

8. hrvatski kongres
o reprodukcijском
zdravlju, planiranju
obitelji, kontracepciji
i IVF-u

s međunarodnim sudjelovanjem

8th Croatian Congress on
Reproductive Health,
Family Planning,
Contraception
and IVF

with international participation



28. – 30. 5. 2026.
ŠIBENIK / Hrvatska

KNJIGA SAŽETAKA
ABSTRACT BOOK



Knjiga sažetaka / Abstract book

**8. HRVATSKI KONGRES
O REPRODUKCIJSKOM ZDRAVLJU,
PLANIRANJU OBITELJI,
KONTRACEPCIJI I IVF-U
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM**

**8TH CROATIAN CONGRESS
ON REPRODUCTIVE HEALTH, FAMILY
PLANNING, CONTRACEPTION AND IVF
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION**

UREDNICI / EDITORS:

DINKA PAVIČIĆ BALDANI

LANA ŠKRGATIĆ

UREDNIKE / EDITORS

Prof.dr.sc. Dinka Pavičić Baldani

Izv. prof.dr.sc. Lana Škrkatić

ZNANSTVENI ODBOR / SCIENTIFIC COMMITTEE

Christophe Blockeel (B), Richard Hohner (CZ), Krunoslav Kuna, Nicole Mardešićova (CZ),
Ratko Matijević, Slavko Orešković, Biljana Popović Todorović (SRB), Velimir Šimunić

RECENZENTI / REVIEWERS

Prof.dr.sc. Marina Šprem Goldštajn

Doc.dr.sc. Tatjana Pavelić Turudić

ORGANIZATOR KONGRESA / CONGRESS ORGANIZER

Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR)
Hrvatskog liječničkog zbora

MJESTO I GODINA IZDANJA / PLACE AND YEAR OF PUBLICATION

Zagreb, 2026.

VRSTA IZDANJA / EDITION

Elektroničko izdanje / Electronic edition (PDF)

NAKLADNIK / PUBLISHER

Fotosoft d.o.o.

ZA NAKLADNIKA / FOR THE PUBLISHER

Prof.dr.sc. Jana Žiljak Gršić

ISBN 978-953-7064-52-5

© 2026 [Fotosoft d.o.o.]. Sva prava pridržana.

© 2026 [Fotosoft d.o.o.]. All rights reserved.

Recenzijski postupak / Peer-review Statement

Svi sažeci objavljeni u ovoj Knjizi sažetaka prošli su postupak stručne recenzije. Sažetke je prije prihvatanja za izlaganje na Kongresu pregledao Znanstveni odbor 8. Hrvatskog kongresa o reprodukcijom zdravlju, planiranju obitelji, kontracepciji i IVF-u s međunarodnim sudjelovanjem, a potom su ih recenzirali odabrani recenzenti. Za objavljivanje u Knjizi sažetaka prihvaćeni su sažeci koji su zadovoljili znanstvene i stručne kriterije Kongresa.

All abstracts published in this Book of Abstracts underwent a professional peer-review process. Prior to acceptance for presentation at the 8th Croatian Congress on Reproductive Health, Family Planning, Contraception and IVF with International Participation, the abstracts were reviewed by the Scientific Committee of the Congress and subsequently evaluated by selected reviewers. Abstracts meeting the scientific and professional criteria of the Congress were accepted for publication in the Book of Abstracts.

Napomena

Svi sažeci pozvanih predavanja i postera prikazanih tijekom 8. Hrvatskog kongresa o reprodukcijom zdravlju, planiranju obitelji, kontracepciji i IVF-u s međunarodnim sudjelovanjem zaštićeni su autorskim pravom njihovih autora, organizatora i nakladnika ove publikacije.

Sažeci, kao i njihovi dijelovi, ne smiju se reproducirati, pohranjivati, tiskati ili prenositi u bilo kojem obliku bez odgovarajućeg navođenja izvora i, kada je to primjenjivo, dopuštenja nositelja autorskih prava.

Mišljenja ili gledišta izražena u ovoj knjizi sažetaka pripadaju autorima i ne odražavaju nužno mišljenja ili preporuke organizatora.

Podaci o lijekovima, uključujući doziranje, indikacije i način primjene lijekova navedeni u pojedinim sažecima mogu odražavati kliničko iskustvo autora ili mogu biti izvedeni iz stručne literature ili drugih kliničkih izvora. Čitateljima se preporučuje da prije primjene bilo kojeg lijeka provjere važeći sažetak opisa svojstava lijeka i službene regulatorne informacije.

Urednice Knjige sažetaka nastojale su vjerno reproducirati sadržaj svih sažetaka prihvaćenih za predstavljanje na Kongresu. Za znanstvenu točnost, interpretaciju podataka i sadržaj pojedinog sažetka odgovorni su njegovi autori.

Notice

All abstracts of invited lectures and posters presented at the 8th Croatian Congress on Reproductive Health, Family Planning, Contraception and IVF with International Participation are protected by the copyright of their respective authors and the publisher of this publication.

The abstracts, or any part thereof, may not be reproduced, stored, printed, or transmitted in any form without appropriate acknowledgement of the source and, where applicable, permission from the copyright holder.

The opinions and views expressed in individual abstracts are solely those of the authors and do not necessarily reflect the views or recommendations of the editors, the Scientific Committee, the Congress organizers, or the publisher.

Information concerning medicinal products, including dosage, indications, and methods of administration, may reflect the authors' clinical experience, information derived from scientific and professional literature, or other relevant clinical sources. Readers are advised to consult the current Summary of Product Characteristics and applicable regulatory information before prescribing or administering any medicinal product.

The editors of the Book of Abstracts have endeavoured to reproduce faithfully all abstracts accepted for presentation at the Congress. The authors remain responsible for the scientific accuracy, interpretation of data, and content of their individual abstracts.

