

Dijagnostički postupci i terapijske opcije liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti

Orešković, Ivana

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:105:244685>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Orešković

**Dijagnostički postupci i terapijske opcije liječenja parova s
nerazjašnjenom neplodnosti**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc Dinke Pavičić Baldani, dr. med. i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

AFC – broj antralnih folikula (*engl.* antral follicular account)

AMH – anti Müllerov hormon

ASA - anti spermalna antitijela

ASRM – Američko društvo za reproduktivnu medicinu (*engl.* American Society for Reproductive Medicine)

BMI – indeks tjelesne mase (*engl.* body mass index)

CC – klomifen citrat (*engl.* clomiphene citrate)

cLBR – kumulativna stopa živorođene djece (*engl.* cumulative live birth rate)

CFAS - Kanadsko društvo za neplodnost i andrologiju (*engl.* Canadian Fertility and Andrology Society)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl.* deoxyribonucleic acid)

EBCOG – Europsko društvo opstetričara i ginekologa (*engl.* European Board and College of Obstetrics and Gynaecology)

ESHRE - Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (*engl.* European Society for Human Reproduction and Embryology)

FSH – folikulostimulirajući hormon

HPV – humani papiloma virus

HR – omjer rizika (*engl.* hazard ratio)

ICMART - Međunarodni odbor za praćenje metoda pomognute oplodnje (*engl.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies)

IUI – intrauterine inseminacija

IVF – *in vitro* fertilizacija

LBR – stopa živorođene djece (*engl.* live birth rate)

LH – luteotropin hormon

MAR test – test miješane antiglobulinske reakcije (*engl.* mixed antiglobulin reaction)

MR - magnetska rezonanca

MTHFR - metilentetrahidrofolat-reduktaza

OHSS – sindrom hiperstimulacije jajnike (*engl.* ovarian hyperstimulation syndrome)

OR – omjer izgleda (*engl.* odds ratio)

OS – stimulacija jajnika (*engl.* ovarian stimulation)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (*engl.* polycystic ovary syndrome)

PID – zdjelična upalna bolest (*engl.* pelvic inflammatory disease)

P₄ - progesteron

RTG HSG - rentgenska histerosalpingografija

ROS – reaktivne vrste kisika (*engl.* reactive oxygen species)

Sono HSG – ultrazvučna histerosalpingografija

T3 – trijodtironin

T4 - tiroksin

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (*engl.* World Health Organization)

2D – dvodimenzionalna ultrazvučna pretraga

3D UZV – trodimenzionalna ultrazvučna pretraga

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod
 - 1.1. Definicija i učestalost neplodnosti
 - 1.2. Čimbenici koji uzrokuju neplodnost kod muškaraca
 - 1.3. Čimbenici koji uzrokuju neplodnost kod žena
2. Nerazjašnjena neplodnost
 - 2.1. Definicija i učestalost nerazjašnjene neplodnosti
 - 2.2. Važnost pravilne dijagnostike i liječenja
3. Dijagnostika nerazjašnjene neplodnosti
 - 3.1. Dijagnostika nerazjašnjene neplodnosti kod žena
 - 3.1.1. Dokaz ovulacije
 - 3.1.2. Kvaliteta jajnih stanica i žutog tijela
 - 3.1.3. Ovarijska pričuva
 - 3.1.4. Tubarni čimbenik
 - 3.1.5. Uterini čimbenici
 - 3.1.6. Cervikalni i vaginalni čimbenici
 - 3.1.7. Laparoskopija
 - 3.2. Dijagnostika nerazjašnjene neplodnosti kod muškaraca
 - 3.2.1. Anatomija
 - 3.2.2. Dodatni testovi za muškarce
 - 3.3. Testovi za sistemske bolesti
 - 3.3.1. Autoimuna stanja
 - 3.3.2. Trombofilija
 - 3.3.3. Oksidativni stres
 - 3.3.4. Genetička testiranja
 - 3.3.5. Nedostatak vitamina D
 - 3.3.6. Hormoni štitnjače, prolaktin i indeks tjelesne mase
4. Liječenje nerazjašnjene neplodnosti
 - 4.1. Vrste liječenja nerazjašnjene neplodnosti
 - 4.1.1. Aktivno praćenje
 - 4.1.2. Aktivno liječenje
 - 4.1.2.1. Tempirani koitus
 - 4.1.2.2. Intrauterina inseminacija
 - 4.1.2.3. Kirurške metode
5. Zaključak
6. Zahvale
7. Literatura
8. Životopis

Sažetak

Dijagnostički postupci i terapijske opcije liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti

Ivana Orešković

Nerazjašnjena neplodnost, čest je problem koji zahvaća oko 30% parova koji se liječe zbog neplodnosti. Dijagnoza se postavlja temeljem isključenja svih bolesti i stanja koje moguće dovode do neplodnosti. Međunarodni odbor za praćenje metoda pomognute oplodnje (*engl.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART) definirao je nerazjašnjenu neplodnost kao „neplodnost u parova s očigledno normalnom funkcijom jajnika, jajovoda, maternice, vrata maternice i zdjelice i s odgovarajućom učestalošću koitusa uz normalnu funkciju testisa, genitourinarnu anatomiju i normalan nalaz spermograma“. U nedostatku identificiranog uzroka neplodnosti, liječenje nerazjašnjene neplodnosti je empirijsko. Intrauterina inseminacija (IUI) uz ovarijsku stimulaciju (OS) u trajanju od 3-6 ciklusa smatra se terapijom izbora liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti, mada i aktivno praćenje bez medicinske intervencije ima svoje terapijsko mjesto. *In vitro* fertilizacija (IVF) dovodi do veće stope živorođene djece po ciklusu i manje stope višepodne trudnoće u odnosu na OS i IUI poglavito u starijih žena, no ovaj je pristup invazivan i zahtjeva potrošnju znatnih financijskih sredstava. *In vitro* fertilizaciji se uglavnom pristupa kada je liječenje ovarijskom stimulacijom i intrauterinom inseminacijom bilo neuspješno.

Ključne riječi: nerazjašnjena neplodnost, dijagnostika, liječenje

Summary

Diagnostic procedures and treatment options for couples with unexplained infertility

Ivana Orešković

Unexplained infertility is a common problem affecting as many as 30% of couples seeking infertility treatment. It is a diagnosis of exclusion of all diseases and conditions that can lead to infertility. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) defined unexplained infertility as “infertility in couples with apparently normal ovarian function, fallopian tubes, uterus, cervix, and pelvis and with adequate coital frequency; and apparently normal testicular function, genito-urinary anatomy and a normal ejaculate. In the absence of an identified cause of infertility, treatment of unexplained infertility remains largely empirical. Intrauterine insemination (IUI) with ovarian stimulation (OS) for 3-6 cycles is considered the therapy of choice for the couples with unexplained infertility, although active monitoring without medical intervention also has a therapeutic role. In vitro fertilization (IVF) leads to a higher rate of livebirths per cycle and lower multiple pregnancy rates compared to intrauterine insemination with ovarian stimulation, especially in older women, this approach is invasive and costly. In vitro fertilization is mainly used when treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination has been unsuccessful.

Keywords: unexplained infertility, diagnostics, treatment

1. Uvod

1.1. Definicija i učestalost neplodnosti

Neplodnost se definira kao nemogućnost postizanja trudnoće unutar 12 mjeseci redovitog i nezaštićenog spolnog odnosa kod žena mlađih od 35 godina ili unutar 6 mjeseci kod žena starijih od 35 godina (1). Od neplodnosti boluje 10-15% parova reproduktivne dobi diljem svijeta (2). Kod parova kod kojih je dokazana neplodnost ili imaju visoki rizik od nastanka neplodnosti, potrebno je napraviti obradu kako bi se utvrdili razlozi neplodnosti. Vrijeme započinjanja obrade i liječenja ovisi o dobi žene. Kod žena mlađih od 35 godina s obradom i liječenjem započinje se ukoliko nije došlo do zanošenja unutar 12 mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa, dok se kod žena starijih od 35 godina s obradom i liječenjem započinje nakon 6 mjeseci, a onih starijih od 40 odmah (3). Postoje medicinska stanja kod kojih je indicirana hitna dijagnostička obrada i liječenje neplodnosti kao što su poremećaji menstrualnog ciklusa u vidu oligomenoreje i amenoreje, potom postojanje poznate ili suspektne bolesti jajovoda, maternice ili peritoneuma, endometrioza III ili IV stupnja te poznata ili suspektna neplodnost muškarca (1).

1.2. Čimbenici koji uzrokuju neplodnost kod muškaraca

Muški čimbenici su uzrok neplodnosti kod 40-50% parova (4). Prilikom obrade uzroka neplodnosti kod muškaraca potrebno je uzeti detaljnu anamnezu te učiniti analizu sjemena. Analiza sjemena vrši se prema kriterijima i referentnim vrijednostima za analizu sjemena Svjetske zdravstvene organizacije (*engl.* World Health Organization, WHO) (5). Prilikom anamnestičke obrade muškog partnera bitno je ispitati trajanje neplodnosti, učestalost spolnih odnosa, kao i njihov vremenski raspored ovisno o ciklusu žene. Važno je isključiti postojanje seksualne disfunkcije koja uključuje probleme s erekcijom i ejakulacijom. Također je potrebno isključiti razvojne anomalije i bolesti koje su se javile u djetinjstvu kao i postojanje različitih sistemskih bolesti te prethodnih kirurških zahvata koji mogu utjecati na plodnost. Podaci o uzimanju lijekova, posebice anaboličkih steroida i suplemenata kao što je testosteron koji mogu utjecati na broj i pokretljivost spermija kao i izloženost spolno prenosivim bolestima te različitim toksinima i gonadalnim traumama važan su dio anameze pri obradi

neplodnosti muškaraca (6). Osim podataka dobivenih anamnezom, analiza sjemena neizostavan je dio obrade neplodnosti muškarca. Pri analizi sjemena promatra se volumen sjemena, pH vrijednost, koncentracija spermija, ukupan broj spermija, ukupna pokretljivost spermija, progresivna pokretljivost, aglutinacija te morfologija spermija. Ukoliko se pronađe abnormalnost kod analize sjemena, potrebno je provesti daljnju analizu i testiranja (5).

1.3. Čimbenici koji uzrokuju neplodnost kod žena

Mnogobrojni čimbenici mogu uzrokovati neplodnost kod žena. Pri početnoj obradi potrebno je uzeti detaljnu anamnezu, napraviti fizikalni pregled te učiniti dodatne testove po nahođenju liječnika. Uzimanjem anamneze potrebno je utvrditi trajanje neplodnosti, postojanje prethodnih trudnoća kao i ishode istih. Također je bitno ispitati korištenje metoda kontracepcije, učestalost spolnih odnosa kao i njihov vremenski raspored ovisno o menstrualnom ciklusu. Bitno je isključiti druge vrste seksualne disfunkcije koje mogu utjecati na nemogućnost začeća. Neplodnost kod žena može biti povezana s anovulacijom i posljedičnim poremećajem menstrualnog ciklusa stoga je pri obradi bitno učiniti uvid u trajanje istog, te učiniti analizu hormona radi dokazivanja postojanja ovulacije. Mnogobrojna stanja uzrokuju poremećaj ovulacije, od kojih su najčešći sindrom policističnih jajnika (*engl.* polycystic ovary syndrome, PCOS), bolesti štitnjače, hiperprolaktinemija, debljina, te poremećaji na razini hipotalamusa i hipofize (7,8). Korištenje određenih lijekova, suplemenata, droge i alkohola u pretjeranim količinama također mogu dovesti do poremećaja ovulacije. Različiti operacijski zahvati u donjem abdomenu i zdjelici, sistemske bolesti, spolno prenosive bolesti, zdjelična upalna bolest kao i endometrijoza potencijalno mogu uzrokovati neplodnost (2). Za otkrivanje etiologije neplodnosti koriste se osim laboratorijskih testova i slikovne pretrage kojima se otkriva postojanje strukturnih anomalija, različite patologije u području zdjelice, prisutnost ovulacije, prohodnost jajovoda i određuje ovarijska pričuva. Ovarijska se pričuva definira kao broj antralnih folikula u jajnicima, a koja se može procijeniti ultrazvučnom pretragom ili serumskim testovima. Od serumskih testova najčešće se koristi određivanje anti Müllerovog hormona (AMH). Niska ovarijska pričuva ukazuje na raspoloživost manjeg broja jajnih stanica za oplodnju što se povezuje s većom vjerojatnosti nastanka neplodnosti kod žena (9).

