

Liječenje neplodnosti u reprodukciji starijih žena

Brijačak, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:768056>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-04**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Laura Brijačak

LIJEČENJE NEPLODNOSTI U REPRODUKCIJSKI

STARIJIH ŽENA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Laura Brijačak

LIJEČENJE NEPLODNOSTI U REPRODUKCIJSKI

STARIJIH ŽENA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

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

Diplomski rad ocjenjen je dana 30.06.2023. u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr.sc Tea Štimac, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. Doc.dr.sc. Marko Klarić, dr. med.

3. Nasl.doc.dr.sc Ulla Marton, dr.med.

Rad sadrži 34 stranica, 15 slika, 2 tablice, 12 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski, dr. med. na savjetima, stručnosti, strpljenju i uloženom trudu tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Vaša vrijedna povratna informacija, konstruktivne kritike i upute su me usmjerile na pravi put i omogućile mi da postignem najbolje rezultate.

Želim se zahvaliti svojim roditeljima i sestri za neograničenu podršku tijekom ovih šest godina studija. Vaša ljubav i vjera u moje sposobnosti su mi pružili snagu i motivaciju da nastavim napredovati.

Također, želim se zahvaliti svom zaručniku Antunu koji je bio moj oslonac i pružao mi beskrajno ohrabrenje. Bez tvoje podrške i ljubavi ovo putovanje ne bi bilo isto. Duboko sam zahvala što imam nekoga kao ti uz mene.

Konačno, zahvaljujem se prijateljima na uspomenama koje smo zajedno stvorili. Vaše prijateljstvo mom životu donosi radost, smijeh i snagu koja me nadahnjuje.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Prirodni ciklus.....	2
1.2. Klasično stimulirani IVF ciklus.....	2
2. ISPITANICE I POSTUPCI.....	4
3. SVRHA RADA	5
4. REZULTATI.....	6
4.1. Rezultati liječenja prirodnim ciklusom in vitro fertilizacije.....	6
4.1.1. Raspodjela prirodnih ciklusa in vitro fertilizacije prema dobi reproduktivski starijih pacijentica.....	8
4.1.2. Aspiracija jajnih stanica u prirodnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi	9
4.1.3. Broj zametaka 3. dana po oplodnji u prirodnom IVF ciklusu žena starije reproduktivske dobi	10
4.1.4. Udio embriotransfera u prirodnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi.....	11
4.1.5. Začeće nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi	12
4.1.6. Spontani pobačaj nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi	13
4.1.7. Živorodenje nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi	14
4.2. Rezultati liječenja klasičnim stimuliranim ciklusima in vitro fertilizacije	14
4.2.1. Raspodjela klasičnih IVF ciklusa prema dobi reproduktivski starijih pacijentica	17
4.2.2. Aspiracija jajnih stanica u klasičnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi	18
4.2.3. Broj razvijenih zametaka 3. dana po oplodnji u klasičnom IVF ciklusu žena starije reproduktivske dobi	19
4.2.4. Zamrzavanje zametaka u klasičnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi.....	20
4.2.5. Zamrzavanje jajnih stanica u klasičnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi.....	21
4.2.6. Začeće nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi.....	22

- 4.2.7. *Broj spontanih pobačaja nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom žena starije reprodukcije dobi.* 23
- 4.2.8. *Broj živorođene djece nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom žena starije reprodukcije dobi* 24

5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK.....	28
7. SAŽETAK.....	30
8. SUMMARY	31
9. LITERATURA.....	32
10. ŽIVOTOPIS.....	34

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

IVF – *in vitro* fertilizacija

1. UVOD

Pitanje plodnosti u starijoj dobi postaje sve značajnije jer sve veći broj parova odgađa roditeljstvo do kasnijih faza života. Ovaj trend je posljedica produljenja životnog vijeka, napretka u tehnikama pomognute oplodnje te društvenih promjena kao planiranje obitelji nakon uspostave profesionalne karijere. U zemljama s visokim dohotkom, sve veći broj žena odlučuje postati majkom u kasnijoj životnoj dobi, posebno nakon navršene 35. godine. Međutim, s povećanjem dobi majke javlja se i problem ishoda trudnoće. Dokazima dobivenih iz registara populacijskih studija i velikih istraživanja potvrđeno je da starija dob majke donosi širok raspon nepovoljnih ishoda trudnoće. Starija dob majke povezana je s većim rizikom pobačaja, kromosomskih abnormalnosti, mrtvorodenosti, problema rasta fetusa, prijevremenim porodom, preeklampsijom, gestacijskim dijabetesom melitusom te s povećanom incidencijom carskih rezova. Za razliku od žena, muške reproduktivne funkcije se mijenjaju postupno s godinama, ali proizvodnja androgena, spermatogeneza i spolna funkcija obično se održavaju cijeli život. Starija dob oca također je povezana s promjenama u reproduktivnim funkcijama na različitim razinama, uključujući proizvodnju reproduktivnih hormona, spolnu funkciju, proizvodnju sjemena, plodnost te učestalost urođenih mana i bolesti kod potomaka. Stoga je svrha ovog istraživanja analizirati utjecaj reproduktivni starije dobi majke na liječenje neplodnosti metodama medicinski pomognute oplodnje (1, 2), budući da je to najučinkovitiji način liječenje neplodnosti u starijih žena. Postoje dva osnovna pristupa liječenju: klasični stimulirani IVF (*in vitro* fertilizacija) ciklus koji je prva indikacija u starijoj reproduktivnoj dobi, te mogući modificirani prirodni IVF, koji je indiciran ukoliko je kontraindicirano klasično liječenje ili eventualno na želju para.

1.1. Prirodni ciklus

Modificirani prirodni IVF ciklus je postupak koji se temelji na prirodnom menstruacijskom ciklusu bez upotrebe hormonske stimulacije jajnika. Cilj je pratiti prirodno sazrijevanje folikula tijekom ciklusa. Kada folikul prirodno sazrije i dosegne veličinu preovulacijskog folikula, slijedi aspiracija jajne stanice. U laboratoriju, jajna stanica se oplodi spermijem u *in vitro* uvjetima te se nakon razvoja zametka učini prijenos zametka u maternicu. Ovaj postupak ima prednosti kao što su izbjegavanje hormonske stimulacije jajnika, smanjen rizik višeplođnih trudnoća, potencijalno manje komplikacija liječenja i nuspojava. S obzirom da se prirodni ciklus ne može kontrolirati jednako precizno kao ciklus s hormonskom stimulacijom, završno sazrijevanje oocite i aspiracija jajne stanice je ključni trenutak ovakvog liječenja. Postoji mogućnost da se ne prikupi jajna stanica, da izostane oplodnja, da se ne razvije zametak i da je liječenje potrebno ponoviti tijekom nekoliko prirodnih ciklusa. (3, 4) Učinkovitost ovog liječenja je 9 – 10% po započetom ciklusu praćenja. Postoje dvojbe oko indikacija za ovakvo liječenje i koje populacije pacijenata imaju dobit ovog liječenja.

1.2. Klasično stimulirani IVF ciklus

Klasično stimulirani IVF ciklus je postupak koji uključuje hormonsku stimulaciju jajnika kako bi se potaknuo razvoj više jajnih stanica što povećava šanse za dobivanje većeg broja zametaka i povećava izgled za postizanje trudnoće. Nakon aspiracije većeg broja jajnih stanica, u laboratoriju se odvija oplodnja i sazrijevanje embrija. Tijekom tog razdoblja, stručni tim embriologa ocjenjuje njihovu kvalitetu i odabire najbolje embrije za transfer u maternicu, što može poboljšati uspješnost postupka. Ovaj postupak zahtijeva stručno vođenje i pažljivo praćenje svih faza liječenja koje je bitno složenije u odnosu na prirodni IVF ciklus. (5, 6, 7, 8) U ovom obliku liječenja stvaraju se zametci i jajne stanice koje se kriopohranjuju ukoliko se ne

koriste za liječenje u tekućem ciklusu. Krioprezervacija značajno povećava kumulativnu uspješnost liječenja nakon stimulacije, koja doseže 60 – 70% ciklusa. U svježem stimuliranom IVF ciklusu uspješnost liječenja u populaciji neplodnih parova uznosi općenito 20 – 30%.

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 2021. godine. Podatci su prikupljeni iz baze medicinskih podataka Zavoda za humanu reprodukciju i bolničkog sustava-IBIS. Ukupno su analizirana 93 prirodna ciklusa *in vitro* fertilizacije u 80 pacijentica, kao i 168 klasično stimuliranih ciklusa u 142 pacijentice. Neke pacijentice su bile liječene više puta u istoj godini. Cilj istraživanja je bio analizirati i usporediti uspješnost liječenja neplodnosti u starijoj reprodukcijskoj dobi prirodnim i klasično stimuliranim ciklusima *in vitro* oplodnje. Podatci su analizirani i uspoređivani na osnovi ukupnog broja ciklusa *in vitro* fertilizacije, a ne na osnovi broja pacijentica.

Prikupljeni su i uspoređeni sljedeći podatci:

1. Životna dob pacijentica
2. Broj pacijentica
3. Broj ciklusa liječenja u prirodnom ciklusu
4. Broj ciklusa liječenja u klasičnom stimuliranom ciklusu
5. Broj prikupljenih jajnih stanica
6. Broj razvijenih zametaka
7. Broj zamrznutih jajnih stanica u klasičnom stimuliranom ciklusu
8. Broj zamrznutih zametaka u klasičnom stimuliranom ciklusu
9. Broj embriotransfera
10. Broj začelih trudnoća
11. Broj spontanih pobačaja
12. Broj živorođene djece

Pacijentice su podijeljene u dvije skupine prema životnoj dobi radi usporedbe podataka. Jedna skupina (A) obuhvaća pacijentice u dobi od 35 do 39 godina, dok druga skupina uključuje pacijentice starije od 40 godina (B). Analizirani su sljedeći parametri: udio prirodnih i klasičnih ciklusa, srednja dob pacijentica te ukupni broj pacijentica. Također je analiziran udio aspiriranih jajnih stanica u obje skupine, udio embriotransfera u odnosu na ukupan broj prirodnih ciklusa te udjela razvijenih zametaka trećeg dana od oplodnje u odnosu na ukupan broj aspiriranih jajnih stanica. Nadalje, istražen je udio začetih trudnoća, spontanih pobačaja i živorođene djece u odnosu na broj prirodnih i klasičnih ciklusa. U analizi rezultata klasične stimulacije uzet je u obzir udio ciklusa u kojima je došlo do razvoja zametka. Dodatno, proučen je udio zamrznutih jajnih stanica u odnosu na ukupan broj aspiriranih jajnih stanica te udio zamrznutih zametaka u odnosu na ukupan broj razvijenih zametaka trećeg dana od oplodnje u klasično stimuliranom ciklusu.

