

# ŽIVOTNE NAVIKE I PROCJENA FUNKCIJE JAJNIKA U NEPLODNIH REPRODUKCIJSKIH MLADIH ŽENA

---

Đurđek Butković, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:073214>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

Ema Đurđek Butković

ŽIVOTNE NAVIKE I PROCJENA FUNKCIJE JAJNIKA U NEPLODNIH  
REPRODUKCIJSKI MLADIH ŽENA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF  
MIDWIFERY

Ema Durdek Butkovic

LIFESTYLE AND OVARIAN FUNCTION IN YOUNG INFERTILE WOMEN

Final thesis

Rijeka, 2021

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

Diplomski rad obranjen je dana 30.09.2021. na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Aleks Finderle, dr.med.
3. Mr.sc. Miljenko Manestar, dr.med.

## Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

### Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	Diplomski studij primaljstva
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad
Ime i prezime studenta	Ema Đurđek Butković
JMBAG	89963263117

### Podatci o radu studenta:

Naslov rada	
Ime i prezime mentora	Neda Smiljan Severinski
Datum predaje rada	22.09.2021.
Identifikacijski br. podneska	1653960764
Datum provjere rada	21.09.2021
Ime datoteke	Djurdjek-rad 4.doc
Veličina datoteke	932.5k
Broj znakova	64857
Broj riječi	11245
Broj stranica	65

### Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)

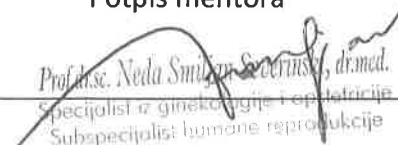
### Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	21.09.2021
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	<p>Iako je provjerom utvrđen relativno visok postotak podudarnosti (30%), mišljenja sam da se radi o originalnom istraživanju temeljenom na:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. originalno osmišljenoj anketi od 29 pitanja</li> <li>2. vrlo opsežnom prikazu rezultata koji su detaljno statistički analizirani Mann Whitneyevim U testom, Kruskal Wallisovim testom (post hoc Conover) i Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho.</li> <li>3. Iz rezultata su izvedeni originalni zaključci istraživanja</li> </ol>

Datum

21.09.2021.

Potpis mentora

  
 Prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski, dr. med.  
 Specijalist iz ginekologije i opstetričije  
 Subspecijalist humane reprodukcije  
 0127043

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su me usmjerili da postanem osoba kakva sam danas, te na velikoj pomoći, strpljenju i podršci tijekom cijelog školovanja.

Posebno zahvaljujem svojem mužu na neizmjenoj podršci, razumijevanju i poticaju tijekom svih ovih godina. Te bi se voljela zahvaliti svojem sinu što je bio tako dobra beba da je mama sve uspjela završiti uz njega.

Za kraj veliko hvala mojoj mentorici, prof.dr.sc. Nedi Smiljan Severinski na pruženoj prilici i vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

## Sadržaj

1. UVOD .....	9
1.1. HORMONI JAJNIKA .....	9
1.2. FIZIOLOGIJA PLODNOSTI I TRUDNOĆE.....	11
1.3. NEPLODNOST .....	13
1.3.1. Dijagnoza neplodnosti .....	15
1.3.2. Anti-Müllerov hormon - pokazatelj ovarijske rezerve.....	16
1.3.3. Etiologija neplodnosti .....	18
1.3.4. Uzroci ženske neplodnosti .....	20
1.3.5. Liječenje neplodnosti .....	22
2. CILJEVI I HIPOTEZE .....	26
3. ISPITANICI I METODE .....	27
3.1. ISPITANICI.....	27
3.2. MATERIJALI.....	27
3.3. USTROJ STUDIJE.....	27
Statističke metode .....	27
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA.....	46
6.ZAKLJUČAK .....	50
7.LITERATURA.....	51
Privitak A: Popis ilustracija.....	56
Privitak B: Anketni upitnik .....	58
8.ŽIVOTOPIS .....	65

## SAŽETAK

Neplodnost je nemogućnost seksualno aktivnog para, koji ne koristi kontracepcijske metode, da postigne spontanu trudnoću unutar jedne godine ciljanih spolnih odnosa. Danas sve više mladih parova traži medicinsku pomoć za začeće ali u prosjeku nakon značajno dužeg vremena nego što je to preporučeno. Htjeli smo istražiti koji su to mogući problemi reprodukcije kod mlađih žena do 35. godine. Osnovni cilj rada bio je dokazati kako životni stil i navike utječu na funkciju jajnika u reprodukcijski mlađoj dobnoj skupini. Ispitanice su dobrovoljno ispunjavale anonimnu online anketu. Istraživanjem su bile obuhvaćene žene do 35 godina koje su liječene postupcima medicinski pomognute oplodnje. Ispitivale su se njihove prehrambene navike, indeks tjelesne mase, menstruacijski ciklus te vrijednosti hormona u krvi i detalji iz postupaka medicinski pomognute oplodnje. Najvažniji uvjet kod ispunjavanja ankete je bio da imaju izvađene hormone 3. – 5. dan ciklusa koje su vadile na samom početku liječenja postupcima medicinski pomognute oplodnje. Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima hormona (LH, TSH, prolaktina, testosterona i Anti Müllerovog hormona) u odnosu na uhranjenost ispitanica - ITM. Značajno su niže vrijednosti FSH u ispitanica koje su pothranjene u odnosu na normalno uhranjene. Vrijednosti estradiola su značajno manje u pretilih ispitanica u odnosu na normalno uhranjene ispitanice (65 vs. 256,29 (pmol/L). Značajno niže vrijednosti anti Müllerova hormona imaju ispitanice koje su prvu mjesečnicu dobile ranije (10 – 12 godina) i one s kraćim menstruacijskim ciklusom (20 – 25 dana). Anti Mullerov hormon je značajno niži u ispitanica čije su majke imale rani nastup menopauze, što može predskazati rani nastup menopauze u ispitanica. Kasniji nastup menopauze u majki, povezan je sa značajno većom vrijednošću Anti Mullerovog hormona u njihovih kćeri. Ostali hormoni nisu značajno povezani s nastupom menopauze u majki ispitanica.

**Ključne riječi:** funkcija, jajnik, neplodnost, navike



## **SUMMARY**

Infertility is the inability of a sexually active couple, who do not use contraceptive methods, to achieve a spontaneous pregnancy within one year of targeted sexual intercourse. Today, more and more young couples are seeking medical help to produce offspring but on average after twice as long as recommended. With this paper, we wanted to see what are the problems of today with younger women up to the age of 35. The main aim of the study was to prove how lifestyle and habits affect ovarian function in the reproductively younger age group. An anonymous online survey was conducted where women up to the age of 35 who underwent assisted reproductive technology were affected. Their eating habits, body mass index, menstrual cycle, and hormones and details from infertility treatment were examined. The most important condition in completing the survey was that they had hormones taken out on the 3rd - 5th day of the cycle, which they extracted at the beginning of treatment with assisted reproductive technology. No significant difference was found in the values of hormones (LH, TSH, prolactin, testosterone and Anti Müller hormone) in relation to the nutrition of the subjects (BMI). Significantly lower FSH values in the subject who were malnourished compared to normally fed. Estradiol values are significantly lower in obese subjects compared to normally fed subjects (65 versus 256.29 (pmol / L) .Significantly lower values of anti-Müller hormone have the test that received the first monthly earlier (10 - 12 years) and those with shorter menstrual cycle (20 - 25 days) Anti-Muller's hormone is significantly lower in subjects whose mothers had early menopause, which may predict early onset of menopause in the subject. Later onset of menopause in mothers is associated with a significant majority of Anti-Muller's hormone Other hormones are not significantly associated with the onset of menopause in the maternal subject.

**Key words:** assessment, function, infertility, lifestyle, ovaries

## 1. UVOD

Razdoblje u kojem žena može zanijeti naziva se reproduktivnim, odnosno fertilnim razdobljem žene koje započinje prvom menstruacijom i traje sve do menopauze, odnosno zadnje menstruacije. Ovo je obično razdoblje od 15. do 49. godine života, a u novije vrijeme podaci govore kako je to razdoblje od 13. do 53. godine života (1). Plodnost žene se značajnije smanjuje nakon 30. godine života dok je optimalna dob za rađanje prvog djeteta do 25. godine života.

### 1.1. HORMONI JAJNIKA

Reprodukcija u žena počinje razvojem jajašca u jajnicima tijekom puberteta. Tijekom mjesečnog spolnog ciklusa jajna stanica se izbacuju u trbušnu šupljinu iz folikula jajnika nakon čega prolazi kroz jajovod u kojem se moguće događa i oplodnja ukoliko su prisutni spermiji. Oplodena jajna stanica (zigota) se peristaltičkim valovima jajovoda kreće do maternice. Oplodena jajna stanica se implantira, te se razvija prvo embrij, a zatim fetus. Istovremeno s ovim procesima razvija se i posteljica i fetalne membrane (2). Tijekom puberteta i kroz reproduktivno razdoblje u oba jajnika sazrijeva oko 300 000 jajašaca te je svako od njih okruženo granulosa stanicama te skupa s tim stanicama tvori folikul. U žena značajni broj folikula s jajnim stanicama nakon ovulacije propadne, a samo jedna jajna stanica je spremna za oplodnju. Postupak oplodnje ne bi bio moguć bez djelovanja ženskih spolnih hormona te pravovremenog i dovoljnog izlučivanja svakog od njih. Naime, sustav spolnih hormona kod žene uređen je na tri razine:

- Hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH), otpušta ga hipotalamus
- Gonadotropini: hormon koji stimulira folikule (FSH) i luteinizacijski hormon (LH) koji se stvaraju u prednjem režnju hipofize
- Estrogeni i progesteroni koje luče jajnici.

Izlučivanje i djelovanje ovih hormona su međusobno vrlo povezana te ukoliko primjerice adenohipofiza ne otpušta gonadotropine, neće biti moguća oplodnja jajne stanice te će jajnici ostati potpuno inaktivni. Kako se ne bi opisivao cijeli proces koji hijerarhijski počinje od hipotalamusa, biti će opisani samo estrogeni i progesteroni te njihova uloga u oplodnji (2).

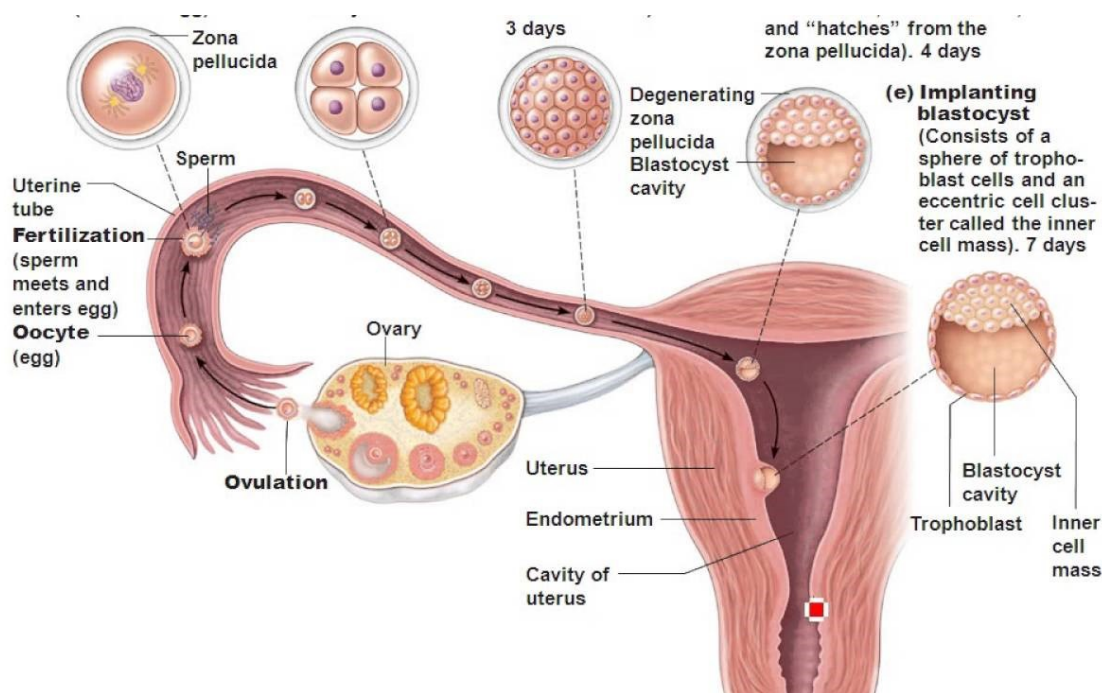
Objekti skupine navedenih hormona imaju svoje podjele te se razlikuju po funkciji. Vezano uz estrogene, najvažniji je estradiol, dok je progesteron glavni hormon u skupini progestina. Estrogen potiče proliferaciju i rast stanica ženskog tijela koje su vezane za spolnost te razvoj sekundarnih spolnih karakteristika žene. Ovi su hormoni, dakle, presudni u nastanku i razdoblju puberteta. Progesteroni iz skupine progestina imaju ulogu u pripremi sluznice maternice za implantaciju i održavanje eventualno začete trudnoće te razvoj dojki i pripremu dojki za laktaciju. Estrogene tijekom mjesečnog ciklusa izlučuju jajnici, dok kod trudnica većinu estrogena stvara posteljica. Postoje različite vrste estrogena u plazmi žena. To su beta estradiol, estron i estriol. Uz prethodno navedene funkcije estrogena, ovi hormoni imaju svoja ciljna tkiva ili organe u kojima se manifestira njihovo djelovanje:

- djelovanje na spolne organe
- djelovanje na dojke
- djelovanje na kostur
- djelovanje na odlaganje masti
- djelovanje na kožu.

