se povećava zbog različitih čimbenika, a ponajviše zbog okolišnih čimbenika, ali i štetnih životnih navika kao što su pušenje i pretilost. (1,2). Neplodnost je u razvijenim zemljama sve češći problem te zahvaća oko 15% populacije reproduktivne dobi (3). Sukladno tomu, upotreba metoda medicinski pomognute oplodnje (MPO) kontinuirano raste (4).

Prema zakonu o medicinski pomognutoj oplodnji, u Republici Hrvatskoj liječenje neplodnosti postupkom MPO na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje obuhvaća četiri pokušaja intrauterine inseminacije (IUI) i šest pokušaja izvantjelesne oplodnje (IVF), uz obavezu da dva pokušaja budu u prirodnome ciklusu (5). Pritom, važno je naglasiti da pristup svakom paru mora biti individualiziran, odnosno, kod nekih parova se kao terapijska metoda odmah radi izvantjelesna oplodnja. Primjer za to su žene starije od 35 godina kod kojih postoji manja šansa za uspjeh IUI, stoga se liječenje odmah započne metodama izvantjelesne oplodnje.

Kao jedna od metoda MPO, već dugi niz godina upotrebljava se intrauterina inseminacija (IUI). Intrauterina inseminacija jedna je od metoda medicinski pomognute oplodnje pri kojoj se, nakon potvrđene ovulacije, u maternicu kateterom unosi prethodno obrađena sjemena tekućina i na taj način se povećavaju šanse začeća. Zanimljiva povijest ove metode seže čak do 15. stoljeća, kada se IUI prvi put pokušala učiniti kod žene kastiljskog kralja Henrika IV., s nadimkom impotentni. Od 18. stoljeća sve više ginekologa opisuje i koristi tu metodu, a od četrdesetih godina prošlog stoljeća dolazi do naglog razvoja tehnologije čime ta metoda znatno napreduje i od tad do danas je u konstantnoj upotrebi. Popularnosti ove metode pridonosi to što je jednostavna za izvedbu i minimalno invazivna tako da je za pacijentice prihvatljivija od izvantjelesne oplodnje (6).

Već prije nekoliko desetljeća, istraživanja su pokazala da se, nakon snošaja, broj spermija na njihovom putu duž ženskog reproduktivnog sustava, od rodnice prema mogućem mjestu oplodnje, znatno smanjuje (7,8). Stoga, temeljni princip na kojem se IUI zasniva jest povećanje gustoće i kvalitete spermija na mjestu moguće oplodnje. Na

taj način IUI uspjeva premostiti cervikalne abnormalnosti i abnormalnosti ejakulata ili spermija (9).

Danas je IUI česta i jeftina metoda koja se koristi u brojnim indikacijama koje će biti detaljnije razrađene u ovom preglednom radu. Osim indikacija, u ovom radu će se obraditi i kontraindikacije, način izvođenja IUI, uspješnost iste, te usporedba IUI s ostalim metodama MPO.

## 2. INDIKACIJE ZA INTRAUTERINU INSEMINACIJU

### 2.1. Neplodnost uzrokovana cervikalnim čimbenikom

Cervikalni čimbenik uzrok je neplodnosti kod 3 do 5% parova (6). Neplodnost uzrokovana cervikalnim čimbenikom može nastati zbog anatomskih abnormalnosti, ožiljaka ili priraslica stvorenih postoperativno ili smanjene količine cervikalne sluzi što posljedično interferira s progresijom spermija dalje u maternicu (2). U zadnje vrijeme, neplodnost uzrokovana cervikalnim čimbenikom sve je češća zbog većeg broja upala uzrokovanih humanim papiloma virusom (HPV) ali i sve češćih kirurških zahvata na cerviksu (6).

Prirođene abnormalnosti cerviksa su rijetke stoga su najčešće anatomske abnormalnosti uglavnom posljedica kirurških zahvata. Ipak, povezanost operativnih zahvata koji uključuju cerviks i neplodnost do danas nije dovoljno istražena. Cervikalna sluz također ima bitnu ulogu u oplodnji. Ona prekriva ulaz u cerviks i sastoji se od vode, iona, enzima, baktericidnih proteina, proteina plazme i mucina. Njihovom uzajamnom interakcijom ona djeluje dvojako, sprječava ascendentni put patogena u maternicu, a olakšava put spermija dalje prema mogućem mjestu oplodnje (10).

Kroz povijest, postkoitalni test (PCT), test kojim se procjenjuje interakcija cervikalne sluzi i spermija, bio je u širokoj uporabi prilikom obrade neplodnosti. Njegova uloga bila je potvrditi da uzrok neplodnosti leži u cervikalnom čimbeniku. Posljedično tomu odmah bi se pristupilo IUI (11,12). Ipak, danas se PCT-u ne pridaje pretjerana važnost u odnosu na ekspektativni pristup te njegovo izvođenje kao metoda potvrde cervikalnih uzroka neplodnosti nije neophodno, budući da nema kontroliranih istraživanja koja su dokazala njegovu prognostičku vrijednost (13,14). Dakle, danas se neplodnost uzrokovana cervikalnim čimbenikom, zbog neizvođenja PCT, najčešće promatra kao idiopatska neplodnost te se terapija uglavnom počne sa ekspektativnim pristupom nakon čega se pristupi daljnjoj obradi, između ostalog i IUI-i. .

Dok neki autori (14) navode da u parova s izoliranim cervikalnim čimbenikom nema razlike u dugoročnim ishodima što se tiče stopa trudnoće bilo da se odmah započelo s IUI ili se prvo pokušalo s ekspektativnim pristupom, drugi autori (11) pak imaju suprotno mišljenje. Prema njima, postoji statistički značajna razlika u pacijentica kod kojih se odmah pribjeglo IUI za razliku od onih kod kojih je primijenjen ekspektativni

pristup. Stoga, prema njima, PCT bi trebalo ponovno uvesti u praksu kako bi se parovi s izoliranim cervikalnim čimbenikom na vrijeme dijagnosticirali i mogli odmah liječiti intrauterinom inseminacijom. Iako primarno ekspektativni pristup ima određenu prednost s ekonomske strane, s obzirom na gore navedene kontradiktorne rezultate potrebno je još istraživanja, a poglavito randomiziranih kontroliranih ispitivanja kako bi se dobile jasnije smjernice za kliničku praksu.

## 2.2. Neplodnost uzrokovana muškim čimbenikom

U oko 35% neplodnih parova uzrok neplodnosti je muški čimbenik (15). Čak u do 30% parova, uzrok neplodnosti je i muški i ženski čimbenik, stoga je jako važno paralelno s obradom žene, napraviti i obradu muškarca. Muška neplodnost može imati više različitih uzroka koji se uglavnom odnose na abnormalnosti vezane za ejakulat ili spermije. U zadnjih par desetljeća, postoji izražen trend pada kvalitete ejakulata kod muškaraca. To se objašnjava okolišnim čimbenicima ali i štetnim životnim navikama kao što su pušenje, uzimanje alkohola i droga, stres i pretilost (16). Dijagnoza neplodnosti uzrokovane muškim čimbenikom postavlja se na osnovu spermiograma na kojem se promatra volumen sjemena, broj spermija, njihova pokretljivost, vitalnost i morfologija. Za blagu do srednje tešku mušku neplodnost IUI je metoda izbora, no još uvijek nema jasnog konsenzusa o broju pokretnih spermija koji bi se trebao upotrijebiti za uspješnu inseminaciju. Najnovije meta-analize pokazuju da bi za uspješnu IUI bilo potrebno upotrijebiti barem 1 milijun pokretnih spermija nakon laboratorijske obrade. No, radi se o vrlo niskoj kvaliteti dokaza stoga je potrebno još istraživanja kako bi se ta granična vrijednost točnije odredila i uvrstila u smjernice (9). Ukoliko je pak učestalost morfološki nenormalnih spermija visoka, veća je šansa za neuspjeh IUI (6). Kod teških oblika muške neplodnosti prednost se daje metodama izvantjelesne oplodnje (17).

