

Liječenje medicinski pomognutom oplodnjom nakon kriopohrane jajnih stanica

Jurić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:415151>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nika Jurić

LIJEČENJE MEDICINSKI POMOGNUTOM OPLODNJOM NAKON KRIOPOHRANE

JAJNIH STANICA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nika Jurić

LIJEČENJE MEDICINSKI POMOGNUTOM OPLODNJOM NAKON KRIPOHRANE
JAJNIH STANICA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Alemka Brnčić Fischer, dr. med.

2. Doc.dr.sc. Marko Klarić, dr.med.

3. Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Rad sadrži 34 stranice, 6 slika, 5 tablica, 20 literaturnih navoda.

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski, dr. med. na pomoći, uloženom trudu i korisnim savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Htjela bih zahvaliti obitelji na podršci i razumijevanju tijekom ovih šest godina. Hvala vam što ste bili uz mene u onim sretnim i malo manje sretnim razdobljima te što ste vjerovali u moj uspjeh.

Hvala prijateljima, starim i novim, na svim zajedničkim trenucima i najljepšim uspomenama kojih ću se uvijek rado sjećati.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. NEPLODNOST I KRIOPOHRANA JAJNIH STANICA	1
1.2. INDIKACIJE ZA KRIOPOHRANU OOCITA.....	4
1.3. RIZICI KRIOPOHRANE OOCITA	6
2. ISPITANICE I POSTUPCI.....	8
3. SVRHA RADA	10
4. REZULTATI.....	11
4.1. Životna dob pacijentica	12
4.2. Sekundarni ciklusi ICSI-ET u kojima su oplođene jajne stanice i razvijeni embriji	13
4.3. Odmrzavanje jajnih stanica	14
4.4. Oplođnja jajnih stanica.....	15
4.5. Udio sekundarnih ciklusa ICSI-ET u kojima su razvijeni embriji u odnosu na ukupan broj ciklusa.....	16
4.6. Udio sekundarnih ciklusa ICSI-ET u kojima su razvijeni embriji u odnosu na sekundarne ICSI-ET cikluse s oplođenim oocitama.....	17
4.7. Usporedba liječenja sekundarnim ciklusima ICSI-ET u kalendarskim godinama.....	18
4.8. Učinjeni embriotransferi i začete trudnoće.....	19
5. RASPRAVA.....	21
6. ZAKLJUČCI.....	25
7. SAŽETAK.....	27
8. SUMMARY	29
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS	34

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AnGnRH - analozi gonadotropin otpuštajućeg hormona

E2 - estradiol

ET - embriotransfer

FSH - folikulostimulirajući hormon

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija

IVF - in vitro fertilizacija

KBC - Klinički bolnički centar

LH - luteinizirajući hormon

MPO - medicinski pomognuta oplodnja

P4 - progesteron

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

1. UVOD

1.1. NEPLODNOST I KRIOPOHRANA JAJNIH STANICA

Neplođnost podrazumijeva nemogućnost postizanja trudnoće nakon godinu dana nezaštićenih, redovitih spolnih odnosa. Ona može biti primarna te sekundarna kada nakon postizanja jedne trudnoće ne dolazi do novog začeca. Neki od uzroka neplođnosti uključuju pretilost, pušenje i alkohol, ginekološka oboljenja poput mioma, endometrioze i spolno prenosivih bolesti, no najvažniji čimbenik neplođnosti je starija dob žene. Uzrok neplođnosti je u 50% slučajeva zbog ženskog čimbenika, u 40% muškog te je oko 10% nepoznate etiologije (1,2).

Brojnim metodama medicinski pomognute oplodnje (MPO) omogućava se spajanje muške i ženske spolne stanice izvan tijela s ciljem stvaranja embrija i rođenja zdravog djeteta. One se koriste kada su svi ostali postupci liječenja bezuspješni te kako bi se spriječilo prenošenje teške nasljedne bolesti na potomstvo. O liječenju neplođnosti odlučuje ginekolog specijalist humane reprodukcije ili stručnjak na području genetike u slučaju rizika teške nasljedne bolesti. Medicinski pomognuta oplodnja može biti homologna kada se koriste spolne stanice parova u bračnoj ili izvanbračnoj zajednici ili heterologna u kojoj se koriste stanice darivatelja. Pravo na MPO uz financiranje Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) omogućeno je ženama do 42. godine života, odnosno iznimno duže ukoliko postoji pravobitna zdravstvena indikacija. U jednom ciklusu liječenja je zakonom ograničena oplodnja do 12 jajnih stanica, a kako bi se izbjegla višeplođna trudnoća, dopušten je prijenos do dva zametka u maternicu. Preostali zametci i jajne stanice se zamrzavaju i čuvaju do novog ciklusa liječenja. U iznimnim slučajevima dopušta se unos i tri zametka, no suvremeni dokazi govore u prilog najboljeg i najsigurnijeg liječenja neplođnosti nakon začeca jednoplođne trudnoće. Zametci i jajne stanice čuvaju se uz obavezno financiranje HZZO-a pet godina. Ovi

postupci MPO su regulirani Zakonom o medicinski pomognutoj oplodnji koji je stupio na snagu 2012. godine. Takva zakonska regulativa predstavlja poboljšanje u odnosu na sličan Zakon iz 2009. godine prema kojem je bila dozvoljena oplodnja najviše tri oocite po ciklusu liječenja bez mogućnosti zamrzavanja embrija. Takve zakonske odredbe su svojedobno predstavljale ograničavajući čimbenik uspješnosti liječenja, pogotovo za žene oboljele od malignih bolesti (3,4).

Nakon dijagnostičkih postupaka, utvrđivanja uzroka neplodnosti te razgovora s parom započinje se s liječenjem metodama MPO. Prvi korak u liječenju je predviđanje ovulacije te odluka o primjeni lijekova za stimulaciju jajnika. Tijek liječenja se procjenjuje na temelju hormonskih pretraga i ultrazvučnih pregleda od osmog dana ciklusa koji počinje nastupom mjesečnice. Ciklus može biti prirodni sa spontanom ovulacijom te modificirani u kojem je ovulacija potaknuta lijekovima. Promjer zrelog folikula u prirodnom ciklusu iznosi 22-28 mm, dok je u stimuliranom 16-18 mm. Osim veličine folikula, kao dokaz nadolazeće ovulacije mjere se i serumske koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH), estradiola (E2) i progesterona (P4). Indukcija ovulacije može se postići: klomifen citratom, humanim menopauzalnim gonadotropinima (FSH, LH), analogima gonadotropin otpuštajućeg hormona (anGnRH) te liječenjem endokrinopatija koje ometaju normalne reproduksijske procese. Sljedeći korak liječenja je aspiracija jajnih stanica kroz lateralni svod vagine koja se obavlja pod kontrolom ultrazvuka kako ne bi došlo do oštećenja susjednih organa. U prirodnom ciklusu očekuje se jedan, dok u stimuliranom ciklusu može biti aspirirano i do nekoliko desetaka oocita, što je ovisno o odgovoru jajnika na stimulaciju. Tijekom postupka važno je pripaziti na blizinu uterusa, veće zdjelične krvne žile i mokraćni mjehur. Nakon aspiracije jajnih stanica, slijedi mikroskopski pregled folikularne tekućine, izdvajanje jajnih stanica te određivanje njihovog ukupnog broja i kvalitete dobivenih oocita što obavljaju klinički embriolozi. Daljnji postupci s jajnim stanicama ovise o tomu što je bio primarni cilj

stimulacije, hoće li se stvarati i razvijati zametci ili će samo jajne stanice biti zamrznute i pohranjene, kao što se to obično čini u svrhu prezervacije fertiliteta. Prilikom zamrzavanja i odmrzavanja, dio oocita nažalost propadne, a oocite koje ostanu sačuvane i vitalne najčešće se oplođuju postupkom intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) sa ciljem stvaranja zametaka koji će se koristiti za ostvarivanje začeca. Zametci rastu i razvijaju se u posebnim uvjetima, što nazivamo kulturom zametaka. Embriolozi prate njihov rast, razvoj i ocjenjuju morfološki kvalitetu te odlučuju o prijenosu trodnevnog ili peterodnevnog zametka u maternicu (1,2).