Estrogeni imaju ključnu ulogu u razvoju sekundarnih spolnih karakteristika kod žena te se izlučuju povećano u razdoblju puberteta. U spolnim organima odgovornim za oplodnju mijenjaju epitel rodnice iz kubičnog u mnogoslojni pločasti čime se povećava otpornost. U endometriju pod utjecajem estrogena dolazi do razvoja endometrijskih žlijezda koji imaju važnu ulogu u prehrani implantiranog embrija (2). U dojkama estrogeni uzrokuju razvoj tkiva strome te utječu na razvoj sustav kanalića unutar dojke. U trudnoći potiče rast dojki i sustava za proizvodnju mlijeka u njima zbog čega dojke poprimaju karakterističan izgled. Estrogen potiče specifičnu raspodjelu masti i dovodi do povećanog odlaganja u potkožna tkiva, najviše u područje stražnjice i bedara. Progesteroni djeluju na poticanje sekrecijskih promjena endometrija te pripremaju maternicu za implantiranje oplođenog jajašca. U jajovodima progesteron utječe na promjene sekrecije te na sluznicu koja oblaže jajovode dok kod dojki potiče razvoj režnjića i alveola te posljedično bujanje alveolarnih stanica (2).

## 1.2. FIZIOLOGIJA PLODNOSTI I TRUDNOĆE

Kako bi se dogodila oplodnja, spermiji moraju biti prisutni u jajovodu u vrijeme ovulacije s obzirom da jajna stanica ima značajno kraći životni vijek (procjenjuje se do 24 sata) nakon što se izbacila iz jajnika, u odnosu na spermije koji su vitalni do 72 sata. Nakon snošaja spermiji se kreću kroz maternicu aktivno i peristaltičkim valovima, do distalnog dijela jajovoda. Za oplodnju jajne stanice potreban je samo jedan spermij. Kada spermij uđe u jajnu stanicu stvara se muški pronukleus, te se nakon toga uz ženski pronukleus u oplodnom jajašcu stvara jedinstvena kombinacija 46 kromosoma (23 para) novog bića. Oplodnja se obično zbiva nakon što jajna stanica nakon ovulacije uđe u jajovod pri čemu slijedi intenzivno dijeljenje i razvoj preimplantacijskog embrija. Kroz diobene faze se oplodna jajna stanica razvije u masu stanica zvanu morula, a kada uđe u maternicu razvija se u blastocistu. U maternici je blastocista implantirana u endometrij otprilike tjedan dana nakon ovulacije. Nakon implantacije, stanice blastociste se diferenciraju, stvara se trofoblast koji je osnova za razvoj posteljice (placente) čija je uloga ključna u razvoju i napredovanju normalne trudnoće. Glavna zadaća posteljice je difuzija hranjivih tvari iz majčinog krvotoka prema fetusu te difuzija ekskrecijskih tvari iz fetusa u majku. Kako bi se trudnoća održala, posteljica mora početno stvarati velike količine humanog korionskog gonadotropina, estrogena, progesterona i humanog korionskog somatotropina. Iz zigote koja se tek počela dijeliti luči se humani korionski gonadotropin. Po građi je glikoprotein, a zadaća mu je sprječavanje involucije žutog tijela jajnika na kraju ženskog spolnog ciklusa. Pod njegovim se djelovanjem luči još veća količina estrogena i progesterona što povoljno djeluje na rast endometrija. Ukoliko se žuto tijelo prije jedanaestog tjedna trudnoće ukloni, nastaje spontani pobačaj. Tijekom trudnoće hormoni jajnika imaju svoju specifičnu ulogu pa tako estrogeni opuštaju ligamente zdjelice zbog čega sakroilijačni spojevi postaju pokretljiviji dok je simfiza elastična. Na taj se način tijelo majke priprema za porod, odnosno prilagođava za proces prolaska fetusa kroz porođajni kanal. Luče se također i velike količine progesterona koje u početku luči žuto tijelo, a kasnije posteljica. Progesteroni također imaju posebne učinke važne za normalno napredovanje trudnoće. Potpomažu razvijanje decidualnih stanica u endometriju maternice što je bitno za ranu prehranu embrija. Djeluju na smanjenu kontraktilnost maternice čime se sprječava spontani pobačaj i prijevremeni porođaj(2).



Slika 1 Oplodnja i implantacija (3)

Žene izbjegavaju začecje na razne načine, a najčešća metoda je primjena hormona u obliku tableta. Regulacija plodnosti postala je moguća nakon otkrića oralne hormonske kontracepcije, koja je ujedno i najmoćnija metoda kontrole plodnosti. Naime, ukoliko žena unosi u tijelo dovoljnu količinu estrogena ili progesterona, spriječit će se prirodna funkcija jajnika i spontani nastup ovulacije. To je osnovni mehanizam djelovanja hormonske kontracepcije, iako nije i jedini. Izostanak ovulacije je jedan od češćih uzroka sterilnosti žena koji može nastati zbog slabijeg lučenja gonadotropina, odnosno njihove nedovoljne količine kako bi se potaknula ovulacija. Poremećaj ovulacije može nastati oboljenjem bilo kojeg organa u osovini hipotalamus – hipofiza – jajnik ili može biti posljedica oboljenja drugih endokrinih žljezd, koje su regulatori metabolizma (2).

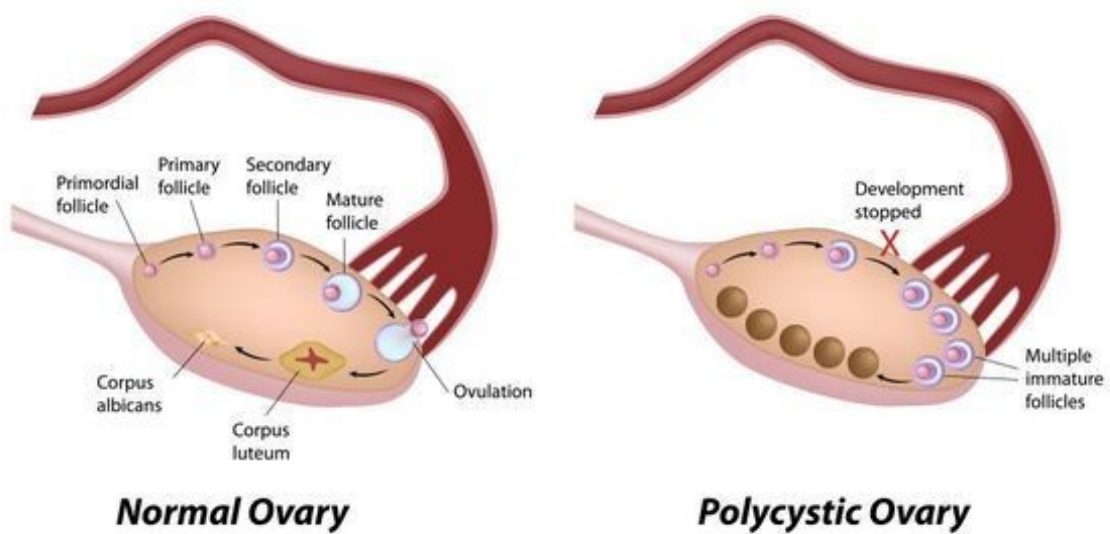
### 1.3. NEPLODNOST

Plodnost čovjeka je manje učinkovita u odnosu na druge životinjske vrste. Postoji tendencija blagog, ali trajnog opadanja, što je posebice vidljivo u razvijenom svijetu (4). Neplodnost je nesposobnost seksualno aktivnog, mladog para, koji ne koristi kontracepcijske metode, da postigne spontano začeće tijekom jedne godine ciljanih spolnih odnosa (5). Parovi starije reproduktivske dobi, nakon 35. godine života već nakon šest mjeseci normalnog spolnog života, a bez spontanog začeća smatraju se neplodnim parom. Parovi sa spontanim začećem, ali problemom iznošenja trudnoće također se smatraju neplodnim. Neplodnost nije samo problem pojedinca ili para već je i javnozdravstveni problem koji utječe na natalitet i reproduktivsko zdravlje društva (6). Neplodnost je Svjetska zdravstvena organizacija – SZO (engl. *World Health Organisation - WHO*) označila bolešću. Neplodnost valja shvaćati ne samo kao osobni psihofizički problem para, nego kao i specifičan populacijski dio interesa svakog društva. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu postoji 60 do 80 milijuna neplodnih parova. U Hrvatskoj se također svaki šesti par u reproduktivskoj dobi suočava sa smanjenom plodnosti ili neplodnosti i potreban mu je neki oblik pomoći pri reprodukciji. Svjetska zdravstvena organizacija neplodnost je klasificirala kao bolest prije dvadeset godina, a prema zaključcima Parlamenta Europske unije ovakva učestalost neplodnosti značajan je čimbenik demografske krize (7).

Razlikujemo nekoliko oblika neplodnosti:

1. primarna neplodnost označava nemogućnost postizanja trudnoće kod para u plodnom dijelu života uz redovite, nezaštićene spolne odnose tijekom 12 mjeseci,
2. sekundarna neplodnost označava nemogućnost postizanja trudnoće u para nakon barem jedne prethodne spontano začete trudnoće,
3. umanjena plodnost ili subfertilitet označava stanje tijekom kojeg par u plodnom razdoblju života trudnoću postiže nakon dužeg razdoblja nego je to slučaj kod normalno plodnog para.

Brojna su stanja koja mogu uzrokovati neplodnost. Primjerice, češći uzroci neplodnosti u žena su prijašnje abdominalne operacije, infekcije bakterijama, sindrom policističnih jajnika te endometrijoza. Kod muškaraca se neplodnost povezuje s preboljelom upalom testisa, zračenjem ili kemoterapijom, infekcijom bakterijama, ili prethodnim operacijama (npr. hernija) te kromosomskim poremećajima.

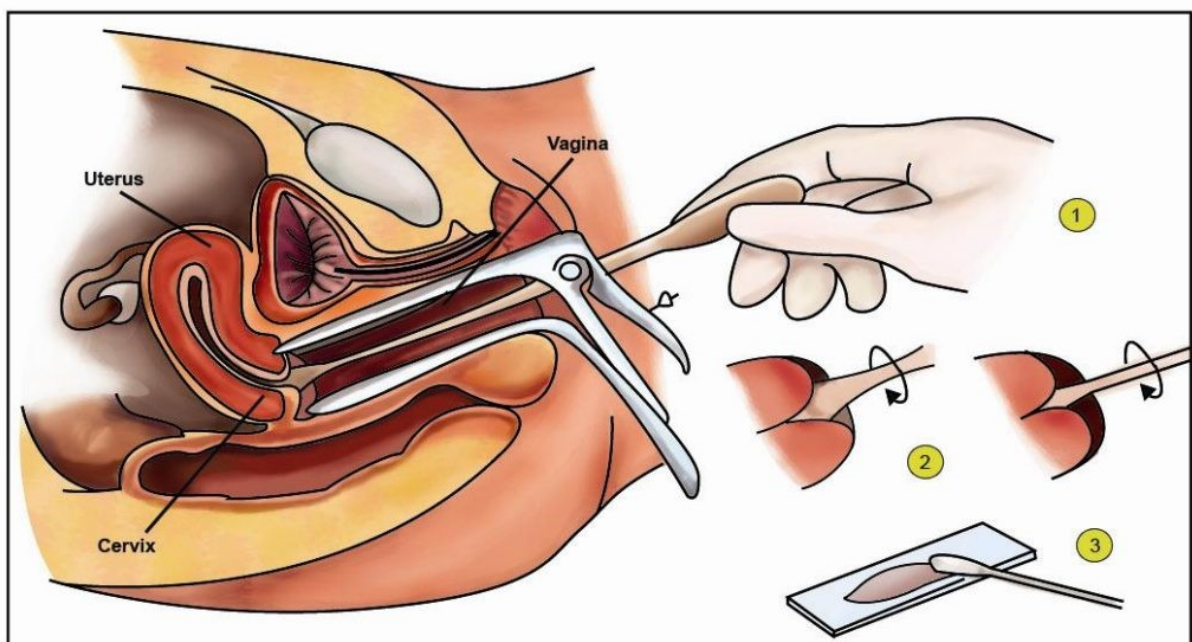


Slika 2 Policistični jajnik (8)

### 1.3.1. Dijagnoza neplodnosti

Današnja tehnologija muškarcima i ženama koje ne mogu imati djece omogućava da ih ipak imaju (9). Dijagnostika uzroka neplodnosti obuhvaća oba partnera. Neke od najčešćih dijagnostičkih pretraga u slučaju neplodnosti jesu (10):

1. ginekološki pregled,
2. Papa test,
3. transvaginalni ultrazvuk,
4. cervikalni brisevi,
5. osnovni hormonski status,
6. spermogram,
7. mikrobiološka pretraga ejakulata,
8. pretraga prohodnosti jajovoda i
9. krvne pretrage



Slika 3. Papa test (11)



Osnovne pretrage su spermogram kod muškarca, potvrđivanje ovulacijskog ciklusa mjerenjem bazalne tjelesne temperature, korištenjem ovulacijskih trakica, praćenjem cervikalne sluzi, ili utvrđivanjem ovulacije ginekološkim ultrazvukom, te mjerenjem razine hormona progesterona u lutealnoj fazi ciklusa, najčešće 21. dan ciklusa), kontrola ženskih hormona (FSH i LH 3. dan ciklusa, progesteron 21. dan ciklusa) te provjera funkcije jajovoda (HSG, histerosalpingogram). Ovisno o rezultatima pretraga, preporučuje se dalje liječenje (12,13).

