

# Povezanost blago povišene razine progesterona na dan ovulacijskog okidača sa stopom kliničkih trudnoća u postupcima medicinski potpomognute oplodnje

---

Milobara Mandić, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:652273>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Anja Milobara Mandić**

**POVEZANOST BLAGO POVIŠENE**  
**RAZINE PROGESTERONA NA DAN**  
**OVULACIJSKOG OKIDAČA SA STOPOM**  
**KLINIČKIH TRUDNOĆA U**  
**POSTUPCIMA MEDICINSKI**  
**POTPOMOGNUTE OPLODNJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Anja Milobara Mandić**

**POVEZANOST BLAGO POVIŠENE**  
**RAZINE PROGESTERONA NA DAN**  
**OVULACIJSKOG OKIDAČA SA STOPOM**  
**KLINIČKIH TRUDNOĆA U**  
**POSTUPCIMA MEDICINSKI**  
**POTPOMOAGNUTE OPLODNJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je izrađen na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor: prof. dr. sc. Siniša Šijanović, dr. med. specijalist ginekologije i opstetricije, subspecijalist humane reprodukcije

Rad ima 25 listova i 10 tablica.

## **ZAHVALE**

*Prije svega, zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Siniši Šijanoviću, dr. med. na uloženom trudu, vremenu, strpljenju, korisnim savjetima i prenesenom znanju prilikom pisanja i oblikovanja ovoga rada.*

*Veliko hvala i profesorici Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Ovaj rad posvećujem sinu Nikoli, suprugu Florijanu, roditeljima i sestrama koji su moj najveći oslonac bez kojih ovaj moj uspjeh ne bi bio moguć. Neizmjerno vam hvala što ste vjerovali i bili uz mene kada je to bilo najpotrebnije.*

*I na kraju, hvala svim mojim bliskim prijateljima koji su sa mnom prolazili kroz najljepše i najteže trenutke studija, davali mi snage za dalje i učinili mi vrijeme provedeno na fakultetu nezaboravnim razdobljem mog života.*

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....                                      | 1  |
| 1.1. Uzroci neplodnosti.....                      | 1  |
| 1.1.1. Uzroci neplodnosti u žena .....            | 1  |
| 1.1.2. Uzroci neplodnosti u muškaraca.....        | 2  |
| 1.1.3. Zajednički uzroci neplodnosti.....         | 2  |
| 1.2. Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) ..... | 3  |
| 1.2.1. Stimulacija ovulacije (SO).....            | 3  |
| 1.2.2. Uloga estrogena i progesterona.....        | 4  |
| 2. HIPOTEZA .....                                 | 6  |
| 3. CILJEVI.....                                   | 7  |
| 4. ISPITANICI I METODE.....                       | 8  |
| 4.1. Ustroj studije .....                         | 8  |
| 4.2. Ispitanici.....                              | 8  |
| 4.3. Metode .....                                 | 8  |
| 4.4. Statističke metode.....                      | 8  |
| 5. REZULTATI.....                                 | 9  |
| 6. RASPRAVA .....                                 | 15 |
| 7. ZAKLJUČCI.....                                 | 19 |
| 8. SAŽETAK .....                                  | 20 |
| 9. SUMMARY .....                                  | 21 |
| 10. LITERATURA.....                               | 22 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....                               | 25 |

## **POPIS KRATICA**

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

AMH – anti-Müllerov hormon

E2 – estradiol

ET – transfer embrija (engl. *embryo transfer*)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GnRH – gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

HCG – humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*)

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

IVF – *in vitro* fertilizacija

LH – luteinizirajući hormon

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja (engl. *assisted reproductive techniques*, ART)

P4 – progesteron

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

SO – stimulacija ovulacije

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

## POPIS TABLICA

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablica 1.</b> Opća obilježja ispitanica.....   | 9  |
| <b>Tablica 2.</b> Raspodjela ispitanica prema dijagnozi .....  | 10 |
| <b>Tablica 3.</b> Prikaz pričuve jajnika – AFC i AMH.....  | 10 |
| <b>Tablica 4.</b> Estradiol (E2), progesteron (P4) i endometrij na dan ovulacijskog okidača .....              | 11 |
| <b>Tablica 5.</b> Lijekovi i doze korišteni u antagonističkom protokolu stimulacije ovulacije .....            | 11 |
| <b>Tablica 6.</b> Prikaz pozitivnih vrijednosti beta HCG-a i broja živorođene i mrtvorodene djece.....         | 12 |
| <b>Tablica 7.</b> Ishodi stimulacijskih protokola.....   | 12 |
| <b>Tablica 8.</b> Raspodjela ispitanica prema ishodu stimulacijskih protokola i vrijednosti progesterona ..... | 13 |
| <b>Tablica 9.</b> Raspodjela ispitanica prema ishodu trudnoće i vrijednosti progesterona .....                 | 13 |
| <b>Tablica 10.</b> Raspodjela ispitanica prema vrijednostima progesterona i ishodu kliničke trudnoće .....     | 14 |



## 1. UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO) neplodnost definira kao bolest muškog i/ili ženskog reproduktivnog sustava u kojoj ne dolazi do postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (1, 2). Procjenjuje se da neplodnost pogađa čak 186 milijuna ljudi diljem svijeta (3). U Hrvatskoj neplodnost bilježi oko 80 do 100 tisuća parova, od kojih će svega 10 do 12 tisuća potražiti liječničku pomoć (4).

### 1.1. Uzroci neplodnosti

Kada govorimo o uzrocima neplodnosti, u 85 % slučajeva kod neplodnih parova možemo pronaći uzrok neplodnosti. Najčešći uzroci neplodnosti jesu kronične anovulacije, muški čimbenik neplodnosti i takozvani tubarni čimbenik neplodnosti, odnosno čimbenici neplodnosti koji su povezani s poremećajem jajovoda. U 15 % slučajeva uzrok neplodnosti nepoznat je te predstavlja izazov za liječenje. Velik utjecaj na plodnost imaju dob, način života i okolišni čimbenici, kao što su pušenje i pretilost (2).