SADRŽAJ / TABLE OF CONTENTS

MENOPAUZA U ORDINACIJI GINEKOLOGA - PRAKTIČNI PRISTUP KROZ DEBATE

MENOPAUSE IN GYNECOLOGICAL PRACTICE – A PRACTICAL APPROACH THROUGH DEBATES

Menopauzalna hormonska terapija - trebamo li je započeti kod većine asimptomatskih žena?	12
Menopausal hormone therapy - should it be offered to most asymptomatic women? (Ne trebamo / Against)	
Debata: Valovi vrućine - hormonsko ili nehormonsko liječenje?	13
/ Debate: Hot flushes - hormonal or non-hormonal treatment?	
Valovi vrućine - hormonsko ili nehormonsko liječenje?	14
/ Hot flushes - hormonal or non-hormonal treatment?	
Menopauzalna hormonska terapija - koliko dugo je sigurno koristiti?	15
/ Menopausal hormone therapy - how long is it safe to continue? (Bez ograničenja / Without limitations)	
Transdermalna MHT za sve, za većinu ili samo za odabrane?	16
/ Transdermal MHT for all, for most, or only for selected women? (Za sve / For all)	
Transdermalna MHT za sve, za većinu ili samo za odabrane?	17
/ Transdermal MHT for all, for most, or only for selected women? (Za odabrane / For selected patients)	
Intrarosa (prasteron) – nova terapijska opcija u liječenju vulvovaginalne atrofije	18
/ Intrarosa (prasterone) - a new treatment option for vulvovaginal atrophy	
Život bez prepreka u menopauzi - napredak u liječenju vazomotornih simptoma	19
/ Life without limitations in menopause - advances in the management of vasomotor symptoms	

KLINIČKI SLUČAJEVI KOJI SU PROMIJENILI MOJU PRAKSU / CLINICAL CASES THAT CHANGED MY PRACTICE

Perimenopauzalno krvarenje - kada stvarno treba biopsija?	20
/ Perimenopausal bleeding - when is an endometrial biopsy truly indicated?	
Neuspjeh LNG-IUS - kada odustati?	21
/ LNG-IUS failure - when should we give up? (prikaz slučaja / case report)	
Neočekivano krvarenje uz menopauzalno hormonsko liječenje - kada alarm?	22
/ Unexpected bleeding during MHT - when is it a red flag?	
Rekurentna kandidijaza - dugotrajna terapija ili tražiti uzrok?	23
/ Recurrent candidiasis - long-term therapy or search for the underlying cause?	
Urinarna inkontinencija - pogrešna dijagnoza koja mijenja terapiju	24
/ Urinary incontinence - a misdiagnosis that changes treatment	
Genitalna rejuvenacija i korekcije u kliničkoj praksi	25
/ Genital rejuvenation and corrections in clinical practice	

REPRODUKCIJSKO ZDRAVLJE - NOVA PARADIGMA / REPRODUCTIVE HEALTH – A NEW PARADIGM

Novi paradigmatički pristup u prevenciji raka vrata maternice: procjena individualnog rizika prema ASCCP i europskim protokolima u odnosu na tradicionalni model	27
/ A new paradigm in cervical cancer prevention: individual risk assessment based on ASCCP and European guidelines versus the traditional model	
Niskorizične i srednerizične cervikalne lezije: Kako donositi odluke u kliničkoj praksi? (prikazi kliničkih slučajeva)?	29
/ Low- and Intermediate-Risk Cervical Lesions: Clinical Decision-Making in Practice (case presentations)	

HPV cijepljenje u odrasloj dobi - ima li smisla?	30
/ HPV vaccination in adults - does it make sense?	

Crispact - Restoracija vaginalnog mikrobioma tipa CST I: klinička evaluacija soja Lactobacillus crispatus M247	32
/ Crispact - Restoration of the vaginal microbiome of CST I type: clinical evaluation of the strain Lactobacillus crispatus M247	

PRETILOST U ZDRAVLJU ŽENA / OBESITY IN WOMEN'S HEALTH

Pretilost i ginekološko zdravlje: od menstrualnih poremećaja i PCOS-a do menopauze	33
/ Obesity and Gynecologic Health: From Menstrual Disorders and PCOS to Menopause	

ENDOMETRIOZA / ENDOMETRIOSIS

Hormonsko liječenje endometrioze - kako odabrati prvu liniju terapije?	34
/ Hormonal treatment of endometriosis - how to choose first-line therapy?	
Endometrioza - progesteronska rezistencija: zašto terapija ponekad ne djeluje.....	35
/ Endometriosis - progesterone resistance: why does therapy sometimes not work?	
Prehrana kao terapija: uloga prehrane u liječenju endometrioze	36
/ Nutrition as Therapy: The Role of Diet in Managing Endometriosis	

KONTRACEPCIJA I PLANIRANJE OBITELJI / CONTRACEPTION AND FAMILY PLANNING

Progestinska kontracepcija - indikacije i kliničke prednosti	37
/ Progestin-only pill - indications and clinical advantages	
Drospirenol 4 mg u posebnim kliničkim situacijama	38
/ Drospirenone 4 mg in special clinical circumstances	
Hormonska kontracepcija - najveći mitovi u ordinaciji ginekologa	39
/ Hormonal contraception - the biggest myths in everyday practice	
Debata: Odabir odgovarajuće kontracepcije - postoji li univerzalno rješenje za sve	40
/ Debate: Choosing the right contraception - does one size fit all? (Za / Pro)	
Debata: Odabir odgovarajuće kontracepcije - postoji li univerzalno rješenje za sve?	41
/ Debate: Choosing the right contraception - does one size fit all? (Protiv / Contra)	

MEDICINSKI POMOĞNUTA OPLODNJA / MEDICALLY ASSISTED REPRODUCTION

Stimulacija ovulacije temeljena na dokazima: što donose nove ESHRE smjernice?	42
/ Evidence-Based Ovarian Stimulation: What's New in the ESHRE Guidelines?	
Farmakoe ekonomska opravdanost personalizirane ovarijske stimulacije.....	43
/ Pharmacoeconomic Justification of Personalized Ovarian Stimulation	
Optimalno vrijeme triggera razlikuje se između GnRH agonista i hCG-a u IVF-u	44
/ Optimal Trigger Timing Differs Between GnRH Agonist and hCG in IVF	
LH suplementacija u kontroliranoj ovarijskoj stimulaciji: standard za sve žene ≥35?.....	45
/ LH supplementation in controlled ovarian stimulation: a standard for all women aged ≥35 years?	

RECEPTIVNOST ENDOMETRIJA / ENDOMETRIAL RECEPTIVITY

Implantacija i receptivitet endometrija	46
/ Implantation and endometrial receptivity	
Potporna žutom tijelu - standardni protokol ili individualizirano liječenje?	48
/ Luteal phase support - standard protocols or individualized treatment?	