2. Nerazjašnjena neplodnost

2.1. Definicija i učestalost nerazjašnjene neplodnosti

Međunarodni odbor za praćenje metoda pomognute oplodnje (*engl.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART) definirao je nerazjašnjenu neplodnost kao neplodnost u parova s očigledno normalnom funkcijom jajnika, jajovoda, maternice, vrata maternice i zdjelice i s odgovarajućom učestalošću koitusa uz normalnu funkciju testisa, genito-urinaru anatomiju i normalan nalaz spermograma (10). U nedavno objavljenim Smjernicama za nerazjašnjenu neplodnost, Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (*engl.* European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) (11) razmatralo je definiciju ICMART-a te je pokušalo dati neka dodatna objašnjenja. U razmatranju definicije „odgovarajuće“ učestalosti koitusa, ESHRE se poziva na ispitivanje Wilcox i suradnika (12) u kojem je pokazano da nema razlike u stopi zanošenja između žena koje su svakodnevno imale koitus u odnosu na žene koje su koitus imale svaki drugi dan u vrijeme implantacijskog prozora. Međutim, u istom je radu ukazano da se šansa zanošenja smanjuje ukoliko do koitusa dolazi u više od dvodnevni razmaka u vrijeme implantacijskog prozora. Dokazano je da veći broj ejakulacija ne smanjuje kvalitetu sperme u muškaraca s normospermijom, već naprotiv, može imati pozitivan učinak (13). Stoga se u ESHRE smjernicama navodi da, iako razgovor o učestalosti koitusa može biti neugodan, bilo bi razumno savjetovati parove da imaju koitus barem za vrijeme trajanja implantacijskog prozora u frekvenciji koja njima odgovara (11). Dodatna zamjerka ICMART-ovoj definiciji nerazjašnjene neplodnosti odnosi se na izostanak definiranja vremenskog perioda nezaštićenih spolnih odnosa prije postavljanja dijagnoze nerazjašnjene neplodnosti, kao i na neuključivanje granične dobi para. ICMART u svojoj definiciji neplodnosti općenito navodi da bi sa obradom trebalo započeti nakon 12 mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (10). Glede dobi, ispitivanja su pokazala postojanje lažno pozitivnih nalaza nerazjašnjene neplodnosti u 10% žena mlađih od 35 godina koje imaju redovite nezaštićene spolne odnose, dok se taj postotak povećava na 80% u žena starijih od 40 godina (14). U znatno manjoj mjeri i u ekstremnijim godinama, dob muškarca mogla bi utjecati na potencijal plodnosti (15,16). Dodatne zamjerke ICMART-ovoj definiciji nerazjašnjene neplodnosti koje su razmatrane u novim ESHRE smjernicama odnose se na definiciju

trajanja normalnog menstruacijskog ciklusa, kao i na raspravu o dostatnosti jednog nalaza analize spermograma. Na temelju svih navedenih primjedbi na ICMART-ovu definiciju nerazjašnjene neplodnosti autori ESHRE smjernica predložili su definiciju nerazjašnjene neplodnosti kako slijedi:

- Nerazjašnjena neplodnost označava izostanak trudnoće u parova koji imaju odgovarajuću učestalost koitusa u vrijeme implantacijskog prozora, a kod kojih ženska partnerica ima normalnu funkciju jajnika, jajovoda, maternice, vrata maternice i zdjelice te je u dobi do 40 godina, dok muški partner ima nazigled normalnu funkciju testisa, genito-urinarnu anatomiju i normalan nalaz ejakulata prema WHO kriterijima (5).
- Parovi bi trebali imati najmanje 12 mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa prije nego što se započne s obradom.
- Redoviti menstruacijski ciklus smatra se onaj pri kojem se krvarenja javljaju u razmaku između 24-38 dana i traju do 8 dana, a varijacije između ciklusa nisu veće od 7-9 dana (17,18).
- Nalaz spermograma mora biti učinjen u laboratoriju koji ima kontrolu kvalitete te interpretira nalaze prema WHO kriterijima (6. izdanje). Ukoliko je rezultat prve analize sjemena ispod donje referentne granice 5. percentile prema WHO kriterijima potrebno je provesti drugu analizu nakon 3 mjeseca (11).

U nekim se slučajevima, pojmovi nerazjašnjena neplodnosti i idiopatska neplodnost koriste kao sinonimi. Definicija idiopatske neplodnosti razlikuje se ovisno o pretpostavljenim mogućim etiološkim čimbenicima i dijagnostičkoj obradi koja je provedena (19). S obzirom da ESHRE kao i Američko društvo za reproduktivnu medicinu (*engl.* American Society for Reproductive Medicine, ASRM) kao i Europsko društvo opstetričara i ginekologa (*engl.* European Board and College of Obstetrics and Gynaecology, EBCOG) (20) te Kanadsko društvo za neplodnost i andrologiju (*engl.* Canadian Fertility and Andrology Society, CFAS) (21) navode pojam nerazjašnjene, a ne idiopatske neplodnosti bilo bi primjerenije koristiti prvo navedeni pojam.

2.2. Važnost pravilne dijagnostike i liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti

Za postavljanje dijagnoze nerazjašnjene neplodnosti, potrebno je podvrgnuti parove različitim medicinskim ispitivanjima, testiranjima i pretragama radi isključenja mogućih uzroka neplodnosti. Čak i u slučajevima kada se ne nađe uzrok neplodnosti, pretragama je moguće identificirati druge bolesti, probleme i čimbenike rizika koji mogu utjecati na plodnost. Isključivanjem mogućih uzroka neplodnosti i identifikacijom čimbenika rizika omogućuje se usmjeravanje na specifične probleme koje parovi mogu imati te određivanje specifičnih intervencija i liječenja koji mogu pomoći pri ostvarenju trudnoće. Važan aspekt pri obradi i liječenju nerazjašnjene neplodnosti je pružanje emocionalne podrške parovima. Neplodnost može biti izuzetno stresno iskustvo za parove te je potreban individualni pristup da bi se u konačnici poboljšala šansa za začećem.

3. Dijagnostika nerazjašnjene neplodnosti

3.1. Dijagnostika nerazjašnjene neplodnosti kod žena

3.1.1. Dokaz ovulacije

Izostanak ovulacije jedan je od najčešćih razloga neplodnosti. Najtočniji dokaz ovulacije je nastanak trudnoće. Svi ostali testovi kojima se dokazuje ovulacija imaju svoja ograničenja te se mogu pokazati kao netočni. U rutinskoj dijagnostici za dokazivanje ovulacije koristi se mjerenje rasta folikula ultrazvučnom pretragom, kao i uvid u njegovo prsnuće, potom mjerenje LH u urinu i serumu te mjerenje progesterona (P₄) u serumu. U kućnim okolnostima kao metoda dokazivanja ovulacije može se koristiti i mjerenje bazalne temperature tijela te promjene u karakteristikama cervikalne sluzi. U istraživanju Guermandi i sur. ispitala se pouzdanost određivanja LH u urinu te progesterona u serumu u predviđanju i dokazivanju ovulacije u usporedbi sa ultrazvučnom pretragom kao referentnom pretragom, u neplodnih žena sa redovitim menstruacijskim ciklusima. Pokazana je podudarnost ultrazvučnog nalaza i urinarnog LH testa u 97% slučajeva. Osjetljivost, specifičnost i točnost određivanja LH u urinu bila je 100%, 25%, odnosno 97% (22). U ispitivanju Gregoriu i sur. pokazana je točnost mjerenja P₄ u serumu u dokazivanju ovulacije u usporedbi sa ultrazvučnom pretragom kao referentnom pretragom od 79%, dok je osjetljivost bila 80%, a specifičnost 71%

(23). U istoj je studiji pokazano kako mjerenje bazalne temperature ima nižu točnost u predviđanju i dokazivanju ovulacije u odnosu na referentnu ultrazvučnu pretragu. Nisu objavljena ispitivanja koja bi istraživala promjene cervikalne sluzi kao metode predviđanja i dokazivanja postojanja ovulacije. Zaključno, svaki od navedenih testova ima svoja ograničenja, međutim s obzirom na razumnu točnost u potvrdi ovulacije osim ultrazvučne pretrage kao referentne pretrage, u svrhu dokazivanja ovulacije opravdano je koristiti i određivanja LH u serumu i urinu te progesterona u serumu. Treba uzeti u obzir da ukoliko žena ima redovite menstrualne cikluse i dokaže se ovulacija u jednom ciklusu, ne znači nužno da u svakom menstrualnom ciklusu postoji ovulacija.

3.1.2. Kvaliteta jajne stanice, žutog tijela

Za uspješnu oplodnju i implantaciju zametka potrebna je kvalitetna jajna stanica i pravilna funkcija žutog tijela, odnosno sekrecija progesterona, hormona neophodnog za implantaciju zametka i održavanje trudnoće. Neodgovarajuća funkcija žutog tijela odnosno niske razine progesterona mogu biti povezani s neplodnosti. Samo su u jednom istraživanju ispitane razine progesterona koje ukazuju na mogućnost uspješne implantacije, kao i razine ispod koji se smanjuje odnosno uopće ne bilježi nastanak spontane trudnoće (24). S druge strane postoje dokazi o povezanosti niske razine progesterona i neuspjelog postupka vraćanja zamrznutih zametaka u maternicu kako u ciklusima gdje se priprema endometrija za implantaciju vršila uz pomoć estradiola, tako i u prirodnim ciklusima. S obzirom da je objavljen samo jedan rad koji govori o povezanosti niske razine progesterona i neplodnosti, mjerenje progesterona u serumu prema preporukama ESHRE, se rutinski ne radi kod nerazjašnjene neplodnosti (11).

Invazivni testovi, kao što je biopsija endometrija se također rutinski ne rade jer nema dovoljno dokaza kojima se potvrđuje da postoji razlika u histološkoj slici endometrija plodne i neplodne žene. Naime, u randomiziranom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 287 neplodnih žena s dokazanim ovulacijama i 332 žena s dokazanom plodnosti, histološkom analizom biopsije endometrija učinjenoj u sredini luteinske faze i u kasnoj luteinskoj fazi nisu nađene značajne razlike između dvije ispitivane skupine (25).

3.1.3. Ovarijska pričuva

Ovarijska pričuva označava broj malih antralnih folikula u jajnicima žene. Iako definicija ovarijske pričuve može označavati i kvalitetu jajnih stanica, ona se u dijagnostičkim testovima teško određuje. U dijagnostici neplodnog para je potrebno isključiti smanjenu ovarijsku pričuvu kao uzrok neplodnosti kako bi se mogla postaviti dijagnoza nerazjašnjene neplodnosti. Ovarijska se pričuva može mjeriti na različite načine. Jedan od načina mjerenja ovarijske pričuve je mjerenje AMH. AMH proizvode granulosa stanice u folikulima jajnika. Smanjena razina AMH označava smanjenu ovarijsku pričuvu. Iako se mjerenje razine AMH radi rutinski u obradi neplodnosti, nema dovoljno istraživanja koja sa sigurnošću pokazuju da je mjerenje AMH nužno u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti. Dok je u istraživanju Yücel i suradnika iz 2018. godine pokazano da su niže razine AMH povezane s nerazjašnjenom neplodnosti (26), u većini se drugih istraživanja te se povezanost sa sigurnošću nije mogla dokazati (27–29). Drugi način na koji se može odrediti ovarijska pričuva je mjerenje broja antralnih folikula (*engl.* antral follicular account, AFC). Antralni folikuli su prisutni u jajnicima te se mogu vizualizirati pomoću ultrazvuka. Određivanjem broja antralnih folikula u jajnicima se određuje broj i kvaliteta jajnih stanica koje su spremne za ovulaciju. Iako se i mjerenja antralnih folikula rade rutinski u obradi neplodnih parova, potrebni su dodatni dokazi i istraživanja koja bi pokazala povezanost nerazjašnjene neplodnosti s AFC-om. Nekoliko studija je pokazalo da ne postoji povezanost između AFC i nerazjašnjene neplodnosti (28–30), za razliku od ispitivanja Rosen i suradnika u kojem je nađena povezanosti između niskog AFC i nerazjašnjene neplodnosti (31).