#### 1.1.1. Uzroci neplodnosti u žena

Na ženski uzrok neplodnosti odlazi od 35 do 50 % slučajeva. Od toga, u 20 % slučajeva ženski čimbenik neplodnosti udružen je s muškim. Višestruke uzroke neplodnosti ima više od 1/3 pacijentica. Najčešći uzroci neplodnosti u žena jesu kronične anovulacije, tubarni faktor, endometrioza, nenormalnosti uterusa i idiopatska neplodnost (4).

Prema SZO-u, poremećaji ovulacije čine približno 25 % dijagnoza neplodnosti. Na anovulaciju treba posumnjati kada se menstrualni ciklusi javljaju neredovito. Klinički se očituju kao insuficijencija lutealne faze i češće kao oligomenoreja i primarna/sekundarna amenoreja. Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najčešći je uzrok anovulacija koji pogađa više od 70 % žena s anovulacijama (2, 4).

Tubarna patologija definirana je kao začepljenje jajovoda ili nesposobnost jajovoda da prikupe jajnu stanicu iz jajnika zbog priraslica u zdjelici. Na tubarni čimbenik neplodnosti treba posumnjati u žena s poviješću spolno prenosive infekcije, abdominalne operacije ili prethodne intraabdominalne infekcije (2).

U 25 – 40 % pacijentica uzrok neplodnosti jest endometrioza. Minimalna endometrioza nije uzrok neplodnosti, dok uznapredovala povisuje rizik neplodnosti. Među razloge razvoja neplodnosti kod endometrioze navode se štetni učinci citokina i kemokina, opstrukcije jajovoda i mehanički uzroci (2, 4).

Kao važni čimbenici koji narušavaju strukturu maternice navode se miomi, polipi endometrija, intrauterine sinehije i kongenitalne malformacije. Cervikalni uzrok neplodnosti može se ubrojiti u tu kategoriju. Anatomska abnormalnost cerviksa, postoperativni ožiljci ili smanjenje cervikalne sluzi čimbenici su koji mogu omesti prirodno napredovanje spermija u maternicu. Nenormalnosti maternice i cerviksa povezuju se s nepovoljnim ishodima trudnoće kao što su pobačaj i prijevremeni porod (2, 4).

### 1.1.2. Uzroci neplodnosti u muškaraca

Uzroci muške neplodnosti dijele se na pretestikularne, testikularne i posttestikularne. U Hrvatskoj je prije 30 godina prevalencija muške neplodnosti bila 22 %, dok danas iznosi oko 50 % (1, 2, 4).

### 1.1.3. Zajednički uzroci neplodnosti

Plodnost kod žena i muškaraca opada s godinama. U žena se zamjećuje opadanje plodnosti od ranih tridesetih godina, a najizraženije je oko 38. godine. Starenjem žena smanjuje se rezerva jajnika, povećava se učestalost aneuploidnih oocita, opada kvaliteta oocita a rizik od spontanih pobačaja u porastu je. U muškaraca je starenjem uočen pad plodnosti nakon 42. godine zbog pada volumena ejakulata, koncentracije, pokretljivosti i normalnosti spermija (4, 5).

Prema SZO-u, indeks tjelesne mase (ITM, engl. *Body Mass Indeks*, BMI), koji je ključan pokazatelj uhranjenosti, dijelimo u nekoliko kategorija: pothranjenost (ITM < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), normalna tjelesna masa (ITM od 18,5 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>), prekomjerna tjelesna masa (ITM od 25 do 29,9 kg/m<sup>2</sup>), pretilost (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>) (6, 7). Debljina u žena uzrokuje smanjenje plodnosti za oko 20 %. Poremećaji u žena koji nastaju kao posljedica debljine jesu anovulacije, poremećaj funkcije folikula, nekompetentna oocita, nereceptivan endometriji i periimplantacijski poremećaji. Debljina u muškaraca umanjuje plodnost tako što dovodi do subfertilnog sjemena, hipogonadizma i spolne disfunkcije.

Nenormalan ITM žena i muškaraca uzrok je i drugih endokrinoloških i metaboličkih poremećaja te je izuzetno važan i koristan ispravak tjelesne mase kao preduvjet za uspješno liječenje neplodnosti (4, 7).

## 1.2. Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO)

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) naziv je koji obuhvaća sve metode koje pomažu da dođe do oplodnje, trudnoće i porođaja. Metode MPO-a danas su najvažniji način liječenja neplodnosti.

U metode MPO-a ubrajaju se intrauterina inseminacija ili intratubarna inseminacija koje mogu koristiti sjeme supruge ili sjeme darovatelja, *in vitro* fertilizacija (IVF) koja učinkovito liječi žensku neplodnost, intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija razvijena za liječenje muške neplodnosti i metode prijenosa gameta ili zigote u jajovod.

Navedene metode mogu se upotrijebiti u prirodnom i stimuliranom ciklusu. Prirodnim ciklusom bez uporabe lijekova prati se razvoj jedne jajne stanice (4, 8).

### 1.2.1. Stimulacija ovulacije (SO)

Stimulacija jajnika važan je korak u mnogim tretmanima neplodnosti. Tijekom stimulacije jajnika, liječnici propisuju različite lijekove koji stimuliraju jajnike na proizvodnju većeg broja zrelih jajnih stanica. Jajne se stanice zatim uklanjaju iz jajnika postupkom aspiracije i potom se oplođuju spermom u laboratoriju. Oplođena jajna stanica, odnosno embrij, prenosi se u maternicu žene, što može rezultirati trudnoćom (9, 10). Kroz cijeli proces SO-a potrebno je pratiti folikulogenezu i steroidogenezu, ultrazvukom i hormonskim analizama kako bi se smanjio rizik za razvoj komplikacija (4, 11).

Svaki protokol SO-a planira se na temelju individualnih osobina pacijentice. Obilježja koja utječu na odabir protokola su dob žene, anamnestički podatci o ciklusima i prethodnim liječenjima, fizikalni pregled, ITM, hormonski status i podatci o rezervi jajnika koji se dobiju na temelju određivanja anti-Müllerovog hormona (AMH) i ultrazvučnog određivanja broja antralnih folikula (engl. *antral follicular count*, AFC) (4).