SUSRET HUMANE REPRODUKCIJE I PERINATOLOGIJE / JOINT SESSION ON HUMAN REPRODUCTION AND PERINATOLOGY

Prekonceptijska obrada prema smjernicama - koje pretrage svaka žena treba učiniti prije trudnoće?.....	51
/ Guideline-based preconception assessment - which tests should every woman have before pregnancy?	
Antioksidansi prije trudnoće - ima li dokaza?	52
/ Antioxidants before pregnancy - is there evidence?	
Subklinička hipotireoza u planiranju trudnoće i trudnoći: klinički značaj i terapijske dileme.....	53
/ Subclinical hypothyroidism in women planning and during pregnancy: clinical implications and treatment dilemmas	
Uloga mikrobioma u reprodukciji	54
/ The role of the microbiome in reproduction	

DILEME U PRVOM TROMJESEČJU TRUDNOĆE / DILEMMAS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Krvarenje u ranoj trudnoći - liječiti ili samo pratiti?	55
/ Bleeding in early pregnancy - treat or observe?	
LMWH u ranoj trudnoći - terapija utemeljena na dokazima ili pretjerana primjena?	56
/ LMWH in early pregnancy - evidence-based therapy or overuse?	
Ponavljani spontani pobačaji - koliko dijagnostičke obrade je dovoljno?	57
/ Recurrent miscarriage - how much investigation is enough?	
Debata: Progesteron u ranoj trudnoći - za sve ili samo za odabrane pacijentice?	58
/ Debate: Progesterone in early pregnancy - for all or only for selected patients? (Za sve / For all)	
Debata: Treba li NIPT biti izbor za sve trudnice?	60
/ Debate: Should NIPT be an option for all pregnant women? (Treba / Yes)	
Debata: Treba li NIPT biti izbor za sve trudnice?	62
/ Debate: Should NIPT be an option for all pregnant women? (Ne treba / No)	
Zašto je prvi trimestar „zlatni sat“ za prevenciju preeklampsije?	63
/ Why is the first trimester the “golden window” for preeclampsia prevention?	
Medicina rada i ginekologija u ostvarenju prava na dopust trudne radnice	64
/ Occupational medicine and gynecology in ensuring pregnant workers' right to leave	

MEDICINSKI POMOGNUTA OPLODNJA / MEDICALLY ASSISTED REPRODUCTION

AMH - biomarker ovarijske rezerve ili prediktor odgovora jajnika?	65
/ AMH - A biomarker of ovarian reserve or a predictor of ovarian response?	
Očuvanje plodnosti kod žena sa smanjenom ovarijskom rezervom – možemo li definirati jasne kriterije?	66
/ Fertility preservation in women with diminished ovarian reserve – Can we define clear criteria?	
Krioprezervacija tkiva jajnika - indikacije, kriteriji i iskustvo KBC Zagreb	67
/ Ovarian tissue cryopreservation – indications, criteria and experience from University hospital centre Zagreb	

USPJEŠNOST IVF-A REDEFINICIJA ISHODA / IVF SUCCESS – REDEFINING OUTCOMES

Treba li redefinirati mjere uspješnosti IVF-a?	68
/ Should We Redefine Measures of IVF Success?	

POSTERI / POSTERS

Mastocitoza kao rijedak uzrok refraktorne dismenoreje – prikaz slučaja	70
/ Mastocytosis as a rare cause of refractory dysmenorrhea – a case report	
Razvoj neinvazivnih tehnika preimplantacijskog genetičkog testiranja	71
/ Evolution of non-invasive preimplantation genetic testing techniques	
Zamrznute blastociste: preživljenje i klinički ishodi 5. naspram 6. dana	72
/ Frozen blastocysts: Day 5 vs day 6 survival and clinical outcomes	
Gigantski parazitski miom	73
/ Giant parasitic myoma	
Uloga endometrijskog i vaginalnog mikrobioma u reprodukciji	74
/ The role of the endometrial and vaginal microbiome in reproduction	
Kasni oblik sindroma hiperstimulacije jajnika u sklopu IVF trudnoće – prikaz slučaja	75
/ Late-onset ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF pregnancy – a case report	
Konzervativno liječenje bolesnica s ranim karcinomom endometrija	76
/ Conservative treatment of patients with early-stage endometrial cancer	
Teška placentarna disfunkcija i venska tromboembolija u puerperiju: prikaz slučaja.....	77
/ Severe placental dysfunction and venous thromboembolism in the puerperium – a case report	
Preklapanje astme i endometrioze: prikaz slučaja koji ističe zajedničke imunoendokrine mehanizme	79
/ Asthma–endometriosis overlap: A case report highlighting shared immunoendocrine mechanisms	
Pleiotropni učinci metformina u kontroli refraktorne astme kod pacijentice s PCOS-om: prikaz slučaja i imunometabolički mehanizmi	80
/ Pleiotropic effects of metformin in the control of refractory asthma in a patient with PCOS: a case report and immunometabolic mechanisms	
Endometrioza i liječenje neplodnosti: kirurgija ili asistirana reprodukcija	81
/ Endometriosis and infertility treatment: surgery or assisted reproduction?	
Laparoskopsko liječenje komunicirajućeg rudimentarnog roga (ESHRE/ESGE klasa U4a – hemiuterus): prikaz slučaja	82
/ Laparoscopic management of a communicating rudimentary horn (ESHRE/ESGE class U4a hemi-uterus): a case report	

SAŽETCI / POZVANA PREDAVANJA

MENOPAUAZA U ORDINACIJI GINEKOLOGA - PRAKTIČNI PRISTUP KROZ DEBATE

Menopauzalna hormonska terapija - trebamo li je započeti kod većine asimptomatskih žena?

Menopausal hormone therapy - should it be offered to most asymptomatic women? (Ne trebamo / Against)

I. Bolanča¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Uvod: Menopauzalna hormonska terapija (MHT) jedan je od najučinkovitijih terapijskih alata u perimenopauzalnoj medicini. Upravo zato zaslužuje preciznu, a ne široku primjenu — kako bi korist bila maksimalna, a izloženost rizicima opravdana.

Argumenti: Pitanje nije je li MHT učinkovit — jest. Pitanje je treba li ga nuditi većini asimptomatskih žena kao mjeru primarne prevencije, bez jasne simptomatske indikacije. Na to pitanje trenutni dokazi daju oprezan odgovor.