Kriopohrana jajnih stanica je metoda medicinski pomognute oplodnje koja omogućava očuvanje plodnosti u reproduktivski mladih osoba, koje zbog kroničnog ili zloćudnog oboljenja imaju rizik neplodnosti nakon izlječenja osnovne bolesti. Ovim postupkom oocite se zamrzavaju i pohranjuju na niske temperature prilikom čega im se zaustavlja biološka aktivnost do trenutka odmrzavanja kada postaju spremne za oplodnju. Postoje dvije osnovne metode zamrzavanja. Vitifikacija je metoda izbora za zamrzavanje i pohranu oocita pri čemu se tijekom postupka voda u citoplazmi stanice zamjeni krioprotektantima te se potom stanice u kratkom vremenu hlade na -196°C pomoću tekućeg dušika u kojem ostaju pohranjene. Oocite se vitifikacijom pohranjuju tijekom nekoliko minuta, dok se sporim zamrzavanjem stanice hlade $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ i na kraju pohranjuju na -80°C što traje i do nekoliko sati. Stanice pohranjene metodom vitifikacije manje su sklone oštećenjima i bolje se oplođuju. Nakon sporog zagrijavanja udio preživljenja i uspješne oplodnje oocita iznosi 70-80%, dok nakon postupka vitifikacije oocite se oplođuju i do 90%. U posebnim uvjetima se oocite čuvaju do trenutka kada par odluči začeti dijete te se u dogovoru s liječnikom i parom oocite zagrijavaju do 37°C kada postaju aktivne i sposobne za oplodnju. Takav oblik liječenja naziva se sekundarni ICSI (6). Prvo rođeno dijete nakon kriopohrane oocita bilo je 1986. godine metodom sporog zamrzavanja, dok se nakon zamrzavanja oocita metodom vitifikacije prvo

rođenje djeteta ostvarilo 1999. godine. U početku primjene ovih metoda zabilježen je mali udio začetih trudnoća, no tijekom godina i stečenog iskustva vidljiv je napredak, pogotovo uz metodu vitifikacije koja bilježi sličan ishod kao i oplodnja svježih oocita (7).

1.2. INDIKACIJE ZA KRIOPOHRANU OOCITA

Indikacije za kriopohranu oocita mogu biti medicinske i socijalne. Ovu metodu MPO zbog medicinskih razloga savjetujemo i primjenjujemo u

- žena oboljelih od malignih bolesti čije liječenje može ometati kasnije normalnu reproduktivnu funkciju
- žena s velikim rizikom za karcinom jajnika što zahtjeva preventivno uklanjanje jajnika
- žena koje boluju od endometrioze
- žena s kromosomskim abnormalnostima koje utječu na plodnost (npr. sindrom Turner)
- očuvanje plodnosti kod transrodnih osoba

Udio malignih bolesti u mlađoj populaciji raste, a s time i potreba za očuvanjem plodnosti. Oštećenja reproduktivskih organa, pogotovo jajnika, često nastaje nakon primjene kemoterapije, radioterapije te operacijskih zahvata na reproduktivskim organima ili u njihovoj blizini. Učestalost neplodnosti nakon liječenja maligne bolesti varira ovisno o vrsti liječenja, dozi kemoterapeutika, lokalizaciji tumora, načinu primjene lijekova i dobi pacijentice. Tijekom liječenja maligne bolesti može doći do smanjenja broja folikula, poremećaja hormonske ravnoteže te anatomskih promjena maternice, jajovoda i jajnika. Poremećaj funkcije jajnika je uglavnom progresivan i ireverzibilan, stoga je potrebno svaku pacijenticu prilikom početka liječenja maligne bolesti upozoriti o mogućim rizicima neplodnosti i upoznati s postupcima medicinski pomognute oplodnje koji omogućavaju očuvanje plodnosti.

Kriopohrana stanica se savjetuje i pacijenticama sa simptomatskom rekurentnom endometriozom kod kojih je moguće postoperacijsko oštećenje ili koje imaju malu šansu za spontano začeće. Oko 20% žena s Turnerovim sindromom ima normalnu ovarijsku funkciju, no ujedno i veliki rizik prijevremene ovarijske insuficijencije, stoga se savjetuje zamrzavanje oocita u mlađoj životnoj dobi kako bi se sačuvala reproduksijska funkcija. Za kriopohranu jajnih stanica često se odlučuju pacijentice koje nemaju partnera ili parovi koji zbog religioznih i moralnih razloga te zakonskih restrikcija žele izbjeći zamrzavanje zametaka. U modernom društvu se sve više mladih transrodnih ljudi odlučuje na postupak promjene spola primjenom hormona ili kirurškim postupcima što može uzrokovati privremenu ili trajnu neplodnost. Kriopohrana jajnih stanica prilikom tranzicije žene u muškarca je otežana. Primjena ženskih spolnih hormona za poticanje višestrukog rasta folikula otežava tranziciju. Također, rast folikula je otežan pogotovo u onih trans-muškaraca koji su godinama na terapiji testosteronom te je često potrebno ponavljati cikluse stimulacije kako bi se dobio dovoljan broj oocita za kriopohranu i osigurala buduća reprodukcija trans-osobe (7-12,15). Iako se kriopohrana oocita na početku uglavom koristila zbog medicinskih razloga, posljednjih godina postoje i proširene indikacije. Najčešći nemedicinski (socijalni) razlozi pohrane oocita su:

- očuvanje plodnosti kod žena koje planiraju potomstvo u starijoj reproduksijskoj dobi
- doniranje jajnih stanica drugim korisnicama

Neke žene se zbog osobnih razloga odlučuju na potomstvo u starijoj reproduksijskoj dobi. Budući da je dob žene najvažniji čimbenik zbog kojeg dolazi do problema reprodukcije, kriopohrana oocita omogućava odgodu majčinstva. Za ovu metodu odlučuju se uglavnom žene fokusirane na karijeru ili one koje trenutno nemaju partnera, a u budućnosti planiraju potomstvo. U reprodukciji oplodnja oocita koje potječu od mlađih osoba dokazano smanjuje

rizik od gubitka trudnoće te kromosomskih anomalija u potomaka, no istraživanja su pokazala kako su starije žene kod kojih je trudnoća začeta na ovaj način sklonije komplikacijama u trudnoći poput hipertenzije, preeklampsije i gestacijskog dijabetesa. Donirane jajne stanice koriste se u slučaju genetskih poremećaja, niske rezerve jajnika, preuranjene menopauze te pacijentica koje uz stimulaciju jajnika slabo reagiraju na terapiju i podvrgnute su brojnim bezuspješnim ciklusima liječenja. Prednost kriopohrane u ciklusima liječenja s doniranim jajnim stanicama u odnosu na svježi ciklus je ta što ciklus pacijentice koja se liječi i ciklus donatorice ne moraju biti sinkronizirani što bitno olakšava postupak. Pacijentica koja se liječi mora biti zdrava, bez rizika od komplikacija u trudnoći i tijekom porođaja (2,5,13,14). U Republici Hrvatskoj socijalne indikacije za kriopohranu jajnih stanica nisu uključene u zdravstveno osiguranje te pacijentica samofinancira takav postupak.

