

Povezanost dobi, čimbenika ovarijske rezerve i indeksa tjelesne mase s reproduktivnim ishodima žena liječenih postupcima medicinski pomognute oplodnje u 2022. godini na Zavodu za ginekološku endok ...

Vuković, Bartul

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:753249>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bartul Vuković

**POVEZANOST DOBI, ČIMBENIKA OVARIJSKE REZERVE I INDEKSA
TJELESNE MASE S REPRODUKTIVNIM ISHODIMA ŽENA LIJEČENIH
POSTUPCIMA MEDICINSKI POMOGNUTE OPLODNJE U 2022. GODINI NA
ZAVODU ZA GINEKOLOŠKU ENDOKRINOLOGIJU I HUMANU
REPRODUKCIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023. / 2024.

Mentor:

Doc. dr. sc. Sandra Zekić Tomaš, dr. med.

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Neplodnost	2
1.2. Epidemiologija neplodnosti.....	2
1.3. Uzroci neplodnosti.....	2
1.3.1. Kombinirani uzroci neplodnosti	3
1.3.1.1. Dob i odgađanje trudnoće	3
1.3.1.2. Poremećaji tjelesne mase	4
1.3.2. Ženski uzroci neplodnosti	5
1.3.2.1. Sindrom policističnih jajnika	6
1.3.2.2. Endometrioza	7
1.3.2.3. Poremećaji rada štitne žlijezde	8
1.3.2.4. Tubarni uzroci neplodnosti.....	9
1.3.3. Muški uzroci neplodnosti.....	9
1.4. Medicinski pomognuta oplodnja (MPO).....	10
1.4.1. IVF i ICSI	11
1.4.2. Povezanost debljine s ishodima MPO.....	12
1.4.3. Povezanost dobi s ishodima MPO	12
1.4.4. Povezanost ovarijske rezerve s ishodima MPO	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
2.1. Cilj istraživanja.....	15
2.2. Hipoteze istraživanja	15
3. ISPITANICE I POSTUPCI.....	16
3.1. Ispitanice.....	17
3.2. Metode prikupljanja podataka i promatrani parametri	17
3.3. Statistička obrada podataka	18
4. REZULTATI	19

5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI	37
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	39
8. SAŽETAK.....	44
9. SUMMARY	46

ZAHVALA

Hvala mojoj dragoj mentorici, doc. dr. sc. Sandri Zekić Tomaš, i prof. dr. sc. Jeleni Marušić, na posvećenom vremenu i korisnim savjetima koje su sa mnom podijelile, ne samo pri pisanju ovog rada, već i u svakodnevnim razgovorima.

Hvala mojim prijateljima s kojima sam dijelio i lijepe i zahtjevne trenutke školovanja. Obilježili ste moje studentske dane smijehom, veseljem i dobrim društvom.

Hvala mojim roditeljima, braći i Miji koji su mi uvijek bili bezuvjetna podrška.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

AMH – Anti – Müllerov hormon

BMI – engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase

FSH – folikulo-stimulirajući hormon

GnRH – engl. *Gonadotropin Releasing Hormone*, hormon oslobađanja gonadotropina

IL-6 – interleukin 6

ITM – indeks tjelesne mase

IVF – *in – vitro* fertilizacija

KBC – klinički bolnički centar

KOH – kontrolirana ovarijska hiperstimulacija

LH – luteinizirajući hormon

MII – mejoza II

PCOS – engl. *polycystic ovarian syndrome*, sindrom policističnih jajnika

PID – engl. *Pelvic inflammatory disease*, upalna bolest zdjelice

TNF α – engl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*, tumor nekrotizirajući čimbenik alfa

TSH – tiroidnstimulirajući hormon

β -hCG – beta humani korionski gonadotropin

1. UVOD

1.1. Neplodnost

Svjetska zdravstvena organizacija definira neplodnost kao bolest reproduktivnog sustava koju karakterizira izostanak kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovnih nezaštićenih spolnih odnosa.

Neplodnost se dijeli na primarnu i sekundarnu. Ukoliko žena nikada nije imala potvrđenu kliničku trudnoću govorimo o primarnoj neplodnosti, dok se sekundarna neplodnost odnosi na žene koje nisu u mogućnosti zanijeti nakon prethodno potvrđene kliničke trudnoće (1).

1.2. Epidemiologija neplodnosti

Neplodnost pogađa više od 186 milijuna ljudi diljem svijeta, a 8 do 12% parova reproduktivne dobi je neplodno. U ženskoj populaciji neplodnost se procjenjuje na 14 do 25%, ovisno o geografskim čimbenicima, dok je u muškaraca taj postotak manji, svega 5 do 7% (2).

U Republici Hrvatskoj, neplodnost ili umanjena plodnost važan je javnozdravstveni problem koji pogađa oko 80 tisuća parova, od kojih više od pola ne traži pomoć liječnika. Godišnje se liječi oko 10 – 12 tisuća parova. U posljednjih 30 godina, učestalost je neplodnosti porasla za 5% (3).

1.3. Uzroci neplodnosti

Fekunditet je sposobnost para da ostvari trudnoću tj. potomstvo, a najčešće se izražava u mjesecima. Najviši fekunditet u žena je između 20. i 27. godine i iznosi 20 do 30%, dok se kod muškaraca održava sve do 40. godine života. Zdravom mlađem bračnom paru otprilike je potrebno 8,5 mjeseci da postignu kliničku trudnoću. Fekunditet je važan pojam jer pruža uvid u reproduktivno zdravlje populacije i može pomoći u identifikaciji problema koji utječu na sposobnost začeća.

Prema uzrocima, neplodnost možemo podijeliti na žensku, mušku, kombiniranu i idiopatsku (3).

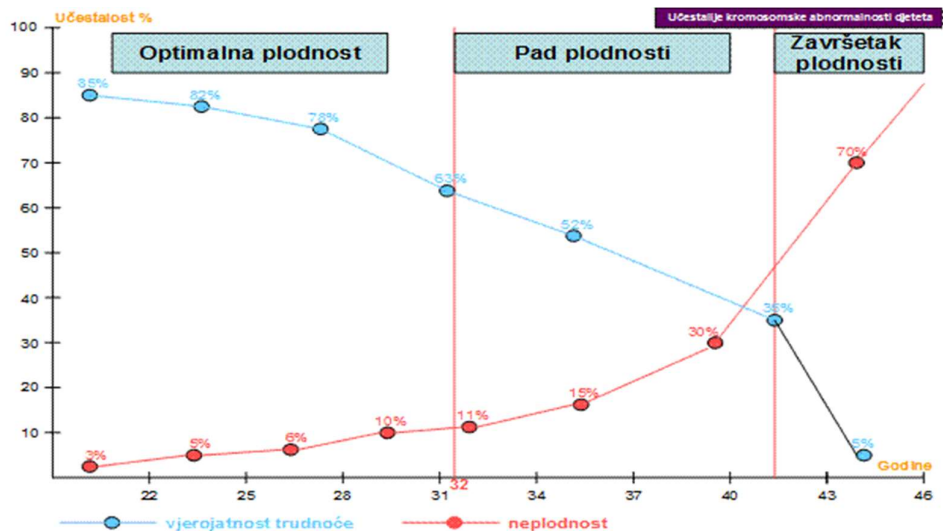
1.3.1. Kombinirani uzroci neplodnosti

Kombinirani uzroci neplodnosti odnose se na oba spola, a u njih ubrajamo dob i odgađanje trudnoće, debljinu i pušenje.

1.3.1.1. Dob i odgađanje trudnoće

U muškaraca i žena, plodnost se smanjuje starenjem.

Plodnost žena u opadanju je već od 32. godine života. Nagli pad nastaje nakon 38. godine, a vjerojatnost trudnoće nakon 40. godine smanjuje se na 5 – 20% (Slika 1). Po rođenju žene imaju otprilike 2 milijuna jajnih stanica. U vrijeme puberteta, taj broj opada na oko 300 tisuća i nastavlja padati da bi nakon 35. godine bio oko 25 tisuća. S dobi opada i kvaliteta oocita koje zbog aneuploidija postaju suboptimalne i nekompetentne. Učestalost aneuploidnih oocita između 35. i 39. godine života iznosi otprilike 50%, a nakon 40. godine čak je 90% oocita kromosomski abnormalno. To je glavni razlog neplodnosti u žena starije dobi, visokog rizika spontanih pobačaja i slabog uspjeha liječenja (3).



Slika 1. Dijagram prikazuje vjerojatnost postizanja trudnoće i učestalost neplodnosti ovisno o dobi žene. (Preuzeto iz: Poliklinika IVF. Plodnost i neplodnost kod žena i muškaraca [Internet]. [Pristupljeno: 5. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://www.poliklinika-ivf.hr/plodnost-i-neplodnost-kod-zena-i-muskaraca-2/>)

Također, utvrđeno je opadanje plodnosti starenjem i u muškoj populaciji. Nakon 42. godine u muškaraca pada volumen ejakulata i smanjuje se koncentracija i pokretljivost spermija što otežava začeće (3).

Dodatni faktori povećanja neplodnosti s dobi su brojna stanja koja prate starenje poput vaskularnih bolesti, pretilosti, pušenja, infekcija spolnog sustava, nakupljanja toksičnih spojeva, zračenja i ostalo (3).