Potencijalna korist MHT-a u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i kognitivnog pada dokumentirana je, ali u precizno definiranoj populaciji — mlađih žena, u ranoj perimenopauzi, s kratkim intervalom od zadnje menstruacije. KEEPS i ELITE studije to jasno pokazuju, ali istovremeno upozoravaju da isti učinak izvan tog prozora nije konzistentno potvrđen. Primijeniti taj zaključak na "većinu asimptomatskih žena" znači zanemariti heterogenost te populacije.

Uz to, rizik raka dojke uz dugotrajnu kombiniranu MHT nije trivijalan - meta-analize Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer bilježe porast koji je proporcionalan trajanju terapije. Za ženu bez simptoma, omjer rizika i koristi traži posebno pažljivo obrazloženje.

Smjernice IMS-a, EMAS-a i NAMS-a to uzimaju u obzir: preporučuju individualiziranu procjenu, a ne populacijski pristup. Asimptomatska žena nije isključena iz razgovora o MHT-u - ali inicijativa treba biti utemeljena na kliničkoj procjeni, a ne na rutinskoj ponudi.

Zaključak: MHT treba biti dostupan svima kojima može koristiti - no "većina asimptomatskih žena" previše je široka kategorija za intervenciju koja nosi i određene odgovornosti. Preciznost u indikaciji nije konzervativizam; to je medicina.

Ključna literatura / Key references

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol (ELITE Trial). *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221–1231.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.

The Menopause Society (NAMS). The 2022 Hormone Therapy Position Statement. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.

Debata: Valovi vrućine - hormonsko ili nehormonsko liječenje?

Debate: Hot flushes - hormonal or non-hormonal treatment?

(Hormonsko/Hormonal)

N. Smiljan Severinski¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Vazomotorne smetnje (VMS) su ključni simptom menopauzalnog prijelaza i postmenopauze. Hormonsko nadmjesno liječenje (HNL) je najučinkovitiji način liječenja VMS, s čime su opće suglasna svjetska stručna menopauzalna društva (EMAS, NAMS, IMS). Vazomotorne smetnje su temeljna indikacija za uvođenje hormonskog liječenja, budući da su uzrokovane smanjenom funkcijom jajnika i smanjenom steroidogenezom, s posljedicom pada koncentracije estrogena u krvi. Smanjena kvaliteta života uzrokovana VMS nije jedini razlog uvođenja hormonskog nadomjesnog liječenja. Brojim studijama dokazana je značajna povezanost teških i dugotrajnih VMS s rizicima nastanka kroničnih bolesti poput hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, metaboličkih abnormalnosti (inzulinska rezistencija, dislipidemija), osteoporoze. Nadomještanjem hormona liječe se VMS, urogenitalni menopauzalni sindrom i osteoporoza. Iako postoji očito poželjno i preventivno djelovanje te smanjenje ozbiljnih zdravstvenih rizika u starosti, HNL nema za sada tu indikaciju. Principi koji pridonose sigurnosti primjene HNL su: čim raniji početak liječenja u odnosu na vrijeme menopauze, najniža učinkovita doza, transdermalna primjena estrogena i sastav formulacija za liječenje koji je sličan prirodnim spolnim hormonima (17β-estradiol, mikronizirani progesteron, didrogesteron).

Ključna literatura / Key references

Khan JS, Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Vasomotor symptoms during menopause: a practical guide on current treatments and future perspectives. *Int J Womens Health*. 2023;15:273-287.

Akter N, Kulinskaya E, Steel N, Bakbergenuly I. The effect of hormone replacement therapy on the survival of UK women: a retrospective cohort study 1984-2017. *BJOG*. 2022;129(6):994-1003.

Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE, et al. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2024;27(5):441-457.

Valovi vrućine - hormonsko ili nehormonsko liječenje?

Hot flushes - hormonal or non-hormonal treatment?

I. Jandrić¹

¹Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

Vazomotorni simptomi (VMS) među najčešćim su i klinički najprepoznatljivijim simptomima menopauzalne tranzicije. Iako se tradicionalno promatraju ponajprije kao posljedica pada estrogena i promjene termoregulacijskog praga, sve je jasnije da njihovo značenje nadilazi trenutačnu neugodu i narušenu kvalitetu života. Učestali i perzistentni VMS povezani su s poremećajem sna, većim kardiometaboličkim rizikom, nepovoljnijim vaskularnim profilom te mogućim dugoročnim posljedicama za kognitivno i koštano zdravlje.

Predavanje razmatra nehormonsko liječenje VMS-a iz perspektive kliničke nesigurnosti i stvarnog života. Hormonska terapija ostaje najučinkovitiji pristup liječenju VMS-a i važna je opcija za simptomatske žene bez kontraindikacija. Međutim, u praksi postoji značajan raskorak između broja žena koje imaju izražene simptome i broja žena koje primaju učinkovito liječenje. Tomu treba pridodati žene s jasnim kontraindikacijama za hormonsku terapiju, kao i one koje hormone ne žele koristiti.

Rizik neliječenja nije samo pasivan. Ako liječnik ne ponudi razumnu i dokazima utemeljenu terapijsku mogućnost, dio pacijentica posegnut će za nereguliranim pripravcima, dodacima prehrani ili tzv. bioidentičnim hormonima bez odgovarajuće kontrole učinkovitosti i sigurnosti. Nakon objave rezultata WHI studije upravo je takav pomak u terapijskom ponašanju dodatno naglasio potrebu za racionalnim, sigurnim i jasno komuniciranim alternativama.

Drugi važan aspekt jest mogućnost podcjenjivanja stvarnog kardiovaskularnog rizika. Klinički kalkulatori rizika korisni su, ali ne prepoznaju uvijek subkliničku aterosklerozu i individualnu biološku heterogenost. Podaci o koronarnoj kalcifikaciji pokazuju da i dio žena klasificiranih kao niskorizične već može imati subkliničku bolest, što relativizira sigurnost jednostavne podjele na "nizak" i "visok" rizik.

U tom kontekstu suvremeno nehormonsko liječenje više ne treba promatrati samo kao kompromis kada hormonska terapija nije moguća. Razvoj ciljane neurokininske terapije, osobito antagonizma NK3 receptora, otvorio je novu terapijsku paradigmu u kojoj se VMS mogu liječiti učinkovito, bez izravnog ulaska u estrogensku ili kardiovaskularnu jednadžbu hormonske terapije.