1.3. RIZICI KRIOPOHRANE OOCITA

Kriopohrana jajnih stanica ima i određene rizike. Neoplođene jajne stanice podložnije su oštećenjima prilikom postupaka zamrzavanja ili zagrijavanja zbog velikog staničnog volumena i količine vode koju sadrže. Neka oštećenja obuhvaćaju disfunkciju citoskeleta, odnosno aktinske mrežice, mikrotubula, kromosoma i ostalih staničnih struktura. Budući da su te strukture neophodne za normalno stanično funkcioniranje, njihova disfunkcija dovodi do smanjene kvalitete i propadanja jajnih stanica. Do oštećenja dovodi i moguće stvaranje kristalića leda u citoplazmi što mehanički oštećuje stanice te uzrokuje promjene pH i osmotskog tlaka. Za razliku od sporog zamrzavanja, zbog veće brzine hlađenja, vitifikacijom se bolje čuva kvaliteta i smanjuju rizici za oštećenje stanica. Kako bi se stanice zaštitile tijekom postupka i manipulacije dodaju se krioprotektanti koji uzrokuju dehidraciju, onemogućavaju stvaranje ledenih kristala i smanjuju osmotski stres te tako čuvaju kvalitetu stanica. Tehnikom sporog zamrzavanja oocite ostaju duže izložene krioprotektantu i njegovoj

mogućoj toksičnosti. Krioprotektanti se dijele na permeabilne i nepermeabilne, odnosno na intracelularne i ekstracelularne. U postupku vitrifikacije dodaju se velike količine krioprotektanta, a budući da stanice ne smiju biti dugo izložene ovoj tvari zbog potencijalne toksičnosti, uranjaju se u tekući dušik u kratkom vremenu. Oocite su tijekom zagrijavanja također vrlo osjetljive, a potrebno ih je zagrijati na 37°C kada postaju aktivne i sposobne za oplodnju. Tijekom zagrijavanja postoji rizik oštećenja i propadanja stanica, o čemu je unaprijed potrebno informirati pacijenticu (5,12).

2. ISPITANICE I POSTUPCI

Istraživanje obuhvaća analizu medicinske dokumentacije pacijentica koje su se liječile zbog neplodnosti na Zavodu za humanu reprodukciju, u KBC-u Rijeka tijekom 2010., 2013. i 2014. godine. Podatci su prikupljeni iz baze medicinskih podataka Zavoda za humanu reprodukciju i bolničkog sustava-IBIS te međusobno uspoređivani i statistički obrađivani. Ukupno je analizirano iz knjiga protokola 128 sekundarnih ciklusa ICSI-ET u 105 pacijentica, budući da su neke više puta liječene u navedenom kalendarskom razdoblju. Cilj istraživanja je bio utvrditi učinkovitost liječenja u prvim godinama nakon uvođenja metode zamrzavanja jajnih stanica. Podatci su analizirani i uspoređivani na osnovi ukupnog broja ciklusa, a ne broja pacijentica. Prikupljeni su i uspoređeni slijedeći podatci:

1. Životna dob pacijentica
2. Broj postupaka liječenja nakon kriopohrane jajnih stanica u ovulatornim ciklusima
3. Broj odmrznutih jajnih stanica
4. Broj oplođenih jajnih stanica
5. Broj razvijenih embrija
6. Broj prijenosa zametaka
7. Broj klinički potvrđenih trudnoća
8. Kalendarska godina liječenja

Pacijentice su prema životnoj dobi podijeljene u četiri skupine te su prema tome uspoređivani podatci pacijentica. Sekundarni ciklusi u kojima nije nastupila ovulacija ili se zbog nekog razloga odustalo tijekom liječenja nisu prikazani u ovom istraživanju. Analizirani su samo ciklusi liječenja u kojima je ultrazvučnim pregledom potvrđena ovulacija te potom donesena odluka o zagrijavanju jajnih stanica. U svim sekundarnim ciklusima ICSI-ET odmrzavana je barem jedna ili više jajnih stanica te je učinjena kultura zametaka 3-5 dana po

standardnom protokolu i potom embriotransfer. Analiziran je udio ciklusa u kojima su uspješno oplodene jajne stanice u odnosu na ukupni broj ciklusa te udio razvijenih embrija u odnosu na ukupne cikluse i cikluse u kojima je oplodnja bila uspješna. Udio prijenosa zametaka u odnosu na ukupni broj ciklusa uspoređen je prema dobnim skupinama, dok je udio začelih trudnoća analiziran s obzirom na ukupno učinjene embriotransfere. Konačno, uspoređena su kalendarska razdoblja u kojima su pacijentice liječene i uspješnost razvoja zametaka u pacijentica koje su liječene 2010. u odnosu na one liječene 2013. i 2014. godine.

3. SVRHA RADA

Svrha ovog istraživanja je utvrditi uspješnost liječenja neplodnosti vitrificiranim jajnim stanicama u počecima primjene ove metode.

4. REZULTATI

Analizirano je ukupno 128 sekundarnih ciklusa ICSI-ET, u kojima je prethodno tijekom ultrazvučnog praćenja potvrđena ovulacija i zatim je u svima odmrzavana jedna ili više jajnih stanica. U 79 ciklusa (62%) zagrijane su oocite i potom oplođene ICSI postupkom. Razvoj embrija započet je u 68 sekundarnih ciklusa (53%), a u 65 (51%) je učinjen embriotransfer. Ukupno je začeto 9 trudnoća (7%). Tablica 1. prikazuje raspodjelu analiziranih sekundarnih ciklusa.

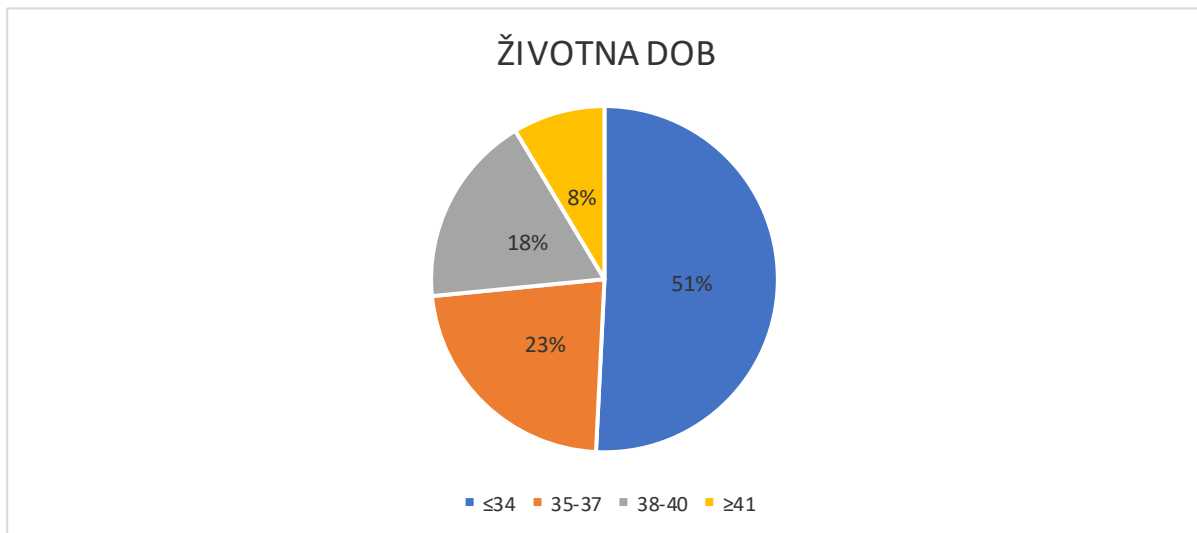
Tablica 1. Raspodjela analiziranih sekundarnih ciklusa ICSI –ET.

OVULATORNI CIKLUSI (N=128)	
CIKLUSI U KOJIMA SU OPLOĐENE OOCITE N= 79 (62%)	CIKLUSI U KOJIMA NISU OPLOĐENE OOCITE N= 49 (38%)
CIKLUSI S RAZVIJENIM EMBRIJIMA N= 68 (53%)	CIKLUSI BEZ RAZVOJA EMBRIJA N= 60 (47%)
CIKLUSI S EMBRIOTRANSFEROM N= 65 (51%)	CIKLUSI BEZ EMBRIOTRANSFERA N= 63 (49%)
ZAČETE TRUDNOĆE PO CIKLUSU N= 9 (7%)	ZAČETE TRUDNOĆE PO EMBRIOTRANSFERU N= 9 (14%)

Svaki drugi ciklus nije došao do faze prijenosa zametka, a udio začeca po sekundarnom ciklusu je manji od prirodnog fekundabiliteta. Najveći rizici obustavljanja liječenja su u fazi

zamrzavanja i zagrijavanja oocita i u vrijeme oplodnje dok je rizik prekida liječenja u fazi razvoja embrija manji.