### 1.3.2. Anti-Müllerov hormon - pokazatelj ovarijske rezerve

U današnje vrijeme, najpouzdaniji pokazatelj plodnosti žene vezano uz procjenu funkcije jajnika i ovarijsku rezervu je razina anti-Müllerovog hormona (AMH). Njegove vrijednosti mogu ranije ukazati na slabost funkcije jajnika i očekivano vrijeme ulaska žene u menopauzu. Vrijednosti AMH ukazuju i na smanjenu plodnost, u odnosu na životnu dob žene i očekivano fertilno razdoblje u kojem žena može spontano začeti. Broer i suradnici (14) su utvrdili da viša razina AMH testirana na ženama u općoj populaciji, ima pozitivnu korelaciju s prirodnom plodnošću u žena u dobi od 30 do 44 godine, čak i nakon prilagodbe dobi (15).

Međutim, ova povezanost nije pronađena u usporednom istraživanju mlađih žena (u dobi od 20 do 30 godina) (16). Nedovoljni dokazi sugeriraju da AMH treba mjeriti samo u ranoj folikularnoj fazi zbog varijacija u menstruacijskom ciklusu. Također, razina AMH se smanjuje uz istovremenu primjenu oralnih hormonskih kontraceptiva i pušenjem duhana (15). Referentni rasponi za AMH, procijenjeni iz referentnih skupina u Sjedinjenim Američkim Državama (15), su prikazani u Tablici 1 i 2.

Tablica 1. Referentne vrijednosti AMH u krvi kod žena (15)

<b>Dob</b>	<b>Jedinica</b>	<b>Vrijednost</b>
< 24 mjeseca	ng/mL	< 5
	pmol/l	< 35
24 mjeseca do 12 godina	ng/mL	< 10
	pmol/l	< 70
13-45 godina	ng/mL	1-10
	pmol/l	7-70
> 45 godina	ng/mL	< 1
	pmol/l	< 7

Tablica 2 Referentne vrijednosti AMH u krvi kod muškaraca (16).

<b>Dob</b>	<b>Jedinica</b>	<b>Vrijednost</b>
< 24 mjeseca	ng/mL	15-500
	pmol/l	100-3500
24 mjeseca do 12 godina	ng/mL	7-240
	pmol/l	50-1700
>12 godina	ng/mL	0.7-20
	pmol/l	5-140

Usporedba razine AMH u odnosu na referentne vrijednosti (16) pomaže u procjeni rezerve jajnika i identificira žene koje će možda morati razmotriti prezervaciju fertiliteta ili pokušaj začeca prije od planiranog majčinstva, radi mogućeg gubitka plodnosti u budućnosti (17). Prilikom određivanja vrijednosti AMH, poželjno je i određivanje vitamina D. Određivanje vrijednosti AMH može biti manje pouzdano, ukoliko ženi kojoj se mjere vrijednosti AMH nedostaje vitamina D (18). Muškarci se rađaju s višim razinama AMH od žena, kako bi se pokrenula spolna diferencijacija, a kod žena se razina AMH smanjuje s vremenom kako se smanjuje i plodnost (18).

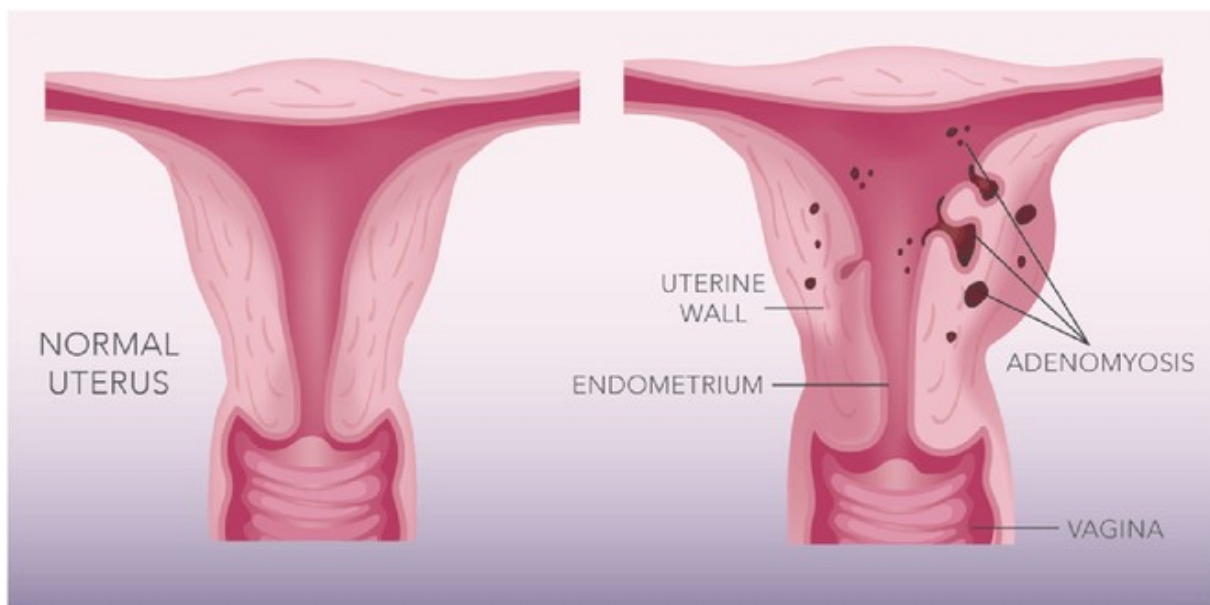
U žena koje se liječe zbog neplodnosti postupkom in vitro fertilizacije (IVF), AMH je moćni prediktor odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropinima. Mjerenje AMH podržava kliničke odluke, ali samo po sebi nije prikladan prediktor uspjeha IVF (19). Prema Nacionalnom institutu za zdravlje i kliničku izvrsnost ( NICE ) smjernicama za IVF, razina AMH manja ili jednaka 5,4 pmol/l (0,8 ng/ml) predviđa smanjen odgovor na stimulaciju jajnika, dok razina veća od ili jednaka 25,0 pmol/l (3,6 ng/ml) predviđa dobar odgovor (20). Više razine AMH povezane su s većim izgledima za začecće nakon IVF-a, čak i nakon prilagođavanja dobi pacijentica (20,21). Dakle, AMH se na taj način može koristiti za racionalizaciju programa indukcije ovulacije i odluka o broju embrija za prijenos u maternicu uz liječenje tehnikama pomognute oplodnje kako bi se povećala uspješnost liječenja, a istovremeno smanjio rizik sindroma hiperstimulacije jajnika (22,23). Klinički je izrazito važno da vrijednost AMH može predvidjeti pretjerani odgovor na hiperstimulaciju jajnika s osjetljivošću i specifičnošću od 82%, odnosno 76% (24). Samostalno određivanje AMH može biti zavaravajuće jer se visoke razine javljaju u uvjetima poput sindroma policističnih jajnika. Preporuka je da se razine AMH trebaju razmatrati zajedno s transvaginalnim ultrazvučnim pregledom jajnika kako bi se procijenio i broj antralnih folikula (25) i volumen jajnika (26) sa ciljem bolje procjene funkcije jajnika i mogućih rizika hiperstimulacije.

### 1.3.3. Etiologija neplodnosti

Fekunditet je vjerovatnost postizanja trudnoće u mjesečnom ciklusu, ovisi o dobi žene, ali i partnera, najviši je između 20. i 30. godine života žene i do 40. godine u muškaraca, kada postoje optimalni uvjeti za postizanje trudnoće i rađanje (27).

Poznati su brojni čimbenici koji značajno umanjuju reproduktivno zdravlje (28):

1. odgađanje rađanja,
2. debljina,
3. pušenje duhana,
4. nenormalnosti maternice,
5. spolno prenosive bolesti,
6. upale u zdjelici,
7. endometrioza i adenomioza,
8. miom,
9. tubarna trudnoća,
10. ginekološke operacije,
11. posljedice namjernih pobačaja,
12. okolinski i nutritivni čimbenici,
13. onkološke bolesti mlađih muškaraca i žena.



Slika 4. Endometrioza i adenomioza (29).

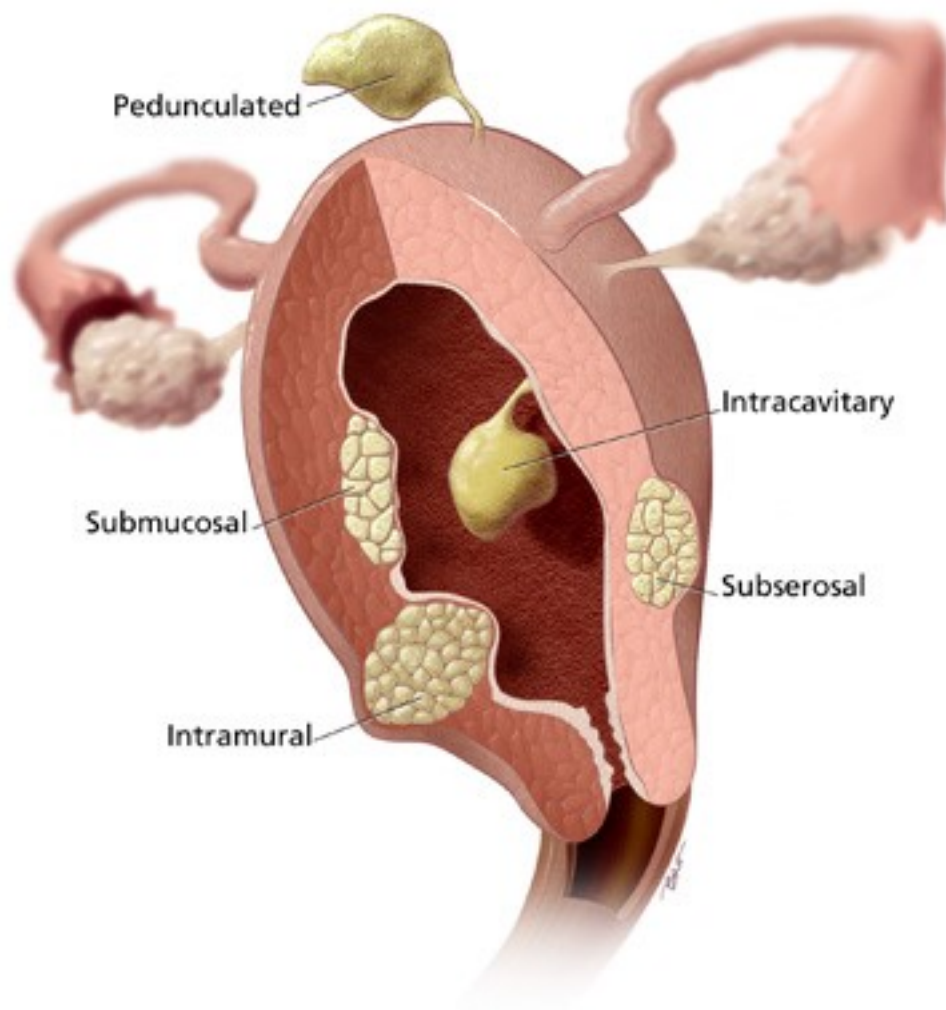
Plodnost žene je vremenski ograničena, traje 15-ak godina, a u muškaraca i do 30 godina. Učestalost neplodnosti u razvijenim je zemljama u 15 – 17% parova u reprodukcijskoj dobi. U Republici Hrvatskoj neplodnost ili umanjenu plodnost ima oko 80 000 parova, a karakteristično je da više od polovine ne traži pomoć liječnika. Medicinsko istraživanje uzroka neplodnosti, priprema i liječenje neplodnog para, obavlja se prema svim stručnim i znanstvenim spoznajama te preporukama relevantnih stručnih udruga. Ona uključuje istovremeno utvrđivanje uzroka neplodnosti u oba partnera. Nakon medicinske dijagnostike, a prema utvrđenim indikacijama, obavezno se odabire što jednostavnija metoda liječenja, dokazane uspješnosti, a najmanjeg rizika za pacijenticu i buduće dijete. Uzroke neplodnosti istovremeno u oba partnera nalazimo u 30% parova, dok u 10% neplodnih parova nije moguće naći jasan uzrok neplodnosti. Najčešći uzrok neplodnosti u muškarca je abnormalnost stvaranja spermija, dok su u žena najčešći problemi ovulacijska disfunkcija i oboljenje jajovoda (tzv. tubarni čimbenik).

#### 1.3.4. Uzroci ženske neplodnosti

U Tablici 3. prikazani su neki od češćih uzroka ženske neplodnosti (30).