Zaključno, nehormonsko liječenje VMS-a ne suprotstavlja se hormonskoj terapiji, nego nadopunjuje terapijski prostor. U svijetu u kojem dio žena ostaje neliječen, dio se samoliječi, a dio ima stvarni rizik koji možda ne prepoznavamo dovoljno dobro, nehormonska terapija nije rezervna opcija, nego promišljen klinički izbor.

Ključna literatura / Key references

The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-590.

Kavousi M et al. Prevalence and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcification in Low-Risk Women: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(20):2126-2134.

The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.

Menopauzalna hormonska terapija - koliko dugo je sigurno koristiti?

Menopausal hormone therapy - how long is it safe to continue?

(Bez ograničenja / Without limitations)

Z. Matas¹

¹Služba za ginekologiju i opstetriciju, Opća bolnica Zadar

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) najefikasnije je liječenje vazomotornih simptoma i genitourinarnog sindroma kod žena u menopauzi, isto tako značajno jer prevenira gubitak kostiju i posljedične prijelome. Rezultati studija o riziku HNL za zdravlje žene ne upućuju na univerzalni zaključak. Rizik primjene HNL-a za zdravlje ovisi o tipu HNL-a, dozi, načinu primjene, vremenu početka primjene i trajanju liječenja. Preporuke Sjevernoameričkog društva za menopauzu iz 2022. koje su još uvijek važeće navode:

Sigurnosni profil HNL-a najbolji je kada se započne s terapijom u zdravih žena mlađih od 60 godina ili unutar 10 godina od početka menopauze, početak HNL-a kod žena u menopauzi starijih od 60 godina zahtijeva pažljivo razmatranje individualnih koristi i rizika (RAZINA I)

HNL nije potrebno rutinski prekidati kod žena starijih od 60. ili 65. godina života (RAZINA III).

Dugotrajna upotreba HNL-a, uključujući i žene starije od 60 godina, može se razmotriti kod zdravih žena s niskim rizikom za kardiovaskularne bolesti i karcinom dojke, s perzistirajućim vazomotornim simptomima ili s povišenim rizikom od prijeloma za koje druge terapije nisu pogodne (RAZINA III)

Dulje uzimanje HNL-a ili produljena primjena nakon 65 godine života treba uključivati periodičnu ponovnu procjenu komorbiditeta, s periodičnim pokušajima smanjivanja ili prekida HNL-a (RAZINA III)

Smanjenje rizika primjenom najniže učinkovite doze i potencijalno neoralnim putem primjene postaje sve važnije kako žene stare i s duljim trajanjem terapije (RAZINA III)

Za žene s genitourinarnim menopauzalnim sindromom, niske doze vaginalnog estrogena mogu se razmotriti za upotrebu u bilo kojoj dobi i dulje vrijeme, ako je potrebno. (RAZINA III)

Ključna literatura / Key references

"The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-794.

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012;345.

Hodis HN, Mack WJ. Menopausal hormone replacement therapy and reduction of all-cause mortality and cardiovascular disease. Cancer J. 2022;28(3):208-223.

Transdermalna MHT za sve, za većinu ili samo za odabrane?

Transdermal MHT for all, for most, or only for selected women?

(Za sve / For all)

D. Šišljagić¹

*¹Klinika za ginekologiju i opstetriciju, KBC Osijek, Zavod za humanu reprodukciju,
Medicinski fakultet Osijek*

Menopauzalna hormonska terapija (MHT) ostaje najučinkovitija terapija za liječenje vazomotornih simptoma i genitourinarnog sindroma menopauze te značajno utječe na kvalitetu života žena u peri- i postmenopauzi. Posljednjih godina transdermalni oblici primjene estrogena sve više dobivaju na važnosti zbog povoljnijeg sigurnosnog profila i fiziološkog načina primjene u odnosu na oralnu terapiju. Transdermalna primjena zaobilazi jetreni „first-pass“ metabolizam, rezultirajući manjim utjecajem na koagulacijske čimbenike, trigliceride i upalne markere. Brojna istraživanja pokazuju niži rizik venske tromboembolije i manji metabolički učinak u usporedbi s oralnim estrogenima, uz jednaku učinkovitost u kontroli simptoma menopauze. Zbog toga transdermalna MHT predstavlja racionalan i često preferirani izbor kod velikog broja žena, osobito u prisutnosti pretilosti, hipertenzije, migrena, pušenja ili metaboličkih čimbenika rizika. Suvremene smjernice naglašavaju individualizirani pristup, no istodobno sve više podupiru širu primjenu transdermalne terapije kao sigurnije i fleksibilnije opcije za većinu simptomatskih žena mlađih od 60 godina ili unutar deset godina od menopauze. Dodatna prednost uključuje mogućnost preciznijeg titriranja doze i bolju podnošljivost terapije. Iako apsolutne kontraindikacije za MHT i dalje postoje, transdermalni put primjene danas predstavlja važan korak prema personaliziranijoj, sigurnijoj i dugoročno održivoj hormonskoj terapiji.

Ključna literatura / Key references

Panay N, Fenton A, Hamoda H, Hillard T, Islam R, Pedder H, et al. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. *Climacteric*. 2025;28(6).

Kim Y, Cho MK, Chung YJ, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, et al. The 2025 Menopausal Hormone Therapy Guidelines - Korean Society of Menopause. *J Menopausal Med*. 2025;31(2):53-84.

The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.

Transdermalna MHT za sve, za većinu ili samo za odabrane?

Transdermal MHT for all, for most, or only for selected women?