4.1. Životna dob pacijentica



Slika 1. Udio analiziranih sekundarnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica (N=128)

Srednja vrijednost životne dobi pacijentica koje su liječene sekundarnim ICSI-ET ciklusom iznosila je 34,41 ($\pm 4,43$) godina. Najmlađa pacijentica imala je 24, a najstarija 45 godina. Najveći broj sekundarnih ICSI-ET ciklusa započet je u pacijentica mlađe reproduktivske dobi do 34 godine (51%), a smanjuje se s većom životnom dobi. Najmanji broj ciklusa učinjen je u pacijentica starih 41 i više godina (8%). Slika 1.

4.2. Sekundarni ciklusi ICSI-ET u kojima su oplodene jajne stanice i razvijeni embriji

Tablica 2. Broj sekundarnih ICSI-ET ciklusa u kojima su oplodene jajne stanice i razvijeni embriji prema dobnim skupinama

Životna dob pacijentica (g)	Broj ciklusa (N)	Broj ciklusa s oplodjenim oocitama N (%)	Broj ciklusa s razvijenim embrijima N (%)
≤34	65	41 (63)	39 (60)
35-37	29	16 (55)	11 (38)
38-40	23	16 (70)	13 (57)
≥41	11	6 (55)	5 (45)
Ukupno	128	79 (62)	68 (53)

Raspon uspješne oplodnje prema dobnim skupinama pacijentica bio je od 55 – 70%. Ne postoji jasna povezanost uspješne oplodnje i životne dobi pacijentica. Najveća uspješnost razvoja embrija bila je u pacijentica mlađih od 34 godine (60%). Ne postoji jasna veza između zastoja u razvoju zametaka i životne dobi pacijentica. Usporedbe i međusobni odnos podataka prikazane su zasebno kasnije u slikama.

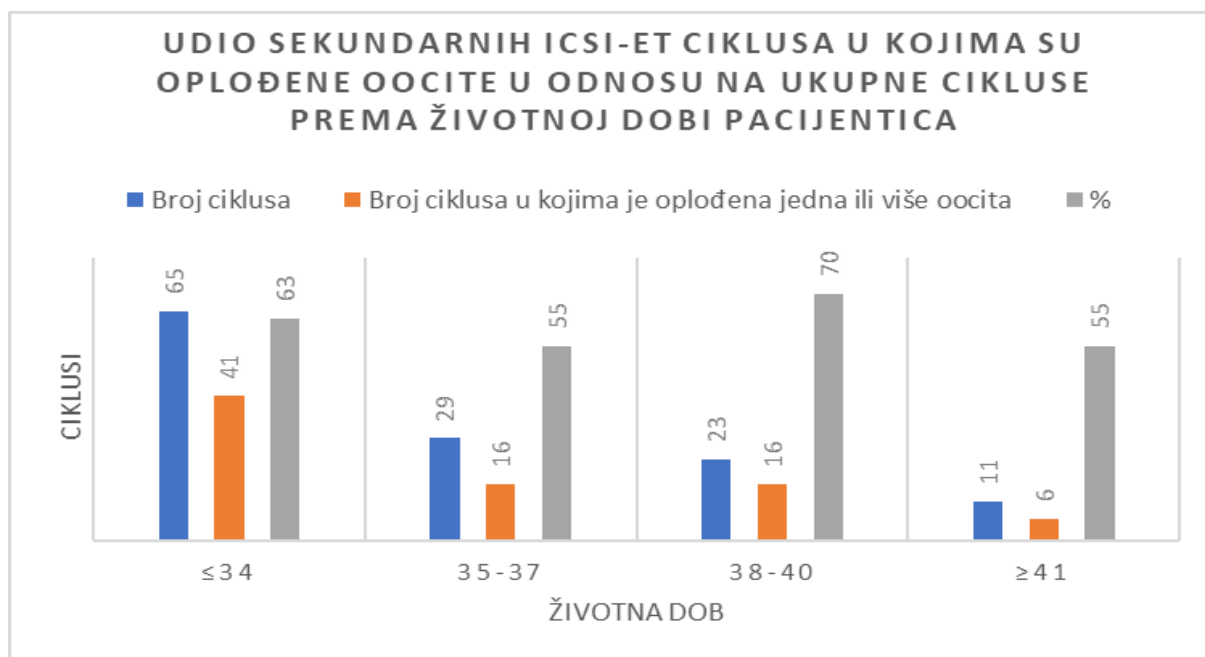
4.3. Odmrzavanje jajnih stanica

Tablica 3. Broj ukupno odmrznutih oocita prema dobnim skupinama

Životna dob (g)	Broj ciklusa (N, %)	Broj odmrznutih jajnih stanica (N, %)	Srednja vrijednost
≤34	65 (50,78)	270 (55,79)	4,15
35-37	29 (22,66)	91 (18,80)	3,14
38-40	23 (17,97)	88 (18,18)	3,83
≥41	11 (8,59)	35 (7,23)	3,18
Ukupno	128	484	3,78

U jednom sekundarnom ICSI-ET ciklusu najveći broj odmrznutih oocita iznosio je devet, a najmanje je jedna odmrznuta oocita. Prosječno je bilo odmrznuto 3-4 oocite po jednom ciklusu u svim dobnim skupinama.

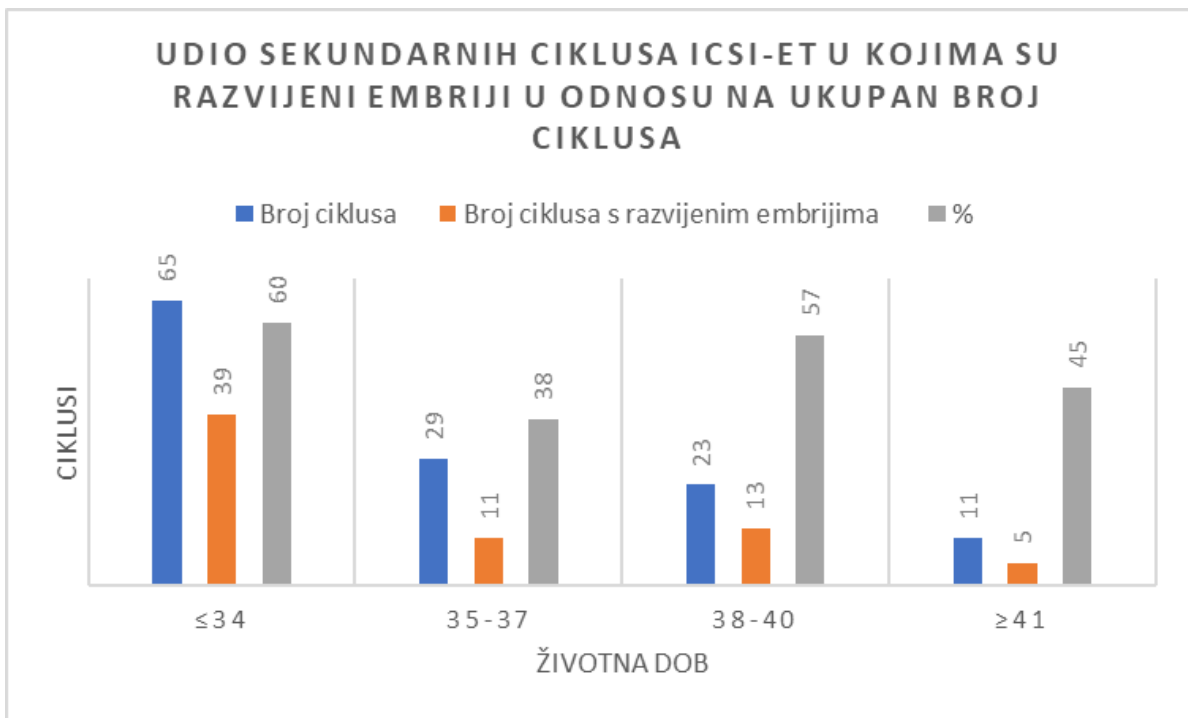
4.4. Oplodnja jajnih stanica



Slika 2. Udio sekundarnih ICSI-ET ciklusa u kojima su oplodjene oocite u odnosu na ukupne cikluse prema životnoj dobi pacijentica

Postotak oplodnje jajnih stanica po sekundarnom ciklusu ICSI –ET bio je od 55-70%. Nema jasne povezanosti životne dobi i postotka oplodnje jajnih stanica.