3. SVRHA RADA

Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi uspješnost liječenja neplodnosti *in vitro* fertilizacijom u reprodukcijski starijih žena.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati liječenja prirodnim ciklusom *in vitro* fertilizacije

Analizirano je ukupno 93 prirodna ciklusa *in vitro* fertilizacije u 80 pacijentica.

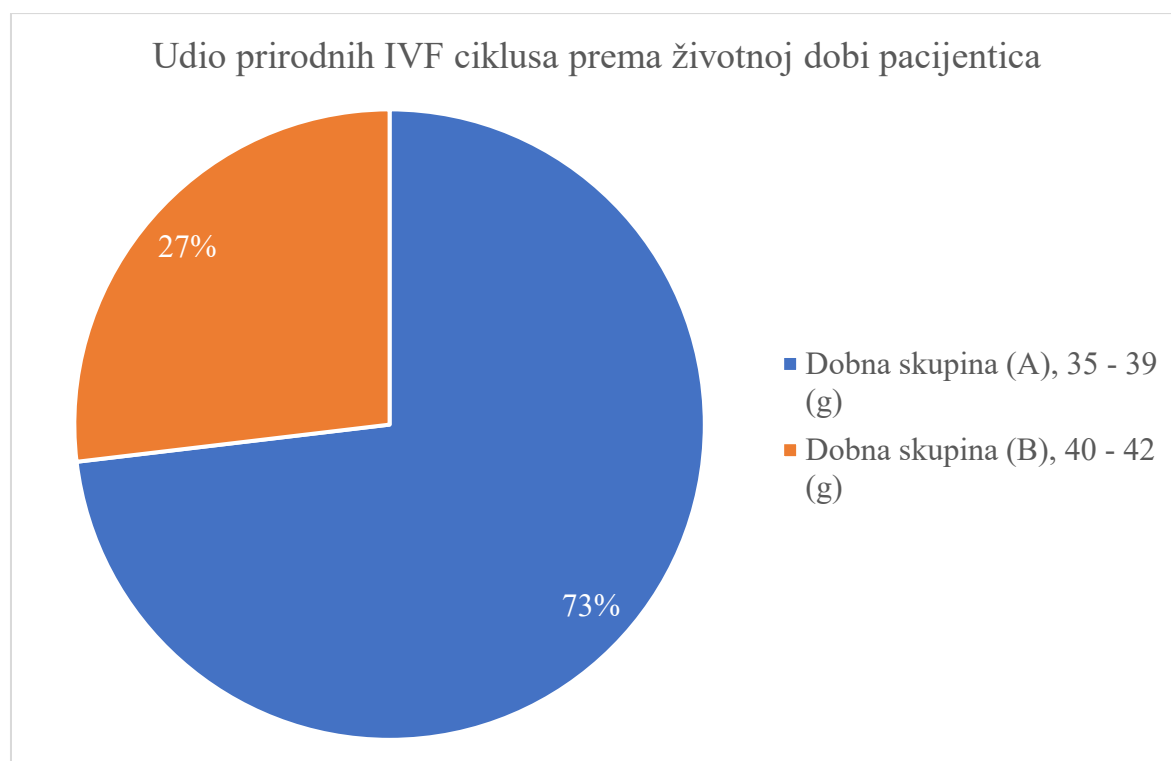
Tablica 1. Zbirni rezultati prirodnih IVF ciklusa po dobi pacijentica

	Dobna skupina (A) 35 – 39 (g)	Dobna skupina (B) 40 – 42 (g)
Broj pacijentica (N)	57	23
Životna dob (g) (SV, raspon)	36,51 (35 – 39)	40,88 (40 – 42)
Broj prirodnih ciklusa (N, %)	68 (73)	25 (27)
Broj aspiriranih jajnih stanica / IVF ciklus (N, %)	56 (82)	19 (76)
Broj zametaka 3. dana od oplodnje / broj aspiriranih stanica (N, %)	30 (54)	7 (37)
Broj embriotransfera / IVF ciklus (N, %)	29 (43)	7 (28)
Broj začetih trudnoća / IVF ciklusu (N, %)	9 (13)	3 (12)

Broj spontanih pobačaja / IVF ciklus (N, %)	3 (4)	2 (8)
Broj živorođenih / IVF ciklus (N, %)	6 (9)	1 (4)

U dobnoj skupini žena A (mlađe), aspirirano je 82% jajnih stanica u odnosu na ukupan broj ciklusa *in vitro* fertilizacije. Manje od polovice aspiriranih jajnih stanica se uspješno oplodilo. Kao ishod liječenja, samo 9% pacijentica je ostvarilo živorođenje. U dobnoj skupini žena B (starije), aspirirano je 76% jajnih stanica u odnosu na ukupan broj započetih ciklusa. Manje od trećine jajnih stanica, njih 28% je uspješno oplodeno. Kao ishod liječenja, svega 4% pacijentica je ostvarilo živorođenje. Uporedba rezultata među skupinama ukazuje da starija dob pacijentica negativno utječe na oplodnju i razvoj zametaka, te povećava udio spontanih pobačaja nakon liječenja *in vitro* fertilizacijom u prirodnom ciklusu. Postoji razlika i u konačnom ishodu liječenja između ove dvije dobne skupine. Veća je uspješnost u mlađih žena (35 – 39 godina).

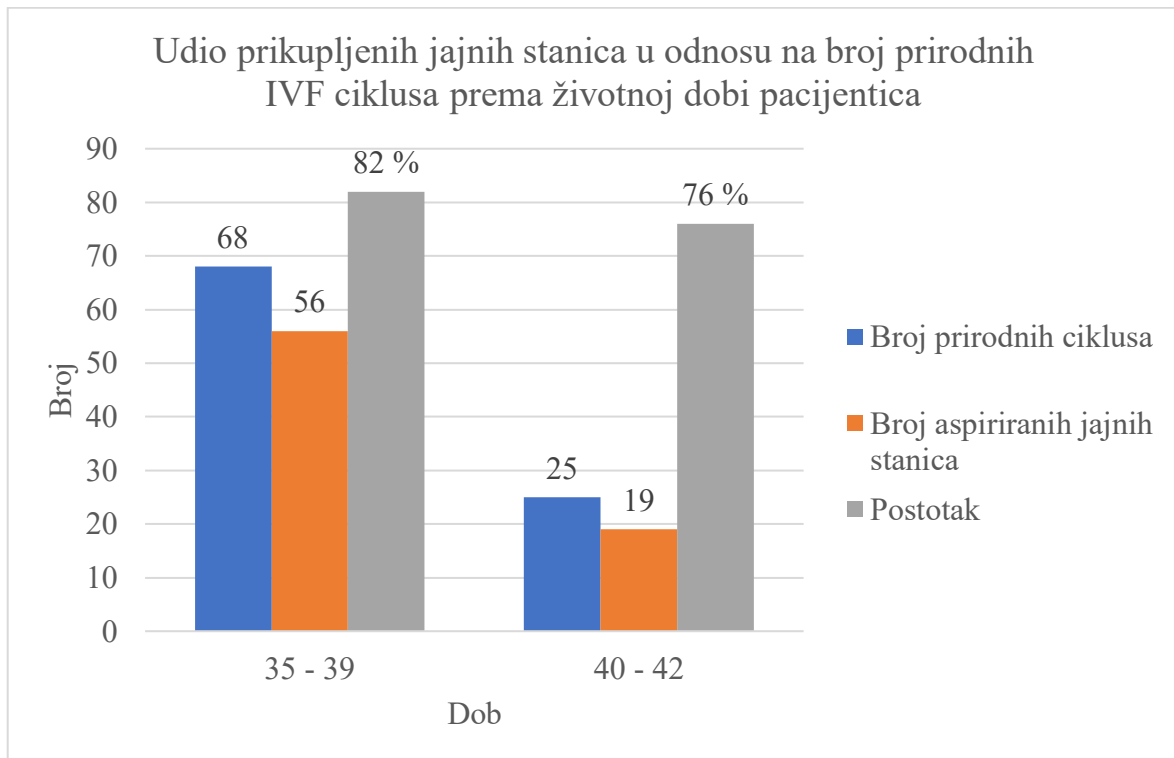
4.1.1. Raspodjela prirodnih ciklusa *in vitro* fertilizacije prema dobi reproduktivski starijih pacijentica



Slika 1. Udio prirodnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Dvije trećine prirodnih ciklusa *in vitro* fertilizacije učinjeno je u mlađoj skupini pacijentica (skupina A, 35-39 godina). Slika 1.