1.3.1.2 Poremećaji tjelesne mase

Tjelesna masa kategorizira se u četiri kategorije prema indeksu tjelesne mase (ITM) (Tablica 1).

Tablica 1. ITM klasifikacija.

ITM (kg/m ²)	
< 18,5	Izrazita mršavost
≥ 18,5 < 25	Normalna tjelesna težina
≥ 25 < 30	Povišena tjelesna težina
≥ 30	Pretilost

Stope pretilosti posljednjih su desetljeća značajno porasle diljem svijeta. U Sjedinjenim Američkim Državama preko 50% trudnica ima prekomjernu tjelesnu težinu ili pretilost (4).

Pretila trudnice sklonije su nepovoljnim ishodima trudnoće, uključujući gestacijski dijabetes, kardiovaskularne bolesti i hipertenzivne poremećaje. Nepovoljni ishodi protežu se i na potomstvo pa trudnoće u pretilih žena imaju veću stopu fetalne smrti, nedonošenosti, ozljeda pri porodu i prolaznih respiratornih problema novorođenčeta, kao i metaboličkih učinaka neonatalne hipoglikemije. Također, pretilost majke stvara predispoziciju za dugoročne zdravstvene probleme u njene djece, stvarajući međugeneracijski ciklus pretilosti i inzulinske rezistencije (4).

Reproduktivne funkcije jajnika i endometrija promijenjene su u pretilih žena. Masno tkivo veliki je endokrini organ koji proizvodi mnoge hormone (estrogeni, leptin, adiponektin, testosteron), citokine (TNF α i IL-6) i enzime lipogeneze. Ovi hormoni mijenjaju hipotalamo – hipofizno – gonadalnu os, posebice povećanjem razine estrogena konverzijom iz androgena. Estrogeni negativnom povratnom spregom djeluju na lučenje gonadotropin – oslobađajućeg hormona (GnRH) čime dolazi do lučenja folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) što uzrokuje nepravilne ili anovulatorne cikluse (5).

Pretilost smanjuje i mušku plodnost i reproduksijski potencijal, ponajviše zbog promjena u osovini hipotalamus – hipofiza – gonade, poremećaja testikularne steroidogeneze i metaboličke disregulacije. Sve navedeno negativno utječe na kvalitetu sjemena, tj. koncentraciju, pokretljivost, vitalnost i morfologiju spermija (6).

Izrazita mršavost, odnosno indeks tjelesne mase (ITM) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, također je udružena s reproduksijskim poremećajima. Pri udjelu masnog tkiva manjem od 20 % dolazi do poremećaja neurosekrecije, anovulacija i amenoreje. Takvo stanje povezano je sa smanjenim fekunditetom, a uspjeh umjetne oplodnje znatno je smanjen. U prekomjerno mršavih žena češće su bolesti u trudnoći i komplikacije tijekom poroda (3).

Kao što je korisno smanjenje tjelesne težine u pretilih osoba od samo 5 – 10 %, tako i porast tjelesne težine u premršavih žena povećava vjerojatnost trudnoće (3).

1.3.2. Ženski uzroci neplodnosti

Ženska neplodnost veliki je javnozdravstveni problem u današnjem svijetu. Među glavne uzroke ženske neplodnosti ubrajamo:

- sindrom policističnih jajnika (PCOS)
- endometriozu
- tubarne faktore neplodnosti
- poremećaje funkcije štitne žlijezde
- adenomiozu
- preuranjenu menopauzu (7).

1.3.2.1. Sindrom policističnih jajnika

Sindrom policističnih jajnika važan je uzrok neplodnosti, a pogađa 7 do 15 % žena reproduktivne dobi. Bolest karakteriziraju kronične anovulacije, klinički ili biokemijski hiperandrogenizam i policistična morfologija jajnika, a povezana je i s inzulinskom rezistencijom, pretilosti i metaboličkim sindromom. Ovo je poremećaj nejasne etiologije za koji ne postoji jedinstveni dijagnostički test, stoga je važno isključiti druga stanja sa sličnim simptomima poput tumora jajnika ili nadbubrežne žlijezde koji luče androgene, kongenitalne adrenalne hiperplazije te uporabe androgenih ili anaboličkih lijekova. Anovulaciju mogu uzrokovati i hiperprolaktinemija, hipotireoza i hipertireoza (8).

Najčešći simptomi su neuredna menstrualna krvarenja, neplodnost, pojačana dlakavost, pretilost, akne i gubitak kose (9).

Neuredna menstrualna krvarenja obično se očituju u obliku oligomenoreja, a u 20 – 30% slučajeva kao amenoreja. Oligomenoreja je nepravilan menstrualni protok krvi u žene. Određene promjene u menstrualnom ciklusu normalne su tijekom menarhe, perimenopauze ili nakon poroda, ali ako ciklusi traju dulje od 35 dana ili ako žena ima četiri do devet menstrualnih ciklusa u godini, tada je riječ o oligomenoreji. Odsutnost menstruacije dulja od 3 mjeseca uz odsustvo trudnoće naziva se amenoreja. Iako su oligomenoreja i amenoreja najčešća klinička slika PCOS-a, dio žena može imati i eumenoreju, tj. uredne menstrualne cikluse (10, 11).

Neplodnost u PCOS-u uzrokovana je kombinacijom različitih faktora. Visoke razine androgena mogu spriječiti sazrijevanje folikula u jajnicima, što onemogućava oslobađanje jajne stanice. Ovulacija može biti neredovita ili potpuno izostati pa su i šanse za začeće smanjene. Povećana razina inzulina dodatno stimulira proizvodnju androgena u jajnicima, pogoršavajući hormonsku neravnotežu. Dugotrajni izostanak ovulacije može dovesti do produženih razdoblja bez menstruacije, što rezultira pretjeranim zadebljanjem endometrija te posljedičnom otežanom implantacijom embrija (8).

Pet je glavnih mjera liječenja PCOS-a:

- regulacija tjelesne težine
- fizička aktivnost
- prestanak pušenja i konzumacije alkohola
- farmakološko liječenje (hormonski kontraceptivi)
- kirurški pristup (12).

1.3.2.2. Endometrioza

Endometrioza je kronična ginekološka bolest koja pogađa približno 10% žena, a posebno je važan problem u žena reproduktivne dobi. Definira se kao prisutnost tkiva sličnog endometriju izvan maternične šupljine. Unatoč njenim značajnim posljedicama na kvalitetu života i plodnost, često je nedovoljno dijagnosticirana (13).

Tkivo endometrija može biti pronađeno na jajnicima, jajovodima, peritoneumu, crijevima, a rijetko i na plućima ili mozgu. Endometrioza reagira na hormonalne promjene tijekom menstrualnog ciklusa, što može uzrokovati upale, ožiljke i stvaranje priraslica. Točan uzrok nastanka endometrioze nije poznat, ali najprihvaćenija je teorija retrogradne menstruacije prema kojoj kroz jajovode teče menstrualna krv u trbušnu šupljinu. Stanice endometrija implantiraju se i rastu po trbušnoj šupljini. Postoje i druge teorije koje objašnjavaju nastanak endometrioze metaplazijom ili utjecajem genetskih ili hormonalnih čimbenika (14).

Simptomi ovise o smještaju lezija, a najčešće uključuju bolne menstruacije tj. dismenoreju i bol tijekom spolnih odnosa. Intenzitet simptoma nije uvijek jednak težini bolesti, što može otežati dijagnozu. Kod dugotrajne endometrioze javljaju se komplikacije zbog kronične upale u trbušnoj šupljini. Komplikacije koje nastaju važan su uzrok neplodnosti, a uključuju priraslice, oštećenje fimbrija, okluziju jajovoda, hidrosalpinks i dr. (15).

Endometrioza je progresivna bolest i simptomi se s vremenom pojačavaju, ali ponekad je potrebno 8 – 9 godina od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je laparoskopija s biopsijom barem jedne lezije uz histološku analizu.

Liječenje endometrioze individualno je i ovisno je o veličini endometriotičnih cista – endometrioma i proširenosti endometrioze, o težini simptoma, dosadašnjoj reprodukciji i želji za očuvanjem plodnosti. Endometrioza se liječi medikamentozno ili kirurški te njihovom kombinacijom. Prva linija medikamentoznog liječenja nesteroidni su protuupalni lijekovi (NSAID) i oralna hormonalna kontracepcija. Kirurško liječenje može biti pošteno ili radikalno, a uključuje eksciziju i ablaciju lezija, uklanjanje priraslica, ventrosuspenziju uterusa, presakralnu neurektomiju i ostalo (15).

1.3.2.3. Poremećaji rada štitne žlijezde

Jedna od važnijih uloga štitne žlijezde je i regulacija ženskog reproduktivnog sustava. Štitna žlijezda regulira metabolizam i hormonalnu ravnotežu, a poremećaji u njenom radu mogu dovesti do poteškoća u začeću i održavanju trudnoće. Bolesti štitne žlijezde najčešće se pojavljuju u reproduktivnim godinama, a učestalost im je 5 – 10 puta veća u žena nego u muškaraca (16).