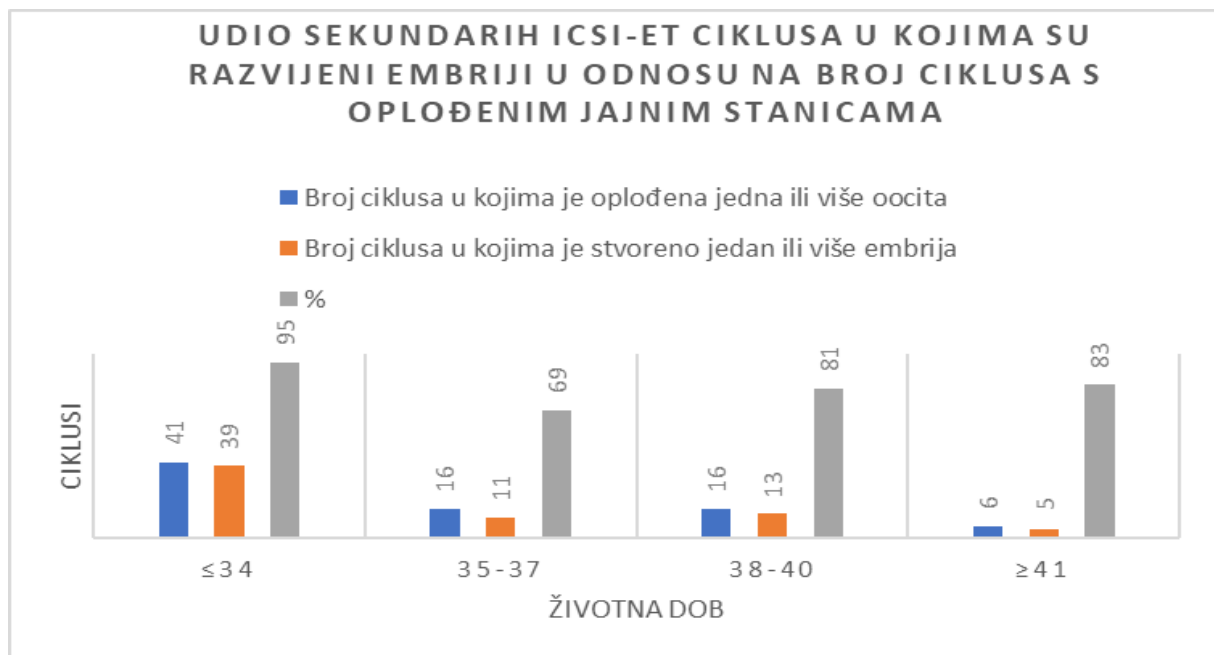
4.5. Udio sekundarnih ciklusa ICSI-ET u kojima su razvijeni embriji u odnosu na ukupan broj ciklusa (N=128)



Slika 3. Udio sekundarnih ciklusa ICSI-ET u kojima su razvijeni embriji u odnosu na ukupan broj ciklusa

Najveći udio ciklusa u kojima su razvijeni embriji bio je u pacijentica mlađe reprodukcije dobi, a iznosio je 60%. Postoji tendencija manjeg razvoja embrija prema starijoj dobi, međutim uočili smo najmanji udio ciklusa s razvijenim embrijima u odnosu na broj ciklusa u pacijentica u dobi od 35 do 37 godina (38%). Slika 3.

4.6. Udio sekundarnih ciklusa ICSI-ET u kojima su razvijeni embriji u odnosu na sekundarne ICSI-ET cikluse s oplodjenim oocitama (N=79)



Slika 4. Udio sekundarnih ciklusa ICSI-ET u kojima su razvijeni embriji u odnosu na broj ciklusa s oplodjenim jajnim stanicama

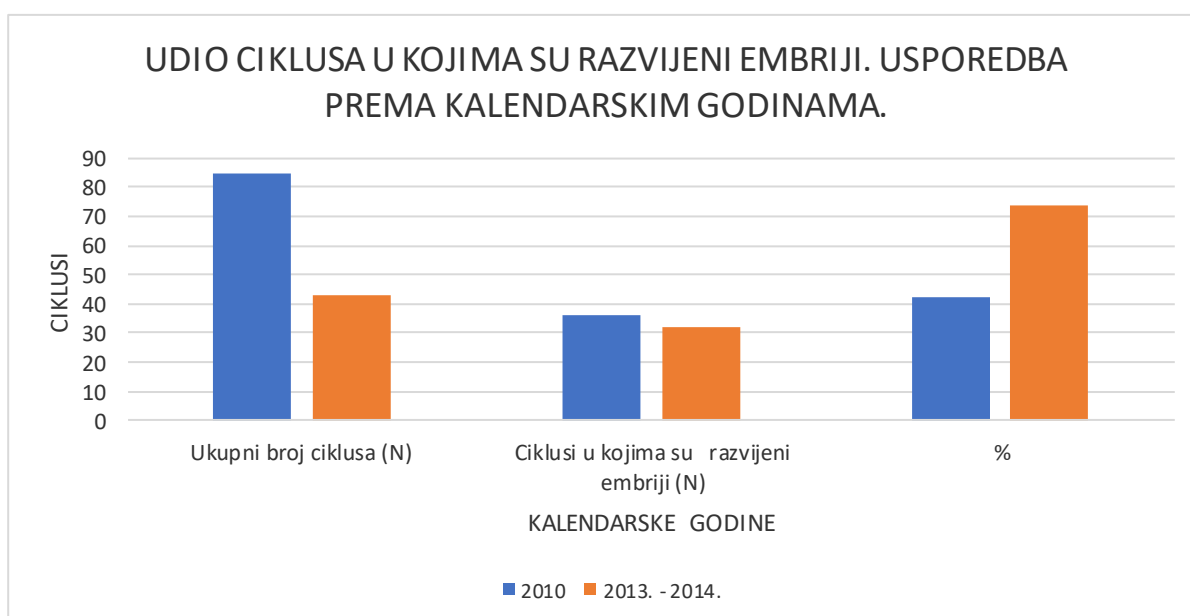
Najviše sekundarnih ciklusa s razvijenim embrijima u odnosu na cikluse s oplodjenim jajnim stanicama bilo je u pacijentica mlađe reprodukcije dobi (95%). Najmanji udio sekundarnih ciklusa s razvijenim embrijima bio je u pacijentica životne dobi od 35 do 37 godina (69%).

Slika 4.

4.7. Usporedba liječenja sekundarnim ciklusima ICSI-ET u kalendarskim godinama

Tablica 4. Udio ciklusa u kojima su razvijeni embriji prema kalendarskim godinama

Kalendarska godina	Ukupni broj ciklusa (N)	Ciklusi u kojima su razvijeni embriji (N)	%
2010.	85	36	42
2013. - 2014.	43	32	74
Ukupno	128	68	53



Slika 5. Udio ciklusa u kojima su razvijeni embriji. Usporedba prema kalendarskim godinama.

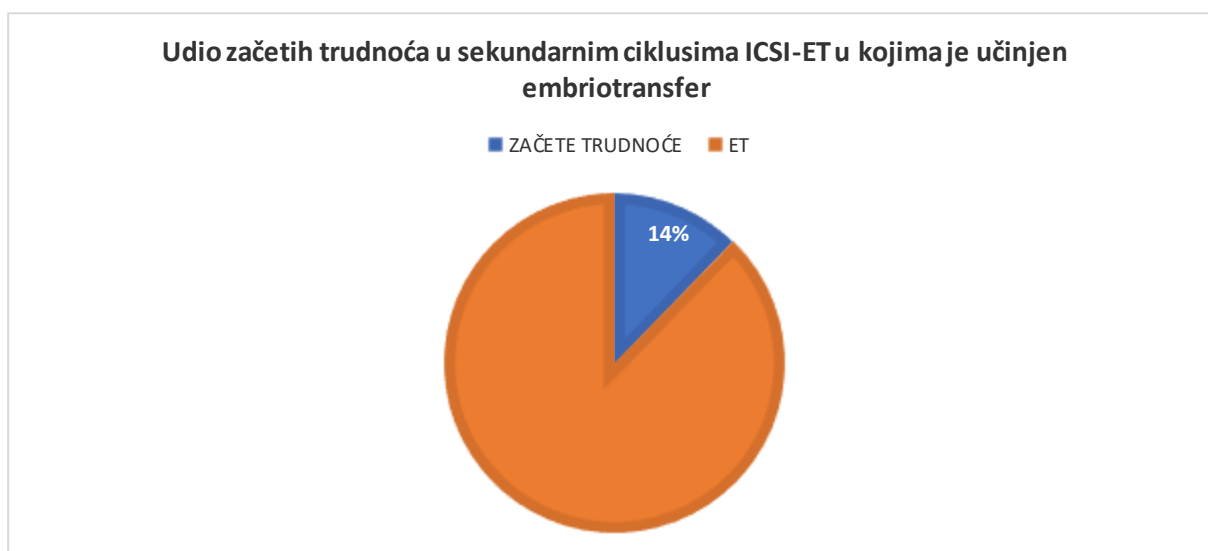
Uspješnost razvoja embrija nakon vitrifikacije jajnih stanica, tijekom 2013. i 2014. godine bila je gotovo dvostruko veća nego u početnoj 2010. godini kada je uvedena vitrifikacija oocita kao metoda medicinski pomognute oplodnje, a iznosila je 74% .