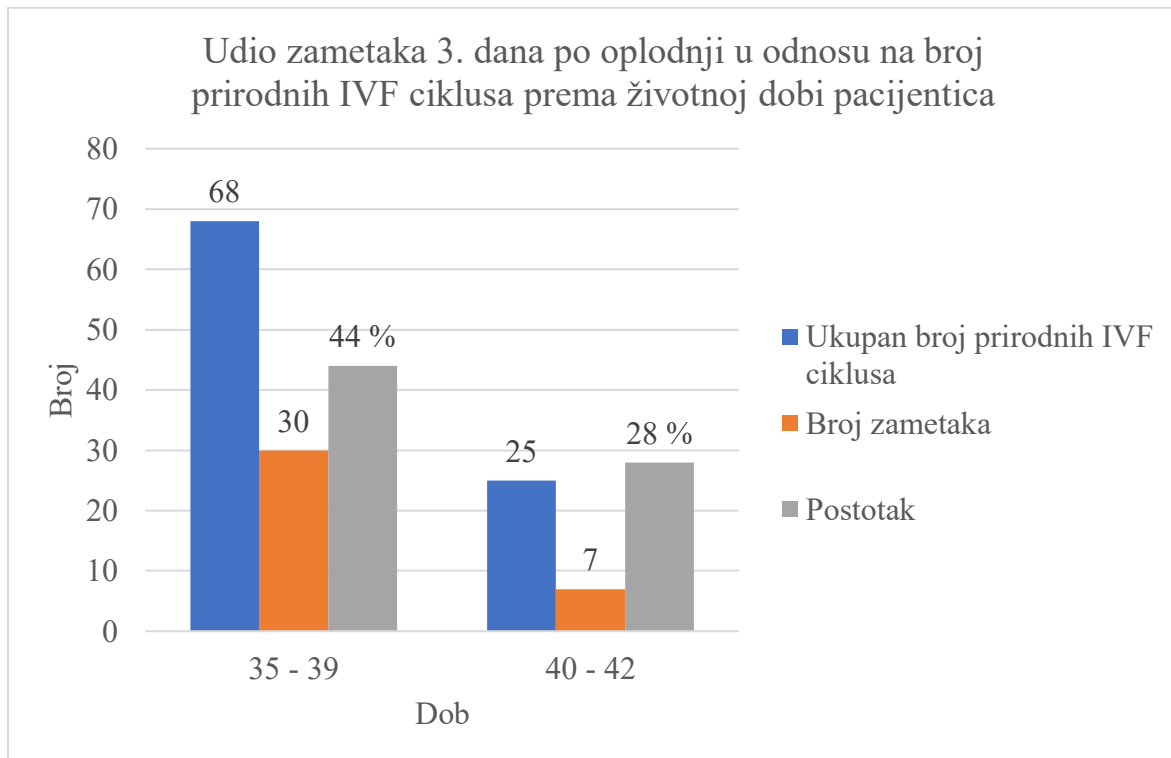
4.1.2. Aspiracija jajnih stanica u prirodnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi



Slika 2. Udio prikupljenih jajnih stanica u odnosu na broj prirodnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

U prirodnom IVF ciklusu, postotak prikupljenih jajnih stanica je bio sličan u definiranim skupinama pacijentica (76% i 82%). U mlađoj dobnoj skupini od 35 do 39 godina, zabilježen je nešto veći postotak (6%) aspiriranih jajnih stanica u odnosu na ukupan broj prirodnih IVF ciklusa. Slika 2.

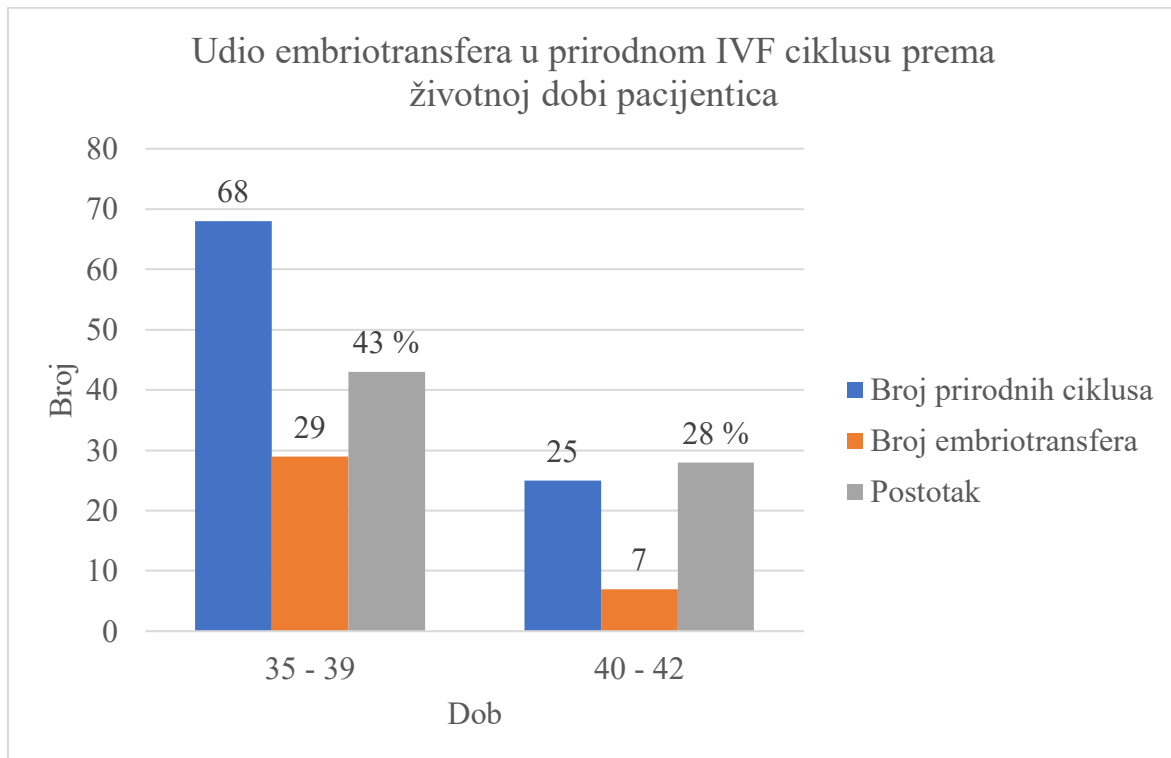
4.1.3. Broj zametaka 3. dana po oplodnji u prirodnom IVF ciklusu žena starije reproduktivske dobi



Slika 3. Udio zametaka 3. dana po oplodnji u odnosu na broj prirodnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Postotak razvijenih zametaka do 3. dana po oplodnji u prirodnom IVF ciklusu je bio veći u pacijentica mlađe dobne skupine (35 – 39 godina). Slika 3.

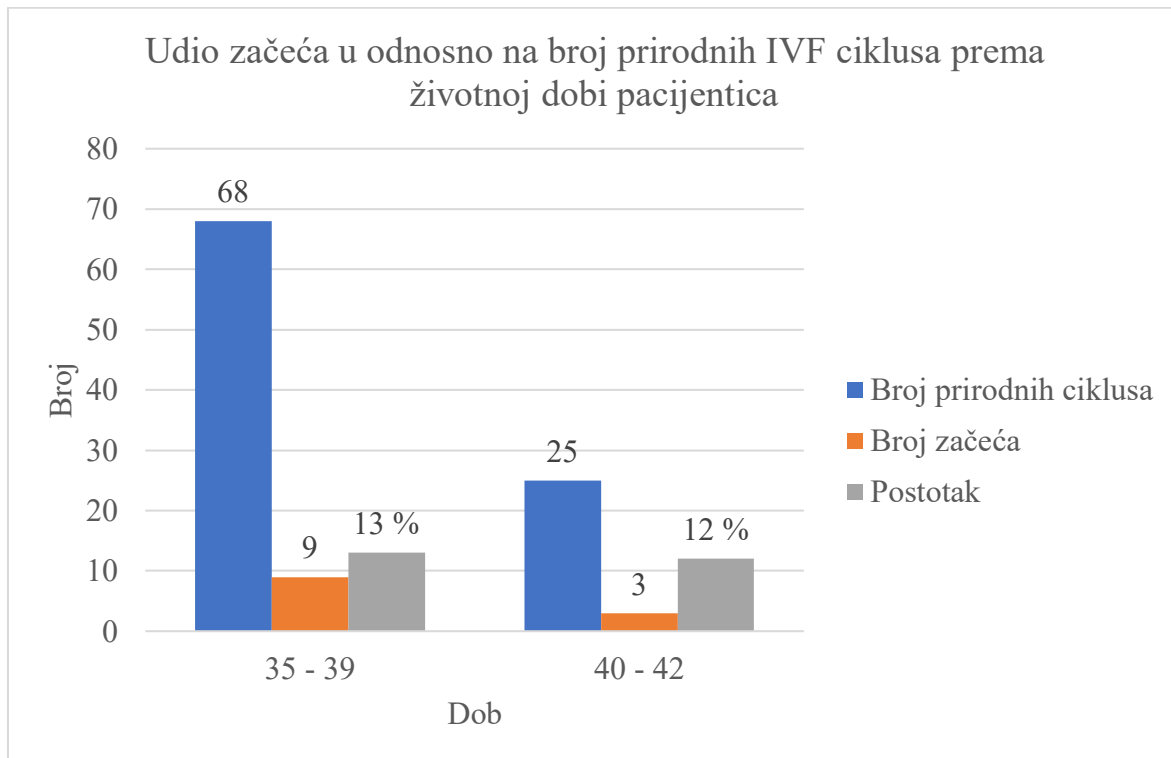
4.1.4. Udio embriotransfera u prirodnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi



Slika 4. Udio embriotransfera u odnosu na broj IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Veći udio embriotransfera u odnosu na ukupan broj prirodnih IVF ciklusa učinjen je u žena dobne skupine od 35 do 39 godina. Slika 4.