Razlikujemo bolesti u kojima je funkcija štitne žlijezde smanjena, pa pričamo o hipotireozu, i bolesti u kojima je produkcija hormona pojačana što dovodi do hipertireoze. Hipotireoza ima mnogo izraženiji negativan učinak na menstrualni ciklus i plodnost nego hipertireoza. Najčešći uzrok hipotireoze je Hashimotov tiroiditis, autoimuna bolest u kojoj imunski sustav napada štitnu žlijezdu i dovodi do njene disfunkcije. Karakterizira ga povišen titar autoantitijela na peroksidazu (TPO) i tireoglobulin (TGA) (16).

Manjak hormona štitne žlijezde dovodi do umora, povećanja tjelesne težine, nepodnošenja hladnoće i depresije, ali i do menstrualnih nepravilnosti poput amenoreje, oligomenoreje i anovulacije koje značajno utječu na plodnost žena.

Dijagnoza se postavlja laboratorijskim mjerenjem serumskog tireotropnog hormona (TSH), slobodnog T3 i T4 hormona te prisutnosti autoantitijela na štitnu žlijezdu. Ukoliko je koncentracija slobodnog T3 i T4 uredna, a razine TSH povišene, radi se o subkliničkoj hipotireozu (16).

Liječenje se provodi supstitucijom sintetskim T4 (L – tiroksin), a doza se prilagođuje kliničkoj slici i razini izmjerenih koncentracija hormona. Zbog većih potreba za tiroidnim hormonima, već u početku trudnoće najčešće treba povišiti dozu L – tiroksina. Za žene koje boluju od supkliničkog hipotiroidizma, također se preporučuje uvođenje terapije L – tiroksinom zbog rizika od pobačaja, ranijeg porođaja i potencijalno negativnog utjecaja na razvoj središnjeg živčanog sustava fetusa (17).

1.3.2.4. Tubarni uzroci neplodnosti

Jajovodi imaju važnu ulogu u reprodukciji. Oni omogućuju susret jajne stanice i spermija te služe kao put kojim oplođena jajna stanica putuje do maternice gdje se implantira. Ako su strukture jajovoda oštećene ili blokirane, ovaj je proces ugrožen što može biti uzrok neplodnosti.

Među najčešćim uzrocima tubarne neplodnosti je upalna bolest zdjelice (PID, engl. *pelvic inflammatory disease*). Definiira se kao upala gornjeg genitalnog trakta koja nastaje zbog spolno prenosivih infekcija poput klamidije i gonoreje. Bolest može zahvatiti maternicu, jajovode i jajnike, a najčešći simptomi su bol u donjem dijelu trbuha, mukopurulentni vaginalni iscjedak i povišena temperatura. Dugoročne komplikacije bolesti uključuju neplodnost, izvanmaternične trudnoće i kroničnu bol u zdjelici (18).

Nakon jedne epizode PID-a, učestalost neplodnosti iznosi 10 – 12 %, nakon dvije 23 – 25 %, a nakon treće epizode doseže čak 54 – 75 %. Rizik ektopičnih trudnoća povećava se šest do sedam puta nakon jedne epizode PID-a.

Dijagnoza bolesti prvenstveno je klinička i na nju treba posumnjati kod žena s bolovima u donjem dijelu trbuha ili zdjelice i osjetljivošću genitalnog trakta. Liječi se antibioticima koji pokrivaju najčešće uzročnike PID-a (*Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*).

Drugi česti uzroci tubarne neplodnosti su: priraslice, koje nastaju nakon kirurških zahvata, ektopična trudnoća i kongenitalne anomalije jajovoda (19).

1.3.3. Muški uzroci neplodnosti

Muška neplodnost predstavlja značajan dio svih slučajeva neplodnosti, čineći otprilike polovicu svih uzroka nesposobnosti parova da ostvare trudnoću (Slika 3). Ključni faktori koji doprinose muškoj neplodnosti uključuju hormonalne poremećaje, genetske abnormalnosti, infekcije, varikokelu, te životne navike poput pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola. Najbolji test za provjeru plodnosti u muškaraca je analiza ejakulata kojom doznajemo informacije o kvaliteti i količini spermija (20).

Najčešći uzroci muške neplodnosti su:

1. idiopatski
2. varikokela
3. hipogonadizam
4. urogenitalne infekcije
5. kriptorhizam
6. bolesti imunološkog sustava
7. sistemske bolesti (20).

1.4. Medicinski pomognuta oplodnja (MPO)

Metode medicinski pomognute oplodnje najvažniji su način liječenja neplodnosti suvremene reproduktivne medicine. MPO obuhvaća sve metode liječenja koje stimuliraju oplodnju, trudnoću i porođaj. Uključuje homologne i heterologne postupke, odnosno liječenje gametama neplodnog para ili jednom od gameta darovatelja.

Metode MPO-a su:

- izvantjelesna oplodnja – *in vitro* fertilizacija, IVF
- intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija, ICSI (engl. *Intracitoplasmatic sperm injection*)
- intrauterina inseminacija, IUI
- prijenos gameta ili zigota u jajovod, GIFT (engl. *Gamete intrafallopian transfer*), ZIFT (engl. *Zygote intrafallopian transfer*) (21).

Prva osoba rođena metodom medicinski pomognute oplodnje bila je Luis Brown 1978. godine. Tada je uspješnost bila 1 – 5 %, dok je danas uspjeh pojedinačnog IVF/ICSI 40 – 50 %. Veliki napredak u postupcima pomognute oplodnje dogodio se uvođenjem zamrzavanja zametaka, čime je uspješnost MPO narasla na 60 %. Uspjeh povećava broj i kvaliteta prenesenih zametaka u embriotransferu (ET). Danas se preporuča ET jednog zametka čime se smanjuje broj rizičnih višeplođnih trudnoća. Cilj liječenja neplodnosti rađanje je jednog živog i zdravog djeteta u terminu, a višeplođne se trudnoće smatraju komplikacijom u liječenju MPO postupcima (21).

1.4.1. IVF i ICSI

In vitro fertilizacija (IVF) metoda je za učinkovito liječenje ženske neplodnosti. Primjenjuje se u 70% svih uzroka neplodnosti, a pomoću IVF-a se rađa 1 – 5 % novorođenčadi godišnje.

Intracitoplazmatsko injiciranje pojedinačnih spermija (ICSI) nezamjenjivo je liječenje težih oblika muške neplodnosti. Primjenjuje se kod nekvalitetnog sjemena, niske uspješnosti u IVF postupcima, kirurški dobivenih spermija iz testisa, u liječenju onkoloških bolesnika i dr. ICSI metoda povećava šansu za oplodnju i kod supfertilnog sjemena (21).

Po pravilu, IVF i ICSI zadnji su odabir liječenja koji se primjenjuje tek nakon što iscrpimo ostale metode. Liječenje se treba ranije usmjeriti na IVF ili ICSI u slučaju dugotrajne neplodnosti, žena starijih od 35 godina, uznapredovale endometrioze i teške muške neplodnosti. Kada se liječenje usmjeri na IVF ili ICSI potrebna je potpuna obrada pacijenta koja uključuje anamnezu, opći ginekološki pregled, laboratorijske nalaze, pretrage ultrazvukom, a ponekad i laparoskopiju. Nakon obrade se predlažu mjere koje mogu poboljšati uspjeh IVF-a poput normalizacije tjelesne mase oba partnera (optimalno BMI 20 – 25 kg/m²), prestanak pušenja, fizička aktivnost, smanjenje konzumacije alkohola, zdrava prehrana i uzimanje folne kiseline barem 3 mjeseca prije postupka. Navedene mjere mogu poboljšati uspjeh za 50% (21).

U IVF i ICSI postupcima, presudan značaj ima aspiracija jajnih stanica i prijenos zametaka u maternicu tj. embriotransfer. Aspiracija jajnih stanica radi se nakon prirodnog ili stimuliranog ciklusa. Aspiriraju se svi folikuli promjera većeg od 10 mm. Nakon aspiracije, jajne se stanice odlažu u inkubatoru pod strogo kontroliranim uvjetima. Sjeme se također uzima na dan aspiracije, obično nakon dva do tri dana apstinencije. Uzorak sjemena se pod mikroskopom analizira i odrede se parametri sjemena koji će odrediti odgovarajući postupak umjetne oplodnje.

IVF je postupak ujedinjenja jajne stanice i spermija tj. oplodnje, koja se događa izvan tijela. Jajna stanica se spaja s 150 do 200 tisuća spermija.

Intracitoplazmatska injekcija spermija izvodi se mikropipetom pod kontrolom invertnog mikroskopa i izravno se injicira jedan spermij unutar citoplazme jajne stanice.

Embriotransfer je vraćanje zametka u maternicu uz pomoć katetera, a obavlja se drugi, treći ili peti dan nakon aspiracije jajnih stanica. Embrij bi optimalno trebao biti u stadiju četiri stanice, osam stanica ili u stadiju blastociste kada je uspjeh značajno veći (22).

1.4.2. Povezanost debljine s ishodima MPO

Sve više dokaza pokazuje da pretilost smanjuje plodnost žena i negativno utječe na ishod liječenja medicinski pomognutom oplodnjom. Pretilost može biti odgovorna za kronične upale i oksidativni stres. Upala i reaktivni kisikovi radikali (ROS) u jajniku modificiraju steroidogenezu i mogu uzrokovati anovulaciju, kao i utjecati na mejotičko sazrijevanje oocita. To dovodi do smanjene kvalitete oocita i sposobnosti razvoja embrija (23).