Tablica 3. Uzroci ženske neplodnosti

<b>OVULACIJSKA DISFUNKCIJA</b> Genetski Bolesti nadbubrežne žlijezde Autoimuni Hiperandrogenizam Kemo/radioterapija Gubitak tjelesne težine Bolesti hipofize Pretjerana tjelovježba Bolesti štitnjače Lijekovi Narkotici
<b>TUBARNI / PERITONEALNI</b> Upalna bolest zdjelice (PID) Prethodna(e) izvanmaternične trudnoća(e) Endometrioza Peritubarne i periovarijske priraslice
<b>CERVIKALNI ČIMBENIK</b> Neodgovarajuća sluz Cervicitis Antispermalna antitijela (ASA)
<b>UTERINI ČIMBENIK</b> Miomi Kongenitalne malformacije Intrauterine adhezije



Slika 5. Miomi (31).

Ženski čimbenik uzrok je neplodnosti u 50% parova (30). Uzroci neplodnosti u žena mogu biti upala unutarnjih spolnih organa i posljedice (u 30% slučajeva), anovulacija – disfunkcija jajnika (u 35% slučajeva), endometrioza i adenomioza (u 15% slučajeva), urođene abnormalnosti oblika maternice (u 6% slučajeva) te nerazjašnjena neplodnost – idiopatska (u 14% slučajeva) (32,33).

Zahvaljujući suvremenom i tehnološkom napretku na ovom području potrebno je istaknuti kako su mogućnosti liječenja neplodnosti danas kudikamo veće nego u prošlosti. Upravo je iz tog razloga potrebno s iskustvom i razumom odabrati učinkovitu metodu liječenja s najmanje rizika, potpuno individualizirati odabir pazeći pritom da se poštuje dijagnoza oboljenja, odabir, svjetonazor i životna starost pacijenta.

### 1.3.5. Liječenje neplodnosti

Problem neplodnosti i njezinog složenog liječenja prelazi granice medicine te zadire u mnoga rubna područja. Liječenje neplodnosti najčešće je fizičko i emocionalno opterećenje za oba partnera (34,35). Najučinkovitija metoda liječenja ženske neplodnosti jest *in vitro fertilizacija* (IVF), a metoda koja se razvila za liječenje težih oblika muške neplodnosti je intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI). Tehnološkim napretkom su se dodatno uz IVF i ICSI razvile kliničke i embriološke metode koje poboljšavaju rezultate liječenja i umanjuju ili isključuju rizike:

1. kirurško dobivanje spermija - kod opstruktivne azoospermije
2. zamrzavanje i odmrzavanje gameta i zametaka ( spermija, oocita i embrija)
3. pomoć izlijeganju zametaka iz zone pelucide – eng. assisted hatching
4. posebne tehnologije za odabir kompetetnih gameta ili embrija za liječenje
5. *in vitro maturacija* oocita - dodatno dozrijevanje nezrelih oocita
6. onkofertilitetni postupci - za očuvanje plodnosti mladih osoba oboljelih od raka
7. preimplantacijska genska dijagnostika - PGD
8. selekcija spola zbog medicinskih razloga

Od navedenih, gotovo uniformno zakonski prihvaćenih metoda liječenja, razlikuju se i one koji su u nekim zemljama manje etički prihvatljive:

1. preimplantacijski probir embrija - PGS (engl. preimplatation genetic screening)
2. darivanje ostavljenih zametaka
3. zamjensko majčinstvo- surogat majčinstvo
4. eksperimentalni i istraživački postupci na embrijima – npr. primjena embrionskih matičnih stanica
5. liječenje bez partnera ili liječenje istospolnih partnera
6. liječenje neplodnosti u starijih žena (žene u postmenopauzi)
7. postmortalna uporaba gameta i zametaka
8. zamrzavanje jajnih stanica iz osobnih (socijalnih) razloga - očuvanje vlastite plodnosti

U svim je zemljama jedinstveno prihvaćeno liječenje postupkom IVF/ICSI samo radi postizanja trudnoće i rođenja djeteta, a neprihvatljiv odabir spola djeteta zbog nemedicinskih razloga. Različitost zakona o medicinski pomognutoj oplodnji među zemljama Europe i svijeta baziraju se na ekonomskim, kulturološkim i vjerskim posebnostima.

Od početka IVF-a, rođenjem Luis Brown (1978. godine), do danas je ostvaren znatan napredak. Od tadašnje uspješnosti liječenja od 1 do 5%, danas je uspjeh pojedinačnog svježeg IVF/ICSI 40 do 50% (36). Znatan doprinos većem uspjehu iz jednog IVF ciklusa, jest zamrzavanje, odnosno vitifikacija zametaka i oocita. Na taj način se postiže kumulativna uspješnost i do 60%. Svježi i zamrznuti - sekundarni postupak nemaju sve žene, nego optimalno njih 30 do 40%. Obje etape liječenja temelje uspjeh na ukupnom broju i kvaliteti jajnih stanica. I u mlađe žene samo je 10 do 15% jajnih stanica kompetentno i omogućuje rađanje djeteta (37).

Dostupnost liječenja postupkom IVF/ICSI određena je brojem IVF centara na milijun stanovnika neke zemlje, kao i brojem postupaka izvantjelesne oplodnje. U Republici Hrvatskoj je danas 15 IVF centara, što je najvjerojatnije za potrebe, mogućnosti i raspoloživost stručnih kadrova previše. U Danskoj, zemlji koja ima najveću dostupnost IVF-a u Europi, samo 3 do 5% liječenih žena već je imalo trudnoću. Opravdanje za brzu odluku o IVF liječenju nalazi se u činjenici da u toj zemlji 70% žena u 5 godina terapije prosječno rodi 1,6 djece medicinski potpomognutom oplodnjom (12). Najkorektniji i najvjerodostojniji prikaz uspjeha medicinski pomognute oplodnje jest živorođeno dijete na započeti ciklus liječenja. Glavni cilj liječenja je rođenje jednog zdravog donošenog djeteta, bez rizika za pacijenticu, odnosno majku.

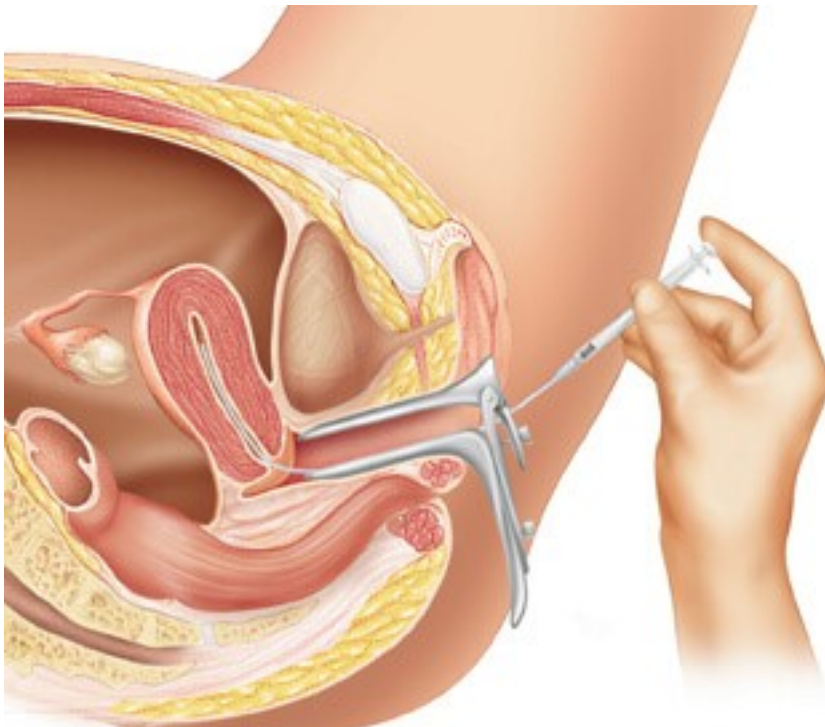
Sve su autoritativne preporuke usmjerene na otklanjanje komplikacija medicinski pomognute oplodnje (MPO) npr. sindroma hiperstimulacije jajnika, višeplođnih trudnoća, prijevremenih porođaja, abnormalnosti u djece i neurorizičnosti. Bez obzira na prirodno začeće ili nakon IVF-a 15 do 20% trudnoća završi neizbježnim spontanom pobačajem, a učestalost abnormalnosti u djece ista je bez obzira na to kako su začeta (12).

Osmišljeni su različiti prognostički modeli i proračuni uspjeha pri odabiru neke od metoda liječenja neplodnosti. Strategija liječenja može biti aktivna i pasivna. Pasivan pristup liječenju neplodnosti moguć je kod kratkotrajne subfertilnosti i mlađih parova. U suprotnoj situaciji primjenjuje se aktivni pristup liječenju. Preporučuje se uvijek u početku pokušati jednostavnije oblike liječenja, što ovisi o životnoj dobi para, utvrđenom uzroku neplodnosti i specifičnim okolnostima, odnosno rizicima. Izvantjelesna oplodnja trebala bi biti zadnji korak u odabiru terapije jer je to i metoda koja ima svoje rizike.



Uspješnost liječenja treba ocijeniti kumulativno, jer želja za bržim uspjehom najčešće nema opravdanja. Zato liječenje neplodnosti i MPO trebaju biti pod neprestanom nadzorom stručnjaka različitih usmjerenja. Stručne udruge nisu odbacile vrijednost klasične ili laparaskopske mikrokirurgije pri liječenju tubarnog čimbenika neplodnosti i endometrioze. U nekim je zemljama uređeno ograničavanje beneficija i besplatnog liječenja za pretilo osobe, pušače i alkoholičare.

Muška supfertilnost i nerazjašnjenja neplodnost u početku se liječe pasivno ili intrauterinom inseminacijom. Dob žene ili neuspjeh IUI-a, odnosno teška muška neplodnost indikacija su za postupak IVF/ICSI.



Slika 6. Intrauterina inseminacija (38).

Mnoge europske zemlje su u ozbiljnoj demografskoj krizi, budući da obitelji prosječno imaju manje od dvoje djece. Sukladno s time i sukladno okolnostima u kojima se odgađa rađanje u stariju reprodukcijску dob što je povezano i s padom fertilnosti, Europska komisija preporučuje mjere, među kojima je i visoka dostupnost i kvaliteta medicinski potpomognute oplodnje. U trenutnim socioekonomskim uvjetima poticaj na ranije rađanje ostaje i dalje bezuspješan. Iz tog razloga podržavaju se one mjere koji materijalnim bonusom nagrađuje majke ili stimuliraju IVF. Smatra se da oba modela imaju sličan učinak. To je mali, ali značajan napredak fertilnosti žena za 0,02 - 0,06 (39). Oba modela poboljšanja populacijske politike imaju isti trošak za zajednicu. Opcija očuvanja vlastite plodnosti zamrzavanjem jajnih

stanica ili spermija za kasniju reprodukciju sve je prihvatljivija u EU. S druge strane, mnogi ističu etičke granice tom odabiru, ili smatraju to novim poticajem u odluci odgađanja zasnivanja ili proširenja obitelji.

Izvantjelesna oplodnja je omogućila proučavanje i izučavanje početka života, ali je unaprijedila kvalitetu života mnogih ljudi, više od bilo kojeg liječenja u medicini. Osim terapijskog uspjeha, medicinski pomognuta oplodnja je dala uvid u brojne znanstvene spoznaje o reprodukciji čovjeka.

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE

Cilj istraživačkog rada:

Povezati razinu anti-Müllerovog hormona kao biljega ranog spontanog pobačaja u prvom tromjesečju među ženama mlađim od 35 godina.

Specifični ciljevi:

- 1) Dokazati povezanost visokog indeksa tjelesne mase sa vrijednostima spolnih hormona
- 2) Procijeniti povezanost vrijednosti anti Müllerovog hormona i nastupa menopauze u majke (nasljedna predispozicija za ulazak u ranu menopauzu).
- 3) Dokazati probleme sa začećem među ženskim srođnicima po majci.

HIPOTEZE:

1. Snižena razina anti Müllerovog hormona nije povezana s ranim spontanim pobačajem u prvom tromjesečju među ženama mlađim od 35 godina.
2. Visoke vrijednosti indeksa tjelesne mase povezane su s niskim vrijednostima spolnih hormona
3. Niske vrijednosti anti Müllerovog hormona povezane su sa nasljednom predispozicijom za ulazak u ranu menopauzu
4. Problemi sa začećem češći su među srođnicima po majčinoj strani.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. ISPITANICI

Planiranom istraživanju je pristupilo 120 ispitanica u dobi do 35 godina, a koje su prethodno liječene postupkom medicinski pomognute oplodnje zbog neplodnosti.

#### 3.2. MATERIJALI

Istraživanje je provedeno anonimnom online anketom putem sučelja Google obrasci u razdoblju od 13.03.2021. do 18.04.2021. godine. Planirana anketa se sastojala od ukupno 33 pitanja, a učesnice su dobrovoljno pristupale online upitniku. Ispitanice su odgovarale na pitanja o životnim navikama, načinu prehrane, tjelesnoj konstituciji, radnom okruženju, menstrualnom ciklusu, ginekološkom oboljenjima, vrijednostima spolnih hormona, neplodnosti među članovima obitelji, nastupu menopauze u majke, ishodima trudnoće, metodama liječenja neplodnosti i dužini trajanja. Rezultati su prikazani u slikama i tablicama kao postotni račun.