Ostali testovi kojima se određuje ovarijska pričuva su mjerenje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i estradiola, test klomifenom citratom, mjerenje volumena jajnika, protoka krvi kroz jajnik te mjerenje inhibina B. FSH je hormon kojeg luči hipofiza te ima ključnu ulogu u poticanju rasta i razvoja folikula u jajnicima. Mjerenje razine FSH se obično provodi drugog ili trećeg dana menstruacijskog ciklusa. Visoke razine FSH mogu ukazati na smanjenu funkciju jajnika i smanjen broj preostalih folikula, odnosno smanjenju ovarijsku pričuvu. Vrijednosti estradiola u cirkulaciji, glavnog estrogena kojeg proizvode granulosa stanice također pružaju informacije o funkciji jajnika i razvoju folikula. Previsoke ili preniske razine estradiola mogu označavati nepravilan

rad jajnika (32). Iako se određivanje vrijednosti FSH i estradiola provodi rutinski u dijagnostici neplodnosti, nije pronađena značajna razlika u razinama ta dva hormona kod žena s nerazjašnjenom neplodnosti u odnosu na parove s muškim čimbenikom neplodnosti. Također nije pokazana značajna povezanost razine estradiola i FSH s vjerojatnosti začeća. Potrebna su daljnja istraživanja koja će pokazati povezanost navedena dva hormona s nerazjašnjenom neplodnosti (26,33).

Test klomifen-citratom je dijagnostički test kojim se može odrediti kvaliteta i broj folikula, odrediti ovarijska pričuva i predvidjeti odgovor žene na stimulaciju ovulacije prilikom liječenja neplodnosti. Klomifen citrat (*engl.* clomiphene citrate, CC) je lijek koji potiče ovulaciju, odnosno jajnike na lučenje FSH. Test se provodi tako da se nakon primjene klomifen citrata mjeri razina FSH u serumu. Povišene vrijednosti FSH nakon primjene testa klomifen citratom ukazuju na smanjenu ovarijsku pričuvu (34). Stoga primjena ovog testa može biti korisna u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti.

Inhibin B je hormon koji je bitan za regulaciju menstrualnog ciklusa. Izlučuju ga granulosa stanice u folikulima jajnika. Inhibin B negativnom povratnom spregom utječe na lučenje FSH. Razina inhibina B kao i mjerenje volumena jajnika i protoka krvi kroz jajnik može pomoći pri određivanju ovarijske pričuve. Međutim, iako su test klomifen-citratom, kao i inhibina B korisni pokazatelji ovarijske pričuve, temeljem zaključaka objavljenih radova nema dovoljno dokaza da su korisni u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti (26,33,35).

Zaključno, iako su istraživanja pokazala da pokazatelji ovarijske pričuve ne mogu sa sigurnošću predvidjeti vjerojatnost začeća u idućih 6-12 mjeseci, njihovo određivanje može pomoći u odluci o vrsti liječenja koje se planira primijeniti (36–38).

3.1.4. Tubarni čimbenik

Poremećena prohodnost jajovoda jedan je od češćih uzorka neplodnosti, stoga mora biti isključena kako bi se postavila dijagnoza nerazjašnjene neplodnosti. Neka stanja i bolesti poput preboljelog peritonitisa, klamidijske infekcije, zdjelične upalne bolesti, endometrioze kao i prethodne operacije u zdjelici, nose visok rizik za nastanak oštećenja jajovoda. Kako bi se ustanovila prohodnost jajovoda koriste se slijedeće dijagnostičke pretrage: laparoskopija s kromopertubacijskim testom, rentgenska

histerosalpingografija (RTG HSG), ultrazvučna histerosalpingografija (sono HSG) te detekcija protutijela na klamidiju u serumu.

Laparoskopija s kromopertubacijom je dijagnostički postupak u kojim se tijekom laparoskopije ubrizgava kontrastno sredstvo kroz maternicu te se potom prati prolazak kontrastnog sredstva kroz jajovode. RTG HSG je medicinski postupak u kojem se ubrizgava kontrastno sredstvo u maternicu te se potom rentgenskom slikovnom pretragom vizualiziraju jajovodi. Sono HSG je medicinski postupak u kojem se ubrizgava kontrast u maternicu te se potom ultrazvukom vizualiziraju jajovodi. Studije su pokazale da sono HSG ima visoku učinkovitost u dijagnostici prohodnosti jajovoda (39,40) te su rezultati dobiveni ovom pretragom usporedivi sa rezultatima dobivenim laparoskopijom s kromopertubacijom (41). Prednost sono HSG i RTG HSG u odnosu na laparoskopiju stoji u manjoj invazivnosti, izostanku potrebe za uvođenjem u anesteziju te manjim financijskim izdacima. S druge strane, prednost laparoskopije stoji u boljoj detekciji eventualnog prisustva priraslica u zdjelici (42). Prednost sono HSG u odnosu na RTG HSG stoji u izostanku izloženosti rentgenskom zračenju.

Poznato je da zaraza klamidijom trahomatis može uzrokovati nastanak priraslica jajovoda što može rezultirati smanjenom prohodnosti jajovoda. Protutijela koja se razviju protiv infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis mogu ostati prisutna i do deset godina u serumu te su jedini način da se detektira prijašnja infekcija klamidijom trahomatis (43,44). Istraživanja su pokazala da se određivanje protutijela na klamidiju može koristiti kao neinvazivni test za detekciju prohodnosti jajovoda, međutim ima nižu osjetljivost u odnosu na sono HSG i RTG HSG. Nedostatak određivanja protutijela na klamidiju stoji u nemogućnosti određivanja stupanja okluzije jajovoda kao ni izostanku mogućnosti detekcije oštećenja jajovoda uzrokovanih drugim vrstama infekcija (45–47).

3.1.5. Uterini čimbenik

Uzroci neplodnosti mogu biti i abnormalnosti uterusa. Da bismo dijagnosticirali nerazjašnjenu neplodnost, potrebno je utvrditi postojanje normalne anatomije i strukture uterusa, posebice miometrija. U tu se svrhu preporučuje korištenje pretrage ultrazvukom pri čemu se daje prednost korištenja trodimenzionalne ultrazvučne

pretrage (3D UZV) u odnosu na dvodimenzionalnu (2D UZV) (48) posebice zbog boljeg otkrivanja urođenih anomalija Müllerovih kanala (49,50).

Uterini čimbenici koji mogu uzrokovati neplodnost mogu se dijagnosticirati i magnetskom rezonancom (MR). Budući da je ultrazvuk jednostavnija i jeftinija metoda, MR se ne koristi kao prva linija dijagnostičke obrade u utvrđivanju normalne strukture uterusa. Kod žena s nerazjašnjenom neplodnosti MR se preporučuje kao druga linija dijagnostičke obrade.

Postoje istraživanja koja su ispitivala potrebu provođenja dodatnih pretraga nakon ustanovljenog urednog nalaza nađenog 2D ultrazvukom. Pokazano je da se naknadnom histeroskopijom ili sono HSG-om odnosno RTG HSG-om mogu naći dodatne promjene maternice kao što su polipi i septumi koji se na 2D ultrazvuku nisu vidjeli. Međutim ti nalazi nisu bitno utjecali na ishod trudnoće, ukoliko su žene bile bez simptoma (51–53). U Cohranovoj analizi iz 2019. godine nije dokazana prednost i dodatna dobrobit provođenja rutinske dijagnostičke histeroskopije pri obradi neplodnosti ukoliko se ultrazvukom nađe uredan nalaz (54).

3.1.6. Cervikalni i vaginalni čimbenik

Uzrok neplodnosti kod žena mogu biti određeni cervikalni i vaginalni čimbenici. Pretrage kojima se može odrediti funkcija donjeg genitalnog sustava uključuju postkoitalni test te testiranje vaginalne mikrobiote. Postkoitalni test je test kojim se procjenjuje interakcija između cervikalne sluzi i spermija nakon spolnog odnosa. Test se provodi tako da se nakon spolnog odnosa uzima uzorak cervikalne sluzi i ispituje pod mikroskopom. Ovim se testom procjenjuje kvaliteta, količina i pokretljivost spermija, odnosno njihova mogućnost i sposobnost preživljavanja u reproduktivnom sustavu žene. Provedene su studije u kojima se određivalo značenje postkoitalnog testa u predviđanju mogućnosti začeća. Iako su neke studije pokazale da postoji povezanost između pozitivnog postkoitalnog testa i mogućnosti nastanka trudnoće (55), prema drugim studijama ova povezanost nije bila značajna (56). Budući da su rezultati kontroverzni i da se radi o relativno nelagodnoj dijagnostičkoj metodi te da njeni rezultati ne utječu na daljnju obradu i liječenje neplodnih parova, ova se metoda ne preporuča kao rutinska dijagnostička pretraga. Drugi test kojim se može procijeniti funkcija donjeg genitalnog trakta je i testiranje vaginalne mikrobiote. Testiranjem

vaginalne mikrobiote se analiziraju mikroorganizmi prisutni u vaginalnoj flori. Ova testiranja se mogu provoditi različitim metodama (npr. kultivacija, DNK analiza, itd.). Uloga vaginalne mikrobiote kao uzrok neplodnosti posljednjih je godina predmet brojnih istraživanja. U studiji Patel i sur. iz 2022.godine (57) pokazana je povezanost nerazjašnjene neplodnosti s povećanim brojem bakterije *Firmicutes* i smanjenim brojem bakterija *Fusobacterium* i *Bacteroides*. Također je pokazano da smanjena razina bakterija *Lactobacillus* u vaginalnoj flori, kao i povećana razina mikroorganizma *Mycoplasma hominis* mogu biti povezane s nerazjašnjenom neplodnosti (58). Uloga vaginalne mikrobiote u neplodnosti je još uvijek predmet brojnih istraživanja.

3.1.7. Laparoskopija

Laparoskopija je minimalno invazivna kirurška metoda kojom se uz pomoć kamere i kirurških instrumenata ulazi u trbušnu šupljinu i vizualizira stanje unutarnjih organa. Laparoskopija može imati dijagnostičku i korektivnu ulogu. U dijagnostičke svrhe se zajedno s kromopertubacijom može koristiti za pregled unutarnjih reproduktivnih organa kako bi se ustanovili mogući uzroci neplodnosti (anatomske anomalije, priraslice, ožiljci, ciste, miomi itd.). Ukoliko se tijekom laparoskopije nađu neki mogući uzroci neplodnosti daljnjim nastavkom zahvata može se učiniti korekcija viđenog oštećenja. Laparoskopija je jedina metoda za direktnu vizualizaciju zdjeličnih organa kao i za dijagnostiku minimalne endometrioze ili određenih minimalnih abnormalnosti jajovoda (59). U istraživanju Guan i Watrelot iz 2019. godine pokazano je da su u 54% neplodnih parova prisutne minimalne abnormalnosti jajovoda, koje su se mogle otkriti jedino laparoskopijom. Druge abnormalnosti jajovoda koje se mogu otkriti laparoskopijom uključuju postojanje tubarnih divertikula te akcesornih jajovoda (60). Mjesto laparoskopije u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti još je uvijek predmet istraživanja. Budući da se radi o invazivnoj metodi koja ima određene rizike, potrebno je postaviti pravu indikaciju za njezino provođenje. Danas se smatra da je laparoskopiju potrebno provoditi kod neplodnih žena s abnormalnim nalazom sono HSG-a ili RTG HSG-a te onih s rizikom za postojanje tubo-peritonealnih promjena uzrokovanih zdjeličnom upalnom bolesti, endometriozom ili prethodno liječenom ektopičnom trudnoćom.