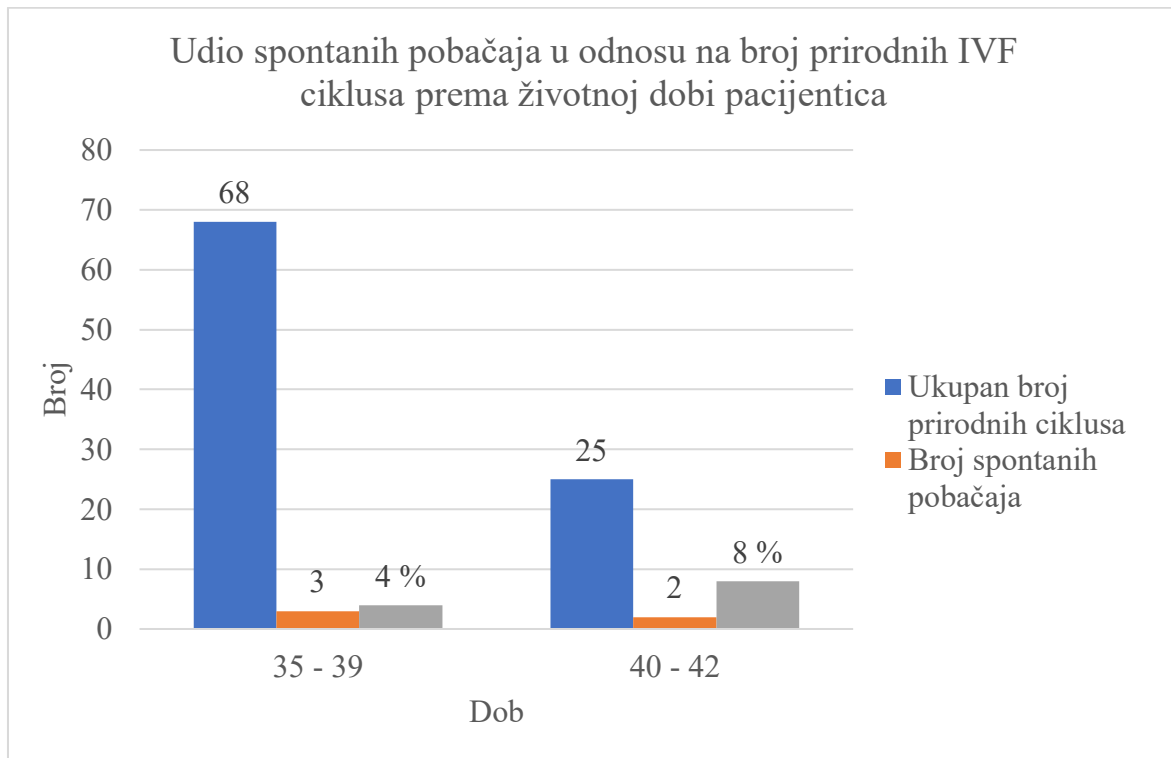
4.1.5. Začeće nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi



Slika 5. Udio začeća u odnosu na broj prirodnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Udio začeća u prirodnom IVF ciklusu bio je sličan. U obje dobne skupine bez obzira na bolju oplodnju jajnih stanica i veći broj učinjenih embriotransfera u mlađih pacijentica. Slika 5.

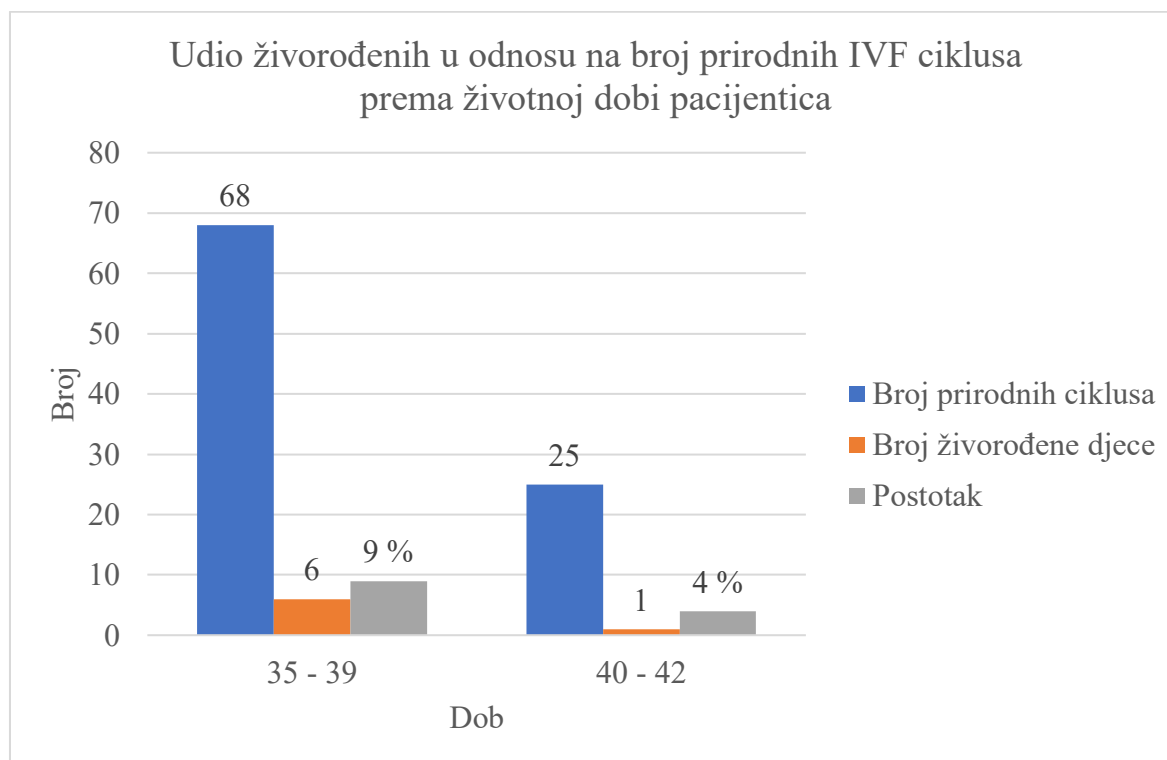
4.1.6. Spontani pobačaj nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi



Slika 6. Udio spontanih pobačaja u odnosu na broj prirodnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

U ovom istraživanju pacijentice dobne skupine od 40 do 42 godine imaju dvostruko veći udio spontanih pobačaja. Slika 6.

4.1.7. Živorodenje nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi



Slika 7. Udio živorodenih u odnosu na broj prirodnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica.

Udio živorodene djece nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom dvostruko je veći u dobnoj skupini od 35 do 39 godina (9% vs. 4%). Žene u dobi od 35 do 39 godina postižu bolje rezultate u smislu živorodene djece nakon liječenja prirodnim IVF postupkom. Slika 7.

4.2. Rezultati liječenja klasičnim stimuliranim ciklusima *in vitro* fertilizacije

Analizirano je ukupno 168 klasično stimuliranih IVF ciklusa u 142 pacijentice.

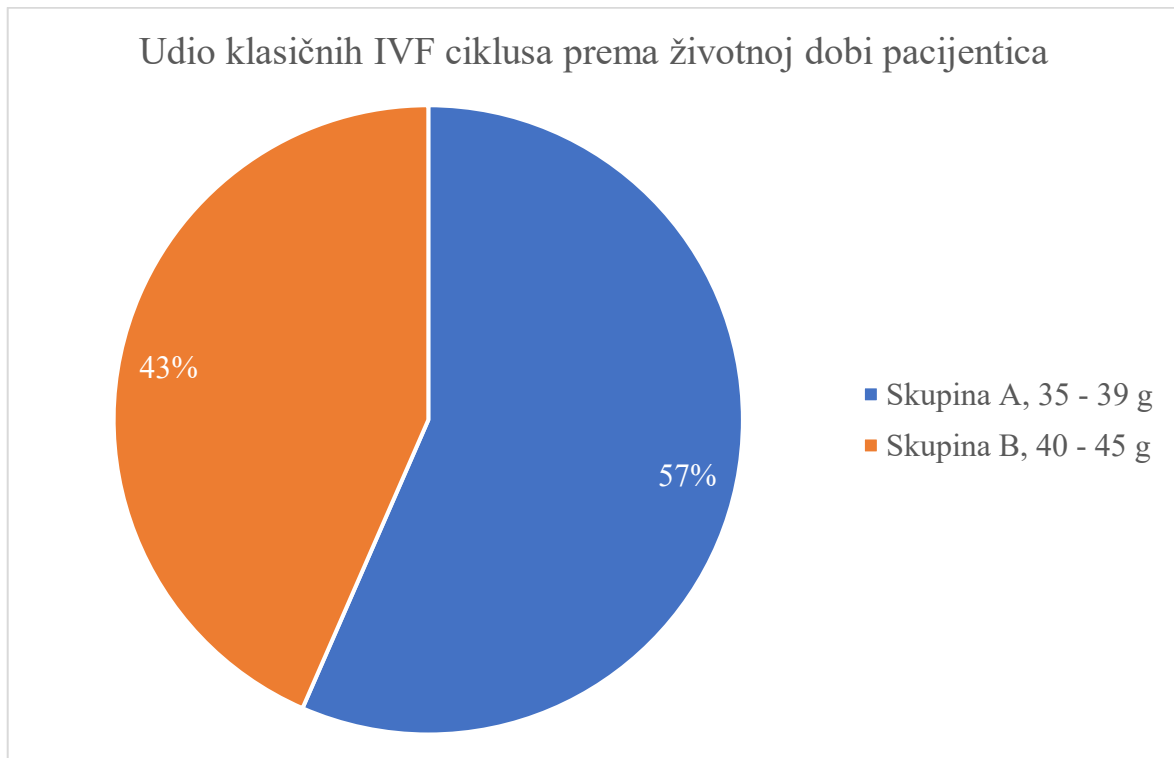
Tablica 2. Zbirni rezultati klasičnih IVF ciklusa po dobi pacijentica

Podaci	Dobna skupina (A)	Dobna skupina (B)
	35 – 39 g	40 – 45 g
Broj pacijentica (N)	86	56
Srednja životna dob (g, raspon)	36,94 (35 – 39)	41,10 (40 – 45)
Broj klasičnih IVF ciklusa (N)	95 (57)	73 (43)
Broj aspiriranih jajnih stanica	554	278
Srednja vrijednost broja aspiriranih jajnih stanica (raspon)	5,83 (1 – 24)	3,81 (0 – 15)
Broj klasičnih IVF ciklusa bez razvoja zametka (N, %)	17 (18)	22 (30)
Broj klasičnih IVF ciklusa s razvojem zametka (N, %)	78 (82)	51 (70)
Broj zametaka 3. dana od oplodnje (N, %)	156 (34)	89 (37)
Broj zamrznutih zametaka / ukupni broj zametaka (N, %)	57 (37)	19 (21)
Broj zamrznutih oocita / ukupni broj oocita (N, %)	42 (8)	17 (6)

Broj začetih trudnoća / IVF ciklus (N, %)	15 (16)	10 (14)
Broj začetih trudnoća / IVF ciklus s razvijenim zametkom	15 (19)	10 (20)
Broj spontanih pobačaja / IVF ciklus s razvijenim zametkom	1 (1)	4 (8)
Broj rođene djece / IVF ciklus s razvijenim zametkom	14 (18)	6 (12)

U dobnoj skupini pacijentica, od 35 do 39 godina (skupina A), udio klasičnih IVF ciklusa bez razvoja zametka iznosio je 18%, te su ti ciklusi isključeni iz daljnje analize podataka. U 82% klasičnih IVF ciklusa razvijeni su zametci, a udio začetih trudnoća bio je 19%. Ishod liječenja, odnosno broj živorođenja, iznosio je 18%. U starijoj dobnoj skupini žena, od 40 do 45 godina (skupina B), udio klasičnih ciklusa bez razvoja zametka bio je gotovo dvostruko veći (30%), te su ti slučajevi također isključeni iz daljnje analize podataka. U 70% klasičnih IVF ciklusa razvijeni su zametci, a udio začetih trudnoća po IVF ciklusu bio je sličan mlađoj skupini pacijentica i iznosio je 20%. Međutim, ishod liječenja, odnosno broj živorođenja, bio je svega 12%. Veća je uspješnost liječenja klasičnim IVF ciklusom u pacijentica mlađe dobne skupine (35 – 39 godina), a u starijoj dobnoj skupini (40 – 45 godina) veći je udio spontanih pobačaja.