U slučaju da se muškarcu dijagnosticira blaga do srednje teška neplodnost, pribjeći će se homolognoj inseminaciji. Ukoliko je pak muškarcu dijagnosticirana azospermija, pristupit će se daljnjoj obradi, kako bi se otkrio mogući uzrok azospermije. Zatim će se, ukoliko je moguće napraviti testikularna aspiracija (TESA). Ukoliko se u aspiratu ne pronađu spermiji, može se napraviti i testikularna biopsija

(TESE). Ukoliko se navedenim metodama ne izoliraju spermiji, metoda izbora biti će inseminacija sa spermom donora (IUI-D) (18).

### 2.3. Idiopatska neplodnost

U 15 – 25% neplodnih parova unatoč obradi ne utvrdi se uzrok neplodnosti (6). U tom slučaju govorimo o idiopatskoj neplodnosti. Dijagnoza neplodnosti ove vrste postavlja se nakon isključenja drugih čimbenika neplodnosti. Standardna obrada koja se napravi prije postavljanja dijagnoze idiopatske neplodnosti uključuje pretragu prohodnosti jajovoda, provjeru ovulacijske funkcije te analizu sjemena (19).

Budući da nema jasnog uzroka koji bi se mogao liječiti, pristup takvom paru je empirijski. Uglavnom se prvo pribjegava ekspektativnom pristupu nakon kojeg uslijedi IUI. IVF i IUI su kod ove vrste neplodnosti pokazali podjednak uspjeh stoga se, zbog manje invazivnosti ali i niže cijene kao prva linija terapije koristi IUI (20). Prema najnovijim smjernicama Američkog društva za reproduktivnu medicinu, prva linija terapije kod parova s ovom vrstom neplodnosti trebala bi biti 3 ili 4 ciklusa IUI uz ovarijsku stimulaciju (OS) uz klomifen ili letrozol. Tek kada ta terapija ne poluči uspjeh, pristupa se IVF-u (21).

### 2.4. Neplodnost uzrokovana tubarnim čimbenikom

Najčešći uzroci tubarne neplodnosti su neprohodni jajovodi i nemogućnost jajovoda da preuzme jajnu stanicu prilikom ovulacije, potonje uglavnom uzrokovano peritonealnim adhezijama. Na ovaj oblik neplodnosti posumnjat će se ne samo kod pacijentica koje u anamnezi imaju zdjeličnu upalnu bolest, već i kod pacijentica s anamnezom spolno prenosivih bolesti, cervikalne displazije ili pak kirurškog zahvata u abdomenu (2). Sve nabrojano može biti razlog za jedan ili drugi najčešći uzrok tubarne neplodnosti. Ipak, važno je za naglasiti da se oko dvije trećine žena s tubarnim uzrokom neplodnosti kao posljedicom infekcije ne sjeća da su preboljele zdjeličnu upalnu bolest, budući da ista često bude pogrešno dijagnosticirana kao neko drugo bolno stanje u abdomenu (22). Dijagnoza ove vrste neplodnosti danas se postavlja najčešće ultrazvučnom histerosalpingografijom (HSG).

Neplodnost uzrokovana tubarnim čimbenikom kontraindikacija je za IUI ukoliko su oba jajovoda neprohodna. Preduvjet za liječenje neplodnosti intrauterinom inseminacijom je i prohodnost jajovoda (6,23). Ipak, neki autori (24) sugeriraju da se IUI može upotrijebiti kao prva linija terapije kod pacijentica s jednostrano neprohodnim jajovodom jer su rezultati usporedivi s onima dobivenim u slučaju IUI kod pacijentica s idiopatskom neplodnošću. U tom slučaju, IUI se primjeni onda kada se ultrazvučno dokaže da je u tom ciklusu ovulacija na strani prohodnog jajovoda.

## 2.5. Endometrioza

Endometrioza je kronična bolest koja je definirana kao prisustvo endometrija izvan materijata. Njena učestalost procjenjuje se na oko 10% u žena reproduktivne dobi (25). Najčešća mjesta gdje se tkivo endometrija može naći su zdjelčni peritoneum, uterosakralni ligamenti i jajnici (26). Osim boli, jedan od najčešćih simptoma endometrioze je i neplodnost. Nije lako jednoznačno povezati endometriozu i neplodnost. Širok je spektar različitih načina kojima endometrioza vodi u neplodnost, počevši od štetnog utjecaja citokina i kemokina, pa do opstrukcije jajovoda i mehaničkih uzroka neplodnosti. Ipak, nije sigurno da i minimalna endometrioza uzrokuje neplodnost (27). Prevalencija endometrioze kod žena koje imaju problema s neplodnošću prema nekim autorima doseže čak 40%. U blažih oblika endometrioze stimulacija ovulacije uz IUI metoda je izbora pri liječenju neplodnosti. Uznapredovala endometrioza, endometriomi veći od 3cm ili pak recidivi endometrioma usmjerit će liječenje neplodnosti na postupke izvanmaterijalne oplodnje (27,28).

## 2.6. Sindrom policističnih jajnika

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) jedan je od najčešćih endokrinoloških poremećaja žena reproduktivne dobi. Budući da se radi o sindromu, manifestira se nizom kliničkih značajki i simptoma od kojih su najčešći poremećaj ovulacije, povećano stvaranje androgena te ultrazvučni nalaz policističnog izgleda jajnika (29). Kod sindroma policističnih jajnika neplodnost je rezultat anovulacijskih ciklusa te je glavni cilj liječenja neplodnosti indukcija ovulacije. Iako se IUI može koristiti nakon indukcije

ovulacije, u usporedbi sa tempiranim odnosom do sad nije pokazala bolje rezultate.  
(30) Ipak, IUI može bit od koristi kod parova kod kojih osim PCOS-a postoji i neplodnost uzrokovana muškim čimbenikom ili pak kod pacijentica koje po indukciji ovulacije ovuliraju, ali ipak ne dođe do začeća.(30)

### **3. KONTRAINDIKACIJE ZA INTRAUTERINU INSEMINACIJU**

Intrauterina inseminacija kontraindicirana je kod pacijentica sa cervikalnom atrezijom, cervicitisom, endometritisom i bilateralnom tubarnom opstrukcijom. (17). Parovi kod kojih je prisutan teži oblik muške neplodnosti također neće imati koristi od IUI. Kod njih, kao i kod parova kod kojih žene boluju od endometrioze visokog stadija metode izvantjelesne oplodnje polučiti će bolji rezultat. Isto se odnosi i na pacijentice koje boluju od blage ili srednje teške endometrioze ukoliko imaju abnormalnosti u prohodnosti jajovoda (31). Također, prije intrauterine inseminacije potrebno je napraviti Papa test i cervikalne obriske. IUI kontraindicirana je pri postojanju infekcije donjeg dijela reproduktivnog sustava jer u tom slučaju postoji mogućnost ascendentnog širenja uzročnika i nastanka zdjelične upalne bolesti.



## 4. OBRADA PRIJE INTRAUTERINE INSEMINACIJE

### 4.1. Obrada ženskog partnera

U žena, neki od najčešćih uzroka nemogućnosti začeca su ovarijska disfunkcija ili neprohodnost jajovoda. Gore navedeno može nastati kao posljedica brojnih uzroka stoga je jako bitno uzeti detaljnu i dobru anamnezu te napraviti fizikalni pregled. Pri uzimanju anamneze, najbitnije je obratiti pažnju na dob žene, trajanje neplodnosti i dosadašnje pretrage i/ili liječenje, obilježja menstrualnog ciklusa, dosadašnje trudnoće, spolni život i prethodne kirurške zahvate. Zatim, također treba pitati i za dosadašnje zdravstveno stanje, opće i ginekološko, za obiteljsku anamnezu te za životne navike (13). Izuzetno je bitno napraviti testiranje na spolno prenosive bolesti. Od laboratorijskih pretraga potrebno je analizirati spolne hormone, ali i hormone štitnjače. Prema dosadašnjim istraživanjima, preporuka razine TSH za medicinski potpomognutu oplodnju iznosi  $\leq 2,5$  mU/L (23). Također, potrebno je utvrditi folikularnu rezervu jajnika određivanjem broja antralnih folikula te mjerenjem estradiola, folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i anti-Müllerovog hormona (AMH) na treći dan ciklusa. Isto tako, prije IUI izuzetno je važno provjeriti prohodnost jajovoda (23,31).