3.2. Dijagnostika nerazjašnjene neplodnosti kod muškaraca

3.2.1. Anatomija muškog genito-urinarnog sustava

U definiciji nerazjašnjene neplodnosti potrebno je isključiti poznate uzroke neplodnosti kod muškaraca. Postoje različite metode kojima se dokazuje neplodnost kod muškaraca. Kao što je prethodno navedeno, Svjetska zdravstvena organizacija je odredila kriterije i referentne vrijednosti koje se koriste kao standard pri analizi sjemena (5). Sa svrhom dokazivanja normalne anatomije genito-urinarnih organa muškaraca, odnosno isključenja anatomskih abnormalnosti kao uzroka neplodnosti, može se učiniti pretraga skrotuma doppler-sonografijom. U istraživanju Lotti i suradnika iz 2021. godine pokazana je povezanost između prosječnog volumena testisa i koncentracije te ukupnog broja spermija. Prema istim autorima, nehomogena struktura testisa nađena ultrazvučnim pregledom ukazuje na smanjenu funkcionalnost spermija. Također je pokazano da nalaz parenhimalnih kalcifikata ukazuje na smanjenu koncentraciju i broj spermija. U istom je radu pokazano da poremećena vaskularizacija testisa, detektirana doppler-sonografijom ukazuje na poremećenu morfologiju spermija. Isto tako, poremećaj u morfologiji epididimisa i vas deferensa mogu biti povezani s smanjenom funkcionalnošću spermija. Zaključeno je da slikovne ultrazvučne metode mogu biti korisne u obradi nerazjašnjene neplodnosti, ali ukoliko je nalaz analize sjemena uredan prema WHO parametrima, nije ih neophodno vršiti (61).

3.2.2. Dodatni testovi za muškarce

U dijagnostici neplodnosti kod muškaraca se može koristiti test na anti-spermalna protutijela (ASA test). To je dijagnostička metoda u kojoj se detektiraju protutijela koja mogu oštetiti spermije i na taj način smanjiti plodnost. Ova se protutijela mogu javiti u imunološkoj reakciji između muškaraca i žena. Istraživanja su pokazala da prisustvo anti-spermalnih protutijela kod muškaraca može utjecati na smanjenu plodnost kao i na uspješnost liječenja neplodnosti. U ispitivanju Bozhedomov i suradnika pokazano je da je veći broj anti-spermalnih protutijela kao i pozitivan ASA test ukazuje na smanjenu akrosomsku reakciju neophodnu za oplodnju jajne stanice (62). Za detekciju anti-spermalnih protutijela se koristi test miješane antiglobulinske reakcije (*engl.* mixed antiglobulin reaction, MAR test). Dokazano je da veća pozitivnost navedenog testa ukazuje na nižu šansu spontanog zanošenja, ali i na veći uspjeh liječenja neplodnosti

(62). Ayvaliotis i sur. su pokazali da kod parova s nerazjašnjenom neplodnosti kod kojih postoji je nađena veća razina ASA postoji i manja vjerojatnost trudnoće (63). Iako postoje dokazi koji upućuju na povezanost ASA s nerazjašnjenom neplodnosti, postoje i radovi koji upućuju da nema značajnih razlika u ishodu trudnoća kao i liječenju neplodnosti kod osoba s višom razinom ASA (64,65).

Zaključno, nema dovoljno dokaza koji bi upućivali da je nužno provoditi ASA testiranje kod nerazjašnjene neplodnosti. Također nisu jasno određene referentne vrijednosti anti-spermalnih protutijela te su se u različitim istraživanjima koristile različite referentne vrijednosti. Kao što je ranije navedeno, za otkrivanje neplodnosti muškarca, kao zlatni standard se koristi analiza sjemena. Ukoliko se prema referentnim vrijednostima WHO-a dokaže da muškarac ima normalne vrijednosti sjemena, anti-spermalna testiranja nisu potrebna u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti.

Metoda utvrđivanja neplodnosti kod muškaraca je i test fragmentacije deoksiribunukleinske kiseline (*engl.* deoxyribonucleic acid, DNA), u kojem se laboratorijskim metodama promatraju poremećaji u DNA sperme. Povećane razine fragmentacije DNA sperme su povezane sa smanjenom plodnošću. Testiranjem DNA fragmentacije je moguće razlikovati parove koji imaju veću šansu nastanka spontane trudnoće od onih kod kojih su potrebne metode pomognute oplodnje (66). Dokazano je da je kod parova s nerazjašnjenom neplodnosti koji su bili podvrgnuti medicinski pomognutoj oplodnji i imali nižu razinu DNA fragmentacije u spermi, bila veća uspješnost oplodnje nego kod parova s višom razinom DNA fragmentacije (67,68). Iako se ovaj test pokazao kao uspješan u dijagnostici neplodnih parova, nema dovoljno istraživanja, a s tim i dokaza koji govore da bi se ova vrsta testiranja trebala provoditi rutinski u dijagnostici neplodnosti pa tako i nerazjašnjene neplodnosti. Ovim testiranjem se teško diferenciraju parovi s nerazjašnjenom neplodnosti koji bi imali korist od ove vrste testiranja kao i određivanja najboljeg načina liječenja za njih.

Abnormalnosti u strukturi kromatina može uzrokovati oštećenje DNA spermija. Neka od mogućih oštećenja DNA su dvostruki lomovi DNA zbog oslabljene kondenzacije DNA (5). Kod neplodnih muškaraca ustanovljeno je oslabljeno remodeliranje DNA (69). Zbog toga u dijagnostici neplodnosti postoji test kondenzacije kromatina u spermi. Za sada nema dovoljno dokaza koji potvrđuju da bi se testiranje kondenzacije kromatina u spermi trebalo raditi rutinski jer se taj test nije pokazao kao dobar

prognostički test za uspješnost oplodnje. Također malo je studija koje govore o učinku ovog testa na liječenje neplodnosti (70).

Genetski čimbenik je uzrok neplodnosti u 15% slučajeva kod muškaraca. Azoospermija označava nepostojanje spermatozoida u spermi te je najčešći poznati genetski uzrok koji pridonosi neplodnosti (71). Postoje brojni geni koji se povezuju s muškom neplodnosti, međutim potrebna su daljnja istraživanja kojima će se dokazati njihova prava uloga (72). Kod plodnih muškaraca je učestalost spermalne aneuploidije vrlo mala (5). Moguće je raditi testiranje spermalne aneuploidije, ali se takva vrsta testiranja rutinski ne radi u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti ukoliko je dokazana normalna analiza sjemena prema definiciji WHO-a (5,73).

Uzroci muške neplodnosti mogu biti i hormonski poremećaji. Testiranje hormonskih poremećaja kao uzroka neplodnosti kod muškaraca se rutinski ne radi u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti ukoliko je analiza sjemena normalna prema WHO-u. Ako se analizom sjemena dobije abnormalan nalaz kao što je smanjen broj spermija ili azoospermija, može se raditi testiranje na hormonske poremećaje. Tim testiranjem se mjeri razina testosterona i gonadotropina kod muškaraca.

Mikrobiološko testiranje sjemena se rutinski ne radi prilikom dijagnosticiranja nerazjašnjene neplodnosti ukoliko se prema preporukama WHO-a nađe normalan nalaz sjemena. Mikrobiološko testiranje sjemena je potrebno u slučaju da postoje parametri koji ukazuju na infekciju poput leukocitospermije ili piospermije. Nalaz povišenih vrijednosti leukocita u ejakulatu može biti povezani s nižom kvalitetom sperme.

Jedan od uzroka neplodnosti može biti infekcija humanim papiloma virusom (HPV). Postoji preko 200 podtipova HPV-a i većina ljudi će doći u doticaj ili biti pozitivna na neki od podtipova HPV-a u svom životu. U liječenju neplodnosti metodama pomognute oplodnje dokazana je smanjena šansa nastanka trudnoće kod HPV pozitivnih muškaraca u odnosu na muškarce koji su negativni na HPV (74,75). S obzirom da nema dovoljno dokaza koji govore o povezanosti HPV infekcije kod muškaraca i neplodnosti, testiranje muškaraca na HPV u sjemenu se rutinski ne radi u nerazjašnjenjnoj neplodnosti (76).

Zaključno, spermogram, analiziran prema preporukama WHO koristi se kao zlatni standard u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti muškaraca te dodatne pretrage nisu potrebne osim ako ne postoje specifične indikacije za njihovu primjenu (5).

3.3. Testovi za sistemske bolesti

3.3.1. Autoimuna stanja

Autoimune bolesti poput Hashimotovog tiroiditisa ili celijakije u žena mogu utjecati na plodnost. Neki su autori pokazali da prisutnost tiroidnih protutijela negativno utječe na uspjeh trudnoće nakon *in vitro* fertilizacije (77). S obzirom da ne postoji dovoljno istraživanja koja su dokazale povezanost prisutnosti tiroidnih protutijela s nerazjašljenom neplodnosti, rutinsko testiranje ovih protutijela se ne preporuča (78,79). Test koji se pokazao kao koristan u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti je testiranje na celijakiju. Celijakija je imunološki posredovana bolest u kojoj dolazi do netolerancije na bjelančevinu gluten. Navedeno rezultira upalnim promjenama sluznice i posljedičnom malapsorpcijom (80). S obzirom da postoji povezanost celijakije i nerazjašnjene neplodnosti, testiranje na celijakiju, kao mogući čimbenik neplodnosti, se pokazalo korisno u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti te se preporuča u rutinskoj obradi. Testiranje na celijakiju se može raditi na više načina, ali testiranje iz uzoraka krvi se pokazalo kao najučinkovitije u dijagnostici žena s nerazjašljenom neplodnosti (81,82).

3.3.2. Trombofilija

Trombofilija označava stanje u kojem se javlja povećana tendencija za stvaranjem abnormalnih krvnih ugrušaka u krvnim žilama. Utjecaj trombofilije na uspješnost oplodnje nije sa sigurnošću dokazana. Neki su autori našli veću učestalost genskog polimorfizma enzima metilentetrahidrofolat-reduktaze (MTHFR C677T) kod parova s nerazjašljenom neplodnosti (83,84). Fatini i suradnici našli su veću učestalost mutacija gena za protrombin (85), dok su Behjati i suradnici našli veću učestalost mutacija gena za faktor V Leiden kod žena s nerazjašljenom neplodnosti (86). Iako su neki autori našli veću učestalost trombofilija kod žena s nerazjašljenom neplodnosti, za sada nema dovoljno dokaza za uvođenje testova za trombofiliju u rutinsku obradu ove vrste neplodnosti (87–89).

3.3.3. Oksidativni stres

Oksidativni stres označava poremećaj ravnoteže između proizvodnje reaktivnih vrsta kisika (*engl.* reactive oxygen species, ROS) i sposobnosti organizma da neutralizira njihove štetne učinke putem antioksidacijske obrane. Povećanje razine ROS-a iznad kapaciteta antioksidacijskih sustava za njihovo neutraliziranje može dovesti do oksidativnog oštećenja stanica, lipida, proteina i DNA. Oštećenje stanice uključuje DNA fragmentaciju i lipidnu peroksidaciju, što to može utjecati na plodnost (90).