#### 3.3. USTROJ STUDIJE

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje (x) (40).

##### Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona, a za testiranja su korištene neparametrijske metode. Razlike numeričkih varijabli između dviju skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom (uz 95% interval pouzdanosti), a između tri i više nezavisnih skupina Kruskal Wallisovim testom (post hoc Conover). Jačina povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho (Y) (41).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ .

Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.009 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021*) i IBM SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*)

#### 4. REZULTATI

Istraživanju je pristupilo 120 ispitanica, od kojih je najviše (50,8 %) bilo u dobi od 31 do 35 godina. Mlađa od 20 godina je bila samo jedna ispitanica (Tablica 4).

Tablica 4. Dobne skupine ispitanica

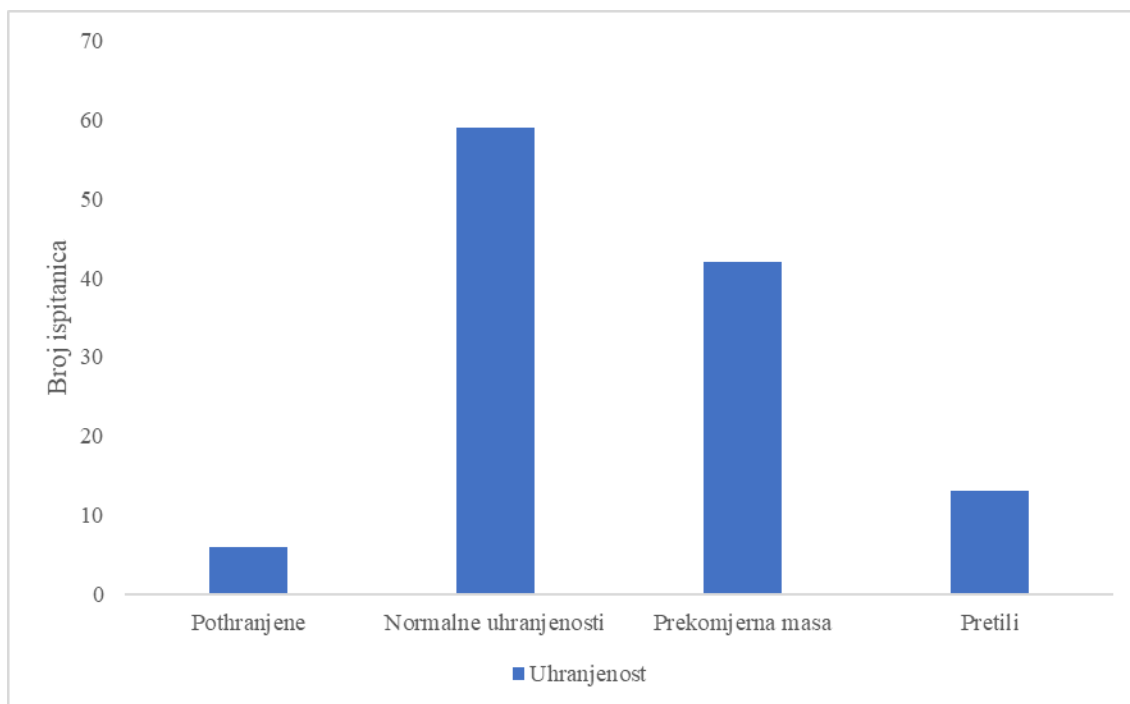
Dob ispitanica	N (%)
18 – 20 godina	1 (0,8)
21 – 25 godina	18 (15)
26 – 30 godina	40 (33,3)
31 – 35 godina	61 (50,8)
Ukupno	120 (100)

Trećina ispitanica (36,7 %) navodi da su korisnice duhana, a medijan broja popušanih cigareta je 2/dan (interkvartilnog raspona od 2 – 3 cigareta). Raspon popušanih cigareta je od najmanje 1 do najviše 9 cigareta na dan.

Tablica 5. Raspodjela ispitanica prema navici pušenja duhana

Rizičan čimbenik – pušenje duhana	N (%)
Ne koriste duhan	76 (63,3)
Korisnice duhana	44 (36,7)
Ukupno	120 (100)

Medijan indeksa tjelesne mase (ITM) je 24 kg/m<sup>2</sup> (interkvartilnog raspona od 21,2 kg/m<sup>2</sup> do 27 kg/m<sup>2</sup>) u rasponu vrijednosti od minimalno 16,5 do maksimalno 36,3 kg/m<sup>2</sup>. Prema indeksu tjelesne mase, polovica ispitanica (49,2 %) je bila normalne uhranjenosti. Povećani ITM s imalo je 46% ispitanica (Slika 7).



Slika 7. Raspodjela ispitanica prema uhranjenosti (ITM)

Prehrambene navike ispitanice analizirali smo nakon samoprocjene šest tvrdnji koje se odnose na učestalost konzumiranja pojedinih grupa namirnica. Brzu hranu 2 puta tjedno ili svakodnevno jede 16,7 % ispitanica.

Žitarice konzumira dva puta tjedno ili svakodnevno preko 50% ispitanica, a svakodnevno samo 13,3 %.

Ribu ne jede ili jede samo jednom mjesečno preko 50% ispitanica.

Mliječne proizvode svakodnevno konzumira 51,7 % ispitanica, a voće i povrće 70,8 % ispitanica (Tablica 6).

Tablica 6. Samoprocjena učestalosti konzumiranja pojedinih namirnica

Konzumiranje namirnica	Broj ispitanica (%)					Ukupno
	Ne jedem	1 – 2 x mjesečno	1 x tjedno	2 x tjedno	Svaki dan	
Brza hrana	17 (14,2)	59 (49,2)	24 (20)	17 (14,2)	3 (2,5)	120 (100)
Žitarice	8 (6,7)	18 (15)	28 (23,3)	50 (41,7)	16 (13,3)	120 (100)
Riba	19 (15,8)	44 (36,7)	37 (30,8)	20 (16,7)	0	120 (100)
Meso	0	2 (1,7)	8 (6,7)	51 (42,5)	59 (49,2)	120 (100)
Mlječni proizvodi	9 (7,5)	0	11 (9,2)	38 (31,7)	62 (51,7)	120 (100)
Voće i povrće	2 (1,7)	0	11 (9,2)	22 (18,3)	85 (70,8)	120 (100)

Spearmanovim koeficijentom korelacije analizirali smo povezanost indeksa tjelesne mase i učestalost konzumiranja pojedinih grupa namirnica. Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s učestalosti učestalošću konzumiranja pojedine grupe namirnice (Tablica 7).



Tablica 7. Povezanost indeksa tjelesne mase i učestalost konzumiranja grupa namirnica

Grupa namirnica	Indeks tjelesne mase
	P*
Brza hrana	0,109 (0,24)
Žitarice	-0,107 (0,25)
Riba	-0,106 (0,25)
Meso	0,129 (0,16)
Mliječni proizvodi	0,075 (0,41)
Voće i povrće	-0,074 (0,42)

P\* Spearmanov koeficijent korelacije Rho

Ispitanice najčešće konzumiraju meso i voće i povrće, a najmanje ribu i brzu hranu. Nema značajne razlike u učestalosti konzumiranja pojedine namirnice u odnosu na uhranjenost (Tablica 8).

Tablica 8. Učestalost konzumiranja pojedine namirnice u odnosu na uhranjenost

Učestalost konzumiranja	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Prekomjerna masa/ pretilost	Ukupno	P*
	Medijan (interkvartilni raspon)				
Brza hrana	2 (1,75 - 4)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	0,54
Žitarice	4 (2 - 4,25)	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0,86
Riba	2 (2 - 4)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	0,95
Meso	2,5 (1 - 5)	3 (3 - 5)	5 (3 - 5)	5 (3 - 5)	0,12
Mliječni proizvodi	4 (2,75 - 5)	5 (4 - 5)	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	0,40
Voće i povrće	5 (2,75 - 5)	5 (3 - 5)	5 (3 - 5)	5 (3 - 5)	0,93

\*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

Mali udio ispitanica (20 %) je na radnom mjestu izložen štetnim okolišnim učincima, najčešće navode da su izložene kemikalijama (9,2 %). (Tablica 9.)

Tablica 9. Izloženost štetnim učincima u radnoj sredini

	Broj ispitanica (%)
Ništa od navedenog	96 (80)
Trgovina prehrambenim proizvodima	1 (0,8)
Zagušljiv klimatiziran prostor	1 (0,8)
Kompjuteri	1 (0,8)
Kemikalije	11 (9,2)
Pesticidi	5 (4,2)
Stres	2 (1,7)
Visoki tlak	1 (0,8)
Zračenje	2 (1,7)
Ukupno	120 (100)

Prva mjesečnica je nastupila u 93,3 % ispitanica u dobi od 10 – 15 godina života, (Tablica 10 i Slika 3). Normalno trajanje mjesečnog ciklusa (25-35) dana imalo je 77,5% ispitanica. Produženu mjesečnicu imalo je 45,8% ispitanica. Tablica 10.

Tablica 10. Ispitanice prema obilježjima menstruacijskog ciklusa i dobi menarhe

Menarhe	Broj ispitanica (%)
10 – 12	58 (48,3)
13 – 15	54 (45)
15 – 18	6 (5)
više od 18 godina	2 (1,7)
<b>Dužina menstruacijskog ciklusa (dani)</b>	
20 – 25	15 (12,5)
25 – 28	33 (27,5)
28 – 30	42 (35)
30 – 35	18 (15)
više od 35 dana	12 (10)
<b>Dužina mjesečnice (dani)</b>	
3 – 5	65 (54,2)
5 – 7	52 (43,3)
8 - 10	3 (2,5)
<b>Ukupno</b>	<b>120 (100)</b>

Oralnu hormonsku kontracepciju koristilo je 60 (50 %) ispitanica, a do godine dana njih 30 (25 %).

Najčešći razlog korištenja oralne hormonske kontracepcije je bilo liječenje ginekoloških bolesti (endometrioza, upalne bolesti) te liječenje bolnih menstruacija (Tablica 11).

Tablica 11. Vrijeme i razlozi korištenja oralne hormonske kontracepcije

Oralna hormonska kontracepcija (OHK)	Broj ispitanica (%)
Bez OHK	60 (50)
Korisnice OHK	60 (50)
<b>Vrijeme korištenja OHK</b>	
do godine dana	30 (25)
do 5 godina	22 (18,3)
do 10 godina	6 (5)
<b>Razlozi korištenja OHK</b>	
Liječenje (endometrioza, upalne bolesti)	26 (21,7)
Bolne menstruacije	7 (5,8)
Zaštita od neželjene trudnoće	4 (20)
Priprema za MPO	5 (5)
Policistični jajnici	1 (0,8)
Neredoviti ciklus	3 (2,5)
Priprema za histeroskopiju	1 (0,8)
<b>Ukupno</b>	<b>120 (100)</b>

Ginekološke tegobe i bolesti prije odluke o začeću imalo je 56 (46,7 %) ispitanica. Policistični jajnici su bili najčešća bolest zbog koje su ispitanice liječile neplodnost. (Tablica 12 ).

Tablica 12. Ginekološka oboljenja i tegobe prije odluke o začeću

Ranije ginekološka oboljenja i tegobe	Broj ispitanica (%)
Ukupni broj ispitanica	56 (46,7)
Cista/ tumor jajnika	15 (26,8)
Izostanak ovulacije	3 (5,4)
Policistični jajnici	30 (53,5)
Produženo krvarenje	1 (1,8)
Promijenjen PAPA nalaz	7 (12,5)

Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima hormona (LH, TSH, prolaktina, testosterona i Anti Müllerovog hormona) u odnosu na uhranjenost ispitanica -ITM. Značajno su niže vrijednosti FSH u ispitanica koje su pothranjene u odnosu na normalno uhranjene (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ). Vrijednosti estradiola su značajno manje u pretilih ispitanica u odnosu na normalno uhranjene ispitanice (65 vs. 256,29 (pmol/L) (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 13).

Tablica 13. Razlike u izmjerenim vrijednostima hormona u odnosu na uhranjenost ispitanica (ITM)

Hormon	Pothranjene	Normalna uhranjenost	Prekomjerna masa/pretilost	Normalna uhranjenost vs. pothranjene	Normalna uhranjenost vs. prekomjerna masa/pretilost
	Medijan (interkvartilni raspon)			P*	P*
FSH (IU)	6,45 (5,08 - 8,93)	11 (6,3 - 90)	12 (6,8 - 87)	<b>0,02</b>	0,71
LH (IU)	5,71 (3,8 - 9,15)	5,66 (4,57 - 8,2)	5 (2,9 - 8)	0,83	0,08
TSH (IU)	2 (1,17 - 3,6)	1,98 (1,4 - 3,13)	2 (1,5 - 3,1)	0,80	0,64
Prolaktin (mIU/L)	139,5 (16,65 - 224,25)	256,29 (16,35 - 442,25)	240 (24,6 - 335)	0,17	0,57
Estradiol (pmol/L)	40 (16 - 52)	114,98 (48,65 - 207,6)	65 (31,2 - 126,9)	0,05	<b>0,03</b>
Testosteron (nmol/L)	1 (0,51 - 10)	1,2 (0,7 - 2)	1 (0,6 - 2)	0,89	0,41
Anti Müllerov hormon (ug/L)	9,31 (5,36 - 24,45)	3,4 (1,5 - 14,2)	2,1 (0,5 - 5,6)	0,08	0,12

\*Mann Whitney U test

S obzirom na povezanost koncentracije hormona i učestalosti konzumiranja pojedinog prehrambenog proizvoda, dokazali smo da postoji samo značajna pozitivna korelacija vrijednosti prolaktina sa učestalošću konzumiranja žitarica, odnosno što se češće jedu žitarice više su vrijednosti prolaktina, i obratno ( $Rho = 0,241$ ;  $P = 0,01$ ), dok vrijednosti ostalih hormona u krvi nisu značajno povezane s učestalošću konzumiranja pojedinih namirnica (Tablica 14).