#### 4.1.1. Ispitivanje prohodnosti jajovoda

Ispitivanje prohodnosti jajovoda glavna je pretraga za dokazivanje tubarnog čimbenika neplodnosti i važna je pretraga prije provođenja intrauterine inseminacije s obzirom na činjenicu da je IUI kontraindicirana kod neprohodnosti oba jajovoda. Metode za ispitivanje prohodnosti jajovoda su rendgenska histerosalpingografija, ultrazvučna histerosalpingografija, laparoskopija i transvaginalna hidrolaparoskopija. Najbolju evaluaciju zdjeličnih patologija daje laparoskopija, međutim, zbog svoje invazivnosti, nije prvi izbor prilikom evaluacije neplodnog para. Eventualno, kao prva opcija laparoskopija se može primijeniti kod žena kod kojih postoji druga indikacija za laparoskopiju, primjerice endometrioza (32). Histerosalpingografija, kao i ultrazvučna histerosalpingografija dobre su, sigurne i minimalno invazivne opcije za ispitivanje prohodnosti jajovoda. Ipak, danas se, zbog toga što ne koristi ionizirajuće zračenje, prednost daje ultrazvučnoj HSG. Prilikom ultrazvučne HSG, u maternicu se uvodi

kateter s balonom koji se napuše kako bi se spriječilo istjecanje kontrasta iz maternice. Zatim se, kroz kateter injicira kontrast, a istovremeno se, transvaginalnom sondom promatra punjenje jajovoda. Ukoliko su jajovodi prohodni, prikazati će se kao hiperehogene tvorbe. Eventualne nuspojave uključuju blagu bol i nelagodu prilikom same procedure, vaginalno krvarenje ili vazovagalnu reakciju (33). Prije ove procedure, potrebno je imati uredne cervikalne briseve kako se, uvođenjem katetera, ne bi potaknulo ascendentno širenje bakterija koje potencijalno mogu uzrokovati zdjeličnu upalnu bolest.

#### 4.2. Obrada muškog partnera

Svaka obrada neplodnog muškarca započinje sa spermiogramom. U slučaju infertilnog sjemena potrebno je napraviti i hormonsku obradu, urološku obradu te pojedine genetske pretrage (23). Kod obrade muškarca, anamneza i klinički pregled također ne smiju biti zanemareni. U anamnezi potrebno je obratiti pažnju na preboljene dječje bolesti (zaušnjaci). Potrebno je također i pitati o ranijim operacijskim zahvatima, izloženosti kemikalijama ili ionizirajućem zračenju. Potrebno je i pitati i za navike, s naglaskom na uživanje duhana. Zatim, potrebno je napraviti i klinički pregled pri čemu se promatra spolovilo, testisi i sekundarna spolna obilježja. Pri dokazanom smanjenom broju spermija određuje se hormonski status. Pritom, određuje se testosteron i FSH. Budući da FSH često nije pouzdan pokazatelj spermatogeneze, u današnje vrijeme se često mjeri i inhibin B. Od dodatnih endokrinoloških pretraga mogu se mjeriti hormoni štitnjače, prolaktin i prostata specifični antigen (PSA). Osim svega navedenog, mogu se napraviti i mikrobiološka testiranja pri čemu se uzimaju obrisci mokraćne cijevi i ejakulata budući da ranije preboljene infekcije mogu imati svoje reperkusije na plodnost (34).

##### 4.2.1. Analiza sjemene tekućine

Analiza sjemene tekućine je glavni test prilikom obrade muškog partnera. Bilo bi idealno kad bi se provele dvije analize sjemene tekućine u razmaku od mjesec dana, ali u praksi se, nakon jedne uredne analize, ona uglavnom ne ponavlja (32). Za ovaj

test, muškarac treba dati uzorak sjemene tekućine dobivenog masturbacijom u sterilnu posudu nakon 3-5 dana apstinencije. Ukoliko masturbacija nije opcija, uzorak se može uzeti i nakon spolnog odnosa uz posebne kondome bez lubrikanta. Metoda prekinutog snošaja nije opcija za prikupljanje uzorka sjemene tekućine jer uzorak prikupljen na taj način neće dati relevantne rezultate jer možda neće sadržavati prvu porciju sjemene tekućine. Nakon toga, u vremenu od 5 do 20 minuta dolazi do likvefakcije sjemene tekućine što omogućuje točniju analizu sjemene tekućine (35). Likvefakcija sjemene tekućine je proteolitički proces pri kojem tek ejakulirana sjemena tekućina gelaste teksture prelazi u vodenastu zbog enzimatske aktivnosti serinskih proteaza podrijetlom iz prostate. Ovaj proces je nužan kako bi spermiji ostvarili svoju pokretljivost i uspješno dospjeli na mjesto za oplodnju, u jajovode (36).

Parametri koji se promatraju su volumen sjemene tekućine, pH vrijednost, pokretljivost, vitalnost, koncentracija spermija, ukupni broj spermija te morfologija tj. normalni oblici. Kod izražavanja pokretljivosti spermija postoje dva parametra – progresivna (PR) i neprogresivna (NP) pokretljivost. Progresivna pokretljivost označava spermatozoide koji se aktivno kreću, bilo linearno ili u velikim krugovima. Neprogresivna pokretljivost označava sve druge oblike pokretljivosti. Referentne vrijednosti parametara iz sjemene tekućine prikazane su u tablici ispod (35).

Tablica 1. Uredne vrijednosti spermioograma, prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO,2010)

| Parametar                                | Najniža referentna granična vrijednost |
|--|--|
| Volumen sjemene tekućine (mL)            | 1.5                                    |
| Ukupan broj spermija u ejakulatu         | 39 milijuna                            |
| Koncentracija spermija (po mL ejakulata) | 15 milijuna                            |
| Ukupna pokretljivost (PR+NP, %)          | 40                                     |
| Progresivna pokretljivost (PR, %)        | 32                                     |
| Vitalnost (živi spermiji, %)             | 58                                     |
| Morfologija (normalni oblici, %)         | 4                                      |
| pH                                       | ≥7.2                                   |

Postoji nekoliko osnovnih pojmova pri analizi ejakulata:

- normozoospermija: uredan nalaz
- oligozoospermija : < 15 milijuna spermatozoa/mL sjemene tekućine
- astenozoospermija: < 32% pokretnih spermatozoa
- teratozoospermija: < 4% normalnih oblika.

Često se mogu javiti i sva tri oblika pri čemu govorimo o asteno-terato-oligozoospermiji.

Azoospermija označava potpuni nedostatak spermija u analiziranom ejakulatu.

## 5. NAČIN IZVOĐENJA INTRAUTERINE INSEMINACIJE

Preduvjet za IUI je predviđanje ovulacije koje se radi folikulometrijom. IUI se može raditi u prirodnom ciklusu ili uz blagu stimulaciju ovulacije koja se može raditi klomifen citratom, inhibitorima aromataze ili gonadotropinima. IUI se može izvesti 34 do 36 sati nakon intramuskularne aplikacije 10000 IU hCG što se može učiniti nakon ultrazvučnog dokaza jednog ili dva folikula koji su veći od 18mm i pri debljini endometrija većoj od 7mm uz trolinijski izgled. Osim nakon primjene hCG, IUI se može učiniti i nakon ultrazvučnog dokaza rupture folikula i nalaza slobodne tekućine u Douglasovom prostoru, ili nakon biokemijskog dokaza naglog skoka luteinizirajućeg hormona (LH) (31).