4.8. Učinjeni embriotransferi i začete trudnoće

Tablica 5. Udio prijenosa zametaka prema životnoj dobi pacijentica

Životna dob	Broj sekundarnih ciklusa ICSI-ET (N=128)	Broj embriotransfera (N=65)	%
≤34	65	37	57
35-37	29	11	38
38-40	23	13	57
≥41	11	4	36

Embriotransfer je učinjen u ukupno 65 sekundarnih ciklusa ICSI-ET što je polovica od ukupno započetih ciklusa liječenja. Udio embriotransfera kretao se u dobnim skupinama pacijentica od 36-57%, ali nismo uočili povezanost sa životnom dobi pacijentica. Tablica 5.



Slika 6 . Udio začelih trudnoća u sekundarnim ciklusima ICSI-ET u kojima je učinjen embriotransfer

Udio začelih trudnoća u sekundarnim ICSI-ET ciklusima u odnosu na ukupni broj prijenosa zametaka iznosio je 14%, a u odnosu na ukupni broj započetih sekundarnih ICSI-ET ciklusa svega 7 %.

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja obuhvatili su uspješnost liječenja neplodnosti nakon kriopohrane jajnih stanica, u prvim godinama nakon početka primjene ove metode MPO. Od ukupnog broja analiziranih ciklusa, samo u nešto više od 60% su oplođene oocite. U preostalim ciklusima, jajne stanice nisu preživjele zagrijavanje ili oplodnja jajnih stanica nije uspjela, što ukazuje na poteškoće u zamrzavanju ili odmrzavanju jajnih stanica, odnosno poteškoće u očuvanju kriopohranjenog materijala. Prijenos zametaka je bio izvršen u oko polovice ciklusa, a udio začeca u sekundarnom ICSI-ET ciklusu bio je manji od prirodnog fekundabiliteta.

Budući da je Zakonom o medicinski pomognutoj oplodnji uvedenim 2009. godine bilo dozvoljeno oploditi najviše tri jajne stanice bez mogućnosti zamrzavanja embrija te također zbog ograničenog broja prijenosa zametaka, broj oocita po ciklusu koje su zagrijavane u analiziranom razdoblju prosječno je iznosio 3-4 jajne stanice. Isto tako, treba naglasiti da je u nekih pacijentica, aspiracijom bilo dobiveno manje jajnih stanica zbog čega je i mogućnost kriopohrane stanica u suvišku bila ograničena (3,4).

Ovom studijom utvrđena je uspješnost oplodnje od 55-70% sekundarnih ciklusa, a udio je analiziran na osnovi ukupnog broja početnih ciklusa uključujući i one gdje oocite nisu preživjele zagrijavanje. Rezultati retrospektivne studije iz 2020. godine D. Cornet-Bartolome i suradnika, koja je obuhvatila 35 654 svježih i vitrificiranih oocita, pokazali su kako nema razlike u uspješnosti oplodnje uspoređujući svježe i sekundarne cikluse s preživjelim oocitama. Međutim, uzimajući u obzir i vitrificirane oocite koje nisu preživjele zagrijavanje, tada je udio oplodnje vitrificiranih oocita manji u odnosu na svježi ciklus te je gubitak oocita tijekom procesa zagrijavanja vjerojatno glavni razlog lošijeg ishoda liječenja sekundarnim ciklusima. Također, The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) provelo je 2021. godine istraživanje rezultata različitih studija provedenih od 1986.-2018. godine od

kojih su neke pokazale sličan udio oplodnje vitrificiranih i svježih oocita, a iznosio je oko 70%.

Iako je mlađa reproduksijska dob glavni čimbenik pozitivnog ishoda liječenja MPO, uspoređujući udio oplodnje u različitim dobnim skupinama pacijentica, uspješnost je bila najveća u dobnj skupini ispitanica od 38-40 godina. Mogućnost začeća najvjerojatnija je općenito u dvadesetim godinama, dok nakon tridesetih pada. Starenjem se kvaliteta jajnih stanica smanjuje, odnosno dolazi do promijena genetskog materijala te mitohondrijske disfunkcije i oštećenja ostalih staničnih struktura (17). Znanstveni članak Zhao-Jia Ge i suradnika, objavljen 2015. godine navodi kako su brojne IVF studije ipak zabilježile da dob ne utječe na oplodnju oocita, već na probleme implantacije te porast kromosomskih abnormalnosti u embrija i veću učestalost spontanih pobačaja. U ovom istraživanju druga dobnj skupina pacijentica s visokim udjelom oplodnje po ciklusu su pacijentice mlađe od 34 godina što govori u prilog očuvane kvalitete oocita u mlađoj životnoj dobi. Relativno mali broj prikupljenih sekundarnih ciklusa s oplodjenim oocitama može imati utjecaj na dobivene rezultate ovog istraživanja.

Tijekom kulture embrija kroz 3-5 dana dio oplodjenih jajnih stanica prestao se razvijati te u nekim sekundarnim ciklusima nije došlo do razvoja embrija i posljedično nije bilo ET-a. Udio sekundarnih ciklusa s razvijenim embrijima u odnosu na ukupan broj ciklusa i ciklusa u kojima su oplodjene oocite bio je najveći u dobnj skupini pacijentica mlađih od 34 godine, no najmanja uspješnost bila je u pacijentica 35-37 godina. Nismo uočili tendenciju smanjenog razvoja embrija prema starijoj životnoj dobi. Neki autori navode da dob ispitanica ima blagi utjecaj na razvoj embrija do stadija blastociste, no nosi veliki rizik razvoja aneuploidija. Molekularne i stanične promjene jajnih stanica u reproduksijski starijih žena mogu izazvati mitohondrijsku i kohezijsku disfunkciju, skraćenje telomera te promijene diobenog vretena.

Takve promjene utječu na razvoj embrija i povećavaju rizik za kromosomske abnormalnosti (19).

Tijekom tri kalendarske godine rezultati liječenja neplodnosti sekundarnim ICSI-ET ciklusima rastu, osobito uspješnost razvitka embrija, koja je gotovo dvostruko porasla u odnosu na početnu 2010. godinu. Ipak, od ukupnog broja sekundarnih ICSI-ET ciklusa, prijenos zametaka je učinjen u samo polovice njih, što znači da u svakom drugom ciklusu nije bilo prijenosa zametka. Nismo uočili bolji ishod liječenja povezan s dobi pacijentica. Prvom zabilježenom trudnoćom i rođenjem djeteta 1999. godine nakon kriopohrane oocita metodom vitrifikacije započinje napredak i usavršavanje tehnike kriopohrane oocita. Jajne stanice su početno bile često podložne oštećenjima, s niskom stopom preživljavanja nakon zagrijavanja. Brojnim novim istraživanjima i boljim poznavanjem metode vitrifikacije te uporabom krioprotektanata i metodom ICSI oplodnje udio začelih trudnoća nakon zamrzavanja oocita se povećavao, što potvrđuju i rezultati našeg istraživanja (5).