Tablica 14. Povezanost koncentracije hormona s učestalošću konzumacije pojedine vrste prehrambenih proizvoda

GRUPE NAMRNICA	FSH	LH	TSH	Prolaktin	Estradiol	Testosteron	AMH
Brza hrana	-0,072 (0,46)	0,036 (0,71)	0,064 (0,51)	0,001 (0,99)	-0,002 (0,99)	-0,081 (0,43)	0,121 (0,21)
Žitarice	0,044 (0,65)	0,051 (0,6)	0,044 (0,65)	<b>0,241</b> <b>(0,01)</b>	0,164 (0,11)	0,019 (0,85)	0,130 (0,18)
Riba	0,101 (0,3)	0,012 (0,9)	-0,006 (0,95)	0,089 (0,36)	-0,001 (0,99)	0,09 (0,38)	0,164 (0,09)
Meso	0,015 (0,88)	-0,024 (0,8)	0,022 (0,82)	0,046 (0,64)	-0,008 (0,94)	0,009 (0,93)	-0,047 (0,63)
Mliječni proizvodi	-0,118 (0,22)	0,035 (0,72)	0,128 (0,18)	0,049 (0,61)	0,021 (0,84)	0,078 (0,45)	0,154 (0,11)
Voće i povrće	0,015 (0,87)	-0,026 (0,79)	-0,141 (0,14)	-0,057 (0,56)	0,008 (0,94)	-0,001 (0,99)	0,011 (0,91)

Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)

Značajno niže vrijednosti anti Müllerova hormona imaju ispitanice koje su prvu mjesečnicu dobile u dobi od 10 – 12 godina, (medijana 1,7 ug/L) u odnosu na one koje su mjesečnicu dobile s 13 i više godina (Mann Whitney U test, P = 0,003).

Ispitanice kojima je menstruacijski ciklus od 20 – 25 dana, imaju značajno niže vrijednosti anti Müllerova hormona u odnosu na sve ostale skupine. Medijan vrijednosti AMH raste kako raste i dužina mjesečnog ciklusa. (Kruskal Wallis test, P < 0,001) (Tablica 15).



Tablica 15. Povezanost anti Müllerovog hormona, menarhe i dužine menstruacijskog ciklusa

	Anti Müllerov hormon (ug/L) Medijan (interkvartilni raspon)	Razlika medijana (95% interval pouzdanosti)	P
<b>Menarhe</b>			
10 – 12 godina	1,7 (0,478 – 5,268)	2,08 (0,56 – 4,31)	<b>0,003*</b>
13 i više godina	5,1 (2,0 – 16,223)		
<b>Dužina menstruacijskog ciklusa (dani)</b>			
20 – 25	0,36 (0,22 – 1,2)		<b>&lt;0,001<sup>†‡</sup></b>
25 – 28	2,09 (0,71 – 5,12)		
28 – 30	3,29 (1,83 – 8,0)		
30 – 35	7,62 (2,11 – 14,42)		
više od 35 dana	15 (5,49 – 67,36)		

\*Mann Whitney U test (uz Hodges Lehmannovu razliku medijana)

<sup>†</sup>Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

<sup>‡</sup>na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike: (20 – 25) vs. sve druge skupine; (25 – 28) vs. (30 – 35); (25 – 28) vs. ( $> 35$ ); (28 – 30) vs. ( $> 35$ )

Prema obiteljskoj anamnezi u većine ispitanica (80 %), menopauza u majke je nastupila u normalnoj dobi nakon 45 godina života. (Tablica 16).

Tablica 16. Dob menopauze u majki ispitanica

Dob menopauze	Broj ispitanica (%)
30 – 34	1 (0,8)
35 – 39	4 (3,3)
40 – 44	19 (15,8)
45 - 50	44 (36,7)
više od 50	52 (43,3)
Ukupno	120 (100)

Ispitanice čije su majke u menopauzu ušle nakon 50 godina života, imaju značajno više vrijednosti anti Müllerova hormona (Kruskal Wallis test,  $P = 0,003$ ) u odnosu na one koje su u menopauzu ušle ranije. Vrijednosti ostalih hormona nemaju značajne razlike u odnosu na dob menopauze u majki ispitanica (Tablica 17).

Tablica 17. Vrijednosti hormona ispitanica u odnosu na dob menopauze u majke

	Dob menopauze u majki ispitanica				P*
	Medijan (interkvartilni raspon)				
	do 40 godina	40 – 44 godina	45 – 50 godina	> 50 godina	
FSH (IU)	273,9 (6,43 - 5688,25)	8 (4,9 - 18)	14 (6,9 - 107,3)	11 (6,5 - 90)	0,16
LH (IU)	4,43 (2,01 - 22,7)	5,1 (3,87 - 10,38)	5 (3,1 - 8)	5,8 (4 - 8,2)	0,48
TSH (IU)	1119,5 (8,06 - 7910)	2,15 (1,59 - 3,57)	2 (1,3 - 3,2)	1,8 (1,4 - 2,9)	0,35
Prolaktin (mIU/L)	100,74 (2,12 - 274,75)	89 (9,35 - 393,95)	259,3 (143,3 - 378,3)	237,3 (19 - 374)	0,30
Estradiol (pmol/L)	40,75 (22,95 - 86,43)	57 (26,85 - 162)	61 (33 - 148,3)	101,6 (48,7 - 206,3)	0,29
Testosteron (nmol/L)	1,24 (0,88 - 49,23)	0,9 (0,7 - 4,3)	0,9 (0,5 - 2,1)	1,1 (1 - 1,6)	0,58
Anti Müllerov hormon (ug/L)	1,11 (0,06 - 2,08)	3 (1 - 9,4)	1,8 (0,4 - 5,3)	5,1 (2,3 - 22)	<b>0,003<sup>†</sup></b>

\*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini P<0,05 značajno niže vrijednosti AMH: menopauza do 40 godina vs. više od 50 godina; 45 – 50 godina vs. više od 50 godina

U četvrtine ispitanica (25,8 %) je netko od ženskih članova obitelji imao problem začeca, i to većinom članice obitelji s majčine strane (majka, sestra, teta po mami) (Tablica 18).

Tablica 18. Problem začeca među članovima obitelji ispitanica

Neplodnost u obitelji	Broj ispitanica (%)
Bez neplodnosti u obitelji	89 (74,2)
Ženski neplodni članovi u obitelji	31 (25,8)
Majka	12 (10)
Sestra	4 (3,3)
Teta po mami	10 (8,3)
Teta	1 (0,8)
Baka	1 (0,8)

Spontani pobačaj do 12 tjedana gestacije imala je trećina (35,8 %) ispitanica.

Opetovane pobačaje je imalo 12% ispitanica, a jedna od njih je doživjela osam spontanih pobačaja (Tablica 19).

Tablica 19. Spontani pobačaji do 12 tjedna gestacije u ispitanica

Ishodi trudnoća	Broj ispitanica (%)
Biokemijska trudnoća	21 (17,5)
Spontani pobačaj	22 (18,3)
Uredna trudnoća	77 (64,2)
Broj spontanih pobačaja	
Jedan	17 (14,2)
Dva	6 (5)
Tri	6 (5)
> Tri	1 (0,8)

Iako su nešto niže vrijednosti anti Müllerova hormona u ispitanica sa spontanim pobačajem do 12. tjedna gestacije, vrijednosti AMH se ne razlikuju značajno u odnosu na ispitanice s urednom trudnoćom (Tablica 20).

Tablica 20. Anti Müllerov hormon u ispitanica sa spontanim pobačajem do 12 tjedna gestacije

	Anti Müllerov hormon (ug/L) Medijan (interkvartilni raspon)	Razlika medijana (95% interval pouzdanosti)	P*
Spontani pobačaj (n = 43)	2,72 (0,38 – 14,5)	0,29	0,65
Uredna trudnoća (n = 77)	3,36 (1,36 – 8,3)	(-1,29 – 1,69)	

\*Mann Whitney U test (uz Hodges Lehmannovu razliku medijana)

Prije liječenja medicinski pomognutom oplodnjom više od trećine (38,3 %) ispitanica je pokušavalo s partnerom spontano začeti duže od 3 godine. (Tablica 21).

Tablica 21. Trajanje neplodnosti u ispitanica ( prije MPO postupaka ).

Trajanje neplodnosti	Broj ispitanica (%)
6 mjeseci do 1 godine	18 (15)
1 – 2 godine	30 (25)
2 – 3 godine	26 (21,7)
više od 3 godine	46 (38,3)
Ukupno	120 (100)

Najveći udio ispitanica (41,7 %) začeo je nakon liječenja in vitro fertilizacijom uz stimulaciju gonadotropinima. Svaka druga ispitanica nije uspjela zanjeti usprkos liječenju neplodnosti, (Tablica 22).

Tablica 22. Metoda liječenja i začeće u ispitanica

Metoda liječenja i začeće	Broj ispitanica (%)
Bez začeća	60 (50)
3 mjeseca nakon testiranja funkcije jajovoda	6 (5)
IVF-ET u prirodnom ciklusu	4 (3,3)
IVF-ET uz stimulaciju	50 (41,7)
<b>Ukupno</b>	<b>120 (100)</b>

Medijan broja vraćenih embrija u stimuliranom IVF postupku, nakon kojih je začeta trudnoća je 2 embrija (interkvartilnog raspona od 1 do 3 embrija).

Vrijednosti hormona se ne razlikuju značajno u ispitanica koje su začele nakon postupka medicinski pomognute oplodnje u odnosu na one bez začeća (Tablica 23).

Tablica 23. Vrijednosti hormona i začeće

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika medijana (95% interval pouzdanosti)	P*
	Bez začeća	Začeće		
AMH (ug/L)	4,4 (1,64 – 13,88)	2,55 (0,70 – 7,19)	-1 (-2,81 – 0,29)	0,14
FSH (IU/L)	9,2 (5,97 – 68,75)	16 (6,81 – 103,0)	1,81 (-1,30 – 10,6)	0,23
LH (IU/L)	5,9 (4,67 – 8,25)	4,8 (3,44 – 8,0)	-0,92 (-2,12 – 0,25)	0,12
TSH (IU/L)	2,06 (1,59 – 4,98)	1,74 (1,33 – 2,69)	-0,35 (-0,76 – 0,07)	0,09
Prolaktin (mIU/L)	255 (38,8 – 338,5)	216 (18,25 – 378,3)	-5 (-76 – 58)	0,76
Estradiol (pmol/L)	104,9 (40 – 200)	77,3 (34,65 – 138,20)	-18,1 (-56,15 – 11,1)	0,21
Testosteron (nmol/L)	1,1 (0,81 – 3,88)	1,01 (0,67 – 1,53)	-0,31 (-0,74 – 0,01)	0,07

\*Mann Whitney U test (uz Hodges Lehmannovu razliku medijana)

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju su analizirani uzroci neplodnosti te upješnost liječenja postupcima medicinski pomognute oplodnje u 120 ispitanica koje su bile u mlađoj reprodukcijskoj dobi do 35. godine života. Dokazali smo da vrijednosti anti-Müllerovog hormona nisu povezane s rizikom gubitka trudnoće u prvom tromjesečju u skupini neplodnih reprodukcijski mlađih žena. Povećani indeks tjelesne mase ispitanica povezan je sa sniženim vrijednostima estradiola ali ne i anti-Müllerovog hormona. Više vrijednosti anti-Müllerovog hormona u ispitanica povezane su s kasnijim nastupom menopauze u njihovih majki.