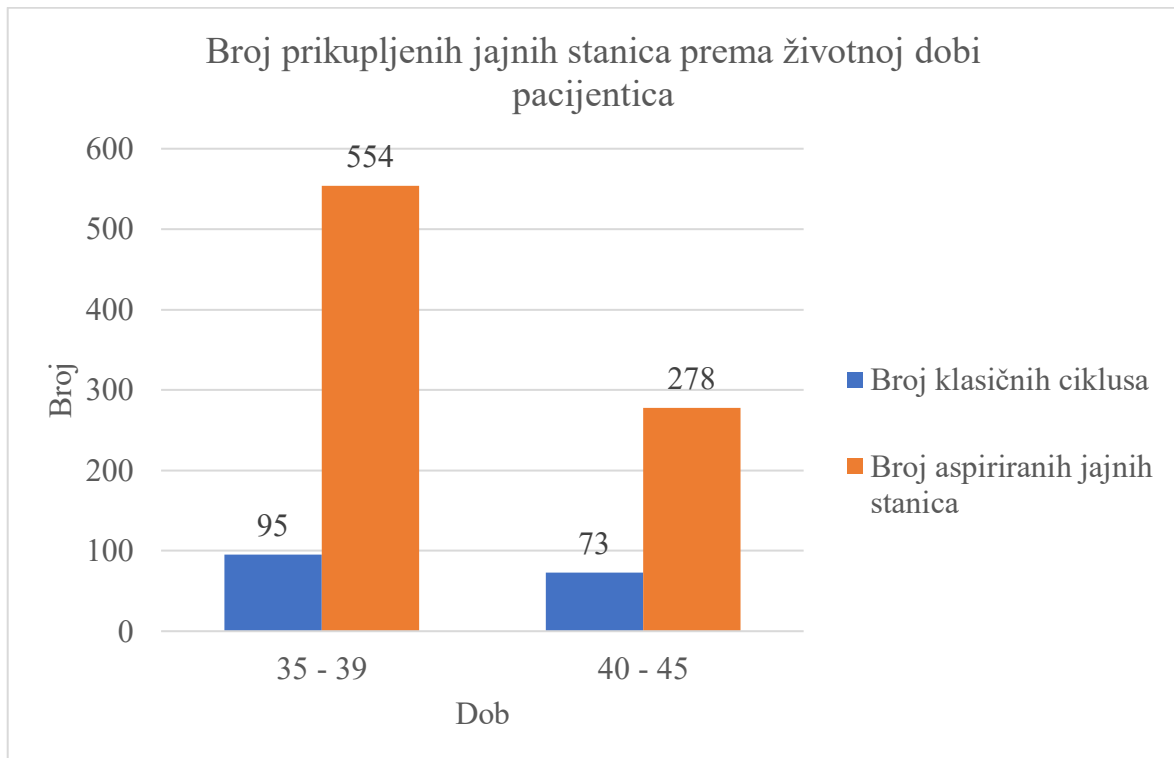
4.2.1. Raspodjela klasičnih IVF ciklusa prema dobi reprodukcijski starijih pacijentica



Slika 8. Udio klasičnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Udio klasično stimuliranih IVF ciklusa bio je podjednak u dvije skupine (A i B) reprodukcijski starijih žena. Slika 8.

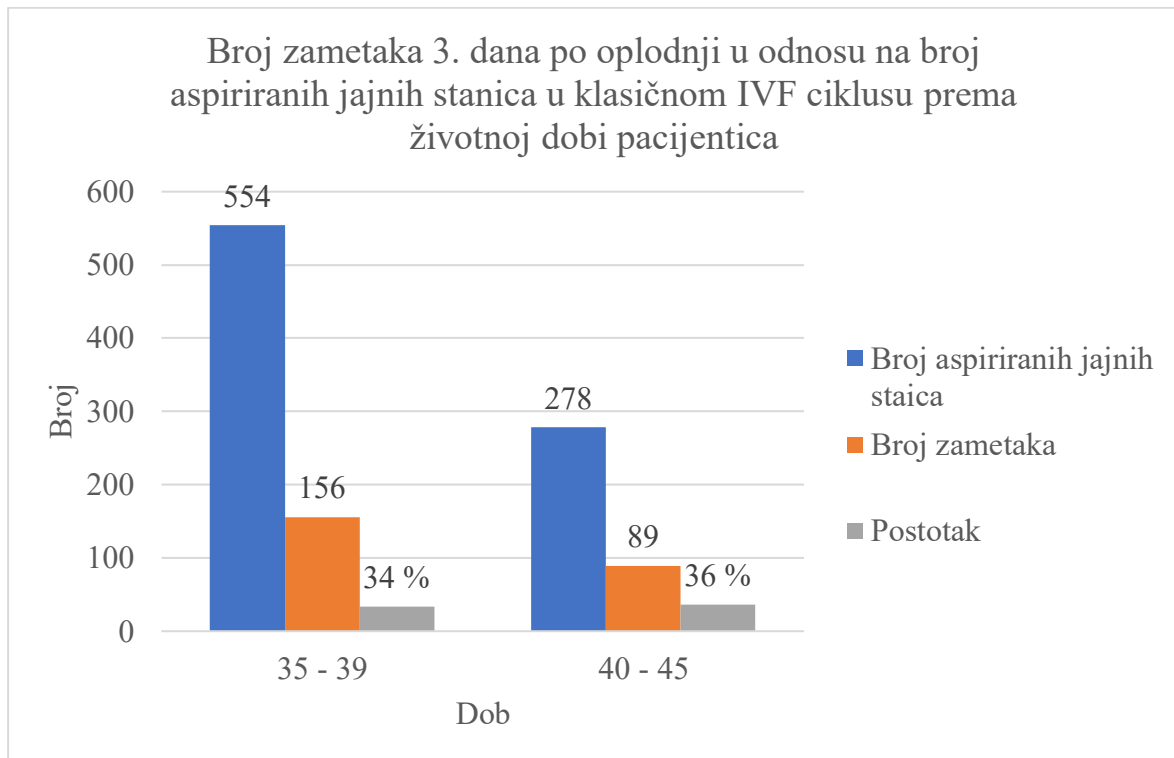
4.2.2. Aspiracija jajnih stanica u klasičnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi



Slika 9. Broj prikupljenih jajnih stanica prema životnoj dobi pacijentica

U dobnoj skupini pacijentica od 35 do 39 godina, prosječno je aspirirano 5,83 jajnih stanica po stimuliranom IVF ciklusu. U dobnoj skupini pacijentica od 40 do 45 godina, prosječno je aspirirano 3,81 jajna stanica (dvije stanice manje u odnosu na mlađu skupinu po svakom IVF ciklusu. Slika 9.

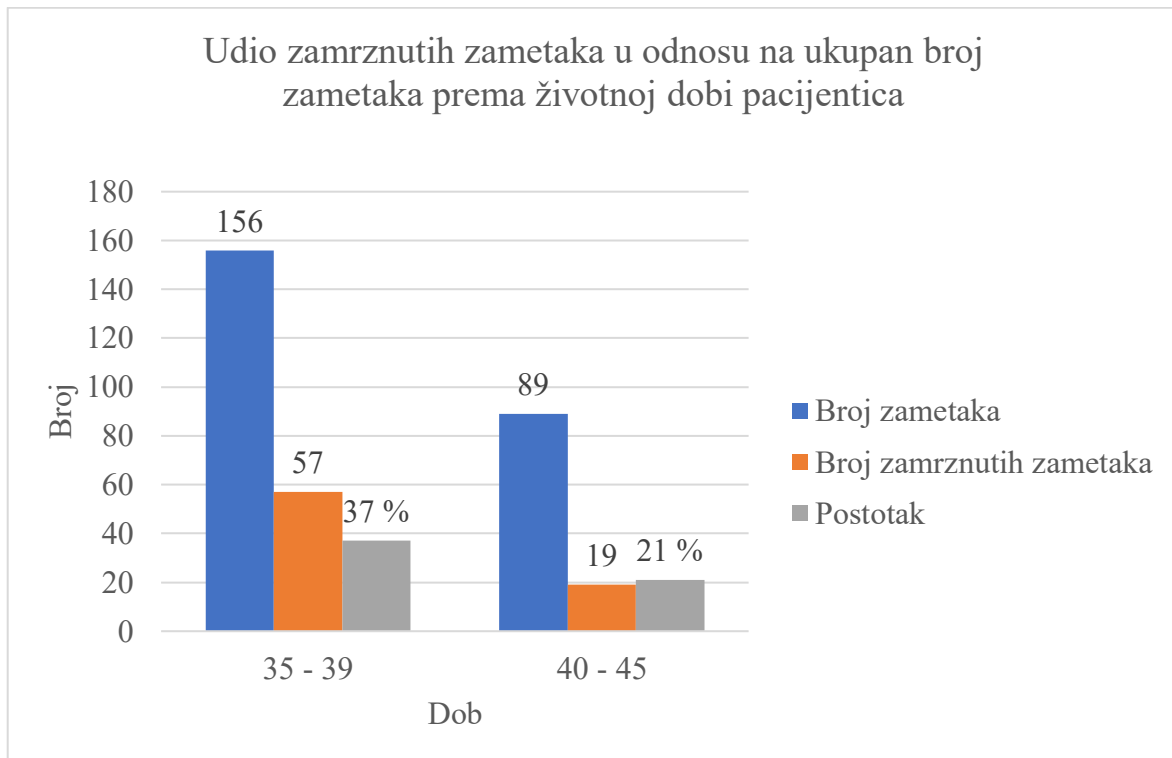
4.2.3. Broj razvijenih zametaka 3. dana po oplodnji u klasičnom IVF ciklusu žena starije reproduktivske dobi



Slika 10. Broj zametaka 3. dana po oplodnji u odnosu na broj aspiriranih jajnih stanica u klasičnom IVF ciklusu prema životnoj dobi pacijentica

U klasičnom IVF ciklusu udio razvijenih zametaka do 3. dana po oplodnji je bio sličan. Slika 10.