Sami proces inseminacije se izvodi dok pacijentica leži u položaju dorzalne litotomije uz prazan mjehur. Nakon umetanja Cusco spekuluma, cerviks se očisti sa fiziološkom otopinom. Ukoliko je potrebno, cerviks se može držati na mjestu hvataljkama. Istovremeno se u laboratoriju kateter napuni sa 0.5 mL obrađene sjemene tekućine. Zatim, kateter se uvodi u uterus bez doticanja fundusa te se sjemena tekućina polako ispušta u uterus. Pacijentici se zatim savjetuje da 15-20 minuta ostane u istom položaju (31). Kratki odmor nakon inseminacije može povećati šanse za trudnoću (37). Pacijentice mogu nastaviti sa svojim uobičajnim aktivnostima nakon IUI uz izbjegavanje pretjeranih fizičkih napora. Pacijentice je potrebno uputiti da bilo kakvo vaginalno krvarenje odmah prijave liječniku (31). Korištenje ultrazvuka tijekom IUI nije neophodno, budući da isto ne poboljšava ishod glede broja ostvarenih trudnoća. Ipak, ultrazvuk može naći svoju ulogu ukoliko postoje teškoće prilikom izvedbe same procedure (38).

### 5.1. Priprema sjemena za intrauterinu inseminaciju

Razlog vršenja pripreme sjemena za metode potpomognute oplodnje leži u potrebi da se pokretni morfološki normalni spermiji razdvoje od leukocita, bakterija i mrtvih spermija koji proizvode kisikove radikale koji dalje nepovoljno utječu na sposobnost spermija za oplodnju jajne stanice (31). U trenutku ejakulacije, spermiji se nalaze u stabilnom stanju i ne mogu oploditi jajnu stanicu, čak i kad bi se našli u direktnom kontaktu s njom. Uzrok tomu je to što spermiji još uvijek nisu prošli

kapacitaciju jer se u ejakulatu nalaze faktori koji istu sprječavaju, kako se ne bi dogodila prerano. Tijekom spolnog odnosa, kapacitacija se događa prolaskom kroz cerviks, no, budući da IUI zaobilazi cerviks neophodno je spermije prethodno pripremiti razdvajanjem od sjemene plazme kako bi bili u mogućnosti oploditi jajnu stanicu. Osim toga, u ejakulatu se nalaze i određeni faktori koji, ukoliko im spermiji budu predugo izloženi, mogu utjecati na funkciju spermija. Dokazano je da predugo izlaganje spermija sjemenoj plazmi nakon ejakulacije može smanjiti ili čak u potpunosti inhibirati mogućnost spermija da oplode jajnu stanicu. Stoga je bitno što prije (uzimajući u obzir neophodan period likvefakcije sjemene tekućine) spermije odvojiti od sjemene plazme (39). Zbog svega navedenog, priprema sjemena je neophodna prilikom provođenja intrauterine inseminacije.

Metoda za pripremu spermija je više, no rezultat svake najvećim dijelom ovisi o kvaliteti sjemena prije obrade. Idealna metoda pripreme sjemena trebala bi biti brza i jeftina te bi trebala izolirati sve pokretne, morfološki normalne spermije bez da utječe na njihovu sposobnost oplodnje jajne stanice. Tri su glavne metode pripreme sjemena za metode potpomognute oplodnje: jednostavno ispiranje spermija, diskontinuirani gradijent gustoće i isplivavanje spermija (31,39). Jednostavno ispiranje spermija česta je metoda koja se koristi za pripremu sjemena za IUI. Ipak, ova metoda prikladna je samo za ejakulate s odličnim osobinama pokretljivosti spermija (40). Ova metoda podrazumijeva diluciju, centrifugiranje, odvajanje supernatanta te resuspenziju u svježem mediju. Ova metoda odvojiti će većinu topivih sastojaka sjemene tekućine, a sačuvati će velik udio pokretnih spermija iz uzorka. Ipak, ova metoda neće ukloniti mikroorganizme, bijele krvne stanice i mrtve spermije. Također, centrifugiranje može oštetiti spermije i smanjiti im životni vijek i fertilitetnu sposobnost (41). Kod metode diskontinuiranog gradijenta gustoće koriste se otopine koje sadržavaju polimerom obložene silikatne kuglice. Nakon centrifugiranja, u talogu se dobiju uglavnom pokretni spermiji koji se zatim isperu te ukoncentriraju u inseminacijski medij (40). Metoda isplivavanja podrazumijeva stavljanje medija iznad ejakulata te inkubacijski period od 15 do 60 minuta nakon kojeg pokretni spermiji migriraju u medij. Ova metoda analogna je fiziološkom procesu prelaska pokretnih spermija iz ejakulata u cervikalnu sluz (39,40). Među naprednim metodama pripreme sjemena ističe se magnetski aktivirano sortiranje stanica (MACS). Ova metoda uz upotrebu magnetskog polja razdvaja zdrave

od apoptotičnih spermija te na taj način poboljšava kvalitetu dobivenog sjemena (42). Ipak, pokazalo se da ova metoda ne daje dodatne benefite kada se radi o IUI (43).

## 5.2. Intrauterina inseminacija u prirodnom ciklusu

Provođenje IUI u prirodnom ciklusu podrazumjeva IUI bez prethodne stimulacije jajnika. To uključuje praćenje rasta folikula u ciklusu te određivanje točnog vremena ovulacije koja, u tom slučaju, nastupa prirodnim putem. Iako više autora ukazuje na to da su dobiveni rezultati uz IUI u prirodnom ciklusu lošiji od onih uz IUI uz ovarijsku stimulaciju ili pak usporedivi sa tempiranim odnosom (17,44–47), stimulacija jajnika sa sobom ipak nosi rizik od komplikacija, višeplođnih trudnoća i sindroma ovarijske hiperstimulacije (OHSS). Stoga, savjetuje se da se kao prva linija upotrijebi IUI u prirodnom ciklusu, a zatim u stimuliranom (20). Šimunić u svom preglednom radu navodi da se IUI treba, ovisno o indikacijama, prvo izvesti u dva prirodna ciklusa, a zatim, u slučaju neuspjeha, u dva ciklusa uz stimulaciju ovulacije (10).

## 5.3. Intrauterina inseminacija u stimuliranom ciklusu

Osim što se IUI može provoditi u prirodnom ciklusu, može se provoditi i nakon ovarijske stimulacije (OS). Stimulacija jajnika provodi se uz pomoć lijekova, a svrha joj je povećati broj oocita, eliminirati potencijalno previđene poremećaje ovulacije i općenito poboljšati uvjete za inseminaciju (48). Jedno istraživanje sa sveučilišta u Oklahomi pokazalo je da broj živorođene djece bio značajno veći kod parova kod kojih je korištena IUI u kombinaciji sa OS uz korištenje klomifen citrata (50 - 100mg), letrozola (2,5 – 5g) ili gonadotropina (75IU) u odnosu na IUI u prirodnim ciklusima (47). Stimulacija ovulacije započinje treći dan ciklusa te obično traje 5 dana. Za stimulaciju jajnika rabe se: klomifen citrat, inhibitori aromataze, te gonadotropini, sami ili u kombinaciji sa agonistima ili antagonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) (31). Ukoliko prilikom ovarijske stimulacije dođe do višestruke folikulogeneze, odustaje se od postupka inseminacije kako bi se spriječile višeplođne trudnoće (6,49).

### 5.3.1. Klomifen citrat

Klomifen citrat je jedan od lijekova koji se koristi za indukciju ovulacije kod žena s poremećajima ovulacije. Klomifen citrat je nesteroidni estrogen koji spada u grupu selektivnih modulatora estrogenskih receptora. On je antagonist estrogena, ali u niskim razinama djeluje kao estrogenski agonist. Vežući se za estrogenske receptore na hipotalamusu zaustavlja negativnu povratnu spregu kojom endogeni estrogen djeluje na hipotalamus te time pojačava lučenje gonadotropina. Sve to dovodi do porasta folikula i stimulacije jajnika (50,51). Dolazi u obliku tableta od 50mg koje se uzimaju oralno, najčešće od trećeg do sedmog dana ciklusa (52). Prije njegove upotrebe, potrebno je isključiti zdjeljene abnormalnosti, prvenstveno ciste jajnika (31). U najčešće nuspojave klomifen citrata ubrajaju se promjene raspoloženja, smetnje vida i glavobolje. Većina tih nuspojava povlači se prestankom njegovog uzimanja (52). Neki radovi (53–56) pokazuju negativan lokalni utjecaj klomifen citrata na debljinu endometrija i cervikalnu sluz što je posljedica njegovog antiestrogenskog utjecaja. Ipak, ne postoje radovi koji povezuju tu činjenicu s IUI, što je i smisleno, budući da je cilj same IUI premostiti nekvalitetan cervikalni čimbenik.