Za stimulaciju ovulacije mogu se koristiti peroralni preparati poput klomifen citrata ili inhibitora aromataze, ali i injekcije gonadotropina. Danas su u upotrebi najčešće preparati rekombinantnog folikulostimulirajućeg hormona (FSH), kao što su folitropin alfa, beta i delta. Također postoje preparati koji sadrže kombinaciju rekombinantnog luteinizirajućeg hormona (LH) i folitropina.

Za prevenciju prijevremenog porasta endogenog LH-a, a samim time i za prevenciju preuranjene ovulacije, koriste se agonisti ili antagonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) i, ovisno o njihovoj primjeni, razlikujemo protokole stimulacije.

Za završnu maturaciju oocita i određivanje vremena aspiracije primjenjuju se pročišćeni ili rekombinantni humani korionski gonadotropin (HCG) te agonist GnRH. Aspiracija oocita provodi se 36 sati nakon primjene okidača ovulacije (4, 8, 10).

### 1.2.2. Uloga estrogena i progesterona

U postupku medicinski potpomognute oplodnje bitna je ravnoteža između progesterona (P4) i estradiola (E2) koja omogućuje uspješnost implantacije embrija.

P4 je temeljni hormon ženskog reproduktivnog sustava i primarni hormon lutealne faze menstrualnog ciklusa. S E2 kontrolira funkciju uterusa i receptivnost endometrija i reprodukciju u cijelosti (12, 13).

Poznato je kako tijekom stimulacije jajnika često dolazi do povišenih vrijednosti E2 koje mogu dovesti do preranog porasta razine P4, što uzrokuje prerano sazrijevanje endometrija. Preporučene su vrijednosti E2 niže od 70 pg/ml kod kojih neće doći do poremećaja procesa implantacije (11).

Implantacija je složen proces koji predstavlja prihvaćanje zdrave blastociste na funkcionalno receptivan endometrij. Endometrijska receptivnost osnovni je uvjet za uspješnu implantaciju embrija i opisuje se kao privremeni i izniman slijed događaja i čimbenika koji odlučuju o mogućoj implantaciji blastociste. Hormonski reguliran, endometrij prolazi kroz morfološke i biokemijske promjene kako bi sredinom luteinske faze (20. – 24. dan ciklusa) ušao u specifično razdoblje tijekom kojeg je implantacija moguća, poznato kao „implantacijski prozor“ (8, 12).

Preuranjena luteinizacija definirana je kao preuranjeni porast razine serumskog P4 zabilježen na dan primjene ovulacijskog okidača. Povišena razina serumskog P4 može imati negativan učinak na receptivnost endometrija. Slaba receptivnost endometrija očituje se nesinkroniziranošću između embrija i endometrija, što posljedično ne dovodi do odgovarajuće implantacije. Problemi s receptivnošću endometrija odgovorni su za otprilike 2/3 neuspjeha implantacije embrija (4, 13–17).

Dosadašnja istraživanja sugeriraju da povišene razine P4 na dan ovulacijskog okidača imaju negativan utjecaj na implantaciju i posljedično negativan utjecaj na kliničku stopu trudnoća. Kliničkom trudnoćom nazivamo trudnoću koju je moguće dijagnosticirati ultrazvukom uz jasno vidljivu srčanu akciju. Stopa kliničkih trudnoća jest broj kliničkih trudnoća izražen kao postotak od 100 započetih ciklusa, aspiracija ili transfera embrija (ET).

Prema literaturi, povišena vrijednost P4 nije jednoznačna, no istraživanja se slažu kako vrijednosti progesterona veće od 4 nmol/L na dan ovulacijskog okidača imaju štetan učinak na kliničke ishode u postupcima MPO-a, te se u slučaju vrijednosti progesterona većih od 4 nmol/L odustaje od transfera svježeg embrija u navedenom ciklusu (4, 12).

Incidencija povišenih vrijednosti P4 na dan ovulacijskog okidača u protokolima s antagonistima GnRH jest između 12,8 i 38 % (13, 18, 19).

**2. HIPOTEZA**

Pacijentice s povišenim vrijednostima progesterona na dan ovulacijskog okidača imaju nižu stopu kliničkih trudnoća u postupcima medicinski potpomognute oplodnje.

### 3. CILJEVI

1. Ispitati utječu li blago povišene vrijednosti progesterona (iznad 2,6 nmol/L) na stopu kliničkih trudnoća.

2. Ispitati koja skupina blago povišenih vrijednosti progesterona (2,6 – 3,0 nmol/L, > 3,0 nmol/L) ima najveći utjecaj na stopu kliničkih trudnoća.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija na povijesnim podacima.

### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za ginekologiju i opstetriciju, KBC-a Osijek, a prikupljeni podatci odnosili su se na pacijentice koje su bile podvrgnute stimulaciji ovulacije u sklopu postupaka MPO-a od 1. siječnja 2018. do 30. lipnja 2023. godine. U istraživanju se promatralo 727 postupaka stimulacije ovulacije. Iz istraživanja isključene su one pacijentice za koje nije bio dostupan podatak o vrijednosti progesterona. Za istraživanje utjecaja vrijednosti P4 na stopu kliničkih trudnoća, ispitanice su podijeljene u tri skupine prema vrijednostima P4 (normalan < 2,6 nmol/L; blago povišen I 2,6 – 3,0 nmol/L; blago povišen II > 3,0 nmol/L).

### 4.3. Metode

Podatci su prikupljeni i analizirani iz dostupnih povijesti bolesti Klinike za ginekologiju i opstetriciju, KBC-a Osijek. Od varijabli prikupljali su se i analizirali sljedeći podatci: dob pacijentica, ITM, uputne dijagnoze parova, AFC, AMH, vrijednosti E2 i P4 na dan ovulacijskog okidača, debljina endometrija izmjerena na dan ovulacijskog okidača, vrste lijekova i doze korištene za stimulaciju ovulacije, vrijednosti beta HCG-a ako je došlo do trudnoće, broj živorođene i mrtvorodene djece.