Pretilost je povezana s manjim brojem normalno oplođenih jajnih stanica, nižom razinom estradiola i nižom stopom trudnoće i živorođenih. Neplodne žene kojima je potreban IVF treba poticati da prije ulaska u postupak liječenja normaliziraju tjelesnu težinu (24).

1.4.3. Povezanost dobi s ishodima MPO

Posljednjih desetljeća dramatično se povećao broj žena starijih od 40 godina koje koriste metode pomognute oplodnje kako bi zatrudnjele. Za to je odgovoran porast prosječne dobi u kojoj žene odlučuju imati svoje prvo dijete. Međutim, kao i kod prirodnog začeća, stope uspješnosti MPO-a opadaju s dobi majke. Žene nakon 40. godine imaju znatno smanjen reprodukcijski potencijal u smislu smanjenog broja dobivenih jajnih stanica nakon stimulacije ovulacije, smanjene stope oplodnje, smanjenog broja kliničkih trudnoća i povećanog broja spontanih pobačaja u odnosu na žene ispod 40 godina. U žena starijih od 44 godine, preporuča se uzimanje doniranih jajnih stanica za trudnoću (25).

1.4.4. Povezanost ovarijske rezerve s ishodima MPO

Ovarijska rezerva jajnika označava broj preostalih antralnih folikula za folikulogenezu. Testiranje ovarijske rezerve rutinska je pretraga kod pripreme žena za liječenje neplodnosti. Koristi se u pacijentica starijih od 35 godina, pacijentica s idiopatskom neplodnosti, anamnezom ginekoloških operacija, kemoterapijom, zračenjem, pušačica itd. Određuju se serumske razine hormona koji koreliraju s brojem preostalih antralnih folikula: antimüllerov hormon (AMH), folikulo stimulirajući hormon (FSH), estradiol i dr. (26).

Ovarijska rezerva fiziološki se smanjuje starenjem, ali neka druga stanja i bolesti mogu dovesti do ubrzanog propadanja zalihe jajnih stanica. Neki od uzroka prijevremenog smanjenja ovarijske rezerve su genetski, autoimuni i ijtrogeni uzroci, prijašnje operacije te ginekološke bolesti. Pacijentice se žale na nemogućnost trudnoće, uz anamnezu normalnog nastupa menarhe i redovitih ciklusa nakon kojih nastupa oligomenoreja ili nagla amenoreja. Javljaju se simptomi perimenopauze poput noćnog znojenja, naglog crvenila lica, nesanice i dr. Ti se simptomi ponekad mogu javiti nakon trudnoće ili nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva poslije čega se rijetko uspostavi normalan menstruacijski ciklus (27).

AMH je glikoprotein i pripada grupi proteina transformirajućeg faktora rasta (TGF- β). Luče ga granulosa – stanice rastućih folikula, a njegove vrijednosti koreliraju s brojem antralnih i preantralnih folikula u jajniku. Razine AMH generalno su stabilne tijekom menstruacijskog ciklusa, najveće su u ranim 20-im godinama, a postupno padaju sve do menopauze.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se referentne vrijednosti AMH kojima procjenjujemo fertilni potencijal žene. Prema vrijednosti AMH procjenjujemo je li plodnost žene optimalna ili zadovoljavajuća (pri normalnim vrijednostima AMH), smanjena ili izrazito smanjena (pri sniženim vrijednostima) ili poremećena (pri povišenim vrijednostima).

Pet je kategorija procjene fertilnog potencijala u žena prema razinama AMH

1. Vrlo niske koncentracije – AMH < 2,2 pmol/L;
2. Smanjena plodnost – AMH \geq 2,2 i < 15,7 pmol/L;
3. Zadovoljavajuća plodnost – AMH \geq 15,7 i < 28,6 pmol/L;
4. Optimalna plodnost – AMH \geq 28,6 i < 48,5 pmol/L;
5. Povećane koncentracije – AMH \geq 48,5 pmol/L.

Razine AMH pouzdan su prediktor ishoda *in vitro* fertilizacije. Pri urednim razinama AMH očekuje se veći broj aspiriranih jajnih stanica, bolja kvaliteta jajnih stanica i, posljedično, veća stopa oplodnje i embriotransfera (27).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je utvrditi povezanost dobi, čimbenika ovarijske rezerve i indeksa tjelesne mase s reproduktivnim ishodima MPO analizom podataka žena liječenih postupcima medicinski pomognute oplodnje na Zavodu za humanu reprodukciju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u periodu od 1. listopada 2021. do 1. veljače 2023.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Žene starije dobi imaju lošije reproduktivne ishode postupaka MPO;
2. Žene sa smanjenom ovarijskom rezervom imaju lošije reproduktivne ishode postupaka MPO;
3. Žene većeg indeksa tjelesne mase imaju lošije reproduktivne ishode postupaka MPO.

3. ISPITANICE I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno kao retrospektivna studija na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju KBC-a Split od 1. listopada 2021. do 1. veljače 2023. Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split 22. ožujka 2024. (Ur. broj: 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02).

3.1. Ispitanice

U istraživanje je uključeno 312 žena koje su liječene metodama medicinski pomognute oplodnje na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju KBC-a Split u periodu od 1. listopada 2021. do 1. veljače 2023.

Kriteriji uključnja:

- Žene liječene zbog neplodnosti na Zavodu za ginekološku endokrinologiju KBC-a Split u periodu od 1. listopada 2021. do 1. veljače 2023.

Kriteriji isključenja:

- Žene u postupku donacije jajnih stanica u MPO centrima izvan Hrvatske;
- Žene koje su u postupku zamrzavanja jajnih stanica zbog onkofertilitetnih postupaka.

3.2. Metode prikupljanja podataka i promatrani parametri

Podaci su prikupljeni popisnom metodom iz baze podataka Zavoda za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju KBC-a Split o parovima liječenim MPO postupcima (Argosy software). Promatrani parametri bili su dob, indeks tjelesne mase, razine AMH, FSH, LH i TSH hormona. Analizirale su se vrste postupaka MPO-a, broj aspiriranih jajnih stanica i dan embriotransfera. Posljednja promatrana kategorija bili su ishodi trudnoća (neuspjeh, biokemijska trudnoća i klinička trudnoća). Trudnoća se definirala kao biokemijska ako je izmjereno povećanje β -HCG-a ili kao klinička trudnoća ako je nalaz UZV bio pozitivan.

3.3. Statistička obrada podataka

Nakon prikupljanja podataka, napravljena je statistička analiza. Rezultati su prikazani tablično i grafički. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Testiranja statističkih značajnosti razlika napravljena su korištenjem hi – kvadrat testa (χ^2) ili Kruskal – Wallis analizom varijance (ANOVA), ovisno o tipu varijable. Razina statističke značajnosti određena je na 5% ($P < 0,05$). Za statističku je analizu korišten SPSS paket.

4. REZULTATI

U tablicama 2. i 3. prikazane su vrijednosti kategorija ovarijske rezerve i indeksa tjelesne mase ovisno o dobnoj strukturi ispitanica. Postoji statistički značajna povezanost dobi i ovarijske rezerve. Nije pronađena statistički značajna povezanost dobi i indeksa tjelesne mase.

Žene u dobnim skupinama ispod 35 godina pokazuju dominantno zadovoljavajuću plodnost ($P = 0,015$, $P = 0,022$), dok u starijim dobnim skupinama najveći udio ispitanica pokazuje smanjenu plodnost ($P = 0,049$, $P < 0,001$). U dobi iznad 43 godine, žene su u našoj studiji pokazale smanjenu plodnost, ali taj rezultat nije bio statistički značajan.

U svim dobnim skupinama ispitanice imaju dominantno normalnu tjelesnu težinu. Međutim, u mlađim dobnim skupinama postoji veći udio pothranjenih žena, dok je u starijim dobnim skupinama prisutan porast udjela žena s prekomjernom težinom.

Tablica 2. Ovisnost ovarijske rezerve i dobne strukture ispitanica.

Ovarijska rezerva (AMH ^a , pmol/L); n (%)	0 – 29 godina	30 – 35 godina	36 – 39 godina	40 – 42 godine	> 43 godine
Vrlo niske koncentracije (0,2 - 2)	0	5 (4,3)	1 (1,3)	7 (13,2)	1 (14,2)
Smanjena plodnost (2,2 - 15,7)	10 (29,4)	45 (26,9)	43 (59,7)	33 (62,2)	6 (85,7)
Zadovoljavajuća plodnost (15,7 - 28,6)	11 (32,3)	41 (35,3)	15 (20,8)	9 (16,9)	0
Optimalna plodnost (28,6 - 48,5)	9 (24,4)	16 (13,7)	12 (16,7)	3 (5,6)	0
Povećana koncentracija (> 48,5)	4 (11,7)	9 (7,7)	1 (1,3)	1 (1,8)	0
<i>P</i> ^a	0,015*	0,022*	0,049*	<0,001*	0,157

^a Anti – Müllerov hormon

Tablica 3. Ovisnost indeksa tjelesne mase i dobne strukture ispitanica.