Postoje pojedinačna istraživanja koja su pokazala povećanu razinu markera oksidativnog stresa (fragmentacija DNA i ROS) kod muškaraca s nerazjašnjenom neplodnosti (91–93). Prema rezultatima drugih studija nije pokazana povećana razina markera oksidativnog stresa ili oštećenja DNA spermija kod muškaraca s nerazjašnjenom neplodnosti u odnosu na kontrolnu skupinu (94). Značenje određivanja markera oksidativnog stresa u sjemenu predmet je daljnjih istraživanja.

Pokazano je da se u žena s nerazjašnjenom neplodnosti mogu naći promjene u markerima oksidativnog stresa, primjerice niže razine antioksidansa, više razine oksidansa i razlike u metabolitima folikularne tekućine (95–97). U žena s nerazjašnjenom neplodnosti, određivanje markera oksidativnog stresa u serumu se nije pokazalo značajnim za postavljanje dijagnoze i uspjeha liječenja, a određivanje tih markera u uzorcima folikularne tekućine je teško provedivo prije liječenja.

Zaključno, potrebna su daljnja istraživanja o značaju određivanja markera oksidativnog stresa kod parova s nerazjašnjenom neplodnosti.

3.3.4. Genetička testiranja

Kod parova s nerazjašnjenom neplodnosti mogu postojati neke genske abnormalnosti (98). Jedan od genetskih čimbenika koji je može biti povezan s nerazjašnjenom neplodnosti je genetski polimorfizam u *FSHB* genu. Pokazano je da žene koje su nosioci *FSHB-211* T-alela imaju veću koncentraciju FSH i LH u serumu, što upućuje na to da varijante *FHSB* gena imaju moguću ulogu u razvoju nerazjašnjene neplodnosti (99). Nije pokazana jasna i nedvosmisljena povezanost određenih genetskih promjena s nerazjašnjenom neplodnosti te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se navedena

povezanost dokazala. Utvrđivanje normalnog kariotipa nije dovoljno da bi se isključile određene genetske promjene vezane za nerazjašnjenu neplodnost (100).

3.3.5. Nedostatak vitamina D

Istraživanja su pokazala da postoji moguća povezanost nerazjašnjene neplodnosti s manjkom vitamina D u organizmu. U istraživanju Güngör i suradnika pokazano je da muškarci s nerazjašnjenom neplodnosti imaju nižu razinu vitamina D u organizmu u usporedbi s plodnim muškarcima (101). U jednom istraživanju je pokazano da žene kod kojih je ustanovljen nedostatak vitamina D imaju manju šansu zanošenja uz pomoć *in vitro* fertilizacije (102). Iako neka istraživanja pokazuju moguću povezanost deficijencije vitamina D u organizmu s nerazjašnjenom neplodnosti, nema dovoljno dokaza koji bi sa sigurnošću pokazali tu povezanost (103,104).

3.3.6. Hormoni štitnjače, prolaktin i indeks tjelesne mase

Neka su istraživanja pokazala da žene s nerazjašnjenom neplodnosti imaju povećane razine tireotropnog hormona (TSH) (105,106) odnosno da žene s nerazjašnjenom neplodnosti imaju veću razinu tiroksina (T4), a manju razinu hormona trijodtironina (T3) (107). Određivanje hormona štitnjače se rutinski ne preporuča u dijagnostici nerazjašnjene neplodnosti obzirom da nema dovoljno dokaza o povezanosti poremećaja hormona štitnjače i nastanka nerazjašnjene neplodnosti (108).

Prolaktin je hormon koji se proizvodi i otpušta iz hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga (109). U istraživanju Qu i suradnika nađena je povezanost između hiperprolaktinemije i nerazjašnjene neplodnosti žena (110), što stoji u suprotnosti sa istraživanjem Orouji Jokar i suradnika (106). Zbog nedovoljno dokaza o povezanosti ovog hormona s nerazjašnjenom neplodnosti, njegovo mjerenje u dijagnostici asimptomatskih žena s nerazjašnjenom neplodnosti se rutinski ne radi.

Indeks tjelesne mase (*engl.* body mass indeks, BMI) je jedan od načina procjene uhranjenosti. BMI i način prehrane mogu biti čimbenici koji utječu na plodnost i na uspješnost liječenja neplodnosti kod muškaraca i kod žena. Kod žena s nerazjašnjenom neplodnosti pokazana je razlika u načinu ishrane u usporedbi s plodnim ženama u vidu većeg unosa masti, a smanjenog unosa ugljikohidrata i

vitamina (111). Žene s normalnim BMI-om imaju bolji uspjeh u liječenju *in vitro* fertilizacijom u odnosu na pretile žene (112). Također, žene s većim BMI-om, a posebice starije od 35 godina imaju niže razine estradiola, progesterona i LH. Iako ima malo dokaza koji pokazuju direktnu povezanost BMI-a i nerazjašnjene neplodnosti, pokazano je da prekomjerna tjelesna težina i debljina mogu utjecati na nastanak neplodnosti, uspjeh liječenja i ishode trudnoće. Iz tog razloga se kod neplodnih parova preporuča promjena životnih navika s ciljem zdravijeg života i smanjenja BMI u osoba s pretilošću.

4.0 Liječenje nerazjašnjene neplodnosti

4.1. Vrste liječenja nerazjašnjene neplodnosti

Nakon što se u dijagnostičkoj obradi neplodnih parova isključe svi mogući uzroci neplodnosti, postavlja se dijagnoza nerazjašnjene neplodnosti. S obzirom da se kod parova s nerazjašnjenom neplodnosti nije ustanovio uzrok neplodnosti, liječenje je empirijsko. Poznato je da parovi s nerazjašnjenom neplodnosti mogu ostvariti spontanu trudnoću. Sa svrhom predviđanja mogućnosti nastanka spontane trudnoće, u odnosu na aktivni postupak liječenja, razvijeni su modeli poput Hunaultovog modela (113). Takav model koristi validirani skup prognostičkih čimbenika za koje se pokazalo da utječu na mogućnost nastanka spontane trudnoće i uzima u obzir težinu i važnost prognostičkih čimbenika. Najvažniji prognostički čimbenici za nastanak trudnoće su dob, trajanje neplodnosti, prethodno liječenje neplodnosti i postojanje prethodno ostvarene trudnoće. Nedostatak Hunaultovog modela je što je validiran samo za kanadsku i nizozemsku populaciju, te što se može koristiti samo u jednoj vremenskoj točki obrade. Razvijeniji su i napredniji dinamički modeli koji daju mogućnost ažuriranja procjena mogućnosti prirodnog začeća, pa se stoga mogu koristiti i u više navrata tijekom liječenja (114,115). Iako su navedeni dinamički modeli validirani u nizozemskoj i škotskoj populaciji, ne koriste se u svakodnevnoj praksi s obzirom da nisu validirani u drugim populacijama. Prema prognostičkim modelima, mlade žene s kratkotrajnim trajanjem nerazjašnjene neplodnosti imaju visok prognostički indeks, odnosno veliku šansu nastanka spontane trudnoće, a dodatna koristi od aktivnog liječenja je mala, dok starije žene s dugotrajnim trajanjem nerazjašnjene neplodnosti imaju nizak prognostički indeks, odnosno malu šansu nastanka spontane trudnoće te je kod njih

dodatna korist od aktivnog liječenja visoka. Iako prognostički modeli mogu pomoći u donošenju odluke o planu liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti moraju se pri odlučivanju o mogućnostima liječenja uzeti u obzir i želje pacijenata.

Metode koje se koriste u liječenju nerazjašnjene neplodnosti mogu biti: aktivno praćenje pacijenata bez korištenja aktivnog liječenja, stimulacija jajnika (*engl.* ovarian stimulation, OS) korištenjem klomifen citrata, inhibitora aromataze ili gonadotropina u niskoj dozi uz tempirani koitus, intrauterina inseminacija (*engl.* intrauterine insemination, IUI) u prirodnom ciklusu ili uz OS s CC, inhibitorima aromataze ili niskim dozama gonadotropina, IUI sa standardnom dozom gonadotropina te *in vitro* fertilizacija (IVF).

Aktivno praćenje je način liječenja u kojem se bez intervencija pristupa pacijentu. U ovakvom liječenju se pacijenti prate tijekom vremena time omogućavajući da dođe do spontanog začeća bez medicinskih intervencija. Ovakva se vrsta liječenja često koristi u situacijama kada su rizici od liječenja veći od same koristi te kada se smatra da bi se na ovaj način moglo doći do začeća nakon određenog vremena (116).

Ovarijska stimulacija s klomifen citratom uz tempirani koitus jedna je od metoda liječenja nerazjašnjene neplodnosti (117). Klomifen citrat je selektivni modulator estrogenskih receptora koji se kod žena inače koristi za indukciju ovulacije. Ovaj lijek antagonizira funkciju estrogena na razini hipotalamusa i hipofize te na taj način povećava sekreciju FSH i luteotropnog hormona (LH) što dovodi do razvoja više od jednog folikula.

Ovarijska stimulacija s inhibitorima aromataze, od kojih se najčešće koristi letrozol uz tempirani koitus također je jedna od metoda liječenja nerazjašnjene neplodnosti. Inhibitori aromataze inače se koriste za poticanje ovulacije kod žena. Djeluju na način da blokiraju enzim aromatazu koji vrši konverziju androgena u estrogen u jajnicima. Na taj način se smanjuje razina estrogena u serumu. Hipoestrogenizam posljedično dovodi do povećane sekrecije FSH i LH, a time i razvoja folikula (118).

Jedna od metoda liječenja nerazjašnjene neplodnosti je i ovarijska stimulacija korištenjem gonadotropina u niskoj dozi uz tempirani koitus. Gonadotropini FSH i LH su hormoni koje izlučuje prednji režanj hipofize. Ovi hormoni djeluju direktno na jajnike i uzrokuju razvoj folikula kao i sekreciju estradiola i progesterona kod žena.

Gonadotropini se primjenjuju potkožnim putem, a uz njihovu je primjenu nužno ultrazvučno praćenje razvoja folikula. Ovarijska stimulacija gonadotropinima je agresivnija metoda ovarijske stimulacije u komparaciji s ovarijskom stimulacijom s letrozolom ili klomifen citratom. Ovakvim agresivnijim načinom ovarijske stimulacije se povećava uspješnost trudnoće, ali i rizik za nastanak višepodne trudnoće (119).

Intrauterina inseminacija u prirodnom ciklusu označava postupak u kojem se unaprijed pripremljeno sjeme muškarca direktno inseminira u maternicu žene u vrijeme prirodne ovulacije (120).

Ova metoda je u većini slučajeva prva linija liječenja za parove s nerazjašnjenom neplodnosti jer je jeftinija i manje invazivna od *in vitro* fertilizacije (IVF). Intrauterina inseminacija može biti kombinirana i s ovarijskom stimulacijom. Ovarijskom se stimulacijom inducira razvoj više folikula s ciljem poboljšanja uspjeha nastanka trudnoće. Intrauterina inseminacija u prirodnom ciklusu se preferira u odnosu na intrauterinu inseminaciju s ovarijskom stimulacijom jer je sigurnija metoda. S ovarijskom stimulacijom se povećava rizik za višepodne trudnoću, a višepodne trudnoća povećava rizik za neonatalni i maternalni morbiditet (121–123).

Klomifen citrat s intrauterinom inseminacijom označava vrstu liječenja nerazjašnjene neplodnosti u kojoj se klomifen citrat koristi kao selektivni modulator estrogenskih receptora s ciljem stimulacije ovulacije. Ovakav način ovarijske stimulacije se kombinira s intrauterinom inseminacijom i na taj način dodatno povećava šansa za uspješnom oplodnjom. Ovarijska stimulacija u kombinaciji s intrauterinom inseminacijom je često korištena metoda liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti te se često uzima u obzir kao metoda liječenja prije *in vitro* fertilizacije. Cilj ovakve kombinacije liječenja je da se ovarijskom stimulacijom poveća broj otpuštenih jajnih stanica te se intrauterinom inseminacijom poveća šansa spajanja spermija s jajnom stanicom (124–127).