### 4.4. Statističke metode

Kategorički podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za testiranje razlika u kategoričkim podacima koristio se Fisherov egzaktni test. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro–Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).



## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 727 žena, od kojih je 306 (42,1 %) dobi od 30 do 35 godina. Medijan indeksa tjelesne mase bio je 24,13 kg/m<sup>2</sup> (interkvartilnog raspona 21,59 kg/m<sup>2</sup> do 27,18 kg/m<sup>2</sup>) u rasponu 15,17 kg/m<sup>2</sup> do 45,00 kg/m<sup>2</sup>. S obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase, 382 (52,5 %) ispitanice bile su normalne uhranjenosti, dok je 268 (36,9 %) bilo pretilih ili s prekomjernom masom (tablica 1).

**Tablica 1.** Opća obilježja ispitanica

|                           | Broj (%) ispitanika |
|---------------------------|---------------------|
| <b>Dob</b>                |                     |
| 20 – 29                   | 146 (20,1)          |
| 30 – 35                   | 306 (42,1)          |
| 36 i više godina          | 275 (37,8)          |
| <b>Uhranjenost</b>        |                     |
| Pothranjene               | 19 (2,6)            |
| Normalna uhranjenost      | 382 (52,5)          |
| Prekomjerna tjelesna masa | 162 (22,3)          |
| Pretile                   | 106 (14,6)          |

S obzirom na dijagnozu, dobiveno je da je kod najviše parova, njih 349 (48 %), prisutan muški čimbenik, idiopatski uzrok zabilježio se kod 172 (23,7 %) para, a kod 118 (16,2 %) smanjena rezerva jajnika (tablica 2).

**Tablica 2.** Raspodjela ispitanica prema dijagnozi

| Dijagnoza                | Broj (%) ispitanika |
|--------------------------|---------------------|
| Kronične anovulacije     | 85 (11,7)           |
| Tubarni čimbenik         | 69 (9,5)            |
| Endometrioza             | 39 (5,4)            |
| Nenormalnost uterusa     | 38 (5,2)            |
| Muški čimbenik           | 349 (48)            |
| Idiopatski uzrok         | 172 (23,7)          |
| Bolesti štitnjače        | 21 (2,9)            |
| Smanjena rezerva jajnika | 118 (16,2)          |

Medijan broja antralnih folikula bio je 15, u rasponu 1 do 55, a anti-Müllerovog hormona 19 pmol/L, u rasponu 0,54 pmol/L do 161,91 pmol/L (tablica 3).

**Tablica 3.** Prikaz pričuve jajnika – AFC i AMH

|              | n   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>maksimum |
|--------------|-----|------------------------------------|-----------------------|
| AFC          | 622 | 15 (9 – 22)                        | 1 – 55                |
| AMH (pmol/L) | 701 | 19 (9 – 35,95)                     | 0,54 – 161,91         |

\* AFC – broj antralnih folikula (engl. *antral follicular count*)  
AMH – anti-Müllerov hormon

Na dan ovulacijskog okidača vrijednosti estradiola kretale su se od 22 pmol/L do 63591 pmol/L, progesterona od 0,4 nmol/L do 61,9 nmol/L, a debljina endometrija od 4,4 mm do 18,2 mm (tablica 4).

**Tablica 4.** Estradiol (E2), progesteron (P4) i endometrij na dan ovulacijskog okidača

|                 | n   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>maksimum |
|-----------------|-----|------------------------------------|-----------------------|
| E2 (pmol/L)     | 720 | 7145<br>(4547,25 – 10641,5)        | 22,0 – 63591,0        |
| P4 (nmol/L)     | 727 | 2,4 (1,6 – 3,5)                    | 0,4 – 61,9            |
| Endometrij (mm) | 726 | 9,7 (8,5 – 11,3)                   | 4,4 – 18,2            |

U antagonističkom protokolu stimulacije ovulacije kod 723 (99,4 %) ispitanice primijenio se antagonist GnRH, a kod 568 (78,1 %) ispitanica folitropin alfa. Kod najmanje ispitanica primijenio se letrozol ili klomifen citrat (tablica 5).

**Tablica 5.** Lijekovi i doze korištene u antagonističkom protokolu stimulacije ovulacije

|                                      | n   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>maksimum |
|--------------------------------------|-----|------------------------------------|-----------------------|
| Folitropin alfa (IU)                 | 568 | 1750 (1375 – 2025)                 | 16 – 4250             |
| Folitropin beta (IU)                 | 61  | 1925 (1587,5 – 2437,5)             | 6 – 3375              |
| Folitropin delta (mcg)               | 84  | 76,28 (60 – 103,94)                | 13,6 – 192            |
| Folitropin alfa + lutropin alfa (IU) | 118 | 750 (450 – 1050)                   | 10 – 2700             |
| Klomifen citrat (mg)                 | 15  | 500 (300,0 – 500,0)                | 1,0 – 800,0           |
| Letrozol (mg)                        | 3   | 37,5 (25,0 – 37,5)                 | 25,0 – 37,5           |
| Antagonist <i>GnRH</i> (mg)          | 723 | 1,75 ( 1,5 – 1,75)                 | 0,25 – 5,0            |
| Pročišćeni HCG (IU)                  | 406 | 10000 (1500 – 10000)               | 1500 – 10000          |
| Rekombinantni HCG (mg)               | 285 | 0,25 (0,25 – 0,25)                 | 0,25 – 0,5            |
| Agonist GnRH (mg)                    | 140 | 0,2 (0,1 – 0,2)                    | 0,1 – 0,2             |

Medijan pozitivnih vrijednosti beta HCG-a bio je 187,2 IU/L u rasponu 6,1 IU/L do 7701,6 IU/L. S obzirom na ishod, u 92 (12,7 %) slučajeva ishod su živorođena djeca, od kojih je 11/92 (12 %) blizanačkih trudnoća i 81/92 (88 %) jedноплодnih trudnoća. Mrtvorodeno je jedno dijete (tablica 6).