ITM^a (kg/m²);	0 – 29	30 – 35	36 – 39	40 – 42	> 43
n (%)	godina	godina	godina	godine	godine
Pothranjenost (<18,5)	3 (8,1)	8 (6,4)	2 (2,5)	2 (3,2)	1 (10)
Zdrava težina (18,5 - 24,9)	30 (81,1)	89 (71,2)	61 (77,2)	43 (70,5)	7 (70)
Prekomjerna težina (25 - 29,9)	3 (8,1)	23 (18,4)	12 (15,2)	15 (24,6)	2 (20)
Pretilost (> 30)	1 (2,7)	5 (4)	4 (5,1)	1 (1,6)	0
<i>P^a</i>	0,351	0,791	0,452	0,326	0,827

^a Indeks tjelesne mase

U Tablici 4. je prikazan odnos ovarijske rezerve i indeksa tjelesne mase. Pronađene razlike ITM prema ovarijskoj rezervi nisu bile statistički značajne. U skupini žena s niskom ovarijskom rezervom je veći udio onih s prekomjernom tjelesnom težinom, dok s porastom vrijednosti AMH raste i udio pothranjenih žena.

Tablica 4. Ovisnost indeksa tjelesne mase i ovarijske rezerve ispitanica.

ITM ^a , kg/m ² ; n (%)	AMH ^b	AMH	AMH	AMH	AMH
	0,2 – 2 pmol/L	2,2 – 15,7 pmol/L	15,7 – 28,6 pmol/L	28,6 – 48,5 pmol/L	> 48,5 pmol/L
Pothranjenost (<18,5)	0	3 (2,2)	3 (4,2)	3 (8,3)	1 (6,7)
Zdrava težina (18,5-24,9)	7 (50)	96 (72,7)	58 (81,7)	29 (80,5)	10 (66,7)
Prekomjerna težina (25-29,9)	6 (42,8)	28 (21,2)	8 (11,3)	2 (5,5)	3 (20)
Pretilost (>30)	1 (7,1)	5 (3,7)	2 (2,8)	2 (5,5)	1 (6,7)
<i>P</i> ^a	0,058	0,299	0,353	0,103	0,847

^a Indeks tjelesne mase

^b Anti – Müllerov hormon

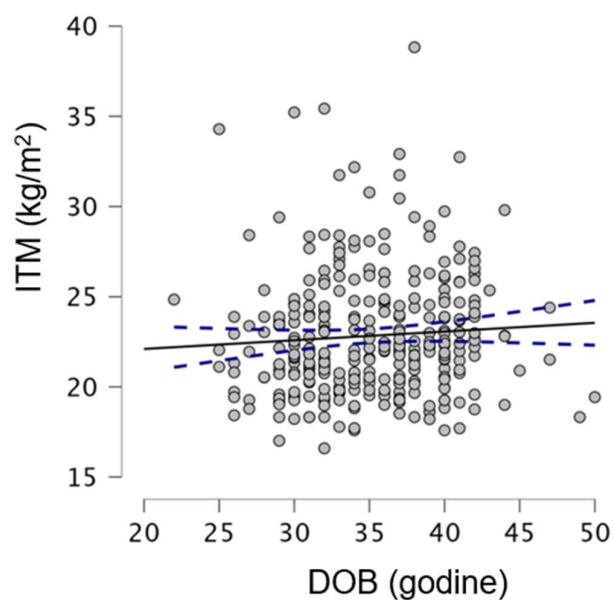
U Tablici 5. prikazana je korelacija između dobi i indeksa tjelesne mase, dobi i ovarijske rezerve te indeksa tjelesne mase i ovarijske rezerve. Porastom dobi raste indeks tjelesne mase, a ovarijska se rezerva smanjuje. U oba je slučaja pronađena statistički značajna razlika ($P = 0,035$ i $P < 0,001$). Indeks tjelesne mase u negativnoj je korelaciji s ovarijskom rezervom pri čemu je dokazana statistički značajna razlika ($P = 0,005$). Na slikama su prikazani grafovi Spermanovih korelacija navedenih odnosa (Slike 2 – 4).

Tablica 5. Spearmanova korelacija dobi i indeksa tjelesne mase; dobi i ovarijske rezerve; indeksa tjelesne mase i ovarijske rezerve.

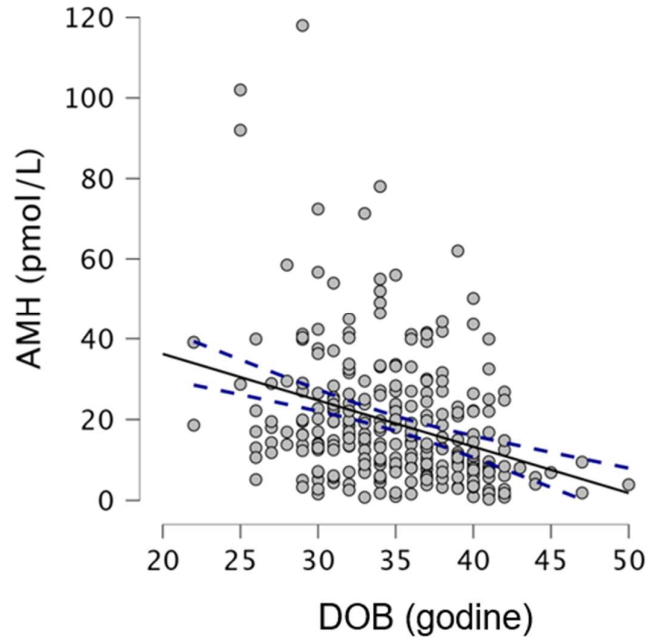
	Spearman's rho	P
Godine – ITM ^a	0,119	0,035
Godine – AMH ^b (pmol/L)	- 0,349	< 0,001
ITM – AMH (pmol/L)	- 0,170	0,005

^a Indeks tjelesne mase

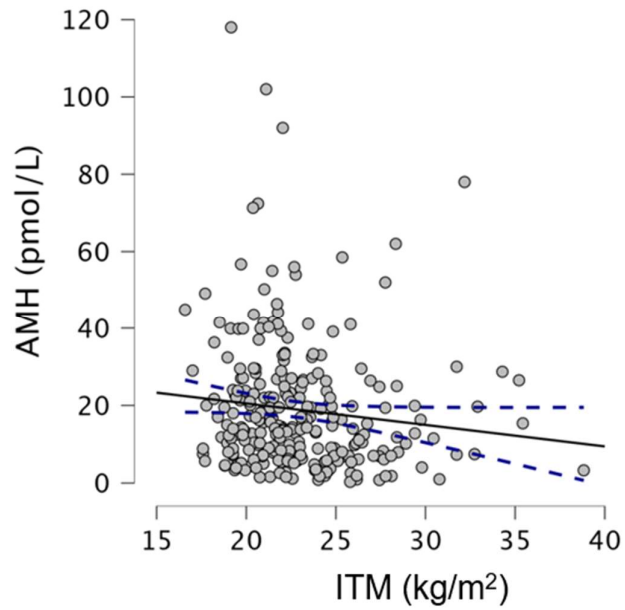
^b Anti – Müllerov hormon



Slika 2. Spearmanova korelacija dobi i indeksa tjelesne mase.



Slika 3. Spermanova korelacija dobi i ovarijske rezerve.



Slika 4. Spermanova korelacija indeksa tjelesne mase i ovarijske rezerve.

U Tablici 6. je prikazan medijan vrijednosti razina FSH, LH i TSH. Srednja razina FSH u ukupnom uzorku bila je 7,3 IU/L; srednja razina LH bila je 6,7 IU/L; a srednja razina TSH 1,94 mIU/L. Najveći broj ispitanica je s idiopatskom neplodnosti, zatim slijedi muški faktor kao uzrok neplodnosti, potom kombinirana muška i ženska neplodnost, a najmanje je slučajeva izolirane ženske neplodnosti. U ukupnom uzorku najčešći ženski faktori neplodnosti su bili endometriozna, PCOS i hipotireoza koji su podjednako zastupljeni, a nešto rjeđi su bili tubarni faktor i Hashimotov tiroiditis. Najrjeđi uzroci bili su hipertireoza, smanjena ovarijska rezerva i anomalije maternice. Što se tiče muškog faktora, velika većina muških partnera imala je normalnu kvalitetu i kvantitetu spermija, zatim slijede podjednako zastupljeni oligoastenoteratozoospermija, astenozoospermija i oligoastenozoospermija. Nešto je rjeđa oligozoospermija, dok su teratozoospermija, kriptozoospermija, azoospermija, nekrozoospermija, oligoteratozoospermija i aspermija najmanje zastupljene.

U kategoriji steriliteta, primarni sterilitet bio je predominantno češći slučaj od sekundarnog. Većina ispitanica nije imala prethodnih poroda, manji je broj imao barem jedno živorođeno dijete, a najmanje je onih s dvoje ili više djece. U ukupnom uzorku ispitanica, većina nije imala spontanih pobačaja, manji je broj onih s jednim spontanim pobačajem, a najmanje ih je imalo više od jednog spontanog pobačaja. Manji broj ispitanica imao je jednu ektopičnu trudnoću. Slučajevi s više od jedne ektopične trudnoće bili su jako rijetki.