U liječenju nerazjašnjene neplodnosti intrauterina inseminacija se može kombinirati i sa inhibitorima aromataze (126) te gonadotropinima u niskoj dozi (128) ili u standardnoj dozi (123,129).

In vitro fertilizacija je jedna od opcija liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti. To je metoda koja započinje ovarijskom stimulacijom prilikom čega se stimulira razvoj folikula s ciljem povećanja broja jajnih stanica zrelih za oplodnju. Potom se aspiracijom

jajnih stanica uz pomoć ultrazvuka dobiju zrele jajne stanice koje se specifičnim postupkom u laboratoriju spajaju sa spermijima. Najkvalitetniji dobiveni embriji se potom uz pomoć katetera vraćaju u maternicu žene u postupku embriotransfera. *In vitro* fertilizacija je jedna od najučinkovitijih metoda liječenja neplodnosti, ali je ujedno invazivnija i skuplja od ostalih metoda liječenja. Kod parova s nerazjašnjenom neplodnosti se najčešće kao prva linija liječenja koristi intrauterina inseminacija s ovarijskom stimulacijom. Ako ovakav način liječenja se ne pokaže uspješnim, prelazi se na *in vitro* fertilizaciju (129,130).

4.1.1. Aktivno praćenje

Aktivno praćenje bez medicinske intervencije uspoređivalo se s liječenjem ovarijskom stimulacijom s CC uz tempirani koitus u dva ispitivanja. U randomiziranom kontroliranom ispitivanju (*engl.* randomized controlled trial, RCT) koje je uključilo 385 pacijenata s nerazjašnjenom neplodnosti uspoređivala se kumulativna stopa živorođene djece (*engl.* cumulative live birth rate, cLBR) između skupine koja je koristila CC uz tempirani koitus (n=167) i skupine koja se aktivno pratila bez medicinske intervencije (n=173). Kumulativna stopa živorođene djece iznosila je 16% (26/167) u skupini koja je koristila CC uz tempirani koitus, dok je u skupini koja se aktivno pratila bila 13% (23/173). Prilagođeni omjer rizika (*engl.* hazard ratio, HR) za vrijeme do živorođenja djeteta bio je 0.83 (99% CI 0.42-1,63) (131).

Studija isplativosti koja je koristila podatke ovog ispitivanja, a koju je provela ista skupina istraživača, nije dokazala isplativost korištenja CC uz tempirani koitus u odnosu na aktivno praćenje bez medicinske intervencije (122).

Još jedna metoda koja se nije pokazala znatno uspješnija u liječenju nerazjašnjene neplodnosti u usporedbi s aktivnim praćenjem je IUI u prirodnom ciklusu. U RCT-u kojeg su proveli Bhattacharya i sur. pokazano je da nema razlike u stopi živorođene djece (*engl.* live birth rate, LBR) između parova sa nerazjašnjenom neplodnosti koji su liječeni IUI (38/165 [23%]) naspram onih kod kojih je primjenjeno aktivno praćenje (26/167 [16%]) (131).

Međutim, metode aktivnog liječenja kojima se daje prednost u usporedbi s aktivnim praćenjem su intrauterina inseminacija uz ovarijsku stimulaciju te IVF. Prema sustavnom pregledu i meta-analizi koja je uspoređivala ovarijsku stimulaciju u kombinaciji s IUI-om s aktivnim praćenjem, omjer izgleda (*engl.* odds ratio) za cLBR u parova s lošom prognozom bio je 4,48 (95% CI 2,00-10,01), dok je kod parova s dobrom prognozom bio 0.82 (95% CI 0.45-1,49). Omjer izgleda za stopu višeplođnih trudnoća bio je 3,01 (95% CI 0.47-19,28) (132).

Sustavni pregled i meta-analiza koja je uspoređivala ishode jednog ciklusa IVF-a s tri mjeseca aktivnog praćenja pokazala je omjer izgleda od 22,0 (95% CI 2,56-189,38). Iako autori napominju da se zaključci temelje na dokazima niske kvalitete, pokazano je da je IVF postupak povezan s višom stopom živorodne djece u odnosu na aktivno praćenje (133).

U nedavno objavljenoj retrospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključila 635 parova s nerazjašnjenom neplodnosti, a kod kojih su ženski partneri bili u dobi od > 39 godina nije nađena značajna razlika u stopi živorodne djece ukoliko su parovi odmah uključeni u IVF postupak u odnosu na one kod kojih se aktivno praćenje primijenilo tijekom godine dana (134).

Zaključno, ispitivanja pokazuju da stopa živorodne djece nakon intrauterine inseminacije u prirodnom ciklusu nije značajno veća u usporedbi sa aktivnim praćenjem bez medicinske intervencije kod pacijenata s nerazjašnjenom neplodnosti. Intrauterina inseminacija uz ovarijsku stimulaciju, osobito u parova sa lošijom prognozom stoji u prednosti u odnosu na aktivno praćenje bez medicinske intervencije. Iako postupci IVF-a stoje u prednosti u odnosu na aktivno praćenje bez medicinske intervencije glede LBR, ova je metoda invazivna, stoga odluku o korištenju ove metode treba donijeti individualno, temeljem karakteristika i želja pacijenata (11).

4.1.2. Aktivno liječenje

4.1.2.1. Tempirani koitus

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju Harira i suradnika, uspoređivan je ishod ovarijske stimulacije sa klomifen citratom i ovarijske stimualacije sa letrozolom uz

tempirani koitus. Pokazano je da nema razlike u dva načina OS uz tempirani koitus u stopi trudnoća u tijeku (*engl.* ongoing pregnancy rate) (8,1% nasuprot 12.7%), kao ni u stopi višeplođnih trudnoća (2.3% nasuprot 0%) (135). Drugi RCT koji je uključio 270 žena s nerazjašnjenom neplodnosti pokazao je da se postiže veća stopa kliničkih trudnoća (23.7% nasuprot 10.68%) i manja stopa višeplođnih trudnoća ukoliko se za ovarijsku stimulaciju koristi letrozol nego ukoliko se koristi CC (3.33% nasuprot 21.42%) (136).

U RCT-u u tri grane, koje je uspoređivalo aktivno praćenje bez medicinske intervencije, ovarijsku stimulaciju s klomifen citratom uz tempirani koitus te IUI u prirodnom ciklusu pokazano je da s primjenom IUI-e u prirodnom ciklusu postiže viša stopa živorođene djece nego s ovarijskom stimulacijom s CC uz tempirani koitus (131).

Ispitivanje koje je uspoređivalo intrauterinu inseminaciju uz ovarijsku stimulaciju s klomifen citratom sa ovarijskom stimulacijom s CC uz tempirani koitus nije našlo statistički značajnu razliku u stopi trudnoća između dvije ispitivane skupine (28/69 [41%] nasuprotno 8/44 [18%]) (125).

4.1.2.2. Intrauterina inseminacija

Sistematski pregled i meta analiza koja je uključila četiri RCT-a, uspoređivala je intrauterinu inseminaciju uz ovarijsku stimulaciju s intrauterinom inseminacijom u prirodnom ciklusu. Pokazana je veća stopa živorođene djece ukoliko se koristila ovarijska stimulacija u kombinaciji s intrauterinom inseminacijom nego ukoliko se IUI-a vršila u prirodnom ciklusu (OR 2.07, 95% CI 1.22-3.50). Nije sigurno rezultira li OS s IUI sa većom stopom višeplođnih trudnoća (OR 3.00 95 CI 0.11-78.27) (132).

Sistematski pregled i meta-analiza pokazala je višu stopu živorođene djece nakon IVF postupka u komparaciji s IUI u prirodnom ciklusu (OR 2.47, 95% CI 1.19-5.12). Nije pokazana razlika u stopi višeplođnih trudnoća (OR 1.03, 95% CI 0.04-27.29) (133).

Drugi sistematski pregled i meta-analiza koja je uključila 8 RCT-a odnosno 1497 parova s nerazjašnjenom neplodnosti uspoređivala je ishode IVF postupaka s ishodima intrauterine inseminacije uz ovarijsku stimulaciju. Pokazana je veća stopa

živorodne djece uz korištenje IVF postupka u odnosu na IUI s OS (RR 1.54, 95% CI 1.04-2.28) (137). Nije nađena razlika u stopi višeplođnih trudnoća između dvije ispitivane metode (RR 0.83, 95% CI 0.50-1.38) kao ni u učestalosti ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (*engl.* ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) (RR 1.77, 95% CI 0.49-6.37) (137). U analizi osjetljivosti koja je uključila samo ispitivanja učinjena na ženama koje prethodno nisu liječene, nije pronađena značajna razlika u LBR između skupine koja je liječena IVF postupkom u odnosu na onu koja je liječena IUI uz OS ukoliko su žene bile mlađe od 38 godina (RR 1,01, 95% CI 0.88-1,15). Međutim ukoliko su žene bile starije od 38 godina liječenje IVF postupkom rezultiralo je značajno višom stopom živorodne djece u komparaciji s liječenjem IUI-om uz OS (RR 2,16, 95% CI 1,16-4,0) (129,137).

Zaključno, intrauterina inseminacija s ovarijskom stimulacijom u trajanju od 3-6 ciklusa smatra se prvom linijom metoda liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti. Odluka o primjeni IVF-a ovisi o individualnim karakteristikama pacijenata, kao što su dob, trajanje neplodnosti, prethodno liječenje i prethodno ostvarena trudnoća. Trenutačni dokazi pokazuju da je kod prethodno neliječenih pacijenata IVF postupak jednako učinkovit kao i IUI s OS.

4.1.2.3. Kirurške metode

Osim aktivnog liječenja postoje kirurške metode koje se mogu primjenjivati u liječenju nerazjašnjene neplodnosti. U istraživanju Seyam i suradnika iz 2015. godine istraživala se korist kirurških metoda liječenja nerazjašnjene neplodnosti. U istraživanje su uključene žene s nerazjašnjenom neplodnosti koje nisu imale poznate abnormalnosti uterusa te su pokušavale spontano zanijeti. Slučajnim odabirom su podijeljene u dvije skupine; skupinu koja je bila podvrgnuta histeroskopiji i drugu skupinu kod koje nije bilo nikakve intervencije. Kod većine pacijentica koje su bile podvrgnute histeroskopiji nisu nađene abnormalnosti uterusa. Kod manjeg postotka žena su nađeni miomi, polipi i septumi koji su resecirani. Žene kojima je učinjena histeroskopija su imale veću stopu trudnoća u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovim je istraživanjem pokazano da histeroskopija s resekcijom abnormalnosti maternice kao što su polipi i miomi može poboljšati mogućnost začeća kod žena s nerazjašnjenom neplodnosti (138). U drugom

istraživanju nije pokazano da odstranjenje mioma kod neplodnih žena znatno poboljšava uspjeh začeća i ne značajno smanjuje broj pobačaja (139).

Zaključno, za sada nema dovoljno dokaza o opravdanosti rutinske primjene dijagnostičke histeroskopije za detekciju i potencijalnu korekciju abnormalnosti uterusa kod nerazjašnjene neplodnosti (11).

Metoda koja se može koristiti u dijagnostičke i terapijske svrhe kod nerazjašnjene neplodnosti je histerosalpingografija (HSG). U istraživanju Wang i suradnika pokazano je da korištenje vodenih i uljnih kontrasta pri HSG-u povećava stopu trudnoća i broja živorođene djece, pri čemu se prednost daje uljnom kontrastu. Korištenje uljnog kontrasta povezuje se i s većom učestalost intravazacije kontrasta kao neželjene nuspojave, ali prema novijim istraživanjima nema razlike u ozbiljnim nuspojavama između uljnog i vodenog kontrasta (140,141). Nije pokazana razlika u dugoročnim nuspojavama između ova dva kontrastna sredstva (142).