### 5.3.2. Inhibitori aromataze

Aromataza je enzim iz superobitelji enzimskih kompleksa koji sadržavaju citokrom P450 hemoprotein (57). Taj enzim katalizira finalni korak u proizvodnji endogenog estradiola i estrona. Najčešće korišten inhibitor aromataze je letrozol. Letrozol djeluje vežući se na enzim aromatazu te blokira pretvorbu testosterona u estradiol i androstendiona u estron. Na taj način, smanjenjem koncentracije endogenog estrogena zaustavlja utjecaj estrogenske negativne povratne sprege na hipotalamus te posljedično potiče lučenje folikul-stimulirajućeg hormona koji zatim stimulira ovulaciju (58). Osim centralnog, letrozol ima i periferni učinak koji se očituje porastom androgena u jajniku zbog amplifikacije genske ekspresije FSH receptora što također ide u prilog stimulaciji rasta folikula (57,58).



### 5.3.3. Gonadotropini

Folikul-stimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) endogeni su gonadotropini proizvedeni u hipofizi pod utjecajem GnRH iz hipotalamusa. Svojim vezanjem na odgovarajuće receptore na jajnicima potiču rast folikula i ovulaciju. Kao lijekovi za stimulaciju i indukciju ovulacije koriste se egzogeni gonadotropini, uglavnom rekombinantni FSH (rFSH) i humani menopauzalni gonadotropin (hMG). Ne samo doze, nego i modalitet primjene gonadotropina je individualiziran za svakog pacijenta ali se može i pratiti i prilagođavati ovisno o rezultatu transvaginalnog ultrazvuka (31). Prema Cochrane meta-analizi, pacijentice kod kojih su se prilikom ovarijske stimulacije koristili gonadotropini nakon IUI pokazuju veću kumulativnu stopu živorođene djece u usporedbi s onima liječenim antiestrogenima i inhibitorima aromataze (49).

### 5.4. Podrška žutom tijelu

Implantacija blastociste se odvija tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa za čije vrijeme je endometrij pod direktnim utjecajem progesterona. Proizvodnja i sekrecija progesterona odvijaju se putem složene hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi i to na način da pulsatilna sekrecija GnRH iz hipotalamusa potiče sekreciju LH što zatim potiče produkciju progesterona iz žutog tijela. Ponekad može doći do jatrogenih disrupcija ove osi zbog medikamentozne indukcije i ovarijske stimulacije što za posljedicu ima skraćenu lutealnu fazu sa sniženom koncentracijom progesterona (59). Iz tog razloga, nakon IUI može se koristiti podrška u lutealnoj fazi koja se uglavnom postiže upotrebom progesterona u vidu vaginaleta ili vaginalnog gela. Od lutealne podrške benefite mogu imati pacijentice koje su bile podvrgnute IUI uz COH uz gonadotropine dok pacijentice koje su prošle IUI uz COH sa primjenom CC ili letrozola nemaju benefit od lutealne podrške (60).

### 5.5. Inseminacija doniranim sjemenom

Način izvođenja inseminacije doniranim sjemenom (IUI-D) jednak je izvođenju IUI sa homolognim sjemenom s razlikom koja, jasno, leži u podrijetlu sjemena.

Inseminacija doniranim sjemenom primjenit će se kod pacijenata s azoospermijom ukoliko se niti aspiracijom niti biopsijom testisa ne uspiju dobiti spermiji. Isto tako, IUI-D se upotrebljava i nakon ponavljano neuspješnih IVF/ICSI postupaka koji se provode zbog narušene spermatogeneze (6,23). Bitno je naglasiti da je, kao i kod IUI s homolognim sjemenom, uvjet za IUI-D prohodnost jajovoda. Uspjeh liječenja uz IUI-D u jednom kontroliranom ciklusu kreće se između 15 i 25% pri čemu se uspjeh povećava uz stimulaciju ovulacije. Kad u četiri pokušaja IUI-D ne dođe do oplodnje, opravdan izbor je izvantjelesna oplodnja doniranim sjemenom (23). Više radova ukazuje na psihosocijalne probleme koji mogu nastati kao posljedica ove metode liječenja neplodnosti. Parovi podvrgnuti ovom načinu liječenja neplodnosti već su pod određenim stupnjem psihičkog distresa koji dolazi kao posljedica dijagnoze neplodnosti s kojom se suočavaju. Osim toga, nakon uspješne IUI-D dolazi do niza novih psiholoških izazova koji uključuju tajnost, privatnost te problem koji proizilazi iz toga kad i kako otkriti djetetu da je nastalo iz postupka medicinski potpomognute oplodnje doniranim spolnim stanicama. Svi radovi se slažu da je takvim obiteljima izuzetno bitno pružiti temeljitu psihosocijalnu podršku od samog trenutka kad se odluče za IUI-D (61–63). Prema hrvatskim zakonima, roditelji koji su dobili dijete uz pomoć doniranih spolnih stanica dužni su, do djetetove 18. godine upoznati ga o činjenici da je rođeno iz medicinski potpomognute oplodnje doniranim spolnim stanicama, a dijete nakon 18. godine ima pravo na sve podatke o svom biološkom porijeklu uključujući i identitet donora spolnih stanica (5).

#### 5.6. Uspješnost intrauterine inseminacije

Uspješnost IUI ponajviše ovisi o pravilno postavljenoj indikaciji, kvaliteti pripremljenog sjemena u laboratoriju, tehnici izvedbe i dobi žene i partnera. U većini literature stopa uspješnosti nakon jednog ciklusa IUI procjenjuje se na 9%. Ipak, razne studije prijavile su različite stope uspješnosti IUI, počevši od 5% pa sve do 70%. Razlog tomu je heterogenost populacije koja je podvrgnuta IUI, ali i različiti protokoli stimulacije. Također, manjak kontroliranih prospektivnih randomiziranih studija također utječe na značajne razlike u dobivenim rezultatima uspješnosti IUI. Ovakav veliki raspon stopa uspješnosti IUI ukazuje na potrebu za identifikacijom što više prognostičkih čimbenika za uspješnost iste. Osim već gore navedenih čimbenika, uspješnost IUI ovisi i o vrsti neplodnosti, njenu trajanju, broju folikula dobivenih nakon

ovarijske stimulacije, parametrima sjemene analize, broju dotad provedenih ciklusa IUI te debljini endometrija. Sve ove čimbenike bitno je razumjeti kako bi se neplodnim parovima mogla pružiti adekvatno savjetovanje i najbolja moguća terapija (64,65).

Dob žene je najčešće promatran u literaturi i najvažniji je prognostički faktor uspješnosti metoda MPO. Od strane više studija dokazano je da dob majke značajno utječe na šanse za trudnoću i živorođeno dijete (37,66,67). Razlog tomu je taj što se starenjem smanjuje broj i kvaliteta oocita kao i receptivnost endometrija. Zbog svega navedenog, IUI ne smatra se dobrom terapijskom opcijom kod žena starijih od 35 godina. Osim dobi žene, na ishode IUI utjecaj ima i dob muškarca. Uspješnost IUI se smanjuje iza partnerove 35. godine. Metabolički čimbenici, pretilost i inzulinska rezistencija imaju značajan utjecaj na plodnost čovjeka, a budući da takve karakteristike rastu s dobi, pretpostavlja se da tu leži objašnjenje utjecaja dobi muškarca na ishode IUI (64). Pretilost bitno utječe na plodnost u oba partnera, a u žena zahtjeva i više doze lijekova pri ovarijskoj stimulaciji. Također, pretile žene imaju i puno veći rizik za razvoj komplikacija u trudnoći, uključujući hipertenziju, gestacijski dijabetes ili tromboemboliju (68). Isto tako, kod žena s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup> dokazane su veće šanse biokemijske trudnoće (69).