Tablica 6. Medijan razina FSH, LH i TSH. Udio pojedinih uzroka ženske i muške neplodnosti. Udio kategorija steriliteta, trajanja steriliteta i prijašnji ishodi trudnoća.

Parametar	Vrijednost
Folikulo-stimulirajući hormon, IU/L, n (medijan; IQR ^a)	7,3 (3,2; 6,1 - 9,3)
Luteinizirajući hormon, IU/L, n (medijan; IQR)	6,7 (3,6; 4,9 - 8,5)
Tiroidnistimulirajući hormon, mIU/L, n (medijan; IQR)	1,940 (1,045; 1,490 - 2,535)
Faktor neplodnosti, n (%)	
Ženski faktor	45 (11)
Muški faktor	85 (20,8)
Kombinacija	52 (12,7)
Idiopatska neplodnost	227 (55,5)
Ženski faktor, n (%)	
Endometrioza	20 (4,9)
Sindrom policističnih jajnika	21 (5,1)
Anomalije maternice	2 (0,5)
Tubarni faktor	17 (4,2)
Smanjena ovarijska rezerva	3 (0,7)
Hipotireoza	20 (4,9)
Hipertireoza	3 (0,7)
Morbus Hashimoto	15 (3,7)
Muški faktor, n (%)	
Normozoospermija	275 (67,2)
Aspermija	1 (0,2)
Astenozoospermija	32 (7,8)
Azoospermija	3 (0,7)
Kriptoospermija	4 (1)
Nekrozoospermija	3 (0,7)
Oligoastenozoospermija	29 (7,1)
Oligoastenoteratozoospermija	33 (8,1)
Oligoteratozoospermija	1 (0,2)
Oligozoospermija	23 (5,6)
Teratozoospermija	5 (1,2)
Sterilitet, n (%)	
Primarni	352 (86,1)
Sekundarni	57 (13,9)
Trajanje steriliteta, godine	2 (2; 2 - 4)
Paritet, n (%)	
0	352 (86,1)
1	52 (12,7)
2	5 (1,2)
Spontani pobačaji, n (%)	
0	369 (90,2)
1	37 (9)
2	3 (0,7)
Ektopične trudnoće, n (%)	
0	397 (97,1)
1	10 (2,4)
2	2 (0,5)

^a Interkvartilni raspon

Ishodi kontrolirane ovarijske hiperstimulacije u žena liječenih u KBC-u Split prikazani su u tablicama. Prema kategorijama dobi i ovarijske rezerve (AMH) postoje statistički značajne razlike u broju aspiriranih oocita, broju MII oocita te broju dobivenih zametaka. U pogledu kategorija indeksa tjelesne mase nema statistički značajne razlike (Tablice 7 – 9).

U dobnim skupinama iznad 40 godina pada broj ukupno aspiriranih oocita ($P < 0,001$) i broj MII razvijenih oocita ($P < 0,001$). Međutim, gledajući broj razvijenih zametaka, najveći broj zametaka je u skupini ispitanica u dobi između 36 do 39 godina, zatim u mlađim dobnim skupinama, dok u dobi iznad 40 godina dolazi do ponovnog pada broja razvijenih zametaka ($P < 0,001$).

Promatrajući kategorije ovarijske rezerve prema vrijednostima anti-Mullerovog hormona (AMH), postoje statistički značajni trendovi aspiriranih oocita, broja MII razvijenih oocita i razvijenih zametaka. Slijedom navedenog, žene s vrijednostima AMH iznad 15,7 pmol/L imale su najviše vrijednosti navedenih parametara, dok su one u skupinama sa smanjenom ovarijskom rezervom imale niže vrijednosti navedenih parametara ($P < 0,001$).

U pogledu indeksa tjelesne mase, možemo zaključiti kako su ispitanice s povećanom tjelesnom težinom imale najveći broj aspiriranih oocita, ali razlika u odnosu na ostale skupine nije bila statistički značajna. Sličan trend nije prikazan u pogledu broja razvijenih MII oocita i zametaka.

Tablica 7. Ishodi kontrolirane ovarijske hiperstimulacije (KOH) u žena liječenih MPO postupcima prema dobi.

Dob (godine); n (medijan; IQR^a)	Broj aspiriranih oocita	Broj MII^b oocita	Broj zametaka
0 - 29	6 (6; 3 - 9)	4 (4; 3 - 7)	3 (6; 1 - 7)
30 - 35	5 (6,5; 3 - 9,5)	4 (6; 2 - 8)	3 (6; 1 - 7)
36 - 39	6 (6,75; 3 - 9,75)	5 (5; 2 - 7)	4 (3,75; 2 - 5,75)
40 - 42	3 (3; 3 - 5)	2 (3; 1 - 4)	2 (2; 1 - 3)
> 43	3,5 (3,5; 3 - 5,5)	3 (3; 1 - 4)	1,5 (3; 1 - 4)
<i>P</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001

^a Interkvartilni raspon

^b Mejoza II

Tablica 8. Ishodi kontrolirane ovarijske hiperstimulacije (KOH) u žena liječenih MPO postupcima prema ovarijskoj rezervi.

Ovarijska rezerva, AMH^a (pmol/L); n (medijan; IQR^b)	Broj aspiriranih oocita	Broj MII^c oocita	Broj zametaka
Vrlo niske koncentracije (0,2 - 2)	2 (0,75; 1,25 - 2)	1,5 (1; 1 - 2)	1 (1; 1 - 2)
Smanjena plodnost (2,2 - 15,7)	4 (5; 2 - 7)	3 (4; 2 - 6)	2 (3; 1 - 4)
Zadovoljavajuća plodnost (15,7 - 28,6)	6 (6,25; 3,75 - 10)	5 (6; 2 - 8)	4 (5; 2 - 7)
Optimalna plodnost (28,6 - 48,5)	9,5 (9; 5 - 14)	6,5 (7,5; 3,75 - 11,25)	4,5 (6,25; 2,75 - 9)
Povećana koncentracija (> 48,5)	6 (9,5; 2 - 11,5)	6 (7; 2 - 9)	4 (5,5; 2 - 7,5)
<i>P</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001

^a Anti – Müllerov hormon

^b Interkvartilni raspon

^c Mejoza II

Tablica 9. Ishodi kontrolirane ovarijske hiperstimulacije (KOH) u žena liječenih MPO postupcima prema indeksu tjelesne mase.

ITM^a, kg/m²; n (medijan; IQR^b)	Broj aspiriranih oocita	Broj MII^c oocita	Broj zametaka
Pothranjenost (<18,5)	3,5 (4,25; 2 - 6,25)	2 (3,25; 2 - 5,25)	2 (1,5; 1,75 - 3,25)
Zdrava težina (18,5-24,9)	5 (7; 2 - 9)	4 (5; 2 - 7)	3 (5; 1 - 6)
Prekomjerna težina (25-29,9)	8 (5,5; 2,5 - 8)	4 (4; 2 - 6)	3 (3,5; 1,5 - 5)
Pretilost (>30)	4 (2,5; 2,5 - 5)	4 (2; 2 - 4)	2 (1,5; 2 - 3,5)
<i>P</i>	0,408	0,209	0,641

^a Indeks tjelesne mase

^b Interkvartilni raspon

^c Mejoza II

Ishodi postupaka medicinski pomognute oplodnje u žena liječenih u KBC-u Split prikazani su u tablici (Tablica 10. – 12.), promatranih u odnosu dobne strukture, kategoriju ovarijske rezerve te indeksa tjelesne mase. Ishodi MPO postupaka temeljeni su na prikazu negativnog β -hCG testa nakon embriotransfera, dijagnoze biokemijske trudnoće te ultrazvučno verificirane vijabilne trudnoće u ispitanica s embriotransferom. Prema Tablici 10, jedino dobna struktura pokazuje statistički značajan odnos prema ishodima MPO postupaka, dok ovarijska rezerva i indeks tjelesne mase ne pokazuju značajne odnose prema navedenim ishodima.

U starijim dobnim skupinama raste učestalost neuspješnih MPO postupaka prema nalazu negativnog β -hCG testa ($P = 0,004$), dok je prikaz vijabilne trudnoće učestaliji u mlađim dobnim skupinama ($P = 0,005$). Učestalost je biokemijskih trudnoća niža u odnosu na učestalosti negativnog MPO ishoda i vijabilnih trudnoća, bez statistički značajnog odnosa dobi i učestalosti biokemijskih trudnoća.

Najveća učestalost vijabilnih trudnoća uočena je u skupini ispitanica s povećanom koncentracijom AMH-a, dok je najniža stopa u skupinama s optimalnom plodnosti i vrlo niskim koncentracijama AMH-a. Navedene razlike se nisu pokazale statistički značajnima.

Najveća stopa neuspješnih MPO postupaka bila je u skupini pothranjenih žena, dok je najveća stopa vijabilnih trudnoća prikazana u skupini pretilih ispitanica. Navedene razlike nisu bile statistički značajne.

Tablica 10. Ishodi MPO postupaka u ispitanica s embriotransferom prema dobi.