Danas gotovo 15% parova uz nezaštićeni spolni odnos kroz godinu dana ne može začeti dijete, a oko 12% ih zahtjeva najsloženije liječenje neplodnosti. Svjetska zdravstvena organizacija je neplodnost označila bolešću, koja nije samo osobni problem para, nego i specifični populacijski dio interesa svakog društva koje ulaže značajne ljudske i materijalne resurse u liječenje neplodnosti (42,43). Postoji stalno nastojanje prema boljim i uspješnijim metodama liječenja koje se temelje na objektivnoj dijagnostici uzroka neplodnosti i procjenama mogućnosti začeca. Anti-Müllerov hormon je iznimno koristan čimbenik u procjeni ishoda liječenja, kao i u odabiru pristupa liječenju neplodnosti i njegove vrijednosti značajno utječu na donošenje odluka vezanih uz liječenje neplodnosti. Fekunditet ovisi o dobi žene ali i partnera, najviši je između 20. i 30. godine života žene i do 40. godine u muškarca (43). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je najveći udio žena krenulo u postupke medicinski pomognute oplodnje u dobi između 31-35 godina (50,8%) što predviđa relativno dobar uspjeh u liječenju neplodnosti. Prema nacionalnom izvješću koje je objavio američki Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (engl. Center for Disease Control and Prevention – CDC) prosječna dob žena koje su liječene postupcima medicinski pomognute oplodnje je bila 35 godina (44). Ranija istraživanja upućuju na to da je plodnost u opadanju već nakon 32. godine života, ali nagli pad plodnosti bilježi se nakon 38. godine života žene (44). Temeljem tih podataka trebalo bi što mlađe ljude poticati da zatraže pomoć čim prođe godina dana nezaštićenih spolnih odnosa a ne dogodi se začecje. Prema rezultatima ovog istraživanja, dvije trećine ispitanica je pokušavalo s partnerom začeti trudnoću 2 – 3 godine i duže, iz čega proizlazi da im je potrebno dvostruko više vremena da se odluče potražiti liječničku pomoć od onoga što je medicinska preporuka. Najčešći ginekološki poremećaji i bolesti koje su bile uzrok neplodnosti u ispitanica su policistični jajnici, i cista/ tumor jajnika.

Prema izvješću Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb iz 2010. godine, najčešći pojedinačni uzoci neplodnosti žena bili su: anovulacije (33%), oboljenje jajovoda (22%), endometrioza i adenomioza (14%), nerazjašnjeno (15%), abnormalnosti maternice (6%) i bolesti cerviksa (5%) (39). Iz izvješća CDC-a vidimo da su oboljeli jajovodi najčešći uzrok neplodnosti i to u 14,2% slučajeva. Slijede poremećaji ovulacije (13,7%), endometrioza (9,3%) te strukturni ili funkcionalni poremećaji maternice (5,5%) (45). Prema podacima dostupnima u bazi podataka UpToDate, najčešći uzrok neplodnosti žena su poremećaji ovulacije što je dokazano i našim istraživanjem (25%). Povećani indeks tjelesne mase ima značajnu ulogu u reproduktivskom neuspjehu osobito kod žena. Najčešći problemi povezani s debljinom su anovulacija, menstrualni poremećaji, neplodnost, poteškoće u pomognutoj reprodukciji, pobačaji i izostanak začeca (46). U više studija dokazano je da je rizik neplodnosti trostruko veći u pretilih žena, a njihova plodnost smanjena je u prirodnim oblicima koncepcije i u medicinski pomognutoj oplodnji (46,47). Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima hormona (LH, TSH, prolaktina, testosterona i Anti Müllerovog hormona) u odnosu na uhranjenost ispitanica (ITM). Značajno su niže vrijednosti FSH u ispitanica koje su pothranjene u odnosu na normalno uhranjene. Vrijednosti estradiola su značajno manje u pretilih ispitanica u odnosu na normalno uhranjene ispitanice (65 vs. 256,29 (pmol/L). Policistični jajnici su bili najčešće dijagnosticirani uzrok neplodnosti u naših ispitanica, stanje je povezano s povišenim vrijednostima AMH-a, s poremećajem menstrualnog ciklusa, izostankom implantacije embrija što je dokazano i u ranije navedenim istraživanjima (46,47,48). Poznata je povezanost indeksa tjelesne mase i vrijednosti hormona u krvi, kao i prehrambenih navika, te konzumiranja pojedinih namirnica. Istraživanjem smo dokazali samo pozitivnu i značajnu vezu vrijednosti prolaktina sa češćim konzumiranjem žitarica, odnosno što se više jede žitarice više su vrijednosti prolaktina, i obratno. Vrijednosti ostalih hormona nisu značajno povezane s načinom prehrane.

Prva mjesečnica ili menarha označava uspostavu mjesečnog ciklusa i pojavu prvog krvarenja iz uterusa - menstruaciju. Menarha ovisi značajno o tjelesnoj masi djevojčice u pubertetu. Prema našem istraživanju prvu mjesečnicu u dobi od 10 – 12 godina dobila je gotovo polovica ispitanica i upravo te ispitanice su imale i značajno niže vrijednosti anti Müllerova hormona u odnosu na one ispitanice koje su mjesečnicu dobile s 13 godina i kasnije.



Posebno zanimljivi dio rezultata ovog istraživanja je povezanost duljine mjesečnog ciklusa i vrijednosti anti-Müllerovog hormona. Ispitanice kojima je menstruacijski ciklus kratak (20 – 25 dana), imaju značajno niže vrijednosti anti Müllerova hormona u odnosu na sve ostale skupine ispitanica.

Duži mjesečni ciklus povezan je značajno s većom vrijednosti anti Müllerova hormona. Slabost funkcije jajnika (smanjeni broj antralnih folikula) dakle postoji u žena koje su ranije dobile prvu mjesečnicu (10 – 12 godina) te kod onih kojima je skraćen mjesečni ciklus (20 – 25 dana). Menopauza je prirodni događaj u životu svake žene, a označava posljednje menstruacijsko krvarenje (kraj menstruacijskih ciklusa) i završetak reproduktivne sposobnosti. Dijagnoza menopauze se može postaviti tek ako je prošlo najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije (50). Zanimala nas je menopauza u majki ispitanica i moguća povezanost s vrijednostima anti Müllerova hormona u naših ispitanica. Dokazali smo da je nastup menopauze u majki nakon 50 godina života, povezan sa značajno višim vrijednostima anti Müllerova hormona u ispitanica u odnosu na raniji nastup menopauze. Dakle, vrijednosti anti-Müllerovog hormona u ispitanica imaju mnogostrukie značajne poveznice s važnim čimbenicima reprodukcije o kojima ovisi začecé ili neuspjeh reprodukcije bilo da je spontana ili nakon liječenja medicinski pomognutom oplodnjom. Pretpostavili smo da postoji veza anti-Müllerovog hormona i ranog spontanog pobačaja. Spontani pobačaj do 12 tjedana trajanja gestacije imala je četvrtina ispitanica (25,8 %). Iako su vrijednosti anti Müllerova hormona bile nešto niže u ispitanica koje su imale spontani pobačaj do 12. tjedna gestacije, nismo dokazali značajne razlike u odnosu na pacijentice koje nisu imale pobačaj.

Izvantjelesna oplodnja primjenjuje se u liječenju 70% svih uzroka neplodnosti, a u preostalim 30% artificijelna inseminacija sjemenom supruga ili doniranim sjemenom (AIH ili AID) (49). Postoje dva temeljna oblika liječenja: in vitro fertilizacija - IVF i intracitoplazmatsko injiciranje spermija – ICSI (50). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji cilj je iz stimuliranih ciklusa dobiti 4 do 8 jajnih stanica. Mnoge studije (49,51) dokazuju da veći broj jajnih stanica neće nužno povećati uspješnost postizanja trudnoće u svježem IVF ciklusu. Neki su mišljenja da je manje jajnih stanica ali kvalitetnijih poželjnije i za pacijenticu manje naporno (52). Postotak kliničkih trudnoća kod žena kod kojih se aspiriraju 1-3 oocite je 5-15%. Aspiracijom 4-8 jajnih stanica učestalost kliničkih trudnoća poraste do 40% kod mlađih od 38 godina (52). U najuspješnijim europskim zemljama se prosječno po aspiraciji dobije 8 do 10 oocita, a u Hrvatskoj 5,5 jajnih stanica (53).

Preporuke Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR) jesu da se u prirodnom ciklusu provede AIH/AID za 50% pacijentica, a IVF/ICSI

za 10 do 15% pacijentica. Za 40% AIH/AID-a i 20% IVF/ICSI-a bi trebalo primjeniti prirodni modificirani protokol. U konačnici, 10% AIH/AID-a i 65 do 70% IVF/ICSI-a bi trebalo primjeniti stimulirani, agonistički ili antagonistički, protokol (54). Ispitanice uključene u ovo istraživanje pripadale su reproduktivski mlađoj dobnoj skupini do 35 godina starosti, te se u njih očekivala dobra prognoza liječenja. Ipak, 50% ih nije uspjelo začeti trudnoću usprkos liječenju postupcima MPO. Najveći broj trudnoća začet je u skupini ispitanica koje su liječene stimuliranim IVF-ET-om. Nismo dokazali značajne razlike u vrijednostima hormona, a niti anti-Müllerovog hormona među ispitanicama koje su ostvarile začće postupkom medicinski pomognute. I zaključno, anti-Müllerov hormon ima značajne poveznice s važnim čimbenicima reprodukcije, ali nema poveznice s ishodom začća nakon postupka medicinski pomognute oplodnje u žena mlađe reproduktivske dobi.

## 6.ZAKLJUČAK

1. Vrijednost anti-Müllerovog hormona ne razlikuje se među ispitanicama koje su imale spontani pobačaj i onih koje nisu.
2. Značajno su niže vrijednosti FSH u ispitanica koje su pothranjene u odnosu na normalno uhranjene ispitanice. Vrijednosti estradiola su značajno manje u pretilih ispitanica u odnosu na normalno uhranjene ispitanice (65 vs. 256,29 (pmol/L)). Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima hormona (LH, TSH, prolaktina i testosterona i Anti Müllerovog hormona) u odnosu na uhranjenost ispitanica (ITM).
3. Vrijednosti prolaktina značajno su više u ispitanica koje su češće konzumirale žitarice. Ostali hormoni nisu značajno povezani s učestalošću konzumiranja pojedinih namirnica.
4. Značajno niže vrijednosti anti Müllerova hormona imaju ispitanice koje su prvu mjesečnicu dobile ranije (10 – 12 godina) i one s kraćim menstruacijskim ciklusom (20 – 25 dana)
5. Kasniji nastup menopauze u majki, povezan je sa značajno većom vrijednošću Anti Mullerovog hormona u njihovih kćeri. Anti Mullerov hormon je značajno niži u ispitanica čije su majke imale rani nastup menopauze, što može predskazati rani nastup menopauze u ispitanica. Ostali hormoni nisu značajno povezani s nastupom menopauze u majki ispitanica.
6. Četvrtina ispitanica (25,8%) ima ženskog člana obitelji koji je imao problem s neplodnošću
7. Početak liječenja je kasnio u 60% ispitanica u odnos na medicinske preporuke za početak dijagnostike neplodnosti.
8. Vrijednost anti Mullerovog hormona se ne razlikuju značajno u ispitanica koje su začele trudnoću nakon postupka medicinski pomognute oplodnje, kao niti vrijednosti drugih hormona.

## 7. LITERATURA

1. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021.
2. Guyton AC., Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
3. Hum Reprod Update. Mar; 22(2): 182–193., Published online 2015 Dec 9.
4. Glenville, M. Povećajte svoju plodnost. Zagreb: Biovega, 2005; str. 34.
5. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, editors. The Boston IVF Handbook of Infertility. A practical guide for practitioners who care for infertile couples. 3rd edition. New York: Informa Healthcare; 2012; 4 – 6.
6. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2013;99(1):63.
7. Drife J, Magowan B, editors. Clinical Obstetrics and Gynaecology. China: Saunders; 2004.
8. Marrinan, Greg (2011). Lin, Eugene C, ed. "Imaging in Polycystic Ovary Disease". eMedicine. eMedicine. Archived from the original on 8 November 2011. Retrieved 19 November 2011.
9. McVeigh E, Guillebaud J, Homburg R. 2013. Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press;
10. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. Reproductive Biomedicine Online, 2012; 24: 591-602.
11. <https://www.ginekologijababic.hr/wp-content/uploads/2017/09/papa-test-1024x561.jpg>
12. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. Human Reproduction, 2004; 19 (10): 2313-2318.
13. Campagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress?. Human Reproduction. 2006; 21 (7): 1651-1658.
14. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. "Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications". *Human Reproduction Update* 2014; 20 (5): 688–701.
15. Hampl R, Šnajderová M, Mardešić T. "Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve". *Physiological Research*, 2011; 60 (2): 217–23.

16. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. "A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause". *PLOS One*, 2011; 6 (7): e22024.
17. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, Beckmann MW, Strissel P. "Correlations between anti-müllerian hormone, inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes". *European Journal of Medical Research*, 2007; 12 (12): 604–8.
18. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS. "The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012; 97 (7): 2450–5.
19. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. "Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program". *Human Reproduction*, 2008; 23 (6): 1359–65.
20. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline CG156 - Issued: February 2013
21. La Marca A, Sunkara SK. "Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice". *Human Reproduction Update*, 2013; 20 (1): 124–140.
22. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. "The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature". *Human Reproduction Update*, 2014; 20 (4): 560–570.
23. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. "Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy". *Human Reproduction*, 2007; 22 (9): 2414–21.
24. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. "Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception". *Human Reproduction*, 2009; 24 (4): 867–75.
25. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. "AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis". *Human Reproduction Update* 2011; 17 (1): 46–54.