(Za odabrane / For selected patients)

K. Kuna¹

¹Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice

Menopauzalna hormonska terapija (MHT) značajno poboljšava kvalitetu života žena sa simptomima menopauze, no izbor načina primjene zahtijeva individualnu procjenu koristi i rizika. Iako transdermalna primjena estroгена posljednjih godina pokazuje brojne prednosti, pitanje ostaje treba li takav oblik terapije rutinski preporučivati svim ženama ili ga primarno usmjeriti prema odabranim skupinama pacijentica. Prednosti transdermalne MHT uključuju manji utjecaj na jetreni metabolizam, koagulaciju i lipidni profil te potencijalno niži rizik venske tromboembolije. Međutim, dostupni podaci ne potvrđuju nužno superiornost transdermalne terapije u svih žena, osobito onih bez dodatnih čimbenika rizika i s dobrim odgovorom na oralnu terapiju. Oralni pripravci i dalje imaju važno mjesto u liječenju menopauzalnih simptoma zbog dugogodišnjeg iskustva, dostupnosti i jednostavnosti primjene. Suvremeni pristup menopauzalnoj medicini temelji se na personalizaciji terapije, pri čemu se transdermalni oblici posebno preporučuju ženama s povećanim kardiovaskularnim ili tromboembolijskim rizikom, pretilošću, metaboličkim sindromom, hipertenzijom, migrenama ili pušenjem. U žena niskog rizika izbor puta primjene treba ostati individualan, uzimajući u obzir preferencije pacijentice, dostupnost pripravaka i klinički kontekst. Transdermalna MHT predstavlja iznimno vrijednu terapijsku opciju, ali njezina primjena treba biti rezultat pažljive selekcije i individualizirane procjene, a ne univerzalni pristup za sve žene u menopauzi.

Ključna literatura / Key references

Panay N, Fenton A, Hamoda H, Hillard T, Islam R, Pedder H, et al. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. *Climacteric*. 2025;28(6).

Kim Y, Cho MK, Chung YJ, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, et al. The 2025 Menopausal Hormone Therapy Guidelines - Korean Society of Menopause. *J Menopausal Med*. 2025;31(2):53-84.

The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.

Intrarosa (prasteron) – nova terapijska opcija u liječenju vulvovaginalne atrofije

Intrarosa (prasterone) - a new treatment option for vulvovaginal atrophy

M. Šprem Goldštajn¹

¹Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb

Vulvovaginalna atrofija, odnosno genitourinarni sindrom menopauze (GSM), česta je posljedica smanjenja razine estrogena u postmenopauzi. Karakterizirana je stanjenjem vaginalnog epitela, smanjenom lubrikacijom, povećanim vaginalnim pH i gubitkom elastičnosti tkiva, što dovodi do simptoma poput vaginalne suhoće, pečenja, iritacije i dispareunije te značajno narušava kvalitetu života i seksualnu funkciju žena.

Intrarosa (prasteron, dehidroepiandrosteron – DHEA) predstavlja novu lokalnu terapijsku opciju za liječenje umjerene do teške vulvovaginalne atrofije u postmenopauzalnih žena. Nakon intravaginalne primjene prasteron se lokalno metabolizira u estrogene i androgene unutar vaginalnog tkiva, čime se poboljšava trofika sluznice, povećava lubrikacija, smanjuje vaginalni pH i obnavlja elastičnost vaginalnog epitela. Takav intrakrini mehanizam djelovanja omogućuje lokalni terapijski učinak uz minimalnu sistemsku apsorpciju hormona.

Kliničke studije pokazale su značajno smanjenje simptoma poput vaginalne suhoće i dispareunije, uz poboljšanje vaginalne citologije i seksualne funkcije. Terapija se primjenjuje jednom dnevno u obliku intravaginalnog umetka od 6,5 mg, a poboljšanje simptoma obično se opaža nakon nekoliko tjedana primjene.

Zbog lokalnog djelovanja i povoljnog sigurnosnog profila, prasteron predstavlja važnu alternativu ženama koje ne podnose lokalne estrogene ili nisu kandidatkinje za sistemsku hormonsku terapiju. Najčešće nuspojave uključuju blagi vaginalni iscjedak i lokalnu iritaciju, dok dosadašnja istraživanja nisu pokazala značajan porast sistemskih estrogenskih učinaka.

Ključna literatura / Key references

Labrie F. Prasterone: a review in vulvovaginal atrophy. *Drugs Aging*. 2019;36(8):711-721.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical review: prasterone (Intrarosa). Ottawa (ON): CADTH; 2022.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Prasterone (Intrarosa): CADTH reimbursement review. Ottawa (ON): CADTH; 2022.

Život bez prepreka u menopauzi - napredak u liječenju vazomotornih simptoma

Life without limitations in menopause - advances in the management of vasomotor symptoms

M. Šprem Goldštajn¹

¹Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb

Vazomotorni simptomi menopauze, uključujući valove vrućine i noćno znojenje, posljedica su nedostatka estrogena i disfunkcije termoregulacijskog centra u hipotalamusu te značajno narušavaju kvalitetu života, san i psihofizičko funkcioniranje žena. Hormonska menopauzalna terapija ostaje najučinkovitiji oblik liječenja, no sve veći broj žena zahtijeva nehormonske alternative.

Fezolinetant predstavlja prvi nehormonski, oralni lijek odobren za liječenje umjerenih do teških vazomotornih simptoma. Djeluje kao antagonist neurokinin-3 (NK3) receptora u hipotalamusu, modulirajući aktivnost KNDy neurona koji su ključni u patofiziologiji termoregulacijske nestabilnosti u menopauzi. Blokadom NK3 signala stabilizira se termoregulacijski centar, čime se smanjuje učestalost i intenzitet valova vrućine i noćnog znojenja.

Klinička ispitivanja pokazala su brzo i značajno poboljšanje simptoma te dodatno poboljšanje kvalitete sna i dnevnog funkcioniranja. Fezolinetant se primjenjuje oralno jednom dnevno te predstavlja važnu terapijsku opciju za žene koje ne mogu ili ne žele koristiti hormonsku terapiju, uključujući one s kontraindikacijama za estrogene.

Najčešće nuspojave uključuju glavobolju i blage gastrointestinalne smetnje, uz preporuku praćenja jetrene funkcije tijekom liječenja.

Ova terapija posebno je značajna jer cilja centralni neuroendokrini mehanizam nastanka vazomotornih simptoma, a ne hormonske receptore, čime proširuje mogućnosti liječenja u žena s kontraindikacijama za hormonsku terapiju. Time se omogućuje individualiziran i sigurniji pristup liječenju menopauzalnih simptoma te poboljšanje kvalitete života.

Ključna literatura / Key references

U.S. Food and Drug Administration. Veozah (fezolinetant) tablets: prescribing information. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023. Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov>

Johnson KA, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1 & 2). Lancet. 2023. Dostupno na: <https://www.thelancet.com>

Prague JK, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a non-hormonal treatment for menopausal hot flashes. Nat Rev Endocrinol. 2022. Dostupno na: <https://www.nature.com/nrendo>

KLINIČKI SLUČAJEVI KOJI SU PROMIJENILI MOJU PRAKSU

Perimenopausalno krvarenje - kada stvarno treba biopsija?