Dob (godine); n (%)	Negativan β-hCG^a	Biokemijska trudnoća	Trudnoća	Ukupno
0 - 29	17 (45,9)	2 (5,4)	18 (48,6)	37
30 - 35	88 (65,1)	4 (2,9)	43 (31,8)	135
36 - 39	50 (61,7)	3 (3,7)	28 (34,5)	81
40 - 42	54 (78,3)	3 (4,3)	12 (17,4)	69
> 43	11 (91,7)	0	1 (8,3)	12
<i>P</i>	0,004	0,899	0,005	

^a Beta humani korionski gonadotropin

Tablica 11. Ishodi MPO postupaka u ispitanica s embriotransferom prema ovarijskoj rezervi.

Ovarijska rezerva (AMH^a, pmol/L); n (%)	Negativan β-hCG^b	Biokemijska trudnoća	Trudnoća	Ukupno
Vrlo niske koncentracije (0,2 - 2)	8 (72,7)	1 (9,1)	2 (18,2)	11
Smanjena plodnost (2,2-15,7)	72 (63,1)	5 (4,4)	37 (32,4)	114
Zadovoljavajuća plodnost (15,7-28,6)	39 (60,9)	4 (6,2)	21 (32,8)	64
Optimalna plodnost (28,6-48,5)	18 (78,3)	1 (4,3)	4 (17,4)	23
Povećana koncentracija (>48,5)	5 (41,7)	0	7 (58,3)	12
<i>P</i>	0,266	0,851	0,131	

^a Anti – Müllerov hormon^b Beta humani korionski gonadotropin

Tablica 12. Ishodi MPO postupaka u ispitanica s embriotransferom prema indeksu tjelesne mase.

ITM^a (kg/m²); n (%)	Negativan β-hCG^b	Biokemijska trudnoća	Trudnoća	Ukupno
Pothranjenost (< 18,5)	11 (78,5)	0	3 (21,4)	14
Zdrava težina (18,5 - 24,9)	114 (61,9)	7 (3,8)	63 (34,2)	184
Prekomjerna težina (25 - 29,9)	30 (65,2)	4 (8,7)	12 (26,1)	46
Pretilost (> 30)	4 (44,4)	1 (11,1)	4 (44,4)	9
<i>P</i>	0,398	0,327	0,478	

^a Indeks tjelesne mase

^b Beta humani korionski gonadotropin

5. RASPRAVA

Neploidnost je jedan od vodećih problema suvremenog svijeta. Zbog modernog načina života, u cijelom svijetu postoji trend odgađanja rađanja. Prosječna dob rađanja prvog djeteta u Hrvatskoj porasla je na 29,2 godine, a 31% svih porođaja događa se između 30. i 35. godine života. Porastom dobi žene pada broj, ali i kvaliteta jajnih stanica zbog kromosomskih abnormalnosti. Problem neploidnosti dodatno pogoršava svjetska epidemija debljine. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, u odrasloj populaciji 2,5 milijardi ljudi ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 890 milijuna je pretilo. Žene imaju veći rizik od prekomjerne tjelesne težine i pretilosti od muškaraca, a povećanje težine dovodi do negativnih posljedica na reproduktivno zdravlje. Zbog navedenih razloga, sve više parova koristi metode medicinski pomognute oplodnje i potrebno je istražiti kako navedeni faktori utječu na ishode liječenja (3, 29).

Ovo istraživanje ispitalo je povezanost dobi, ovarijske rezerve i indeksa tjelesne mase s reproduktivnim ishodima postupaka medicinski pomognute oplodnje (MPO).

Prema našim rezultatima, utvrđeno je da vjerojatnost trudnoće u postupcima MPO opada s dobi. Žene mlađe od 35 godina imale su statistički značajno bolje ishode postupaka MPO naspram žena starijih od 40 godina. Ovaj je rezultat sukladan s istraživanjem kojeg su proveli Moon i sur. kao i istraživanja koje su proveli Pierce i sur. (30, 31). Studija koju su u Kini proveli Yan i sur. pokazuje da najveću stopu trudnoća postižu žene dobi od 20 do 30 godina, dok su žene starije od 40 imale najniže stope postignutih trudnoća (32). Negativan utjecaj starije dobi žena na ishode postupaka MPO može se pripisati smanjenom broju i kvaliteti jajnih stanica. Naši rezultati pokazuju i da u starijih žena pada broj aspiriranih oocita i broj MII razvijenih oocita. U Indiji su Gunasheela i sur. dokazali snažan pozitivan odnos između broja aspiriranih jajnih stanica i kumulativne stope živorođene djece u MPO postupcima (33). Rezultati istraživanja Su i sur. pokazuju da u slučaju malog broja aspiriranih oocita mlađe žene imaju veće šanse za ostvarenje trudnoće (34). Ovi rezultati ukazuju na važnost pravovremenog liječenja u slučaju problema sa smanjenom plodnosti. Treba napomenuti da je u našoj studiji postojao manjak žena starijih od 42 godine, jedan od mogućih razloga je i činjenica da u Republici Hrvatskoj troškove postupaka MPO žene iznad 42 godine života snose same.

Naši rezultati pokazuju da žene s urednim vrijednostima AMH imaju statistički značajno više aspiriranih oocita, broja MII razvijenih oocita i razvijenih zametaka. Jaku korelaciju AMH i broja aspiriranih jajnih stanica pokazali su Siddiqui i sur. (35). U našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika postignutih trudnoća u postupcima MPO kod žena s izrazito sniženim, sniženim ili povišenim razinama AMH naspram žena s normalnom razinom AMH. Slične su rezultate dobili Morcel i sur. u svom istraživanju (36). U istraživanju koje su proveli Kumbak i sur. (37), postojala je statistički značajno niža stopa trudnoća kod žena sa sniženom ovarijskom rezervom, što se razlikuje od naših rezultata. Studija koju su proveli Galey – Fontaine i sur. (38) pokazuje da je u najmlađih žena, unatoč slabijem odgovoru jajnika na stimulaciju, očuvana visoka stopa postignutih trudnoća. Ovakva razlika u ishodima može se objasniti brojem ispitanica u pojedinoj kategoriji razine AMH. U našem istraživanju, broj je žena s izrazito niskim razinama AMH bio 14, broj žena s povišenim AMH iznosio je 15, dok je broj žena s urednim i blago sniženim AMH bio 253. Možda bismo povećanjem udjela žena u kategorijama izrazito niskog i povišenog AMH dobili drugačije rezultate.

Ispitanice s povećanom tjelesnom težinom nisu imale statistički značajno različit broj aspiriranih oocita, MII oocita i razvijenih zametaka naspram žena ostalih kategorija ITM. Za razliku od naših rezultata, u istraživanju kojeg su proveli Pandey i sur. (39) pokazano je da pretile žene koje se podvrgavaju IVF-u zahtijevaju veće doze gonadotropina, slabo reagiraju na stimulaciju jajnika i imaju manje aspiriranih jajnih stanica. Gubitak težine kod ovih žena poboljšao je njihove reproduktivne ishode. Setti i sur. (40) također su pronašli negativnu korelaciju između ITM i odgovora na stimulaciju jajnika. Naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u ishodima postupaka MPO između izrazito mršavih žena, žena s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih žena naspram ženama s normalnom tjelesnom težinom. Marginalni ili nikakav učinak prekomjerne težine na ishode postupaka MPO pronašli su Banker i sur. u svom istraživanju (41). Suprotno našim rezultatima, prema istraživanju koje su proveli Ribeiro i sur. (42), dokazana je statistički značajna povezanost prekomjerne tjelesne težine i pretilosti s lošijim ishodima IVF i ICSI postupaka. Razlika u rezultatima istraživanja može biti posljedica malog broja ispitanica u skupini pretilih žena (N = 10) u našem istraživanju, što bi se bolje ispitalo povećanjem uzorka.

Ograničenje ovog istraživanja je to da su se analizirali podaci iz samo jednog MPO Centra (KBC Split), zbog čega se rezultati ne mogu nužno primijeniti na čitavu populaciju. Također, za istraživanje su korišteni retrospektivni podaci, što može dovesti do selekcijske pristranosti. Nadalje, budući da nije nastavljeno praćenje žena s klinički potvrđenom trudnoćom, nije poznato jesu li trudnoće iznošene do kraja. Osim toga, nisu analizirane druge potencijalne varijable koje bi mogle utjecati na ishode MPO, poput genetskih faktora, pušenja, tjelovježbe i ostalog.

Buduća istraživanja trebala bi uključiti više centara za postupke MPO uz provođenje longitudinalnih studija radi boljeg razumijevanja dugoročnih posljedica dobi, ovarijske rezerve i ITM na ishode MPO. Nužno je dodatno istražiti utjecaj genetskih faktora i stila života koji mogu utjecati na ishode postupaka MPO.