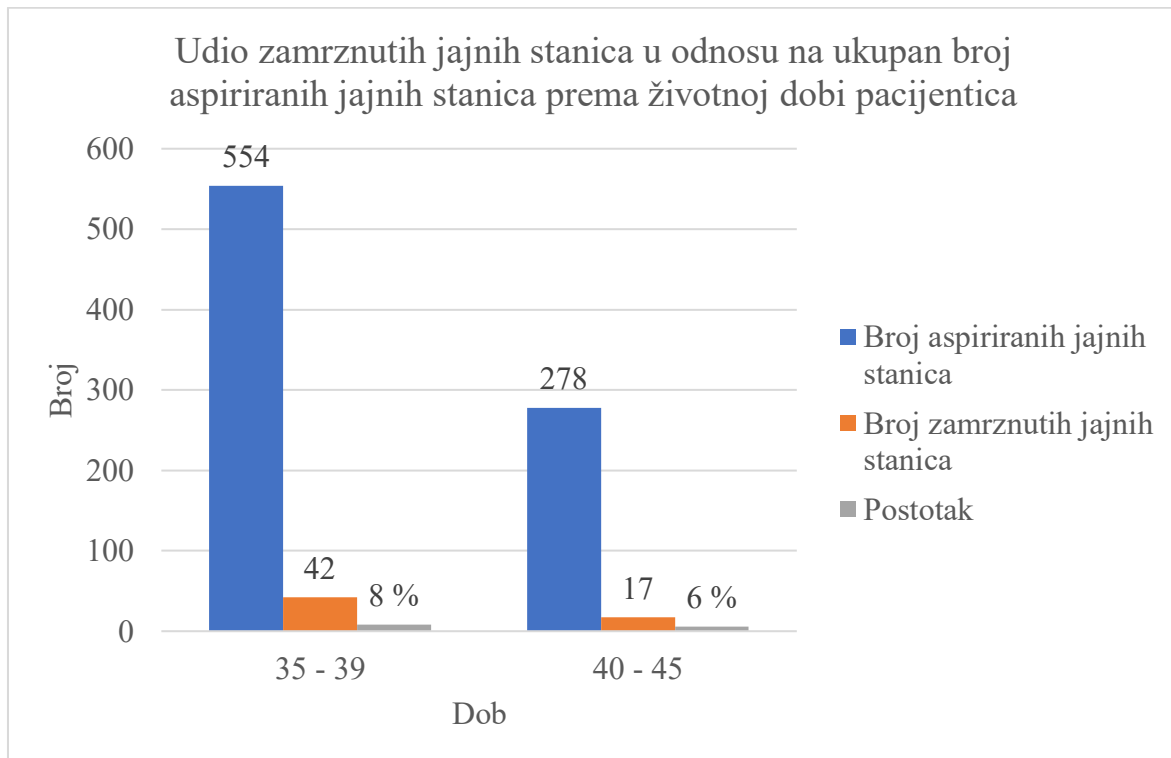
4.2.4. Zamrzavanje zametaka u klasičnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi



Slika 11. Udio zamrznutih zametaka u odnosu na ukupan broj zametaka prema životnoj dobi pacijentica

Udio zamrznutih zametaka je bio gotovo dvostruko veći u mlađoj u pacijentica dobne skupine od 35 do 39 godina. Slika 11.

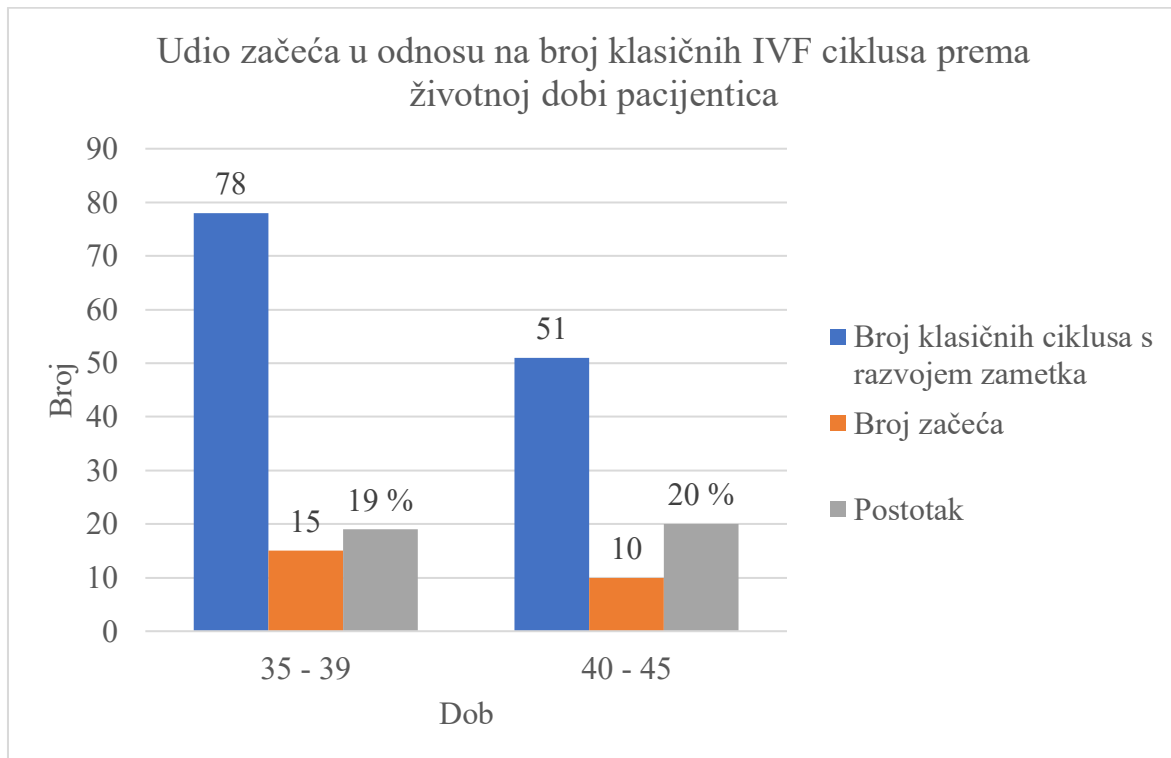
4.2.5. Zamrzavanje jajnih stanica u klasičnom IVF ciklusu u žena starije reproduktivske dobi



Slika 12. Udio zamrznutih jajnih stanica u odnosu na ukupan broj aspiriranih jajnih stanica prema životnoj dobi pacijentica

Udio zamrznutih jajnih stanica je bio podjednak u obje dobne skupine reproduktivski starijih pacijentica. Slika 12.

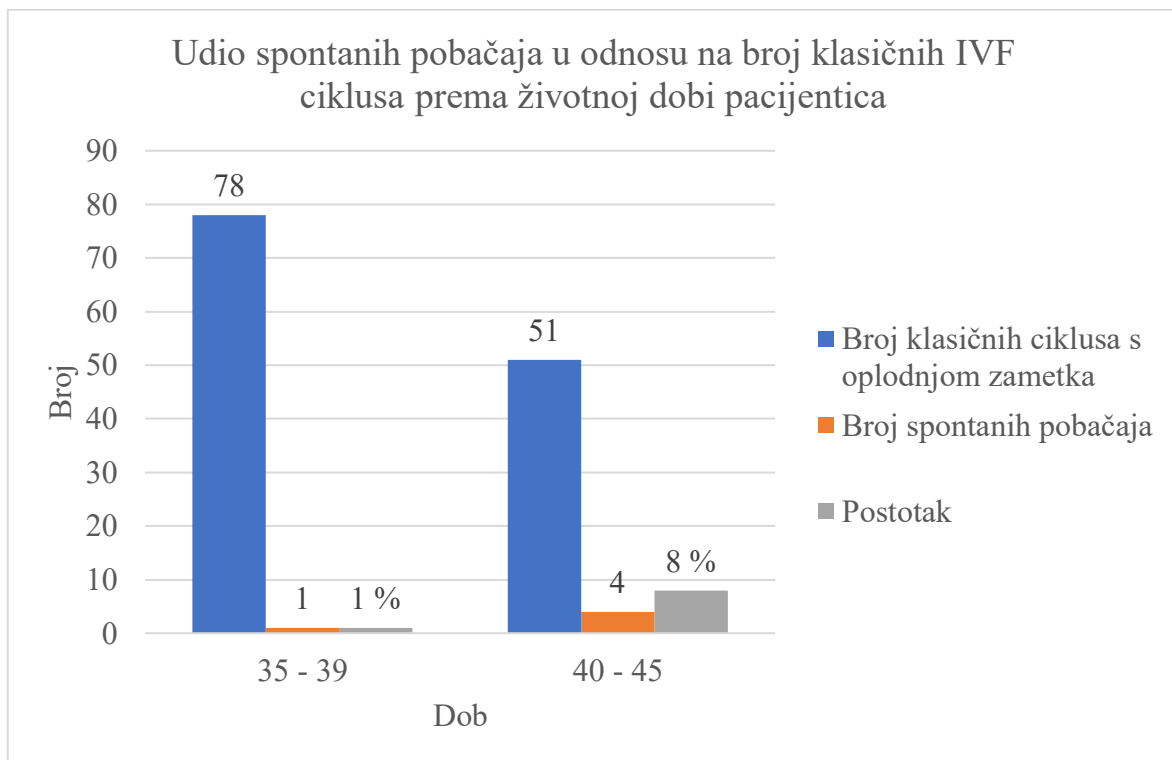
4.2.6. Začeće nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi



Slika 13. Udio začeća u odnosu na broj klasičnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Udio začeća u klasičnom IVF ciklusu bio je sličan u obje dobne skupine. Slika 13.