**Tablica 6.** Prikaz pozitivnih vrijednosti beta HCG-a i broja živorođene i mrtvorodene djece

|  | n (%)   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>maksimum |
|--|---------|------------------------------------|-----------------------|
| Beta HCG (IU/L)<br>[Medijan (interkvartilni raspon)] | 148     | 187,2 (72,05 – 379,1)              | 6,1 – 7701,6          |
| Živorodena djeca [n (%)]                             |         |                                    |                       |
| Jedноплодna trudnoća                                 | 81 (88) |                                    |                       |
| Blizanačka trudnoća                                  | 11 (12) |                                    |                       |

Kod 577 (79,6 %) stimulacijskih protokola nije zabilježena trudnoća, dok je bilo 114 (15,7 %) kliničkih trudnoća, od kojih su 22/114 (19,3 %) završile pobačajem, a 92/114 (80,7 %) porodom (tablica 7).

**Tablica 7.** Ishodi stimulacijskih protokola

|                                      | Broj (%) ispitanica |
|--------------------------------------|---------------------|
| Ishod                                |                     |
| Nema trudnoće                        | 577 (79,6)          |
| Biokemijska trudnoća                 | 148 (20,4)          |
| Ukupno                               | 725 (100)           |
| Ektopična trudnoća                   | 3/725 (0,4)         |
| Klinička trudnoća                    | 114/725 (15,7)      |
| Klinička trudnoća završila pobačajem | 22/114 (19,3)       |
| Klinička trudnoća završila porodom   | 92/114 (80,7)       |

S obzirom na vrijednosti progesterona, uočilo se da su značajno niže vrijednosti (< 2,6 nmol/L) kod biokemijskih trudnoća, a značajno više vrijednosti (> 3,0 nmol/L) kod ispitanica kod kojih nije došlo do trudnoće (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) (tablica 8).

**Tablica 8.** Raspodjela ispitanica prema ishodu stimulacijskih protokola i vrijednosti progesterona

|                         | Broj (%) s obzirom na progesteron |   |  | Ukupno     | $P^*$     |
|-------------------------|-----------------------------------|---|--|------------|-----------|
|                         | < 2,6 nmol/L<br>normalan          | 2,6 – 3,0<br>nmol/L<br>blago povišen<br>I | > 3,0<br>nmol/L<br>blago<br>povišen II |            |           |
| Nema trudnoće           | 274 (69,2)                        | 75 (83,3)                                 | 228 (95,4)                             | 577 (79,6) |           |
| Biokemijska<br>trudnoća | 122 (30,8)                        | 15 (16,7)                                 | 11 (4,6)                               | 148 (20,4) | $< 0,001$ |
| Ukupno                  | 396 (100)                         | 90 (100)                                  | 239 (100)                              | 725 (100)  |           |

\*Fisherov egzakti test

Kod ektopičnih trudnoća nisu bile prisutne značajne razlike s obzirom na progesteron, a u slučaju kliničkih trudnoća značajno više ispitanica, točnije 97 (24,5 %), imalo je normalne vrijednosti progesterona (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) (tablica 9).

**Tablica 9.** Raspodjela ispitanica prema ishodu trudnoće i vrijednosti progesterona

|                    | Broj (%) s obzirom na progesteron     |   |  | Ukupno<br>(n = 725) | $P^*$     |
|--------------------|---------------------------------------|---|--|---------------------|-----------|
|                    | < 2,6 nmol/L<br>normalan<br>(n = 396) | 2,6 – 3,0<br>nmol/L<br>blago povišen<br>I<br>(n = 90) | > 3,0 nmol/L<br>blago<br>povišen II<br>(n = 239) |                     |           |
| Ektopična trudnoća | 2 (0,5)                               | 1 (1,1)   | 0  | 3 (0,4)             | 0,34      |
| Klinička trudnoća  | 97 (24,5)                             | 9 (10)  | 8 (3,3)  | 114 (15,7)          | $< 0,001$ |

\*Fisherov egzakti test

Uočena je značajna razlika u raspodjeli ispitanica s obzirom na vrijednosti progesterona u odnosu na završetak kliničke trudnoće (tablica 10).

**Tablica 10.** Raspodjela ispitanica prema vrijednostima progesterona i ishodu kliničke trudnoće

|   | Broj (%) s obzirom na progesteron     |   |  | Ukupno<br>(n = 725) | <i>P</i> *        |
|---|---------------------------------------|---|--|---------------------|-------------------|
|   | < 2,6 nmol/L<br>normalan<br>(n = 396) | 2,6 – 3,0<br>nmol/L<br>blago povišen<br>I<br>(n = 90) | > 3,0 nmol/L<br>blago<br>povišen II<br>(n = 239) |                     |                   |
| Klinička trudnoća<br>završila pobačajem | 19 (4,8)                              | 3 (3,3)   | 0  | 22 (3,0)            | <b>0,003</b>      |
| Klinička trudnoća<br>završila porodom   | 78 (19,7)                             | 6 (6,6)   | 8 (3,3)  | 92 (12,7)           | <b>&lt; 0,001</b> |

\*Fisherov egzaktini test

## 6. RASPRAVA

Sve veći napredak tehnologije kroz godine omogućio je i unaprjeđenje metoda MPO-a u liječenju neplodnosti. Smatra se da je pomoću IVF-a do danas u svijetu začeto i rođeno više od 6 milijuna djece. Godine 1983. Hrvatska se upisala u povijest kao 7. zemlja u svijetu u kojoj je rođeno dijete začeto IVF-om. Od tada su rezultati djelatnosti humane reprodukcije u Hrvatskoj impresivni (4). Kako bi reproduksijska medicina doživjela velike uspjehe, potrebno je stalno usavršavanje i istraživanje. Tako su se brojni znanstvenici upustili i u istraživanje preuranjene luteinizacije i njezinog utjecaja na uspjehe metoda MPO-a.

Ovo istraživanje provedeno je na uzorku od 727 pacijentica koje su podvrgnute postupku SO-a od početka 2018. godine do sredine 2023. godine.