Perimenopausal bleeding - when is an endometrial biopsy truly indicated?

M. Karadža¹

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

Perimenopauza je razdoblje neposredno prije menopauze i prva godina nakon menopauze, može započeti u ženim 40-ima (ili ponekad ranije) i obično traje nekoliko godina (ponekad 4-10 godina). Perimenopausalno NKM (nenormalno krvarenje iz maternice) podrazumijeva bilo kakvo abnormalno menstrualno krvarenje tijekom perimenopauze ili unutar prve godine nakon menopauze te zahtijeva evaluaciju. NKM je vodeći uzrok otprilike jedne trećine svih ambulantnih ginekoloških pregleda, posebno u perimenopauzi. Više od 90% žena doživi barem jednu epizodu NKM, a 78% njih barem tri epizode NKM tijekom prijelaza u menopauzu. U četvrtom desetljeću života, utjecaj mioma i adenomioze kao uzroka NKM raste. Značajno je da se stopa strukturnih patologija (miomi, polipi, adenomioza) koje koegzistiraju jedna s drugom ili s malignim tumorima maternice također povećava s godinama. Najveća incidencija polipa endometrija zabilježena je kod žena u dobi od 40 do 44 godine. Osim toga, različita lokalna ili sistemska stanja, te hormonski ili nehormonski lijekovi (tamoksifen, oralni antikoagulansi) mogu izazvati krvarenje iz maternice. Hematološke disfunkcije također su čest uzrok NKM kod žena u perimenopauzi. Također, NKM u perimenopauzi javlja se u kontekstu ovulacijske disfunkcije zbog učinaka kroničnog neoponiranog estrogena na endometrij. Izostanak ovulacije s posljedičnom progesteronskom insuficijencijom uzrokuje kontinuiranu proliferaciju endometrija koja je u podlozi NKM. Kako bi se dijagnosticirao NKM-O, moraju se isključiti strukturni uzroci abnormalnog krvarenja različitim dostupnim metodama (UZV, sonoHSH, SIS, HYSC). Primarno, potrebno je isključiti hiperplaziju endometrija i karcinom. Prema smjernicama ACOG, biopsiju endometrija treba provesti kod pacijentica s NKM starijih od 45 godina kao test prve linije, a također potrebna je i kod pacijentica mlađih od 45 godina s anamnezom neoponirane izloženosti estrogenu (pretilost ili PMOS), kod neuspjelog medicinskog liječenja i kod perzistentnog NKM. Prema NICE smjernicama preporuke su slične, uz dodatak potrebe biopsije kod pacijentica koje uzimaju tamoksifen. Slične su i preporuke kanadskog društva ginekologa i opstetričara. Preporuke Međunarodnog odbora ginekoloških stručnjaka prema AGREE smjernicama za izvještavanje su također slične, uz dodatak potrebe za biopsijom kod pacijentica s genetski visokim rizikom od raka endometrija (npr. Lynchov sindrom, Cowdenov sindrom).

Ključna literatura / Key references

Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Obstet Gynecol. 2013 Jul;122(1):176-185.

Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24. (NICE Guideline, No. 88.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493300/>

Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. J Obstet Gynaecol Can. 2018 May;40(5):e391-e415.

Neuspjeh LNG-IUS - kada odustati?

LNG-IUS failure - when should we give up? (prikaz slučaja / case report)

S. Bokić¹

¹Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb

Levonorgestrel intrauterini sustav (LNG-IUS) predstavlja terapiju prve linije u liječenju obilnih menstrualnih krvarenja (HMB) i često se koristi u simptomatskom liječenju adenomioze.

Međutim, prema ESHRE 2022. smjernicama, adenomioza se smatra uterinim fenotipom endometrioze s potencijalno varijabilnim odgovorom na progesteronsku terapiju, uključujući LNG-IUS, ovisno o opsegu bolesti i hormonalnom miljeu.

Navedeno se pokazalo i u prikazanom slučaju kasnog terapijskog neuspjeha LNG-IUS-a u perimenopauzalne pacijentice s kliničkom i ultrazvučnom slikom adenomioze.

Pacijentici je prvi LNG-IUS postavljen 10 tj nakon porođaja isključivo u svrhu dugodjelujuće reverzibilne kontracepcije (LARC) u vrijeme laktacijske amenoreje. Nakon uspostave ovarijske funkcije tijekom četverogodišnjeg korištenja pacijentica je bila hipomenoroična.

LNG-IUS je nakon toga na zahtjev pacijentice uklonjen, a 11 mjeseci kasnije razvila je obilna, nepravilna i produljena krvarenja u sklopu perimenopauzalne metroragije.

Nakon urednog PHD nalaza frakcionirane kiretaže ponovno je apliciran LNG-IUS, no bez očekivanog terapijskog učinka uz perzistiranje nepravilnih krvarenja.

Moguće objašnjenje je progresija adenomioze, perimenopauzalni hormonski disbalans s estrogenom dominacijom te razvoj progesteronske rezistencije.

Diskutabilno je bi li kontinuirana upotreba LNG-IUS-a spriječila terapijski neuspjeh.

Ključna literatura / Key references

Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne AW, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2).

Hiratsuka D, Matsuo M, Ishizawa C, Fukui Y, Hiraoka T, Aikawa S, et al. Prognostic factors of progesterone resistance in symptomatic adenomyosis: impact of lesion localization on treatment outcome of levonorgestrel intrauterine system. BMC Womens Health. 2025;25:286.

Zhang B, Shi J, Gu Z, Wu Y, Li X, Zhang C, et al. The role of different LNG-IUS therapies in the management of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2025;23(1):23.

Neočekivano krvarenje uz menopauzalno hormonsko liječenje - kada alarm?

Unexpected bleeding during MHT - when is it a red flag?

D.Bursać¹

¹Klinička bolnica Merkur, Klinika za ženske bolesti i porode, Zagreb

Neočekivano vaginalno krvarenje u žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) čest je klinički problem. Iako je najčešće benigne etiologije, zahtijeva detaljan klinički pristup, kako bi se isključio karcinom endometrija. Neočekivano (ili neplanirano) krvarenje na HNL-u definira se kao svako krvarenje izvan očekivanog obrasca za primijenjeni hormonski režim. Manifestira se kroz dva klinički moguća scenarija, probojno krvarenje kod žena na sekvencijskim i kombiniranim kontinuiranim pripravcima, te postmenopauzalno krvarenje koje se pojavljuje nakon minimalno 12 mjeseci amenoreje.