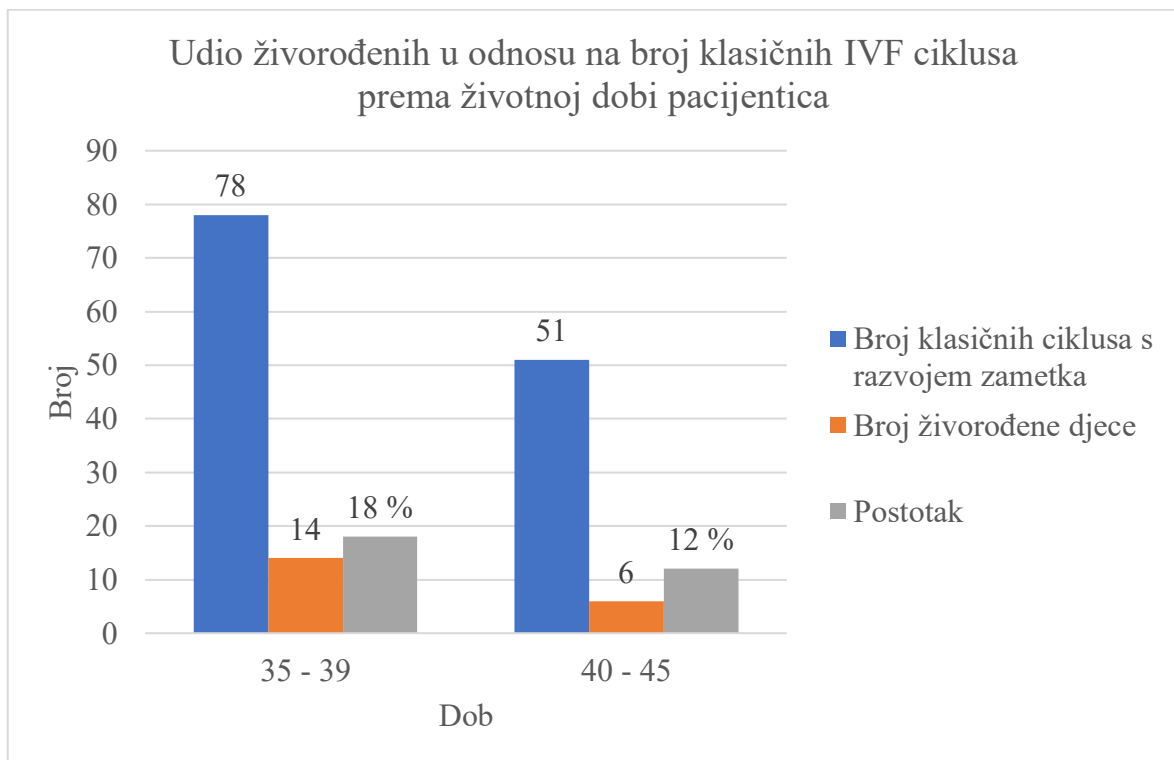
4.2.7. Broj spontanih pobačaja nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi



Slika 14. Udio spontanih pobačaja u odnosu na broj klasičnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica

Pacijentice starije od 40 godina, imaju značajno veći rizik spontanog pobačaja u usporedbi s mlađim ženama u dobi od 35 do 39 godina. Slika 14.

4.2.8. Broj živorođene djece nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom žena starije reproduktivske dobi



Slika 15. Udio živorođenih u odnosu na broj klasičnih IVF ciklusa prema životnoj dobi pacijentica.

Udio živorođene djece nakon liječenja klasičnim IVF ciklusom, je nešto manji u starijoj dobnoj skupini pacijentica 40-45 godina (18% vs. 12%). Žene u dobi od 35 do 39 godina ostvaruju bolje rezultate u smislu postizanja živorođene djece. Slika 15.

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja prikazuju uspješnost liječenja neplodnosti u reprodukciji starijih žena (starijih od 35 godina) u koje su se liječile na Zavodu za humanu reprodukciju, u KBC-u Rijeka tijekom 2021. godine. Veći broj pacijentica je liječen klasično stimuliranim IVF ciklusom što je indicirano starijom reprodukcijom dobi i dodatno uzrocima neplodnosti. Iako se radi o skupini reprodukciji starijih žena više pacijentica je liječeno u dobi od 35 do 39 godina i prirodnim IVF ciklusom i klasično stimuliranim IVF ciklusom.

Aspiracija jajnih stanica je u klasično stimuliranom IVF ciklusu vrlo sigurni dio postupka kojim se prikuplja značajno veći broj stanica u odnosu na prirodni ciklus u kojem je do 25% ciklusa s negativnom aspiracijom i to u pacijentica starih od 40 do 45 godina, a manje u mlađih. Oplodnja i razvoj zametaka do 3. dana su bili uspješniji u prirodnim IVF ciklusima i zanimljivo je što u dobnoj skupini pacijentica, od 35 do 39 godina, je bila gotovo polovica aspiriranih jajnih stanica uspješno oplodena i razvijena do trodnevnog stadija zametka. U klasičnoj stimulaciji se oplodnja oocita i razvoj trodnevnog zametka nisu razlikovali među dobnim skupinama. Udio začetih trudnoća u prirodnom IVF ciklusu bio je sličan u obje dobne skupine, iznosio je između 12% i 13%, što je manje u odnosu na klasični stimulirani IVF ciklus. Naši rezultati se podudaraju s rezultatima retrospektivne studije (2013.) u kojoj je na 463 prirodna ciklusa zabilježen udio začetih trudnoća ispod 15%, što je vrlo slično našim rezultatima. (9) Također, retrospektivno istraživanje 2018. godine je pokazalo da je postotak začetih trudnoća u žena starijih od 38 godina manji od 10%. (10) Udio začetih trudnoća u klasično stimuliranom IVF ciklusu bio je podjednak u obje dobne skupine definirane u našem istraživanju (35 – 39 i 40 – 45 godina), s rezultatima između 19% i 20%. Zanimljivo je spomenuti rezultate nedavne prospektivne studije provedene 2022. godine. i prema tim rezultatima, u dobnoj skupini od 35 do 39 godina zabilježen je udio trudnoća od 24,7%, dok je u dobnoj skupini od 40 do 43 godine

taj udio iznosio svega 9,3%. (11) Ovi rezultati ukazuju na značajne razlike u postotku začetih trudnoća među različitim dobnim skupinama pacijentica uključenih u studiju što mi nismo dokazali u našem istraživanju. U odnosu na udio začeca u prirodnom IVF ciklusu, klasičnom stimulacijom se postiže gotovo dvostruko veći udio začeca u obje skupine reprodukcijski starijih žena. Postoji jasna razlika u uspješnosti liječenja *in vitro* fertilizacijom reprodukcijski starijih žena, koje je uspješnije uz klasičnu stimulaciju gonadotropinima (19% i 20% vs. 13% i 12%) u obje dobne skupine.

Udio spontanih pobačaja bio je veći u starijoj dobnj skupini od 40 do 45 godina, kako nakon liječenja prirodnim IVF ciklusom tako i uz stimulaciju. Ovo ukazuje na značajan rizik spontanog gubitka trudnoće nakon liječenja neplodnosti *in vitro* fertilizacijom kod žena u kasnijoj životnoj dobi. Unatoč tome, klasično stimulirani IVF ciklus može povećati šansu začeca, ali ne i iznošenja trudnoće. Najmanji udio spontanih pobačaja zabilježen je među pacijenticama u dobi od 35 do 39 godina koje su se liječile IVF postupkom uz klasičnu stimulaciju. Ovo se uglavnom objašnjava prirodnom smanjenju kvalitete jajnih stanica i povećanom riziku od genetskih abnormalnosti u jajnim stanicama kod starijih žena. Zanimljivo je istraživanje provedeno 2021. godine (12) u kojem je udio spontanih pobačaja u dobnj skupini od 35 do 39 godina iznosio 16,3%, dok je udio pobačaja u dobnj skupini od 40 godina i više bio čak 35,8%. Istraživanje je uključivalo populaciju žena koje su imale spontane pobačaje nakon IVF postupka. (12) Ovi rezultati ukazuju na značajnu povećanu incidencu spontanih pobačaja u reprodukcijski starijoj dobi što je značajno više u usporedbi s našim rezultatima u populaciji žena liječenih *in vitro* fertilizacijom.

Udio parova sa živorođenom djecom bio je veći u klasično stimuliranom IVF-u u obje skupine reprodukcijski starijih pacijentica u odnosu na prirodni IVF ciklus. U prirodnom IVF ciklusu, primijećen je bolji rezultat u udjelu živorođene djece. U dobnj skupini od 35 do 39 godina,

udio živorodene djece bio je dvostruko veći u odnosu na stariju skupinu. Ovi rezultati ukazuju na povoljnije ishode u postizanju živorodene djece kod pacijentica u mlađoj dobnoj skupini i uz klasičnu stimulaciju. Udio živorodene djece nakon liječene neplodnosti je rezultat kompleksne interakcije brojnih čimbenika, uključujući biološke i reprodukcijske karakteristike žena, kao i kvalitetu jajnih stanica i drugih čimbenika koji mogu utjecati na uspješnost liječenja neplodnosti. Kao i u prirodnoj spontanoj reprodukciji tako i u asistiranoj reprodukciji starijih žena mlađa dob pozitivno mijenja ishod liječenja postupkom in vitro fertilizacije. Međutim, dobiveni rezultati ukazuju na potrebu poboljšanja učinkovitosti postupka kako bi se postigao veći udio živorodene djece u žena starije reprodukcijske dobi. Ostaje pitanje koji je to rezultat liječenja kod kojeg bi odustali od primjene pojedine metode liječenja kao što je prirodni IVF ciklus. Odnosno koja je to skupina pacijentica koja od takvog liječenja ima dobit?