Još jedan bitan prognostički čimbenik je trajanje neplodnosti. Trajanje neplodnosti negativno utječe na ishod IUI. U velikoj rumunjskoj studiji, kroz pet godina promatrano je 426 parova podvrgnutih IUI. Od ostvarenih trudnoća, njih čak 80% bilo je kod parova koji su pokušavali zanijeti manje od 4 godine stoga bi razumno bilo da se, ukoliko neplodnost traje preko 4-5 godina, pacijenti odmah upute na IVF (64).

Također, i vrsta neplodnosti igra veliku ulogu u uspješnosti IUI. IUI je učinkovitija kod pacijentica s ovulacijskom disfunkcijom i idiopatskom neplodnošću, a najmanje učinkovita kod pacijentica sa neplodnošću uzrokovanom tubarnim čimbenikom i endometriozom visokog stupnja. (37) I parametri sjemene analize mogu predvidjeti uspješnost IUI iako niti jednom studijom prag uspješnosti nije jasno definiran. Ipak, gore navedena rumunjska studija pronašla je da je IUI bila značajno uspješnija kod parova kod kojih je na sjemenoj analizi ukupan broj pokretnih spermija bio između 10 i 20 milijuna.(64)

Također, postoje dokazi da se dodatkom adjuvansa u hranilište sa ispranim spermijima mogu povećati njihova kinetička svojstva. Ti su adjuvansi folikularna tekućina, ksantin, pentoksifilin, čimbenik aktivacije trombocita i drugi (6).

Već dugi niz godina brojne studije bavile su se povećanjem uspješnosti IUI korištenjem dvostruke intrauterine inseminacije. Dvostruka IUI podrazumijeva dvije odvojene inseminacije (uglavnom dva dana za redom) unutar istog ciklusa. Na taj način pokušalo se povećati ukupnu koncentraciju isporučene sjemene tekućine, ali i period izloženosti jajne stanice istoj (70). Iako u teoriji zvuči smisleno, nažalost, u praksi se do sada nije pokazalo toliko uspješnim. Prema podacima iz najnovije meta-analize Cochrane-a dvostruka IUI mogla bi poboljšati ishode, no radi se o niskoj kvaliteti dokaza (71). Uzevši u obzir cijenu dvostruke IUI, ali i psihološki teret prolaska kroz dva odvojena postupka, potrebno je provesti još dosta istraživanja kako bi se ova metoda uvela u praksu (64).

## 6. INTRAUTERINA INSEMINACIJA U USPOREDBI S DRUGIM METODAMA LIJEČENJA NEPLODNOSTI

### 6.1. Intrauterina inseminacija u usporedbi s tempiranim snošajem

Tempirani snošaj postupak je u reproduktivnoj medicini koji podrazumijeva određivanje točnog vremena ovulacije odnosno plodnog razdoblja kako bi se na taj način mogao tempirati spolni odnos i povećati šanse začeća. Ovulacija se može predvidjeti detekcijom hormona u urinu (LH), praćenjem bazalne tjelesne temperature, praćenjem cervikalne sluzi ili ultrazvučno. Iako je tempirani snošaj jednostavna i nimalo invazivna metoda, ukoliko se ovulacija predviđa ultrazvučno, pacijentice potroše dosta vremena odlazeći na preglede, a nije za zanemariti ni psihološki stres kojem se par pritom izlaže (72).

Iako je na samom kraju prošlog stoljeća Cochrane meta-analiza (73) pokazala značajnu prednost IUI, bilo sa bilo bez ovarijske stimulacije, nad tempiranim snošajem u parova s muškom subfertilnosti, najnovija Cochrane meta-analiza (74) više ne podupire te podatke. Naime, njihova najnovija meta-analiza iz 2016. godine nije uspjela naći statistički značajnu razliku u stopama trudnoće i broju živorođene djece između IUI i tempiranog snošaja. Uzevši u obzir ove kontradiktornosti, potrebno je još istraživanja, poglavito randomiziranih kontroliranih studija kako bi se bolje ustanovila uspješnost obje od navedenih metoda.

### 6.2. Intrauterina inseminacija u usporedbi s izvantjelesnom oplodnjom

Izvantjelesna oplodnja svakako je složenija metoda od intrauterine inseminacije. IVF uključuje stimulaciju ovulacije čija su tri glavna cilja supresija aktivnosti hipofize, rast multiplih folikula i indukcija ovulacije. Supresija aktivnosti hipofize agonistima ili antagonistima GnRH-a sprječava preranu ovulaciju i omogućuje točnu indukciju ovulacije uz pomoć hCG-a ili GnRH agonista. To omogućuje da se, oko 36h nakon davanja lijekova za poticanje ovulacije postigne zrelost jajnih stanica koje će zatim biti aspirirane transvaginalnim pristupom. Ovisno o ovarijskoj rezervi i odgovoru jajnika na stimulaciju dobije se određeni broj jajnih stanica koje se zatim oplođuju u embriološkom laboratoriju. Nakon toga, oplođene jajne stanice uzgajaju se na hranjivom mediju i promatraju od 2 do 5 dana. Temeljeno na morfološkim kriterijima, izaberu se najbolji embriji od kojih se jedan ili dva transcervikalno unesu u šupljinu

maternice postupkom koji se zove embriotransfer. Ukoliko postoji više zametaka oni se kriopohranjuju. Nakon embriotransfera, neophodna je podrška žutom tijelu. Budući da IVF, kao i IUI koristi ovarijsku stimulaciju, moguća nuspojava je sindrom ovarijske hiperstimulacije. Ipak, kod IUI se uglavnom koriste blagi protokoli stimulacije jajnika čime su šanse za razvoj OHSS-a svedene na minimum. Isto tako, metode procjene zdravlja pojedinačnog embrija nisu uvijek savršene, stoga se kod IVF-a često transferira više od jednog embrija što posljedično povećava rizik višeplođnih trudnoća (74,75). Ipak, današnja dobra laboratorijska praksa upućuje nas na transfer jednog embrija (SET, eng. single embryo transfer) kako bi se smanjio rizik višeplođnih trudnoća.

Najnovija Cochrane meta-analiza iz 2016. koja se bavila usporedbom metoda pomognute oplodnje kod parova kod kojih je dokazana muška subfertilnost nije pronašla razliku u broju živorođene djece između parova podvrgnutih IVF-u i onih podvrgnutih IUI, sa ili bez ovarijske stimulacije (74). Budući da je IUI cjenovno prihvatljivija od IVF-a, a i nosi manje rizika, razumno je, ukoliko je to opcija, primarno se odlučiti na IUI. To je u skladu sa našim smjernicama (23) koje u većini slučajeva kao prvu opciju preporučuju četiri ciklusa IUI, a tek nakon njihovog neuspjeha predlažu prelazak na metode izvantjelesne oplodnje.

## 7. RIZICI I KOMPLIKACIJE INTRAUTERINE INSEMINACIJE

Komplikacije samog postupka IUI nisu učestale i najčešće uključuju blago krvarenje iz cerviksa, te abdominalnu nelagodu ili grčeve nalik menstrualnim (31). Teže komplikacije nisu vezane za samu proceduru IUI već su povezani uz stimulaciju jajnika. Tako postoji rizik razvoja sindroma ovarijske hiperstimulacije ili pak višeplođnih trudnoća. Sindrom ovarijske hiperstimulacije (OHSS) jatrogena je komplikacija koja nastaje kao posljedica medikamentozne ovarijske stimulacije prije inseminacije. OHSS potencijalno je životno ugrožavajuće stanje koje u blažim oblicima uzrokuje abdominalnu distenziju i bol, dok u težim oblicima uzrokuje respiratorne smetnje, pojačanu permeabilnost krvnih žila i gubitak intravaskularnog volumena te tromboembolijske incidente (75). Budući da je cilj ovarijske stimulacije prije IUI ostvariti jedan dominantni folikul (uz eventualno jedan kodominantni), koriste se blaži protokoli stimulacije, tako da je nastanak OHSS-a prilikom OS prije IUI izuzetno rijedak. Također, rizik se može dodatno smanjiti redovitim ultrazvučnim praćenjem broja i veličine folikula, te praćenjem strategija prevencije višeplođnih trudnoća koje su opisane u nastavku teksta (9).