Složenost postupka zamrzavanja i odmrzavanja te početni gubitak jajnih stanica glavni je razlog niske uspješnosti liječenja u sekundarnom ICSI-ET ciklusu, budući da u 38% ciklusa već početno nema stanica za daljnje faze cjelokupnog postupka. Nakon oplodnje u još oko 11% sekundarnih ICSI-ET ciklusa dođe do zastoja u razvoju zametaka, što predstavlja jednu vrstu embrioselekcije. Problemi implantacije i začeca rane trudnoće su daljnji razlog male učinkovitosti ovakvog liječenja, koja je u vrijeme uvođenja ove metode u našem centru iznosila na ukupni broj sekundarnih ciklusa 7%, a na ukupni broj ET 14%. Budući da u svakom drugom ciklusu izostane embriotransfer, pacijentice moraju biti savjetovane o takvoj mogućnosti. Postotak začeca po prijenosu zametka je dvostruko manji (14%) od prirodnog mjesečnog fekundabiliteta zdravih ljudi koji iznosi 20-25%, što je vjerovatno povezano s mogućim problemima na svim prethodnim razinama cijelog postupka udruženo općenito sa

zdravstvenim stanjem pacijentice i uzrokom neplodnosti. Zakonske odredbe (2009.-2012.) u smislu ograničenja oplodnje na samo tri oocite, te vitifikacija svih ostalih i zatim sekundarno zagrijavanje i oplodnja ponovno samo tri oocite, dodatna su ograničenja u ostvarivanju uspješnog liječenja sekundarnim ciklusom i začeća trudnoće. Informiranje pacijentica i objektivno iznošenje rezultata i ograničenja liječenja u sekundarnom ICSI-ET ciklusu presudno je za pacijentice koje odgađaju svoje majčinstvo iz osobnih razloga za stariju reproduktivnu dob. Isto tako iskustvo s metodama liječenja, razvoj i napredak u postupcima MPO od iznimne je važnosti za pacijentice koje trebaju prezervaciju fertiliteta zbog medicinskih razloga.

6. ZAKLJUČCI

1. Sekundarnim ICSI-ET ciklusom liječena je polovica pacijentica (49%) u starijoj reprodukcijskoj dobi, što je za ishod prognostički nepovoljno.
2. Nakon zagrijavanja oocita, u dvije trećine sekundarnih ciklusa (62%) su prethodno zamrznute jajne stanice bile uspješno oplođene, u stadiju zigote. U nešto više od trećine ciklusa (38%), daljnje liječenje je bilo obustavljeno.
3. U analizirnom razdoblju ukupno je odmrznuto 484 jajnih stanica, a najveći udio (55,8%) su bile jajne stanice reprodukcijski mlađih žena. Prosječno po sekundarnom ciklusu liječenja bilo je odmrznuto 3-4 jajne stanice (SV = 3,78).
4. Uspješna oplodnja nakon sekundarnog ICSI postupka potvrđena je u ukupno 79 sekundarnih ciklusa (62%). Ne postoji jasna povezanost uspješne oplodnje i životne dobi pacijentica. Raspon uspješne oplodnje prema dobnim skupinama pacijentica bio je od 55 – 70% sekundarnih ICSI-ET ciklusa u odnosu na ukupni broj započelih ciklusa liječenja (N = 128).
5. Razvoj vitalnih embrija (u stadiju 3. ili 5. dan nakon oplodnje) potvrđen je u ukupno 68 sekundarnih ciklusa (53%). Najveća uspješnost razvoja embrija bila je u pacijentica mlađih od 34 godine (60%). Zastoj u rastu zametaka zabilježen je samo 3% u pacijentica mlađe reprodukcijске dobi, dok je u starijoj reprodukcijskoj dobi zastoj u razvoju zametka bio u rasponu od 10-17%. Ne postoji jasna veza između zastoja u razvoju zametaka i životne dobi pacijentica.
6. Ukupni broj sekundarnih ICSI-ET ciklusa dovršenih prijenosom zametka bio je 65 (51%). Svaki drugi sekundarni ciklus liječenja je bio prekinut tijekom postupaka do faze prijenosa zametka. Prema životnoj dobi pacijentica raspon udjela prijenosa zametaka iznosio je od 36-

57% sekundarnih ciklusa. Ne postoji jasna povezanost vjerovatnosti prijenosa zametka i životne dobi pacijentica.

7. Broj klinički potvrđenih trudnoća (biokemijski i ultrazvučno) bio je devet, što na broj započetih sekundarnih ICSI-ET ciklusa iznosi 7%. Na osnovi sekundarnih ciklusa dovršenih prijenosom zametka uspješnost liječenja iznosi 14%. Rezultati se mogu usporediti s rezultatima liječenja neplodnosti u svježem prirodnom IVF-ET ciklusu, koji iznosi oko 10%. Udio začeca manji je od prirodnog mjesečnog fekundabiliteta najviše zbog potencijalnih rizika zamrzavanja i odmrzavanja jajnih stanica te izostanka oplodnje, dok je u fazi razvoja embrija te prijenosa zametka taj gubitak manji.

8. Usporedbom dva kalendarska razdoblja, zabilježili smo gotovo dvostruko veći udio sekundarnih ICSI-ET ciklusa s razvijenim embrijima u kasnijem razdoblju (42% vs. 74%). Iskustvo u svim procedurama sekundarnog ICSI-ET ciklusa, kao i različite zakonske odredbe koje općenito uređuju pravila liječenja postupcima MPO značajno utječu na konačni ishod liječenja u sekundarnom ICSI-ET ciklusu.

7. SAŽETAK

Uvod: Kriopohrana jajnih stanica je metoda pomognute oplodnje kojom se stanice zamrzavaju na niske temperature u tekućem dušiku te ostaju pohranjene do trenutka oplodnje. Vitifikacija je metoda izbora zamrzavanja koja nosi manje rizika za oštećenje oocita prilikom zamrzavanja i odmrzavanja. Indikacije za kriopohranu oocita mogu biti medicinske što obuhvaća žene s malignim bolestima i ostalim zdravstvenim problemima koja smanjuju plodnost te socijalne zbog osobnih razloga pacijentica.

Cilj: Cilj istraživanja je bio utvrditi uspješnost vitifikacije kao metode liječenja neplodnosti u njenim počecima i usporediti dva zakonom različito uređena razdoblja liječenja.

Metode i pacijenti. Analizirana je medicinska dokumentacija 128 sekundarnih ICSI-ET ciklusa u pacijentica liječenih na Zavodu za humanu reprodukciju KBC-a Rijeka. Rezultati su prikazani i uspoređeni na osnovi postotnog računa.

Rezultati: Udio pacijentica mlađih od 34 godine bio je 51%, prosječno su po ciklusu liječenja odmrznute 3-4 oocite. Udio prekinutih ciklusa do stadija oplodnje bio je 38%, a udio ciklusa s uspješnom oplodnjom jajnih stanica je bila 55-70%. Nije uočena tendencija manje uspješnosti oplodnje, kao ni lošijeg razvoja embrija prema starijoj reprodukcijskoj dobi pacijentica. Prijenos zametka je učinjen u 51% sekundarnih ICSI-ET ciklusa. Udio začeca na broj ukupno započetih ciklusa liječenja je bio 7%, odnosno na broj sekundarnih ciklusa s prijenosom zametaka 14%.

Zaključak: Uspješnost liječenja u sekundarnom ICSI-ET ciklusu je manja u odnosu na prirodni mjesečni fekundabilitet. Najveći rizici obustavljanja liječenja su u fazi zamrzavanja i zagrijavanja oocita, odnosno u vrijeme oplodnje. Budući da se rezultati razlikuju prema ostalim istraživanjima koja ukazuju na manju uspješnost liječenja u starijih pacijentica

mišljenja smo da je istraživanje potrebno nastaviti zbog relativno malog broja analiziranih ciklusa u ovom istraživanju.

Ključne riječi: kriopohrana oocita, neplodnost, vitifikacija

8. SUMMARY

Introduction: Cryopreservation of oocytes is a method of assisted fertilization by which cells are frozen at low temperatures in liquid nitrogen and stored until fertilization. Vitrification is a method of choice that carries less risk of oocyte damage during freezing and thawing. Indications for cryopreservation of oocytes can be medical, which includes women with malignant diseases and other health problems that reduce fertility, and social for the personal reasons of patients.