6. ZAKLJUČAK

1. U starijoj reproduktivskoj dobi većoj od 35 godina veći je udio pacijentica u mlađoj skupini (A) u odnosu na stariju skupinu od 40 godina (B) bez obzira na oblik liječenja *in vitro* fertilizacijom. Takav pristup daje bolju prognozu.
2. U prirodnim IVF ciklusima sličan je udio aspiriranih jajnih stanica po IVF ciklusu između različitih dobnih skupina. U stimuliranim IVF ciklusima, manje je stanica aspirirano u starijih pacijentica od 40 godina (po svakom ciklusu prosječno dvije oocite manje).
3. Najveći udio razvijenih zametaka do 3. dana nakon oplodnje je bio u mlađoj skupini pacijentica 35 do 39 godina liječenih prirodnim IVF ciklusom (54% oplodjenih oocita). Udio razvijenih zametaka uz liječenje klasičnom stimulacijom nije se razlikovao među dobnim skupinama (41% oplodjenih oocita). Dakle, liječenje stimuliranim ciklusom može poboljšati ishod razvoja zametaka u pacijentica starijih od 40 godina.
4. U klasično stimuliranom IVF ciklusu, udio začetih trudnoća bio je veći u odnosu na prirodni IVF ciklus i sličan u obje dobne skupine (19% i 20%). Dakle, klasična stimulacija u IVF ciklusu daje veću šansu začeća, i nije vezana za dob pacijentica.
5. Udio spontanih pobačaja bio je najveći u starijoj dobnoj skupini pacijentica 40 – 45 godina i sličan u obje vrste ciklusa *in vitro* oplodnje (8%). Udio spontanih pobačaja bio je najniži u klasičnom stimuliranom IVF ciklusu i mlađoj dobnoj skupini pacijentica 35 – 39 godina (1%). Slična incidencija spontanih pobačaja u obje vrste IVF ciklusa u starijoj dobnoj skupini ukazuje da usprkos boljem razvoju zametaka do 3. dana po oplodnji, stimulacija ne poboljšava implantacijske uvjete. Veća dob nosi značajni rizik gubitka trudnoće nakon začeća *in vitro* fertilizacijom.
6. Najveći udio živorođene djece bio je nakon liječenja u klasično stimuliranom IVF ciklusu, i u mlađoj dobnoj skupini pacijentica 35 – 39 godina (18%). U prirodnom ciklusu bolji

rezultati živorođenosti su također postignuti u mlađoj dobnoj skupini 35 – 39 godina. Ovi podaci ukazuju na bolje konačne rezultate u klasično stimuliranom IVF ciklusu, te na povoljnije ishode u mlađih pacijentica.

7. SAŽETAK

Istraživanje obuhvaća analizu medicinske dokumentacije pacijentica s problemima neplodnosti u KBC-u Rijeka tijekom 2021. godine. Analizirani su ishodi liječenja postupkom *in vitro* fertilizacije: ukupno 93 prirodna IVF ciklusa u 80 pacijentica, te 168 klasično stimuliranih IVF ciklusa u 142 pacijentice.

Analiza prirodnih IVF ciklusa pokazala je sličan udio začetih trudnoća obje dobne skupine, (12% i 13%), ali veći udio spontanih pobačaja u starijoj dobnoj skupini od 40 godina (8%). Ovi rezultati dokazuju mogućnost začeća u ciklusima bez hormonske stimulacije jajnika, ali istovremeno ukazuju na važnost odabira pacijentica radi poboljšanja ishoda.

Klasični IVF ciklus uključuje postupak hormonske stimulacije jajnika kako bi se dobilo više jajnih stanica istovremeno. Rezultati ovog liječenja su najbolji s udjelom trudnoća 19% i 20% u obje dobne skupine i s najvećim udjelom živorođene djece (18%), ali u mlađih pacijentica dobi 35 – 39 godina. Učestalost spontanih pobačaja u klasičnom IVF ciklusu bila je najmanja (1%) u mlađoj dobnoj skupini od 35 do 39 godina, ali značajno veća (8%) u dobnoj skupini od 40 do 45 godina.

8. SUMMARY

The research includes an analysis of the medical documentation of patients with infertility problems at KBC Rijeka during 2021. The results of the *in vitro* fertilization treatment were analyzed: a total of 93 natural IVF cycles in 80 patients, and 168 classically stimulated IVF cycles in 142 patients.

Analysis of natural IVF cycles showed a similar proportion of conceived pregnancies in both age groups (12% and 13%), but a higher proportion of spontaneous abortions in the older age group of 40 years (8%). These results prove the possibility of conception in cycles without hormonal stimulation of the ovaries, but at the same time indicate the importance of patient selection in order to improve the outcome.

The classic IVF cycle includes the procedure of hormonal stimulation of the ovaries in order to obtain more eggs at the same time. The results of this treatment are the best with a pregnancy rate of 19% and 20% in both age groups and with the highest proportion of live births (18%), but in younger patients aged 35 – 39 years. The frequency of spontaneous abortions in the classical IVF cycle was the lowest (1%) in the younger age group of 35 to 39 years, but significantly higher (8%) in the age group of 40 to 45 years.

9. LITERATURA

1. Gideon A. Sartorius and Eberhard Nieschlag. Paternal age and reproduction. Human Reproduction Update. Vol.16, No.1 pp. 65–79. 2010. Jan-Feb;16(1):65-79. [citirano 21.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696093/>
2. Alexander P. Frick. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Volume 70. 2021. Pages 92-100. ISSN 1521-6934 [citirano 21.06.2023.] Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693420301127?via%3Dihub>
3. Jack Pearson. What is IVF?. Dec, 2022. [citirano 01.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.naturalcycles.com/cyclematters/what-is-ivf>
4. Naveed Khan. Stimulated IVF Vs Natural Cycle IVF. July, 2022. [citirano 01.06.2023.] Dostupno na: <https://www.shadygrovefertility.com/article/stimulated-ivf-vs-natural-cycle-ivf/>
5. Southern California Reproductive Center Contributor. Natural Cycle IVF Vs. Stimulated IVF: Pros and Cons. October 2016. [citirano 02.06.2023.] Dostupno na: <https://blog.scrxivf.com/natural-cycle-ivf-vs-stimulated-ivf>
6. Cindy Farquhar, Jane Marjoribanks, Julie Brown, Bart C J M Fauser, Anne Lethaby, Selma Mourad, Robert Rebar, Marian Showell and Sheryl van der Poel. Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. Reprod Biomed Online. 2017 Jul. 35(1):3-16. [citirano 02.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501428/>
7. Filippo Maria Ubaldi, Danilo Cimadomo, Alberto Vaiarelli, Gemma Fabozz, Roberta Venturella, Roberta Maggiulli, Rossella Mazzilli, Susanna Ferrero, Antonio Palagiano and

- Laura Rienzi. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb. 20;10:94. [citirano 02.06.2023.]
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391863/>
8. Lea Valenčić. Postupci medicinski pomognute oplodnje [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021. [citirano 03.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:017492>
 9. Sabine Roesner, Ulrike Pflaumer, Ariane Germeyer, Markus Montag, Thomas Strowitzki and Bettina Toth. Natural cycle IVF: evaluation of 463 cycles and summary of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 289, 1347–1354. 2014. [citirano 10.06.2023.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3123-2>
 10. Michael von Wolff. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Volume 33, Issue 1. 2019. Pages 35-45. [citirano 10.06.2023.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.005>
 11. Francis O Adebayo, Nkeiruka Ameh, Adebisi G. Adesiyun, Bissallah A. Ekele and Ibrahim Wada. Correlation of female age with outcome of IVF in a low-resource setting. *Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics*. Volume 161, Issue 1. Pages 283-288. April 2023. [citirano 10.06.2023.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14545>
 12. Liying Zuo, Yuan Fan, Jiajia Ai and Li Tian. Analysis of factors related to early miscarriage after in vitro fertilization embryo transfer. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. Volume 2, Issue 4. Dec, 2022. Pages 171-174. ISSN 2667-1646. [citirano 11.06.2023.]
Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.gocm.2022.09.001>

10. ŽIVOTOPIS

Laura Brijačak rođena je 23. travnja 1999. godine u Virovitici. Završila je prvih šest razreda u Osnovnoj školi Ivane Brlić – Mažuranić u Virovitici, a sedmi i osmi VI. osnovnoj školi u Varaždinu. Paralelno s osnovnoškolskim obrazovanjem, završava četiri razreda Glazbene škole Jan Vlačimsky gdje je svirala klavir i pohađa školu stranih jezika “Fonem” u Virovitici. Svoje obrazovanje nastavlja u I. gimnaziji u Varažinu gdje završava prvi razred, a ostatak srednjoškolskog obrazovanja u Privatnoj varaždinskoj gimnaziji s pravom javnosti koju završava 2017. godine. Akademske godine 2017./2018. upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

Liječenje neplodnosti u reprodukciji starijih žena

Glavni istraživač: Laura Brijačak

Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnika Klinike
- Suglasnost mentorice

PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

prof.prim.dr.sc. Danko Bakarčić, dr.med.dent.

izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

Ivana Arapović Iskra, mag.iur.

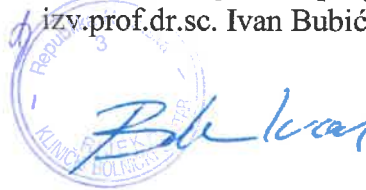
Klasa: 003-05/23-1/24

Ur.broj: 2170-29-02/1-23-2

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:

Zamjenik Predsjednice povjerenstva

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.



Rijeka, 6. ožujka 2023.