U Europi se obavi oko 150 tisuća inseminacija godišnje i učestalost blizanaca je oko 10%, a trojki 1 do 2%.<sup>(6)</sup> Jedna od strategija za prevenciju višestrukih trudnoća je prevencija razvoja više folikula (tolerira se dominantni, i eventualno jedan kodominantni folikul). To se može ostvariti odustajanjem ukoliko se ultrazvučno vide multipli folikuli, aspiracijom prekobrojnih folikula ili konverzijom u IVF (6,76). U svom preglednom radu i prikazu slučaja Sacks i Simon navode da je incidencija infektivnih komplikacija IUI niska, iako se one često spominju u literaturi. Prevalencija infektivnih komplikacija se ne mijenja preventivnim davanjem antibiotika, niti ispiranjem uzorka sjemena sa antibioticima (77). Rizik razvoja zdjelične upalne bolesti (PID) nakon IUI je oko 40% viši nego u generalnoj populaciji žena u reproduktivnoj dobi, ali i dalje nizak (0,16/1000). Stoga, uz uvjet da su obrisci cerviksa uredni, ne preporučuje se antibiotska profilaksa osim ako postoje dodatni čimbenici rizika za razvoj infekcije (78).

## 8. ZAKLJUČAK

Neplodnost u modernom svijetu sve je veći javnozdravstveni problem. Posljedično tomu upotreba metoda pomognute oplodnje raste. Prilikom liječenja neplodnog para, primarno se uglavnom da prednost jednostavnijim metodama, a tek potom složenijim. Zbog svoje jednostavnosti, intrauterina inseminacija je već dugi niz godina u upotrebi, no unatoč izuzetno dugoj povijesti primjene ove metode, još uvijek ima mjesta za napredak. Jasnije kliničke smjernice za primjenu IUI kod pojedinih vrsta neplodnosti olakšale bi posao liječnika, a posljedično tome i pacijenti bi na vrijeme bili podvrgnuti onoj terapiji koja je za njih najbolja opcija u danom trenutku. Buduća istraživanja trebala bi svojim rezultatima pomoći jasnije definirati mogućnosti i ograničenja IUI kod pojedinih parova te modalitet izvođenja IUI (sa ili bez stimulacije ovulacije).

Budući da IUI svoju primjenu nalazi u širokom rasponu indikacija, skupine parova koje se njom liječe izuzetno su heterogene. Baš zato, stope uspješnosti IUI značajno variraju ovisno o brojnim čimbenicima. Velik broj tih čimbenika je poznat, no njihov učinak na uspješnost IUI još uvijek nije do kraja utvrđen. Daljnjim istraživanjima bitno je identificirati nove prognostičke čimbenike za uspješnost IUI i jasnije definirati utjecaj dosada poznatih čimbenika na ishod IUI. Na taj način, parove bi se moglo adekvatno savjetovati, a one s lošim prognostičkim čimbenicima odmah uputiti na metode izvantjelesne oplodnje.



## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem mojoj mentorici doc. dr. sc. Doroteji Pavan Jukić za pomoć, savjete i strpljenje prilikom pisanja ovog rada.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima Branimiru i Kseniji koji su bili uz mene svaki korak mog puta i bili mi podrška. Hvala i mom bratu Leonu što se nije ljutio kad se nisam mogla s njim igrati zbog učenja ☺

Hvala i ostatku moje obitelji i rodbini, i posebno hvala mojima Lauri, Ivi i Jani što su, iako nisu uvijek bile blizu, uvijek bile tu za mene.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama s faksa što su ovo razdoblje života učinili ljepšim, lakšim i zabavnijim.

Hvala mojoj cimerici Petri za svako smijanje do suza u sobi 209.

Hvala mom dečku Igoru na ljubavi i podršci.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Starc A. Infertility and Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. Acta Clin Croat [Internet]. 2019. [citirano 12. lipanj 2023.]; Dostupno na: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=334746](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=334746)
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 06. srpanj 2021.;326(1):65.
3. Bauman R. Obrada i terapija neplodnosti. Med Flum Med Flum. 01. prosinac 2009.;45(4):300–12.
4. Embryology (ESHRE) TEIMC (EIM) for the ES of HR and, Wyns C, Geyter CD, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, i ostali. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open [Internet]. 2021. [citirano 12. lipanj 2023.];2021(3). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8342033/>
5. Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji - Zakon.hr [Internet]. [citirano 07. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/248/Zakon-o-medicinski-pomognutoj-oplodnji>
6. Šimunić V. Artificijelna inseminacija. U: Šimunić V, ur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 479–84.
7. Mortimer D, Templeton AA. Sperm transport in the human female reproductive tract in relation to semen analysis characteristics and time of ovulation. J Reprod Fertil. ožujak 1982.;64(2):401–8.
8. Settlage DS, Motoshima M, Tredway DR. Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women: a time and quantitation study. Fertil Steril. rujan 1973.;24(9):655–61.
9. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. Hum Reprod Update. 01. svibanj 2018.;24(3):300–19.
10. Martyn F, McAuliffe FM, Wingfield M. The role of the cervix in fertility: is it time for a reappraisal? Hum Reprod. 10. listopad 2014.;29(10):2092–8.

11. Steures P, Van Der Steeg JW, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Habbema JDF, Eijkemans MJC, i ostali. Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* prosinac 2007.;88(6):1692–6.
12. Scott JZ, Nakamura RM, Mutch J, Davajan V. The Cervical Factor in Infertility: Diagnosis and Treatment. *Fertil Steril.* prosinac 1977.;28(12):1289–94.
13. Šimunić V. Početno istraživanje neplodnosti. U: Šimunić V, ur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 361–9.
14. Scholten I, Moolenaar LM, Gianotten J, Van Der Veen F, Hompes PGA, Mol BWJ, i ostali. Long term outcome in subfertile couples with isolated cervical factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* listopad 2013.;170(2):429–33.
15. Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, Smith JF. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999-2010. *Fertil Steril.* kolovoz 2014.;102(2):469–75.
16. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol.* 13. veljača 2018.;16(1):10–20.
17. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 16. siječanj 2009.;15(3):265–77.
18. Sharma M, Leslie SW. Azoospermia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 26. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578191/>
19. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online.* lipanj 2012.;24(6):591–602.
20. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *The Lancet.* 01. siječanj 2000.;355(9197):13–8.

21. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, i ostali. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* veljača 2020.;113(2):305–22.
22. Vrčić H. Upale zdjeličnih organa i oštećenje jajovoda. U: Šimunić V, ur. *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF.* Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 165–80.
23. Šimunić V. *Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju.* 2013.;
24. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil Steril.* kolovoz 2007.;88(2):396–400.
25. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 26. ožujak 2020.;382(13):1244–56.
26. Hoffman BL. Endometriosis. U: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM, ur. *Williams Gynecology.* 3. izd. New York: McGraw Hill; 2016. str. 230–48.
27. Šimunić V. Endometrioza. U: Šimunić V, ur. *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF.* Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 205–24.
28. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and Infertility. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2008 Apr;1127(1):92–100. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969764/>
29. Pavičić Baldani D. Kronične anovulacije - Sindrom policističnih jajnika. U: Šimunić V, ur. *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF.* Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 275–96.
30. van Wely M. Intrauterine Insemination. U: Palomba S, ur. *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome.* Cham: Springer International Publishing; 2018. str. 249–58.
31. Allahbadia GN, Merchant R, Allahbadia A, Gandhi G, Allahbadia S. Intrauterine insemination. U: Nagy ZP, Varghese AC, Agarwal A, ur. *In Vitro*

Fertilization: A Textbook of Current and Emerging Methods and Devices. 2. izd. Cham: Springer International Publishing; 2019. str. 361–82.