26. Seifer DB, Maclaughlin DT. "Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance". *Fertility and Sterility*, 2007; 88 (3): 539–46.
27. Wallace WH, Kelsey TW. "Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography". *Human Reproduction*, 2004; 19 (7): 1612–7.
28. Karaca A, Unsal G. Psychosocial Problems and Coping Strategies among Turkish Women with Infertility. *Asian Nursing Research*, 2015; 9 (3): 243-250.
29. <https://www.krenizdravo.hr/wp-content/uploads/2018/04/adenomioza.png?x18533>
30. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2007; 21 (2): 293-308.
31. <https://kucniklekar.com/wp-content/uploads/2014/02/mm.jpg>
32. Hjelmstedt A, Widström AM, Wramsby H, Collins A. Emotional adaptation following successful in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2004; 81 (5): 1254-1264.
33. Šimunić V, i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Medicinski potpomognuta oplodnja. IVF. Zagreb: Školska knjiga d.d.; 2012; 471 – 478
34. Lewis AM, Liu D, Stuart SP, Ryan G. Less depressed or less forthcoming? Self-report of depression symptoms in women preparing for in vitro fertilization. *Archives of Women's Mental Health*, 2013; 16: 87-92.
35. Smeenk MJM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DDM. The effect of anxiety and depression on the outcome of in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2001; 16 (7): 1420-1423.
36. Carrell D, Peterson C.M. *Reproductive endocrinology and Infertility*, Springer, New York, 2010; 39-42.
37. An Y, Sun Y, Li L, Zhang Y, Ji H. Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment: Psychological and neurohormonal assessment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013; 30: 35-41.
38. <https://www.hopkinsmedicine.org/sebin/z/w/IUinsemination.jpg>
39. Donarelli Z, Coco GL, Gullo S, Marino A, Volpes A, Salerno L, Allegra A. Infertility-related stress, anxiety and ovarian stimulation: can couples be reassured about the effects of psychological factors on biological responses to assisted reproductive technology? *Reproductive BioMedicine and Society Online*. 2016; 3:16-23.
40. x. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

41. y. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
42. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 349-56.
43. Šimunić V. Neplodnost žena. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012; 145-147.
44. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2016.
45. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012; str. 119-140.
46. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2016.
47. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2015;16:111-7.
48. Varhation A, Smith YR. Should access to infertility-related services be conditional on body mass index? Hum Reprod. 2009;24:1532-37.
49. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotropin for ovulation induction. Hum Reprod. 1994;9:420-3.
50. Šimunić V. Normalan menstruacijski ciklus. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012; str. 45-68.
51. Šimunić V. Izvantjelesna oplodnja – in vitro fertilizacija. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012; str. 485-503.
52. Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Mocanu K, i sur. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registere by ESHRE. Hum Reprod. 2016; 31(8):1638-52.
53. Šimunić V. Uspješnost metoda medicinski pomognute oplodnje. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012; str. 549-553.

54. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2016.



## Privitak A: Popis ilustracija

### **Slike:**

Slika 1 Oplodnja i implantacija (3) .....	12
Slika 2 Policistični jajnik (8).....	14
Slika 3. Papa test (11).....	15
Slika 4. Endometrioza i adenomioza (29). .....	18
Slika 5. Miomi (31). .....	21
Slika 6. Intrauterina inseminacija (38). .....	24
Slika 7. Raspodjela ispitanica prema uhranjenosti (ITM).....	30

**Tablice:**

Tablica 1.Referentne vrijednosti AMH u krvi kod žena (15) .....	16
Tablica 2 Referentne vrijednosti AMH u krvi kod muškaraca (16).....	17
Tablica 3. Uzroci ženske neplodnosti .....	20
Tablica 4. Dobne skupine ispitanica .....	29
Tablica 5. Raspodjela ispitanica prema navici pušenja duhana .....	29
Tablica 6. Samoprocjena učestalosti konzumiranja pojedinih namirnica .....	31
Tablica 7. Povezanost indeksa tjelesne mase i učestalost konzumiranja grupa namirnica .....	32
Tablica 8. Učestalost konzumiranja pojedine namirnice u odnosu na uhranjenost .....	33
Tablica 9. Izloženost štetnim učincima u radnoj sredini.....	34
Tablica 10. Ispitanice prema obilježjima menstrualnog ciklusa i dobi menarhe.....	35
Tablica 11. Vrijeme i razlozi korištenja oralne hormonske kontracepcije.....	36
Tablica 12. Ginekološka oboljenja i tegobe prije odluke o začeću.....	37
Tablica 13. Razlike u izmjerenim vrijednostima hormona u odnosu na uhranjenost ispitanica (ITM).....	38
Tablica 14. Povezanost koncentracije hormona s učestalošću konzumacije pojedine vrste prehrambenih proizvoda.....	39
Tablica 15. Povezanost anti Müllerovog hormona, menarhe i dužine menstrualnog ciklusa .....	40
Tablica 16. Dob menopauze u majki ispitanica .....	41
Tablica 17. Vrijednosti hormona u odnosu na dob menopauze u majke .....	42
Tablica 18. Problem začeća među članovima obitelji ispitanica .....	43
Tablica 19. Spontani pobačaji do 12 tjedna gestacije u ispitanica .....	43
Tablica 20. Anti Müllerov hormon u ispitanica sa spontanom pobačajem do 12 tjedna gestacije .....	44
Tablica 21. Trajanje neplodnosti u ispitanica ( prije MPO postupaka ).....	44
Tablica 22. Metoda liječenja i začeće u ispitanica .....	45
Tablica 23. Vrijednosti hormona i začeće .....	45

## Privitak B: Anketni upitnik

1. Koliko ste imali godina kada ste krenuli na postupke medicinski potpomognute oplodnje (MPO)?
  - a) 18-20
  - b) 21-25
  - c) 26-30
  - d) 31-35
  
2. Koliki je Vaš indeks tjelesne mase?
  - a) <18,5
  - b) 18,6-24,99
  - c) 25-29,9
  - d) <30
  
3. Pušite li cigarete?
  - a) da, 1 do 5 cigareta na dan
  - b) da, 5 do 10 cigareta na dan
  - c) da, više od 10 cigareta na dan
  - d) ne
  
4. Koliko često jedete brzu hranu?
  - a) 1 puta tjedno
  - b) 2 puta tjedno
  - c) svaki dan
  - d) 1-2 puta mjesečno
  - e) ne jedem ju

5. Koliko često jedete žitarice (proso, bulgur, ječam, heljda, zobene pahuljice, kukuruz, riža)?
- a) 1 puta tjedno
  - b) 2 puta tjedno
  - c) svaki dan
  - d) 1-2 puta mjesečno
  - e) ne jedem ih
6. Koliko često jedete ribu?
- a) 1 puta tjedno
  - b) 2 puta tjedno
  - c) 1-2 puta mjesečno
  - d) ne jedem ih
7. Koliko često jedete mliječne proizvode?
- a) svaki dan
  - b) 1 puta tjedno
  - c) 2 -3 puta tjedno
  - d) ne jedem ih
8. Koliko često jedete meso?
- a) svaki dan
  - b) 1 puta tjedno
  - c) 2 puta tjedno
  - d) 1-2 puta mjesečno
  - e) ne jedem ih
9. Koliko često jedete voće i povrće?
- a) svaki dan
  - b) 1 puta tjedno
  - c) 2-3 puta tjedno
  - d) ne jedem ih

10. Radite li posao gdje ste izloženi?

- a) zračenju
- b) teškim metalima
- c) pesticidima
- d) kemikalijama
- e) visokom tlaku
- f) ništa

11. Sa koliko godina ste dobili prvu mjesečnicu?

- a) 10-12 godina
- b) 13-15 godina
- c) 15-18 godina
- d) nakon 18-te godine

12. Koliko dana traje Vaš menstruacijski ciklus?

- a) 20-25 dana
- b) 25-28 dana
- c) 28-30 dana
- d) 30-35 dana
- e) više od 35 dana

13. Koliko dana Vam traje mjesečnica (krvarenje)?

- a) 3-5 dana
- b) 5-7 dana
- c) 8-10 dana
- d) duže od 10 dana

14. Jeste li koristili oralnu hormonsku kontracepciju?

- a) da
- b) ne

15. Koliko dugo ste koristili oralnu hormonsku kontracepciju?

- a) < 1 godine
- b) od 2 do 5 godina
- c) od 6 do 10 godina

16. Oralnu hormonsku kontracepciju ste koristili za:

- a) zaštitu od začeća
- b) bolne menstruacije
- c) liječenje

17. Jeste li prije nego što ste se odlučili za začeće imali ginekoloških problema?

- a) policistični jajnici
- b) izostanaka ovulacije
- c) produženo krvarenje
- d) cista/tumor na jajniku
- e) promijenjeni nalaz papa testa
- f) nisam imala problema

18. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (FSH) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a) < 3,5
- b) 3,5-12,5
- c) >12,5

19. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (LH) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a) < 2,5
- b) 2,5-12,6
- c) >12,6

20. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (TSH) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a)  $< 1$
- b) 1-2
- c) 2,1-4,2
- d)  $>4,2$

21. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (prolaktina) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a)  $< 102$
- b) 102-496
- c)  $>496$

22. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (estradiola) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a)  $< 100$
- b) 101-900
- c)  $>900$

23. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (testosteron) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a)  $< 0,29$
- b) 0,29-1,67
- c)  $>1,67$

24. Molim Vas upišite prve vrijednosti vaših hormona (AMH) koje ste vadili tijekom pripreme za medicinski potpomognutu oplodnju?

- a)  $< 0,29$
- b) 0,29-1,67
- c)  $>1,67$

25. U kojoj dobi je Vaša majka ušla u menopauzu?

- a) 30-34 godina
- b) 35-49 godina
- c) 40-44 godina
- d) 45-59 godina
- e) > 50 godina

26. Je li Vam netko od ženskih članova obitelji imao problema sa začecem?

- a) da
- b) ne

27. Ako ste na prethodno pitanje odgovorili sa DA, molim Vas da navedete tko?

- a) majka
- b) sestra od majke
- c) sestra
- d) sestrična po majci
- e) baka

28. Jeste imali spontanih pobačaja do 12 tjedna trajanja trudnoće?

- a) da
- b) ne
- c) samo biokemijska trudnoća (nije potvrđena srčana akcija)

29. Ako ste na prethodno pitanje odgovorili sa DA, molim Vas da navedete broj spontanih pobačaja u tim tjednima:

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) > 4



30. Ako ste na prethodno pitanje odgovorili sa DA, molim Vas da navedete broj spontanih pobačaja u tim tjednima:

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) > 4

31. Koliko dugo ste Vi i partner pokušavali začeti prije odlaska na medicinski potpomognutu oplodnju?

- a) 6 mjeseci do 1 godine
- b) 1-2 godine
- c) 2-3 godine
- d) > 3 godine

32. Iz kojeg postupka medicinski potpomognute oplodnje ste uspjeli zatrudnjeti?

- a) u roku od 3 mjeseca nakon HSSG-a
- b) postupak inseminacije
- c) prirodni IVF postupak
- d) stimulirani IVF postupak
- e) nisam uspjela zatrudnjeti

33. Ako ste ostali trudni iz stimuliranog IVF postupka, nakon kojeg postupka ste ostali trudni?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) > 4

## 8. ŽIVOTOPIS

### ŽIVOTOPIS EMA ĐURĐEK BUTKOVIĆ

#### OSOBNI PODACI

Adresa: Sv. Lucija 59, 51221 Kostrena  
Država: Hrvatska  
Telefon / mobitel: 091 754 20 69  
E-mail: ema.durdek@hotmail.com  
Mjesto i datum rođenja: 11. srpnja 1995, Zagreb

#### OBRAZOVANJE

2002. – 2006. OŠ. A.G. Matoš  
2006. – 2010. OŠ. Remete  
2010. – 2014. Srednja škola za primalje  
    Stručna sprema: Primalja – asistenica/ asistent  
2014. – 2017. Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci  
    Preddiplomski stručni studij primaljstva  
    Stručna sprema: Stručna prvostupnica ( baccalaurea ) primaljstva  
2019. - 2021. Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci  
    Diplomski studij primaljstva

#### DODATNO OBRAZOVANJE

TEČAJ: „ Disanje, lopta i relaksacija na porodu“ ( 2016.godina )

#### RADNO ISKUSTVO

2010. – 2014. Stručna praksa tijekom cijelog srednjoškolskog obrazovanja u bolnicama  
    Klinička bolnica „ SVETI DUH“  
    Klinika za ženske bolesti i porode – KBC Petrova  
    Klinička bolnica Merkur  
    Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice – KBC Vinogradska ( ljetna praksa u trajanju od mjesec dana tijekom prvog i drugog razreda srednje škole te tijekom cijelog školovanja uz nastavu )  
2014. – 2017. Stručna praksa tijekom cijelog fakultetskog obrazovanja u KBC Rijeka  
    Čuvanje djeteta od 6 mjeseci tijekom cijelog fakultetskog obrazovanja  
2017. – 2021. Klinički bolnički centar Rijeka ( i dalje u radnom odnosu )  
    13.11.2017. – 09.02.2019. Klinika za ginekologiju i porodništvo - rađaona  
    09.02.2019. – 11.2019. Odjel opće ginekologije s ginekološkom urologijom  
    11.2019. – 01.04.2020. Zavod za humanu reprodukciju  
    01.04.2020. – 30.04.2020. Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli – Odjel za intenzivno liječenje II ( Respiracijski centar COVID – 19 )  
    01.05.2020. – Zavod za humanu reprodukciju

## **OSOBNÉ VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

STRANI JEZICI Engleski (aktivno)

### **TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE:**

Microsoft Office (Word, Excel, Access, PowerPoint, Outlook)

Korištenje Interneta i e-mail-a

VOZAČKA DOZVOLA: B kategorija