S ciljem poboljšanja kvalitete endometrija postoje istraživanja u kojima se namjernim traumatiziranjem endometrija pokušala postići bolja reaktivnost endometrija i kasnija sposobnost za implantaciju (143). Cilj ovakvog liječenja je napraviti mehaničku ozljedu endometrija koja će potaknuti upalni i imunološki proces te na taj način poboljšati receptivnost endometrija i olakšati implantaciju embrija (144,145). Za sada nema dokaza koji bi upućivali da ozljeda endometrija povećava šansu zanošenja u parova sa nerazjašnjenom neplodnosti.

5. Zaključak

Nerazjašnjena neplodnost, čest je problem koji zahvaća oko 30% parova koji se liječe zbog neplodnosti. Dijagnoza se postavlja temeljem isključenja svih bolesti i stanja koje moguće dovode do neplodnosti. U nedostatku identificiranog uzroka neplodnosti, liječenje nerazjašnjene neplodnosti je empirijsko. U svim okolnostima terapijski pristup bi trebao uključivati savjetovanje para vezano za očekivani ishod i nuspojave. Individualni pristup koji se temelji na anamnezi, dobi i trajanje neplodnosti je ključan pri izboru način liječenja. Intrauterina inseminacija uz ovarijsku stimulaciju u trajanju od 3-6 ciklusa smatra se terapijom izbora liječenja parova s nerazjašnjenom neplodnosti, mada i aktivno praćenje bez medicinske intervencije ima svoje terapijsko mjesto. *In vitro* fertilizacija dovodi do veće stope živorođene djece po ciklusu i manje stope višepodne trudnoće u odnosu na intrauterinu inseminaciju uz ovarijsku stimulaciju, poglavito u starijih žena, no ovaj je pristup invazivan i zahtjeva potrošnju znatnih financijskih sredstava.

6. Zahvale

Zahvaljujem ponajprije svojoj mentorici prof.dr.sc. Dinki Pavičić Baldani, dr.med. na velikoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, roditeljima Lidiji i Slavku i bratu Darku, na bezuvjetnoj ljubavi, podršci, strpljnu i savjetima tijekom mog studiranja. Uz vas i vaš odnos prema poslu koji radite s velikom ljubavlju i predanošću, uvidjela sam koliko je medicina lijep i human posao pa sam i ja odlučila krenuti tim putem.

Hvala svim mojim prijateljima koji su mi olakšali i uljepšali ovih šest godina studiranja.

7. Literatura:

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Jun;103(6):e44-50.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):633–4.
4. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):191–7.
5. World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2021 Jul 27;276.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e18-25.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):e157–71.
8. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.e25.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1151–7.

10. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393–406.
11. ESHRE evidence-based guideline on Unexplained Infertility. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Unexplained-infertility>
12. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1517–21.
13. Agarwal A, Gupta S, Du Plessis S, Sharma R, Esteves SC, Cirenza C, et al. Abstinence Time and Its Impact on Basic and Advanced Semen Parameters. *Urology*. 2016 Aug;94:102–10.
14. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Filippi F, Pagliardini L, Vigano P, et al. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod*. 2016 Jul;31(7):1390–6.
15. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2015 Jan;19:22–33.
16. Laurentino S, Cremers JF, Horsthemke B, Tüttelmann F, Czeloth K, Zitzmann M, et al. A germ cell-specific ageing pattern in otherwise healthy men. *Aging Cell*. 2020 Oct;19(10):e13242.
17. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Dec;143(3):393–408.
18. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. Corrigendum to “The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions” *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Feb;144(2):237.

19. Ventimiglia E, Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Alfano M, Cazzaniga W, et al. Extensive Assessment of Underlying Etiological Factors in Primary Infertile Men Reduces the Proportion of Men With Idiopathic Infertility. *Front Endocrinol.* 2021;12:801125.
20. Messinis IE, Messini CI, Daponte A, Garas A, Mahmood T. The current situation of infertility services provision in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct 20;S0301-2115(16)30952-6.
21. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019 Oct;39(4):633–40.
22. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi MM, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P. Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol.* 2001 Jan;97(1):92–6.
23. Gregoriou O, Kassanos D, Vitoratos N, Papadias C, Zourlas PA. Clinical efficacy of LH-color: a new home ovulation test. *Int J Gynaecol Obstet.* 1990 Jun;32(2):141–3.
24. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle (“ovulation”) derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril.* 1982 Mar;37(3):355–60.
25. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Reprint of: Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril.* 2019 Oct;112(4 Suppl1):e116–24.
26. Yücel B, Kelekci S, Demirel E. Decline in ovarian reserve may be an undiagnosed reason for unexplained infertility: a cohort study. *Arch Med Sci.* 2018 Apr;14(3):527–31.
27. Hvidman HW, Bentzen JG, Thuesen LL, Lauritsen MP, Forman JL, Loft A, et al. Infertile women below the age of 40 have similar anti-Müllerian hormone levels

and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):1034-45. .

28. Casadei L, Manicuti C, Puca F, Madrigale A, Emidi E, Piccione E. Can anti-Müllerian hormone be predictive of spontaneous onset of pregnancy in women with unexplained infertility? *J Obstet Gynaecol.* 2013 Nov;33(8):857-61. Nov;33(8):857–61.
29. Greenwood EA, Cedars MI, Santoro N, Eisenberg E, Kao CN, Haisenleder DJ, et al. Antimüllerian hormone levels and antral follicle counts are not reduced compared with community controls in patients with rigorously defined unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):1070–7.
30. Depmann M, Broer SL, Eijkemans MJC, van Rooij I a. J, Scheffer GJ, Heimensem J, et al. Anti-Müllerian hormone does not predict time to pregnancy: results of a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Aug;33(8):644-648.
31. Rosen MP, Johnstone E, Addaun-Andersen C, Cedars MI. A lower antral follicle count is associated with infertility. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):1950–4, 1954.e1.
32. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1469-1480.
33. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA.* 2017 Oct 10;318(14):1367–76.
34. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):539–44.
35. Murto T, Bjuresten K, Landgren BM, Stavreus-Evers A. Predictive value of hormonal parameters for live birth in women with unexplained infertility and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 Jul 11;11:61. .

36. Tiegs AW, Sun L, Scott RT, Goodman LR. Comparison of pregnancy outcomes following intrauterine insemination in young women with decreased versus normal ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2020 Apr;113(4):788-796.e4.
37. Vagios S, Hsu JY, Sacha CR, Dimitriadis I, Christou G, James KE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels and outcomes of ovarian stimulation with gonadotropins/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2021 Aug;116(2):422–30.
38. Bakas P, Boutas I, Creatsa M, Vlahos N, Gregoriou O, Creatsas G, et al. Can anti-Müllerian hormone (AMH) predict the outcome of intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation? *Gynecol Endocrinol*. 2015 Oct;31(10):765-8.
39. Alcázar JL, Martínez A, Duarte M, Welly A, Marín A, Calle A, et al. Two-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography compared to three/four-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography for the assessment of tubal occlusion in women with infertility/subfertility: a systematic review with meta-analysis. *Hum Fertil*. 2022 Feb;25(1):43–55.
40. Wang Y, Qian L. Three- or four-dimensional hysterosalpingo contrast sonography for diagnosing tubal patency in infertile females: a systematic review with meta-analysis. *Br J Radiol*. 2016 Jul;89(1063):20151013.
41. Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, Coppus SFPJ, Collins JA, Den Hartog JE, et al. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):293–300.
42. Roest I, van Welie N, Mijatovic V, Dreyer K, Bongers M, Koks C, et al. Complications after hysterosalpingography with oil- or water-based contrast: results of a nationwide survey. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(1):hoz045.
43. Horner PJ, Wills GS, Reynolds R, Johnson AM, Muir DA, Winston A, et al. Effect of time since exposure to *Chlamydia trachomatis* on chlamydia antibody detection in women: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2013 Aug;89(5):398–403.

44. Horner PJ, Wills GS, Righarts A, Vieira S, Kounali D, Samuel D, et al. Chlamydia trachomatis Pgp3 Antibody Persists and Correlates with Self-Reported Infection and Behavioural Risks in a Blinded Cohort Study. *PloS One*. 2016;11(3):e0151497.
45. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1997 Jun;67(6):1031–7.
46. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Caul EO, Ford WCL, Jenkins JM. Tubal damage in infertile women: prediction using chlamydia serology. *Hum Reprod*.. 2003 Sep;18(9):1841–7.
47. Coppus SFPJ, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BWJ. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod*. 2007 May;22(5):1353–8.
48. Ludwin A, Pityński K, Ludwin I, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):90–9.
49. Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, Sarisoy HT, Corakci A, Ozeren S. Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(3):123–7.
50. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, Jauniaux E, Natucci M, Campbell S. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Apr;5(4):233-7.

51. Yang JH, Chen MJ, Yang PK. Factors increasing the detection rate of intrauterine lesions on hysteroscopy in infertile women with sonographically normal uterine cavities. *J Formos Med Assoc.* 2019 Jan;118(1 Pt 3):488–93.
52. Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O. Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(2):233–7.
53. Almog B, Shalom-Paz E, Shehata F, Ata B, Levin D, Holzer H, et al. Saline instillation sonohysterography test after normal baseline transvaginal sonography results in infertility patients. Is it justified? *Gynecol Endocrinol.* 2011 Apr;27(4):286-9.
54. Kamath MS, Bosteels J, D’Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, et al. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 16;4(4):CD012856.
55. Hessel M, Brandes M, de Bruin JP, Bots RSGM, Kremer JAM, Nelen WLDM, et al. Long-term ongoing pregnancy rate and mode of conception after a positive and negative post-coital test. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Sep;93(9):913–20.
56. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ.* 1998 Aug 22;317(7157):502–5.
57. Patel N, Patel N, Pal S, Nathani N, Pandit R, Patel M, et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. *BMC Womens Health.* 2022 Apr 12;22(1):113.
58. Sezer O, Soyer Çalışkan C, Celik S, Kilic SS, Kuruoglu T, Unluguzel Ustun G, et al. Assessment of vaginal and endometrial microbiota by real-time PCR in women with unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Jan;48(1):129–39.
59. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY, CLINICAL PRACTICE GYNAECOLOGY COMMITTEE. Laparoscopic entry: a review of techniques,

- technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 May;29(5):433-447.
60. Guan J, Watrelot A. Fallopian tube subtle pathology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Aug;59:25–40.
61. Lotti F, Frizza F, Balercia G, Barbonetti A, Behre HM, Calogero AE, et al. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: Scrotal ultrasound reference ranges and associations with clinical, seminal, and biochemical characteristics. *Andrology.* 2021 Mar;9(2):559–76.
62. Bozhedomov VA, Nikolaeva MA, Ushakova IV, Lipatova NA, Bozhedomova GE, Sukhikh GT. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. *J Reprod Immunol.* 2015 Nov;112:95–101.
63. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. *Fertil Steril.* 1985 May;43(5):739–42.
64. Lähteenmäki A, Reima I, Hovatta O. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1995 Nov;10(11):2824–8.
65. Rajah SV, Parslow JM, Howell RJ, Hendry WF. The effects on in-vitro fertilization of autoantibodies to spermatozoa in subfertile men. *Hum Reprod.* 1993 Jul;8(7):1079–82.
66. Malić Vončina S, Golob B, Ihan A, Kopitar AN, Kolbezen M, Zorn B. Sperm DNA fragmentation and mitochondrial membrane potential combined are better for predicting natural conception than standard sperm parameters. *Fertil Steril.* 2016 Mar;105(3):637-644.e1.
67. Repalle D, Saritha KV, Bhandari S. Sperm DNA fragmentation negatively influences the cumulative live birth rate in the intracytoplasmic sperm injection cycles of couples with unexplained infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2022 Sep;49(3):185–95.