Aim: The aim of the research was to determine the success of vitrification as a method of infertility treatment in its beginnings and to compare two legally regulated treatment periods.

Methods and patients: The medical documentation of 128 secondary ICSI-ET cycles in patients treated at the Department of Human Reproduction of the University Hospital Center Rijeka was analyzed. The results are presented and compared based on a percentage calculation.

Results: The proportion of patients younger than 34 years was 51%, on average 3-4 oocytes were thawed per treatment cycle. The proportion of interrupted cycles to the stage of fertilization was 38%, and the proportion of cycles with successful fertilization of oocytes was 55-70%. There was no tendency of lower fertilization success, nor worse development of the embryo towards the older reproductive age of the patients. Embryo transfer was done in 51% of secondary ICSI-ET cycles. The proportion of conceptions in the number of total treatment cycles started was 7%, and in the number of secondary cycles with embryo transfer 14%.

Conclusion: Treatment success in the secondary ICSI-ET cycle is lower compared to natural monthly fecundability. The greatest risks of discontinuation of treatment are in the phase of freezing and heating of oocytes, ie at the time of fertilization. Since the results are

different from other studies that indicate lower treatment success in elderly patients, our opinion is that the study needs to be continued due to the relatively small number of cycles analyzed in this study.

Keywords: cryopreservation of oocytes, infertility, vitrification

9. LITERATURA

1. Šimunić V. i suradnici. **Ginekologija**, Zagreb: Naklada Lijevak, 2001. Str. 349-367
2. Šimunić V. **Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju**. Medix, 2013., broj 104/105, str. 132-146. [citirano 09.06.2022.]. Dostupno na:
<https://www.medix.hr/klinicke-smjernice-za-medicinski-potpomognutu-oplodnju>
3. **Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji**. NN 86/12. Dostupno na:
<https://www.zakon.hr/z/248/Zakon-o-medicinski-pomognutoj-oplodnji>
4. Vjera Duić: **Kontroverzni učinci primjene Zakona o medicinskoj oplodnji iz 2009. godine na uspješnost postupaka u Hrvatskoj**. JAHR, Vol. 3, No. 5, 2012. Str. 147-159. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/130061>
5. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. **Oocyte cryopreservation: where are we now?** Hum Reprod Update. 2016 Jun[citirano: 09.06.2022.];22(4):440-9. Dostupno na
<https://academic.oup.com/humupd/article/22/4/440/2573626?login=false>
6. Asghar W, El Assal R, Shafiee H, Anchan RM, Demirci U. **Preserving human cells for regenerative, reproductive, and transfusion medicine**. Biotechnol J. 2014 Jul. [citirano 09.06.2022.];9(7):895-903. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145864/pdf/nihms614735.pdf>
7. Cil AP, Seli E. **Current trends and progress in clinical applications of oocyte cryopreservation**. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Jun[citirano 09.06.2022.];25(3):247-54. Dostupno na :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3869229/pdf/nihms534378.pdf>
8. Ozren Mamula, Neda Smiljan Severinski, Herman Haller. **Očuvanje plodnosti, medicinski potpomognuta oplodnja i maligna bolest**. Medicina 2007; 43:str. 295-302

9. Li H, Xiang W, Feng HL. Oocyte cryopreservation in women after childhood and adolescent cancer. *Fertil Steril*. 2021 Oct [citirano:09.06.2022.];116(4):1096-1097.
Dostupno na: <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2821%2901837-9>
10. Talaulikar VS, Conway GS, Pimblett A, Davies MC. **Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome.** *Fertil Steril*. 2019 Mar. [citirano 09.06.2022.];111(3):505-509 Dostupno na:
<https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2818%2932205-2>
11. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. **Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons.** *Fertil Steril*. 2021 May [citirano: 09.06.2022.];115(5):1091-1101. Dostupno na:
<https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2821%2900124-2>
12. Brambillasca F, Guglielmo MC, Coticchio G, Mignini Renzini M, Dal Canto M, Fadini R. **The current challenges to efficient immature oocyte cryopreservation.** *J Assist Reprod Genet*. 2013 Dec [citirano: 09.06.2022.];30(12):1531-9. Dostupno na:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3843180/pdf/10815_2013_Article_112.pdf
13. Bosch E, De Vos M, Humaidan P. **The Future of Cryopreservation in Assisted Reproductive Technologies.** *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 20 [citirano: 09.06.2022.];11:67. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044122/pdf/fendo-11-00067.pdf>
14. Cobo A, Remohí J, Chang CC, Nagy ZP. **Oocyte cryopreservation for donor egg banking.** *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep [citirano: 09.06.2022.];23(3):341-6.
Dostupno na: <https://www.rbmojournal.com/action/showPdf?pii=S1472-6483%2811%2900287-2>

15. Mitu K. **Transgender Reproductive Choice and Fertility Preservation**. *AMA J Ethics*. 2016 Nov 1 [citirano 09.06.2022.] ;18(11):1119-1125. Dostupno na:
<https://journalofethics.ama-assn.org/sites/journalofethics.ama-assn.org/files/2018-05/pfor2-1611.pdf>
16. Cornet-Bartolomé D, Rodriguez A, García D, Barragán M, Vassena R. **Efficiency and efficacy of vitrification in 35 654 sibling oocytes from donation cycles**. *Hum Reprod*. 2020 Oct 1 [citirano: 14.06.2022] ;35(10):2262-2271. Dostupno na:
<https://academic.oup.com/humrep/article/35/10/2262/5898360?login=false>
17. Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, Sun QY. **Oocyte ageing and epigenetics**. *Reproduction*. 2015 Mar[14.06.2022.];149(3):R103-14. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4397590/pdf/REPRO140242.pdf>
18. Moghadam ARE, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. **Oocyte quality and aging**. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Jan 17[citirano 14.06.2022.];26(1):105-122. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8769179/pdf/jbra-26-01-0105.pdf>
19. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. **Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence**. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 29[citirano:14.06.2022.];9:327. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033961/pdf/fendo-09-00327.pdf>
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. **Evidence-based outcomes after oocyte cryopreservation for donor oocyte in vitro fertilization and planned oocyte cryopreservation: a guideline**. *Fertil Steril*. 2021 Jul[citirano:14.06.2022.];116(1):36-47. Dostupno na:
<https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2821%2900142-4>

10. ŽIVOTOPIS

Nika Jurić rođena je 06. lipnja 1997. godine u Zagrebu. Završila je osnovnu školu „August Šenoa” u Zagrebu, nakon čega je svoje obrazovanje nastavila u VII. gimnaziji koju je završila 2016. godine. Paralelno pohađa školu stranih jezika „Vodnikova” koju završava 2015. godine s položenom C2 razinom engleskog jezika. Akademske godine 2016./2017. upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Za vrijeme studija sudjelovala je u Twinning međunarodnoj bilateralnoj razmjeni u Moldaviji i Erasmus + Blended Intensive Programme (BIP) Diagnostics in Gynecology programu u Mariboru. Također, 2021. godine s kolegicama s fakulteta pokrenula je studentski projekt “CJEPKO ZNA-najbitnije o cijepljenju” u sklopu kojeg je napravljena edukativna knjižica podijeljena u brojne pedijatrijske ambulante. Nadalje, aktivno i pasivno sudjeluje na brojnim studentskim kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Tečno govori engleski, a služi se i talijanskim jezikom.

ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

Liječenje medicinski potpomognutom oplodnjom nakon kriopohrane jajnih stanica

Glavni istraživač: Nika Jurić

Mentor: prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.

Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnika Klinike za ginekologiju i porodništvo
- Suglasnost mentorice

PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO
SJEDNICA ODRŽANA: 26. svibnja 2022.

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.
prof.dr.sc. Iva Sorta-Bilajac Turina, dr.med., univ.mag.med.
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.
prof.prim.dr.sc. Miranda Muhvić Urek, dr.med.dent.
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/53
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 26. svibnja 2022.

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:
Zamjenik Predsjednice povjerenstva
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