6. ZAKLJUČCI

S obzirom na postavljene ciljeve istraživanja i dobivene rezultate, možemo donijeti sljedeće zaključke:

1. Žene starije dobi imaju statistički značajno lošije ishode postupaka MPO, u vidu smanjenog broja aspiriranih oocita, broja MII oocita, broja dobivenih zametaka i broja postignutih trudnoća naspram žena mlađe životne dobi.
2. Žene smanjene ovarijske rezerve imaju statistički značajno lošije ishode postupaka MPO, odnosno smanjen broj aspiriranih oocita, MII oocita i broja dobivenih zametaka u usporedbi s ženama normalne razine AMH. Nije dokazana statistički značajna razlika u broju postignutih trudnoća.
3. Žene s većim indeksom tjelesne mase nisu imale statistički značajno lošije ishode postupaka MPO naspram žena normalne kategorije ITM.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. WHO. Infertility [Internet]. [citirano 3. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10.
3. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V., urednici. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str.119-40.
4. Paredes C, Hsu RC, Tong A, Johnson JR. Obesity and pregnancy. *Neoreviews.* 2021;22:e78-87.
5. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015;16:111–7.
6. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia.* 2021;53:e13617.
7. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, i sur. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr MetabDisord.* 2017;18:273-83.
8. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:869-74.
9. Šimunić V. Poremećaj menstruacijskog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja i kronične anovulacije). U: Šimunić V, urednici. *Ginekologija.* Zagreb: Ljevak; 2001. str. 195-222.
10. Riaz Y, Parekh U. Oligomenorrhea. 2023 Jul 31. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809410.
11. Pitts S, DiVasta AD, Gordon CM. Evaluation and management of amenorrhea. *JAMA.* 2021;326:1962-3.
12. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional supplements and complementary therapies in polycystic ovary syndrome. *Adv Nutr.* 2022;13:1243-66.
13. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22:10554.
14. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:666-82.

15. Šimunić V. Endometrioza. U: Šimunić V., urednici. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str.205-24.
16. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:768363.
17. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine*. 2019;66:35-42.
18. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic inflammatory disease. 2023 Mar 13. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
19. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:551-66.
20. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S i sur. Male infertility. *Lancet*. 2021;397:319-33.
21. Šimunić V. Medicinski pomognuta oplodnja. U: Šimunić V., urednici. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str.471-503
22. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3361–73.
23. Sciorio R, Bellaminutti S, Tramontano L, Esteves SC. Impact of obesity on medically assisted reproductive treatments. *Zygote*. 2022;30:431-9.
24. Ozekinci M, Seven A, Olgan S. Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes?. *BMC Women's Health* 15, 61 2015.
25. Shea LO, Hughes C, Mocanu EV. Advanced maternal age and assisted reproductive technologies in an Irish population. *Ir Med J*. 2015;108:243-6.
26. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3361–73.
27. Vijay AS, Gopireddy MMR, Fyzullah S, Gollapalli P, Maheswari M, Rani U i sur. Association between AMH levels and fertility/reproductive outcomes among women undergoing IVF: a retrospective study. *J Reprod Infertil*. 2022;23:54-60.
28. Poliklinika IVF. Plodnost i neplodnost kod žena i muškaraca [Internet]. [citirano 5. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://www.poliklinika-ivf.hr/plodnost-i-neplodnost-kod-zena-i-muskaraca-2/>
29. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for eight countries. *BMJ Glob Health*. 2021;6:e006351.

30. Moon SY, Kim SH, Jung BJ, Jee BC, Suh CS, Lee JY. Influence of female age on pregnancy outcome in in vitro fertilization and embryo transfer patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000;26:49-54.
31. Pierce N, Mocanu E. Female age and assisted reproductive technology. *Global Reproductive Health* 2018;3:p e9.
32. Yan J, Wu K, Tang R, Ding L, Chen ZJ. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Sci China Life Sci.* 2012;55:694-8.
33. Gunasheela D, Ashwini M, Appaneravanda LC, Nayak H. Cumulative live birth rate per oocyte aspiration in artificial reproduction technology: A retrospective observational study of the association between maternal age and the number of oocytes retrieved in an Indian population. *J Hum Reprod Sci.* 2022;15:284-92.
34. Su YT, Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Lin YJ, Tsai YR i sur. Age is a major prognosticator in extremely low oocyte retrieval cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56:175-80.
35. Siddiqui QUA, Anjum S, Zahra F, Yousuf SM. Ovarian reserve parameters and response to controlled ovarian stimulation in infertile patients. *Pak J Med Sci.* 2019;35:958-62.
36. Morcel K, Merviel P, Pertuisel D, James P, Bouée S, Le Guillou M i sur. live birth rates in women under 38 years old with AMH level < 1.2 ng/ml in the first in vitro fertilization +/- intracytoplasmic sperm injection: retrospective study and arguments for care. *Reprod Sci.* 2023;30:1133-42.
37. Kumbak B, Oral E, Kahraman S, Karlikaya G, Karagozoglu H. Young patients with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive treatments: a preliminary report. *Reprod Biomed Online.* 2005;11:294-9.
38. Galey-Fontaine J, Cédrin-Durnerin I, Chaïbi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:94-9.
39. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3:62-7.
40. Setti AS, Braga DP, Figueira Rde C, Vingris L, Iaconelli A, Borges E Jr. Body mass index is negatively correlated with the response to controlled ovarian stimulation but does not influence oocyte morphology in ICSI cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163:175-9.

41. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Effect of body mass index on the outcome of *in-vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10:37-43.
42. Ribeiro LM, Sasaki LMP, Silva AA, Souza ES, Oliveira Lyrio A, C M G Figueiredo A i sur. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;271:117-27.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Istražiti povezanost dobi, ovarijske rezerve i indeksa tjelesne mase s ishodima MPO u razdoblju od 1. listopada 2021. do 1. veljače 2023. na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Kliničkog bolničkog centra Split.

Ispitanice i postupci: U istraživanju je sudjelovalo 312 žena podvrgnutih postupcima medicinski pomognute oplodnje (MPO). Kategorizirane su prema dobi, razini anti – Müllerovog hormona (AMH) i indeksu tjelesne mase (ITM). Podaci su prikupljeni iz baze podataka Argosy. Nakon prikupljanja podataka, napravljena je statistička analiza.

Rezultati: U dobnim skupinama iznad 40 godina pada broj ukupno aspiriranih oocita ($P < 0,001$), broj razvijenih oocita u mejozi II (MII) ($P < 0,001$) i broj razvijenih zametaka ($P < 0,001$). Promatrajući kategorije ovarijske rezerve (razina AMH), postoje statistički značajni trendovi u broju aspiriranih oocita, broju MII razvijenih oocita i razvijenih zametaka ($P < 0,001$). Nije bilo statistički značajnih odnosa između indeksa tjelesne mase i ovarijske hiperstimulacije. U starijim dobnim skupinama raste učestalost neuspješnih MPO postupaka ($P = 0,004$), dok su vijabilne trudnoće učestalije u mlađim dobnim skupinama ($P = 0,005$). Kategorije ovarijske rezerve i indeks tjelesne mase nisu imali statistički značajne korelacije s učestalosti vijabilnih trudnoća.

Zaključci: Žene starije dobi imaju značajno lošije ishode postupaka MPO, u vidu smanjenog broja aspiriranih jajnih stanica, broja MII oocita, broja dobivenih zametaka i broja postignutih trudnoća naspram žena mlađe životne dobi. Žene smanjene ovarijske rezerve imaju značajno lošije ishode postupaka MPO, odnosno smanjen broj aspiriranih oocita, MII oocita i broja dobivenih zametaka u usporedbi s ženama normalne razine AMH. Nije dokazana statistički značajna razlika u broju postignutih trudnoća. Žene s većim indeksom tjelesne mase nisu imale lošije ishode postupaka MPO naspram žena normalne kategorije ITM.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The relationship of age, ovarian reserve factors and body mass index with reproductive outcomes of women treated with medically assisted fertility procedures in 2022 at the Department of Gynecological Endocrinology and Human Reproduction of the University Hospital of Split.

Objectives: To investigate the relationship between age, ovarian reserve and body mass index with ART outcomes in the period from October 1st, 2021 to February 1st, 2023 at the Department of Gynecological Endocrinology and Human Reproduction University Hospital of Split.

Subjects and methods: This study included 312 women who underwent assisted reproduction technology (ART) procedures. They were categorized by age, anti – Müllerian hormone (AMH) levels and body mass index (BMI). The data was collected from the Argosy database. After data collection, statistical analysis was performed.

Results: The number of total aspirated oocytes ($P < 0.001$), the number of oocytes developed in meiosis II (MII) ($P < 0.001$) and the number of developed embryos ($P < 0.001$) decrease in age groups above 40 years. Observing the category of ovarian reserve (AMH level), there is a statistically significant trend in the number of aspirated oocytes, the number of MII developed oocytes and developed embryos ($P < 0.001$). There were no statistically significant correlations between body mass index and ovarian hyperstimulation. Regarding pregnancies achieved, the frequency of unsuccessful ART procedures increases in older age groups ($P = 0.004$), while viable pregnancies are more frequent in younger age groups ($P = 0.005$). The categories of ovarian reserve and body mass index did not have statistically significant correlations with the frequency of viable pregnancies.

Conclusions: Older women have significantly worse outcomes of ART procedures, in the form of a reduced number of aspirated oocytes, the number of MII oocytes, the number of embryos obtained and the number of pregnancies achieved compared to women of a younger age group. Women with reduced ovarian reserve have significantly worse outcomes of the IVF procedure, i.e. a reduced number of aspirated oocytes, MII oocytes and the number of embryos obtained compared to women with normal AMH levels. No statistically significant difference in the number of pregnancies achieved was proven. Women with a higher body mass index did not have worse outcomes of ART procedures compared to women with a normal BMI category.