Cilj ovoga rada bio je istražiti jesu li vrijednosti P4 izmjerene na dan ovulacijskog okidača povezane s ishodima stimulacijskih protokola, te se pretpostavilo da će pri blago povišenim I (2,6 – 3,0 nmol/L) i blago povišenim II (> 3,0 nmol/L) vrijednostima P4 biti niža stopa kliničkih trudnoća. Rezultati ovog istraživanja upućuju na statistički značajnu razliku u stopi kliničkih trudnoća s obzirom na vrijednosti P4, pri čemu je kod pacijentica s blago povišenim vrijednostima P4, uključujući obje podskupine, uočena manja stopa kliničkih trudnoća, te je time hipoteza potvrđena. Osim prikupljanja vrijednosti P4 i ishoda stimulacijskih protokola, nastojalo se prikupiti i analizirati opća i klinička obilježja odabranog uzorka pacijentica kako bi se uvidjelo jesu li rezultati u skladu s očekivanjima.

Kako bi se uvidio utjecaj dobi na plodnost žena i potragu za medicinskom pomoći, pacijentice su bile podijeljene u tri dobne skupine. Najviše pacijentica pripadalo je dobnoj skupini od 30 do 35 godina, a najmanje ih je bilo mlađe od 30 godina. Sličan rezultat dobili su Tan i suradnici u studiji iz 2014. godine. U njihovom retrospektivnom istraživanju na 3412 postupaka, većina pacijentica pripadala je dobnoj skupini od 30 do 35 godina, a najmanje pacijentica bilo je mlađe od 30 godina. Ti rezultati mogu se objasniti činjenicom da se starenjem smanjuje plodnost žena, a raste potražnja za medicinskom pomoći, sve to kao posljedica društvenih trendova kao što su odgađanje brakova i rađanja djece (5).

Od promatranih pacijentica za koje je bio dostupan podatak o ITM-u, najviše njih imalo je normalan ITM. Budući da je debljina globalno rastući zdravstveni problem koji snažno utječe na plodnost žena i muškaraca, literatura navodi kako je danas u postupcima MPO-a 50 – 60 % pacijentica prekomjerne tjelesne težine ili pretilo (12). Može se zaključiti da su rezultati ovog rada zadovoljavajući jer na promatranom uzorku više je pacijentica normalne uhranjenosti.

U ovom istraživanju postavljeno je nekoliko skupina dijagnoza koje se pojavljuju kod parova. Kod najviše parova zabilježio se muški čimbenik neplodnosti, a od ženskih uzroka neplodnosti kod promatranog uzorka najviše je dijagnoza smanjene rezerve jajnika. Studija Elhussein i suradnika iz 2019. godine prikazuje da je ženski uzrok neplodnosti vodeći među parovima, i to s dijagnozom anovulacija (20). Može se zaključiti kako je ženski uzrok neplodnosti vodeći među parovima, dok pojedinačne dijagnoze ovise o promatranom uzorku.

Kod promatranih pacijentica pričuva jajnika opisala se kroz vrijednosti *AFC*-a i *AMH*-a. Medijan broja antralnih folikula iznosio je 15, a medijan vrijednosti *AMH*-a 19 pmol/L. Može se zaključiti kako dobiveni medijan broja antralnih folikula odgovara očekivanom optimalnom broju od 10 do 20 kojeg predlaže V. Šimunić (4). Također, prema literaturi, predložene normalne vrijednosti *AMH* su od 8 do 20 pmol/L u što se uklapaju dobiveni rezultati ovoga rada (4).

Medijan vrijednosti *E2* mjeren na dan ovulacijskog okidača iznosio je 7145 pmol/L. Dobiveni rezultat smatra se optimalnim uzimajući u obzir studiju Prasad i suradnika iz 2014. godine koja navodi da vrijednosti estradiola oko 7000 pmol/L su pogodne za uspjeh postupaka stimulacije (21). Vrijednosti *P4* zabilježene su kod svih pacijentica, a medijan iznosi 2,4 nmol/L, što bi se smatralo normalnom vrijednosti *P4*. Minimalna i maksimalna vrijednost *P4* iznose 0,4 nmol/L i 61,9 nmol/L, te to daje podlogu za daljnje istraživanje utjecaja vrijednosti progesterona na kliničku stopu trudnoća. Medijan debljina endometrija određena na dan ovulacijskog okidača iznosio je 9,7 mm, a raspon ide od 4,4 mm do 18,2 mm. Kod debljine endometrija manje od 7 mm većinom se odustaje od *ET*-a jer je uspješnost postupka smanjena. Studija Nishihara i suradnika iz 2020. godine potvrđuje činjenicu da pri debljini endometrija manjoj od 7 mm treba odustati od *ET*-a (22).

Na promatranom uzorku pacijentica primijenjen je fiksni antagonistički *GnRH* protokol stimulacije. S primjenom gonadotropina kretalo se 3. dan menstrualnog ciklusa. Svrha primjene egzogenih hormona za stimulaciju ovulacije jest sprječavanje nesenzibiliziranih folikula od atrezije i postizanje multifolikularnosti. Najveći broj pacijentica primao je folitropin alfa.



Kao posljedica primjene egzogenih gonadotropina, odnosno lijekova za stimulaciju ovulacije, dolazi do porasta gustoće receptora za gonadotropine na granulosa i teka stanicama, povećava se aktivnost aromataze te javlja se snažna sinteza E2. Analozni GnRH, u ovom slučaju antagonisti, primjenjuju se kako bi se spriječio mehanizam pozitivne povratne sprege estrogena i posljedični skok LH-a i preuranjena ovulacija. Osim toga, preuranjeni skok LH-a dovodi i do luteinizacije granulosa stanica i nepravodobne proizvodnje P4. Od 6. dana ciklusa do dana primjene okidača ovulacije ispitanicama se uveo antagonist GnRH-a u primjenu. Za završnu maturaciju oocita odlučuje se kada se ultrazvučno dokaže vodeći folikul od 17 mm. U ovom istraživanju najviše pacijentica primilo je pročišćeni HCG za završnu maturaciju oocita. Kao posljedica SO-a egzogenim gonadotropinima nastaju mnogobrojna žuta tijela koja zbog primjene analoga GnRH-a nisu u stanju stvoriti dovoljne razine LH i održati lutealnu funkciju koja je nužna za dozrijevanje endometrija i njegovu pripremu za implantaciju. Svim se pacijenticama od dana aspiracije oocita ili ET-a uveo u terapiju progesteron intramuskularno, *per os* ili vaginalno s ciljem održavanja funkcije žutoga tijela. Terapija progesteronom nastavlja se do dana određivanja beta HCG-a, a ako je trudnoća utvrđena, primjena se nastavlja do 12 tjedna trudnoće.