32. Halvorson LM. Evaluation of the Infertile Couple. U: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM, ur. Williams Gynecology. 3. izd. New York: McGraw Hill; 2016. str. 427–48.

33. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. Fertil Steril. 01. lipanj 2011.;95(7):2171–9.

34. Kaštelan Ž, Hauptman D. Muška neplodnost. U: Šimunić V, ur. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 423–32.

35. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010.;271.

36. Anamthathmakula P, Winuthayanon W. Mechanism of semen liquefaction and its potential for a novel non-hormonal contraception†. Biol Reprod. 04. kolovoz 2020.;103(2):411–26.

37. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. Fertil Res Pract. 11. prosinac 2020.;6(1):23.

38. Polat I, Ekiz A, Yildirim G, Sahin O, Ulker V, Alkis I, i ostali. Ultrasound-guided intrauterine insemination versus blind intrauterine insemination: a randomized controlled trial. Clin Exp Obstet Gynecol. 2015.;42(5):657–62.

39. Mortimer D. Sperm preparation methods. J Androl. 2000.;21(3):357–66.

40. Stanić P. Postupci u embriološkom laboratoriju. U: Šimunić V, ur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 505–22.

41. Zimmerman ER, Robertson KR, Kim H, Drobnis EZ, Nakajima ST. Semen preparation with the Sperm Select system versus a washing technique. Fertil Steril. veljača 1994.;61(2):269–75.

42. Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R, Checa MA. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a

systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* travanj 2013.;30(4):479–85.

43. González-Ravina C, Santamaría-López E, Pacheco A, Ramos J, Carranza F, Murria L, i ostali. Effect of Sperm Selection by Magnetic-Activated Cell Sorting in D-IUI: A Randomized Control Trial. *Cells.* 30. svibanj 2022.;11(11):1794.

44. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ur. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 03. ožujak 2020. [citirano 11. svibanj 2023.];2020(3). Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001838.pub6>

45. Mahani M, Hospital B. The Pregnancy Rates with Intrauterine Insemination (IUI) in Superovulated Cycles employing different protocols (Clomiphen Citrate (CC), Human Menopausal Gonadotropin (HMG) and HMG+CC) and in Natural Ovulatory Cycle. 2004.;54(10).

46. Steures P, Van Der Steeg JW, Verhoeve HR, Van Dop PA, Hompes PGA, Bossuyt PMM, i ostali. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod.* 01. listopad 2004.;19(10):2263–6.

47. Wild RA. Clinical utility of ovarian-stimulation intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 01. svibanj 2018.;109(5):795–6.

48. Gün İ, Özdamar Ö, Yılmaz A. Luteal phase support in intrauterine insemination cycles. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet].* 2016 Jun 1 [cited 2021 Dec 16];13(2):90–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558345/>

49. Cantineau AE, Rutten AG, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ur. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 05. studeni 2021. [citirano 11. svibanj 2023.];2021(11). Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005356.pub3>

50. Radaković B. Stimulacija ovulacije. U: Šimunić V, ur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: Medicinski pomognuta oplodnja IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 443–67.
51. Bahadur G, Homburg R, Al-Habib A. A New Dawn for Intrauterine Insemination: Efficient and Prudent Practice will Benefit Patients, the Fertility Industry and the Healthcare Bodies. *J Obstet Gynecol India*. travanj 2017.;67(2):79–85.
52. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20. siječanj 2010. [citirano 11. svibanj 2023.]; Dostupno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000057.pub2>
53. Maxson WS, Pittaway DE, Herbert CM, Garner CH, Wentz AC. Antiestrogenic effect of clomiphene citrate: correlation with serum estradiol concentrations. *Fertil Steril*. 1984 Sep;42(3):356-9.
54. Randall JM, Templeton A. Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril*. rujanj 1991.;56(3):465–8.
55. Marchini M, Dorta M, Bombelli F, Ruspa M, Campana A, Dolcetta G, i ostali. Effects of clomiphene citrate on cervical mucus: analysis of some influencing factors. *Int J Fertil*. 1989.;34(2):154–9.
56. Tepper R, Lunenfeld B, Shalev J, Ovadia J, Blankstein J. The effect of clomiphene citrate and tamoxifen on the cervical mucus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988.;67(4):311–4.
57. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol*. 16. lipanj 2021.;12:676133.
58. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril*. veljača 2006.;85(2):277–84.
59. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, i ostali. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 01. studeni 2013.;100(5):1373-1380.e6.

60. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, Lewis TD, Healy MW, Terry N, i ostali. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 01. travanj 2017.;107(4):924-933.e5.
61. Klock SC, Maier D. Psychological factors related to donor insemination. *Fertil Steril*. rujan 1991.;56(3):489–95.
62. Patel A, Sharma PSVN, Kumar P. Psychosocial Aspects of Therapeutic Donor Insemination. *J Hum Reprod Sci*. 2018.;11(4):315–9.
63. Kuji N, Daniels K. Donor insemination for heterosexual couples: A practice in transition. *Reprod Med Biol*. 20. siječanj 2023.;22(1):e12496.
64. Huniadi A, Bimbo-Szuhai E, Botea M, Zaha I, Beiusanu C, Pallag A, Stefan L, Bodog A, Şandor M, Grierosu C. Fertility Predictors in Intrauterine Insemination (IUI). *J Pers Med*. 2023 Feb 23;13(3):395. doi: 10.3390/jpm13030395.
65. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynaecol India*. prosinac 2017.;67(6):385–92.
66. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, i ostali. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci*. 2010.;3(3):129–34.
67. Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. Success of intrauterine insemination in women aged 40–42 years. *Fertil Steril*. 01. srpanj 2002.;78(1):29–33.
68. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med*. 15. rujan 2008.;120(3):E01-09.
69. Whynott RM, Summers KM, Voorhis BJV, Mejia RB. Effect of body mass index on intrauterine insemination cycle success. *Fertil Steril*. 01. siječanj 2021.;115(1):221–8.
70. Single and double donor sperm intrauterine insemination cycles: Does double IUI increase clinical pregnancy rates? - PMC [Internet]. [citirano 13. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149942/>



71. Double versus single intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples - Rakic, L - 2021 | Cochrane Library [Internet]. [citirano 31. svibanj 2023.]. Dostupno na:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003854.pub2/full>
72. Manders M, McLindon L, Schulze B, Beckmann MM, Kremer JA, Farquhar C. Timed intercourse for couples trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015. [citirano 13. lipanj 2023.];(3). Dostupno na:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011345.pub2/full>
73. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, Velde ER te, Habbema JD, Velde ET. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1999. [citirano 11. svibanj 2023.];(2). Dostupno na:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000360/full/hr?contentLanguage=hr>
74. Cissen M, Bendsdorp A, Cohlen BJ, Repping S, Bruin JP de, Wely M van. Assisted reproductive technologies for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016. [citirano 10. lipanj 2023.];(2). Dostupno na:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000360.pub5/full>
75. Doody KJ. Treatment of the Infertile Couple. U: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM, ur. *Williams Gynecology*. 3. izd. New York: McGraw Hill; 2016. str. 449–70.
76. Hale L. Prevention of multiple pregnancy during ovulation induction. *Twin Res Off J Int Soc Twin Stud*. prosinac 2003.;6(6):540–2.
77. Sacks PC, Simon JA. Infectious complications of intrauterine insemination: a case report and literature review. *Int J Fertil*. 1991.;36(6):331–9.
78. Matorras R, Rubio K, Iglesias M, Vara I, Expósito A. Risk of pelvic inflammatory disease after intrauterine insemination: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. veljača 2018.;36(2):164–71.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19. ožujka 1999. godine u Mostaru. U rodnom Mostaru završila sam osnovnu školu, a nakon toga Gimnaziju fra Grge Martića. 2017. godine započela sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru. 2020. godine prešla sam na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija u Mostaru bila sam demonstrator na kolegiju Histologija i embriologija, a u Zagrebu na kolegiju Klinička propedeutika. Tijekom pandemije COVID-19 volontirala sam u Zavodu za javno zdravstvo kao i na trijaži Klinike za dječje bolesti. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.