68. Borges E, Zanetti BF, Setti AS, Braga DP de AF, Provenza RR, Iaconelli A. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertil Steril*. 2019 Sep;112(3):483–90.
69. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014 Oct;102(4):998-1005.e8.
70. Barratt CLR, Aitken RJ, Björndahl L, Carrell DT, de Boer P, Kvist U, et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications--a position report. *Hum Reprod*. 2010 Apr;25(4):824–38.
71. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018 Jun;15(6):369–84.
72. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021 Dec 21;28(1):15–29.
73. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):906-909.e1.
74. Depuydt CE, Donders G, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert J, Salembier G, et al. Time has come to include Human Papillomavirus (HPV) testing in sperm donor banks. *Facts Views Vis ObGyn*. 2018 Dec;10(4):201–5.
75. Depuydt CE, Donders GGG, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert JFA, Salembier G, et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2019 Jun;111(6):1135–44.

76. Luttmmer R, Dijkstra MG, Snijders PJF, Hompes PGA, Pronk DTM, Hubeek I, et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Hum Reprod.* 2016 Feb;31(2):280–6.
77. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol.* 2008 Nov;24(11):649-55.
78. Abalovich M, Mittelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007 May;23(5):279–83.
79. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002 Nov;12(11):997-1001.
80. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet Lond Engl.* 2022 Jun 25;399(10344):2413–26.
81. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):582–93.
82. Karaca N, Yilmaz R, Aktun LH, Batmaz G, Karaca Ç. Is there any relationship between unrecognized Celiac disease and unexplained infertile couples? *Turk J Gastroenterol.* 2015 Nov;26(6):484-6.
83. Coulam CB, Jeyendran RS. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4 Suppl):1516–7.
84. Milenkovic J, Milojkovic M, Mitic D, Stoimenov TJ, Smelcerovic Z, Stojanovic D, et al. Interaction of thrombophilic SNPs in patients with unexplained infertility- multifactor dimensionality reduction (MDR) model analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Jun;37(6):1449–58.

85. Fatini C, Conti L, Turillazzi V, Sticchi E, Romagnuolo I, Milanini MN, et al. Unexplained infertility: association with inherited thrombophilia. *Thromb Res.* 2012 May;129(5):e185-188.
86. Behjati R, Modarressi MH, Jeddi-Tehrani M, Dokoochaki P, Ghasemi J, Zarnani AH, et al. Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion. *Ann Hematol.* 2006 Apr;85(4):268–71.
87. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2008 Feb;23(2):278–84.
88. Steinvil A, Raz R, Berliner S, Steinberg DM, Zeltser D, Levran D, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost.* 2012 Dec;108(6):1192–7.
89. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):755–7.
90. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med.* 2001 Dec 1;31(11):1287–312.
91. Aktan G, Dođru-Abbasođlu S, Küçükgergin C, Kadiođlu A, Ozdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril.* 2013 Apr;99(5):1211–5.
92. Mayorga-Torres BJM, Camargo M, Cadavid ÁP, du Plessis SS, Cardona Maya WD. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia.* 2017 Jun;49(5).
93. Taken K, Alp HH, Eryilmaz R, Donmez MI, Demir M, Gunes M, et al. Oxidative DNA Damage to Sperm Cells and Peripheral Blood Leukocytes in Infertile Men. *Med Sci Monit.* 2016 Nov 11;22:4289-4296.

94. Verit FF, Verit A, Kocyigit A, Ciftci H, Celik H, Koksal M. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Arch Gynecol Obstet.* 2006 Oct;274(6):339–44.
95. Pekel A, Gönenç A, Turhan NÖ, Kafalı H. Changes of sFas and sFasL, oxidative stress markers in serum and follicular fluid of patients undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Feb;32(2):233–41.
96. Şentürk R, Tola EN, Bozkurt M, Doğuç DK. The role of oxidant status on the etiopathogenesis of unexplained infertility and intracytoplasmic sperm injection – embryo transfer success: a case-control study. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul 4;42(5):1312–8.
97. Lazzarino G, Pallisco R, Bilotta G, Listorti I, Mangione R, Saab MW, et al. Altered Follicular Fluid Metabolic Pattern Correlates with Female Infertility and Outcome Measures of In Vitro Fertilization. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 14;22(16):8735.
98. Ertosun MG, Araci DG, Peker A, Uzuner SY, Toylu A, Ozekinci M, et al. Investigation of the relationship between reproductive disorders and chromosomal abnormalities in a large-scale, single-center 10-year retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Nov;51(9):102467.
99. Rull K, Grigorova M, Ehrenberg A, Vaas P, Sekavin A, Nömmemees D, et al. FSHB -211 G>T is a major genetic modulator of reproductive physiology and health in childbearing age women. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2018 May 1;33(5):954–66.
100. Suganya J, Kujur SB, Selvaraj K, Suruli MS, Haripriya G, Samuel CR. Chromosomal Abnormalities in Infertile Men from Southern India. *J Clin Diagn Res* 2015 Jul;9(7):GC05-10.
101. Güngör K, Güngör ND, Başar MM, Cengiz F, Erşahin SS, Çil K. Relationship between serum vitamin D levels semen parameters and sperm DNA damage in men with unexplained infertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Jan;26(2):499–505.

102. Ko JKY, Shi J, Li RHW, Yeung WSB, Ng EHY. 100 YEARS OF VITAMIN D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis. *Endocr Connect.* 2022 Feb 14;11(2):e210444.
103. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):369–78.
104. Lopes VM, Lopes JRC, Brasileiro JPB, Oliveira I de, Lacerda RP, Andrade MRD, et al. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(1):21–7.
105. Rehman R, Rajpar HI, Ashraf M, Iqbal NT, Lalani S, Alam F. Role of oxidative stress and altered thyroid hormones in unexplained infertility. *JPMA.* 2020 Aug;70(8):1345–9.
106. Orouji Jokar T, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1;103(2):632–9.
107. Duran B, Ozlü T, Koç O, Eşitken C, Topçuoğlu A. Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Nov;33(8):862-4.
108. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid.* 2013 Aug;23(8):1022–8.
109. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000 Jan 10;80(4):1523–631.
110. Qu T, Yan M, Shen WJ, Li L, Zhu P, Li Z, et al. Predictive serum markers for unexplained infertility in child-bearing aged women. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Jan;83(1):e13194.

111. Noventa M, Quaranta M, Vitagliano A, Cinthya V, Valentini R, Campagnaro T, et al. May Underdiagnosed Nutrition Imbalances Be Responsible for a Portion of So-Called Unexplained Infertility? From Diagnosis to Potential Treatment Options. *Reprod Sci.* 2016 Jun;23(6):812–22.
112. Lintsen AME, Pasker-de Jong PCM, de Boer EJ, Burger CW, Jansen C a. M, Braat DDM, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):1867–75.
113. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JLH, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2019–26.
114. McLernon DJ, Lee AJ, Maheshwari A, van Eekelen R, van Geloven N, Putter H, et al. Predicting the chances of having a baby with or without treatment at different time points in couples with unexplained subfertility. *Hum Reprod* 2019 Jun 4;34(6):1126–38.
115. van Eekelen R, Scholten I, Tjon-Kon-Fat RI, van der Steeg JW, Steures P, Hompes P, et al. Natural conception: repeated predictions over time. *Hum Reprod* . 2017 Feb;32(2):346–53.
116. Zhang XD, Liu JX, Liu WW, Gao Y, Han W, Xiong S, Wu LH, Huang GN. Time of insemination culture and outcomes of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013 Nov-Dec;19(6):685-95.
117. Randall JM, Templeton A. Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril.* 1991 Aug;56(2):208–12.
118. Haqnawaz F, Virk S, Qadir T, Imam S, Rizvi J. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate Efficacy along with Gonadotrophins in Controlled Ovarian Hyperstimulation for Intrauterine Insemination Cycles. *J Reprod Infertil.* 2013 Jul;14(3):138–42.

119. Berker B, Kahraman K, Taskin S, Sukur YE, Sonmezer M, Atabekoglu CS. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec;284(6):1561–6.
120. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):177–83.
121. 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. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):13–8.
122. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, et al. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Feb;26(2):369–75.
123. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril*. 1991 Feb;55(2):252–7.
124. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR. Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 1994 Feb;61(2):314–8.
125. Agarwal S, Mittal S. A randomised prospective trial of intrauterine insemination versus timed intercourse in superovulated cycles with clomiphene. *Indian J Med Res*. 2004 Dec;120(6):519–22.
126. Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, Stoll CRT, Colditz GA, Tuuli MG, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2019 Mar;133(3):437–44.

127. Huang S, Wang R, Li R, Wang H, Qiao J, Mol BWJ. Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China. *Fertil Steril*. 2018 May;109(5):872–8.
128. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Horikawa M, Goishi K, Komori H, et al. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod*. 1999 Feb;14(2):349–53.
129. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1574-1581.e1-2.
130. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):888–99.
131. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a716.
132. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 3;3(3):CD001838.
133. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 19;2015(11):CD003357.
134. Carosso AR, van Eekelen R, Revelli A, Canosa S, Mercaldo N, Stura I, et al. Expectant Management Before In vitro Fertilization in Women Aged 39 or Above and Unexplained Infertility Does Not Decrease Live Birth Rates Compared to Immediate Treatment. *Reprod Sci*. 2022 Apr;29(4):1232–40.

135. Harira M. Use of Letrozole versus clomiphene-estradiol for treating infertile women with unexplained infertility not responding well to clomiphene alone, comparative study. *Middle east fertility society journal* 2018;23: 384-387
136. Ibrahim MI, Moustafa RA, Abdel-Azeem AA. Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Dec;286(6):1581–7.
137. Nandi A, Raja G, White D, Tarek ET. Intrauterine insemination + controlled ovarian hyperstimulation versus in vitro fertilisation in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Apr;305(4):805–24.
138. Seyam EM, Hassan MM, Mohamed Sayed Gad MT, Mahmoud HS, Ibrahim MG. Pregnancy Outcome after Office Microhysteroscopy in Women with Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril.* 2015;9(2):168–75.
139. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Feb;22(2):106–9.
140. Roest I, Rosielle K, van Welie N, Dreyer K, Bongers M, Mijatovic V, et al. Safety of oil-based contrast medium for hysterosalpingography: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2021 Jun;42(6):1119–29.
141. Wang R, Watson A, Johnson N, Cheung K, Fitzgerald C, Mol BWJ, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 15;10(10):CD003718.
142. van Welie N, Pham CT, van Rijswijk J, Dreyer K, Verhoeve HR, Hoek A, et al. The long-term costs and effects of tubal flushing with oil-based versus water-based contrast during hysterosalpingography. *Reprod Biomed Online.* 2021 Jan;42(1):150–7.
143. Maged AM, Al-Inany H, Salama KM, Souidan II, Abo Ragab HM, Elnassery N. Endometrial Scratch Injury Induces Higher Pregnancy Rate for Women With Unexplained Infertility Undergoing IUI With Ovarian Stimulation: A Randomized Controlled Trial. *Reprod Sci.* 2016 Feb;23(2):239-43.

144. Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, Barash A, Or Y, Mor G, et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reprod.* 2015 Jan;149(1):75–85.
145. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reprod.* 2012 Dec;144(6):661–8.

8. Životopis

Rođena sam 8.2.1998. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Matka Laginje u Zagrebu. Paralelno s osnovnom školom sam pohađala i Glazbenu školu Vatroslav Lisinski. Svirala sam klavir i završila nižu glazbenu školu. Nekoliko puta sam sudjelovala na natjecanjima iz klavira. Uz glazbu, sport ima veliku ulogu u mom životu. Aktivno sam trenirala tenis, atletiku i sinkronizirano plivanje. Od 2013. do 2017. godine sam pohađala VII. gimnaziju u Zagrebu. U gimnaziji sam položila ispit za njemačku jezičnu diplomu (DSD) za B2 razinu. Uz njemački jezik sam stekla znanje engleskog jezika na razini C1. Medicinski fakultet sam upisala 2017.godine. Na petoj godini medicine sam dobila dekanovu nagradu za najbolju studenticu pete godine studija medicine. Za vrijeme studiranja sam sudjelovala na kongresima iz područja onkologije, neurokirurgije i ginekologije.