Kod pacijentica rađen je transfer svježeg embrija 5. dan nakon aspiracije oocita. Upravo u tom razdoblju pretpostavlja se da je „implantacijski prozor“ otvoren i da će ET biti uspješan.

Kao rezultat stimulacijskih protokola i transfera svježeg embrija, u 148 slučajeva zabilježila se pozitivna vrijednost beta HCG-a. Od toga, kod 114 pacijentica dijagnosticirana je klinička trudnoća s pozitivnom fetalnom srčanom akcijom, a preostali slučajevi odnose se na ranije gubitke trudnoća ili ektopične trudnoće. 92 kliničke trudnoće završile su porodom, od njih je 11 blizanačkih trudnoća.

Bosch i suradnici u studiji iz 2010. godine kao granicu povišenog P4 postavljaju vrijednost 4,77 nmol/L te zaključuju da iznad te vrijednosti treba odustati od transfera svježeg embrija jer je uspješnost postupaka snižena (23). U našem kliničkom iskustvu uočeno je kako broj biokemijskih i kliničkih trudnoća opada kod vrijednosti P4 iznad 3,0 nmol/L, što nije u skladu s pretpostavkama studije Bosch i suradnika te smo započeli naše istraživanje. Retrospektivna studija Zhao i suradnika iz 2022. godine kao blago povišenu vrijednost P4 postavlja 3,18 nmol/L te potvrđuje činjenicu da vrijednosti iznad zadanih utječu na nižu stopu kliničkih trudnoća (19). Studija Wei, Zhao i suradnika iz 2022. godine ponavlja istraživanje te ponovno zaključuje da kod pacijentica s vrijednostima P4 iznad 3,18 nmol/L dolazi do niže stope kliničkih trudnoća (24).

U našem kliničkom radu u slučajevima kada je vrijednost P4 iznad 3,0 nmol/L većinom se odustaje od transfera svježeg embrija kako bi se zadržala kvalitetna blastocista za sljedeći, uspješniji ET, stoga je naša studija za blago povišene vrijednosti P4 postavila strože kriterije koje smo podijelili u dvije skupine. Značajno više pacijentica u skupini II blago povišenih vrijednosti P4 nije ostvarilo trudnoću. U rezultatima studije dobivena je značajna razlika u stopi kliničkih trudnoća između pacijentica s obzirom na vrijednosti P4. Kod skupine pacijentica s normalnim vrijednostima P4 dobivena je značajno veća stopa kliničkih trudnoća, dok promatrajući pacijentice s blago povišenim vrijednostima P4, skupina II imala je značajno manju stopu kliničkih trudnoća u odnosu na pacijentice u skupini I blago povišenih vrijednosti P4. S obzirom na dobivene rezultate, može se preporučiti odustajanje od transfera svježeg embrija kod pacijentica čije su vrijednosti P4 na dan ovulacijskog okidača veće od 3,0 nmol/L.

Ovim istraživanjem utvrđeno je da je kod značajno više pacijentica s normalnim vrijednostima P4 klinička trudnoća završila porodom, u odnosu na pacijentice u skupinama blago povišenih vrijednosti P4.

## 7. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata provedene studije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Potvrđena je hipoteza da pacijentice s blago povišenim vrijednostima progesterona na dan ovulacijskog okidača imaju nižu stopu kliničkih trudnoća u postupcima medicinski potpomognute oplodnje.
- Skupina II blago povišenih vrijednosti P4 ( $> 3,0$  nmol/L) ima najveći utjecaj na sniženje stope kliničkih trudnoća u odnosu na skupinu I blago povišenih vrijednosti P4 (2,6 – 3,0 nmol/L) kod koje je također uočen pad stope kliničkih trudnoća.
- Vrijednosti progesterona izmjerene na dan ovulacijskog okidača utječu na ishod kliničke trudnoće.

## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati utječu li blago povišene (iznad 2,6 nmol/L) vrijednosti progesterona (P4) na stopu kliničkih trudnoća.

**Nacrt studije:** Istraživanje je presječna studija na povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** U studiju su uključene pacijentice koje su bile podvrgnute stimulaciji ovulacije na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja 2018. godine do 30. lipnja 2023. godine. Za istraživanje utjecaja vrijednosti P4 na stopu kliničkih trudnoća, ispitanice su podijeljene u tri skupine prema vrijednostima P4 (normalan < 2,6 nmol/L; blago povišen I 2,6 – 3,0 nmol/L; blago povišen II > 3,0 nmol/L).

**Rezultati:** Skupinu s normalnim vrijednostima P4 činilo je 396 pacijentica, 90 pacijentica pripada skupini I blago povišenih vrijednosti P4, dok 239 pacijentica skupini II blago povišenih vrijednosti P4. Statistički značajan rezultat uočava se kod raspodjele ispitanica prema vrijednostima progesterona i ishodima stimulacijskih protokola. U skupini pacijentica s normalnim vrijednostima P4 stopa kliničkih trudnoća iznosi 24,5 %, kod blago povišenih vrijednosti skupine I iznosi 10 %, a kod pacijentica u skupini II blago povišenih vrijednosti P4 iznosi 3,3 %.

**Zaključak:** Pacijentice u skupini II blago povišenih vrijednosti progesterona (> 3,0 nmol/L) na dan ovulacijskog okidača imaju nižu stopu kliničkih trudnoća u postupcima MPO-a te u tom slučaju treba razmisliti o odustajanju od transfera svježeg embrija.

**Ključne riječi:** klinička trudnoća, progesteron, stimulacija ovulacije

## 9. SUMMARY

### **Correlation between slightly elevated progesterone level on the day of the ovulation trigger and the clinical pregnancy rate in assisted reproductive technology**

**Objectives:** To examine whether slightly elevated (above 2.6 nmol/L) progesterone (P4) values affect the rate of clinical pregnancies.

**Study Design:** A cross-sectional study with historical data.

**Participants and methods:** The study included patients who underwent ovulation stimulation at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the Clinical Hospital Center Osijek, from January 1, 2018 to June 30, 2023. To investigate the effect of P4 values on the rate of clinical pregnancies, the patients were divided into three groups according to P4 values (normal < 2.6 nmol/L; slightly elevated I 2.6 – 3.0 nmol/L; slightly elevated II > 3.0 nmol/L).

**Results:** The group with normal P4 values consisted of 396 patients, 90 patients belonged to the slightly elevated I P4 values group, while 239 patients were in the slightly elevated II P4 values group. A statistically significant result was observed in the distribution of patients according to progesterone values and the outcomes of stimulation protocols. In the group of patients with normal P4 values, the clinical pregnancy rate was 24.5%, in the slightly elevated I values group, it was 10%, while in the slightly elevated II P4 values group, it was 3.3%.

**Conclusion:** Patients in the slightly elevated II progesterone values group (> 3.0 nmol/L) on the day of the ovulation trigger have a lower rate of clinical pregnancies in ART procedures, and in such cases, consideration should be given to abandoning fresh embryo transfer.

**Keywords:** clinical pregnancy, progesterone, ovulation stimulation

**10. LITERATURA**

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2–10.
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021 Jul 6;326(1):65–76.
3. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):411–26.
4. Velimir Šimunić. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost - Medicinski pomognuta oplodnja, IVF. Školska knjiga; 2012.
5. Tan TY, Lau MSK, Loh SF, Tan HH. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J.* 2014 Jun;55(6):305–9.
6. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
7. Liu X, Shi S, Sun J, He Y, Zhang Z, Xing J, et al. The influence of male and female overweight/obesity on IVF outcomes: a cohort study based on registration in Western China. *Reprod Health.* 2023 Jan 2;20(1):3.
8. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine — possibilities and limitations. *Ginekol Pol.* 2016 Dec 30;87(12):820–3.
9. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open.* 2020 Feb 1;2020(2):hoaa009.
10. The European Society of Human Reproduction and Embryology. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI; Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019.
11. Wei CX, Zhang L, Pang CH, Qi YH, Zhang JW. Effect of the ratios of estradiol increase on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer with antagonist regimens: a single center retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Mar 2;23(1):134.

12. Velimir Šimunić. Fiziologija i patofiziologija reprodukcije žena. FotoSoft d.o.o; 2021.
13. Nagaraja N, Talwar P, Mukherjee B, Chakrabarty BK. Correlation between Serum Progesterone Level on the Day of Ovulation Trigger During In vitro Fertilization and Its Effect on Treatment Outcome. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(2):136–40.
14. Kolb BA, Paulson RJ. The luteal phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation and the possible impact of this hyperstimulation on embryo implantation. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jun;176(6):1262–7; discussion 1267-1269.
15. Xiong Y, Wang J, Liu L, Chen X, Xu H, Li TC, et al. Effects of high progesterone level on the day of human chorionic gonadotrophin administration in in vitro fertilization cycles on epigenetic modification of endometrium in the peri-implantation period. *Fertil Steril.* 2017 Aug;108(2):269-276.e1.
16. Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alamá P, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2011 Jul;26(7):1813–25.
17. Kaponis A, Chronopoulou E, Decavalas G. The curious case of premature luteinization. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Oct;35(10):1723–40.
18. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2003 Dec;80(6):1444–9.
19. Zhao J, Hao J, Xu B, Wang Y, Li Y. Effect of slightly elevated progesterone on hCG trigger day on clinical pregnancy rate in GnRH-ant IVF/ICSI cycles. *Reprod Health.* 2022 Mar 14;19:66.
20. Elhussein OG, Ahmed MA, Suliman SO, Yahya leena I, Adam I. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertil Res Pract.* 2019 Jul 18;5(1):7.
21. Prasad S, Kumar Y, Singhal M, Sharma S. Estradiol Level on Day 2 and Day of Trigger: A Potential Predictor of the IVF-ET Success. *J Obstet Gynaecol India.* 2014 Jun;64(3):202–7.

22. Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? *Reprod Med Biol.* 2020 Jan 6;19(2):151–7.
23. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2010 Aug;25(8):2092–100.
24. Wei L, Zhao Y, Xu C, Zhang C. Slightly Elevated Progesterone on HCG Trigger Day Has an Impact on Pregnancy Outcomes of Fresh Single Blastocyst Transfer Cycles Under an Early Follicular Phase Prolonged Protocol Cycle. *Int J Womens Health.* 2022 Dec 19;14:1761–8.



## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Anja Milobara Mandić, studentica 6. godine medicine

Datum i mjesto rođenja: 6. kolovoza 1999., Slavonski Brod, Republika Hrvatska

Kućna adresa: Pavla Šubića 54, 35000 Slavonski Brod, Republika Hrvatska

Email: milobaraanja.d.o.o.@gmail.com

Mobitel: +385 95 828 9903

### OBRAZOVANJE

2006. – 2014. Osnovna škola Ivan Mažuranić, Sibinj

2014. – 2018. Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

2018. – 2024. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek

### ČLANSTVA U UDRUGAMA I SEKCIJAMA

2022. – 2024. Predsjednica Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju

### STRUČNA AKTIVNOST

2019. „Upoznaj me – simpozij o mentalnom zdravlju mladih“ – Filozofski fakultet Osijek

(Get to know me – mental health symposium – Faculty of Philosophy Osijek, 2019.)

(pasivno)

2023. OSCON – Osijek student congress

2023. Održavanje predavanja „Neploidnost“ na 2. Simpoziju zdravstva Osijek (SIZOS) –

„Žensko zdravlje“