Prevalencija je visoka (do 40% korisnica HNL-a doživjet će epizodu neočekivanog krvarenja). U općoj populaciji žena s postmenopauzalnim krvarenjem, karcinom endometrija dijagnosticira se u 10-13% slučajeva, dok je u korisnica HNL-a taj rizik značajno niži, oko 1%. Probojno krvarenje u prva 3-4 mjeseca od uvođenja ili promjene HNL-a može biti očekivana adaptacijska pojava. Najčešći benigni uzroci su neadekvatna progestagenska zaštita, polipi endometrija, submukozni miomi, atrofični vaginitis, cervicitis i nepravilna primjena terapije.

Međutim, kada treba „upaliti alarm“? Prema BMS/RCOG/BGCS smjernicama iz 2024. (travanj) hitnu obradu zahtijeva: svako krvarenje koje traje > 6 mjeseci od uvođenja HNL-a ili > 3 mjeseca od promjene doze ili preparata (neovisno o intenzitetu), obilno ili progresivno pojačano krvarenje (u bilo kojoj fazi korištenja HNL-a), novo postmenopauzalno krvarenje u žene bez HNL-a (ključni simptom karcinoma endometrija), krvarenje uz značajne rizične čimbenike za karcinom endometrija (BMI ≥ 40, genetska predispozicija (Lynch/Cowden sindrom), estrogen monoterapija > 6 mjeseci u žene s maternicom ili triciklički HNL (kvartalni progestagen) dulje od 12 mjeseci, te krvarenja popraćena zdjeličnom boli, neuobičajenim iscjekom ili simptomima nadutosti). Kod sekvencijskog HNL-a TVUS nalaz debljine endometrija > 7 mm zahtijeva daljnju obradu, kod kontinuiranog kombiniranog HNL-a endometrija > 4 mm indicira histeroskopiju i biopsiju, dok je kod nepotpune vizualizacije endometrija TVUS-om uvijek indicirana histeroskopija i uzorkovanje endometrija. Histeroskopija je zlatni standard za vizualnu procjenu maternične šupljine i ciljanu biopsiju (posebice kod fokalnih lezija ili strukturnih anomalija). Žene na SERM preparatima (tamoksifen) i one s recidivirajućim simptomima upućuju se izravno na histeroskopiju. Kod žena niskog rizika s blagim krvarenjem unutar prvih 6 mjeseci može se pokušati optimizacija HNL-a uz daljnje praćenje (korekcija doze progestagena, promjena preparata ili prijelaz na drugi režim). Perzistiranje ili pogoršanje krvarenja zahtijeva hitnu obradu.

Neočekivano krvarenje uz HNL nije samo „nuspojava terapije“, već je klinički signal koji zahtijeva sistematičan pristup i obradu. Rana obrada i „procjena stanja“ osnova su sigurne kliničke prakse koja istovremeno štiti pacijenticu od propuštene dijagnoze i od nepotrebnih invazivnih pretraga i zahvata.

Ključna literatura / Key references

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of unscheduled bleeding on hormone replacement therapy (HRT). London: RCOG; 2024. Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/other-guidelines-and-reports/management-of-unscheduled-bleeding-on-hormone-replacement-therapy-hrt/>

Watson F, Jewson M, AlOmar O. Referral criteria, investigation and management of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2026;36(1):21-27.

Dreisler E. Postmenopausal bleeding: Which endometrial thickness is safe in menopausal hormone therapy users? *Case Rep Womens Health.* 2022;16;35.

Rekurentna kandidijaza - dugotrajna terapija ili tražiti uzrok?

Recurrent candidiasis - long-term therapy or search for the underlying cause?

J. Juras¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Zagreb, 10000 Zagreb, Croatia

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC), defined as three or more symptomatic episodes annually, affects up to 5% of women and remains a major therapeutic challenge despite the availability of effective antifungal agents. Although long-term suppressive antifungal therapy can reduce recurrence rates, relapse after treatment discontinuation is common, raising the question of whether RVVC should be approached primarily as a chronic infection requiring maintenance therapy or as a multifactorial disorder requiring deeper etiologic investigation.

Emerging evidence suggests that recurrence is driven by complex host–pathogen interactions rather than persistent fungal presence alone. *Candida albicans* isolates from RVVC demonstrate distinct adaptive virulence profiles characterized by enhanced secreted aspartyl proteinase activity, altered biofilm behavior, and frequent azole resistance, supporting the concept of niche-specific fungal adaptation and therapeutic persistence. At the same time, host susceptibility appears equally relevant. Altered mucosal immunity, dysregulated inflammatory responses, and metabolic or nutritional factors—such as reduced systemic zinc levels—may contribute to symptom persistence and recurrence independently of fungal burden.

These insights highlight the need for a broader diagnostic approach. Beyond clinical diagnosis, species identification and antifungal susceptibility testing should be complemented by evaluation of predisposing factors, including diabetes, immunologic dysfunction, hormonal influences, and potentially correctable micronutrient imbalances.

Current evidence indicates that oral or topical antifungal maintenance regimens can reduce symptomatic recurrences, but no clear superiority has been demonstrated between treatment strategies, doses or durations. Importantly, suppressive therapy often controls rather than eradicates disease. Novel drug-delivery systems, including mucoadhesive formulations, nanoparticles, and thermosensitive vaginal platforms, offer promising opportunities to improve local drug retention, enhance antibiofilm activity, and reduce recurrence.

RVVC management should therefore move beyond repetitive empiric antifungal prescribing toward a personalized strategy integrating precise microbiological diagnosis, identification of underlying host factors, and optimized targeted therapy. The central clinical challenge is no longer solely how long to treat, but how to identify the mechanisms driving recurrence.

Ključna literatura / Key references

Jadhav SV, Bhalerao AV, Ansari ZN. Current challenges and drug delivery updates in vulvovaginal candidiasis treatment: a comprehensive review. *Med Mycol*. 2026 May 13. Epub ahead of print.

Angiolini SC, Rodríguez E, Manzone-Rodríguez C, Icely PA, Miró MS, Abiega CD, Riera FO, Iribarren P, Caeiro JP, Sotomayor CE. Distinct virulence and azole resistance profiles of *Candida albicans* clinical isolates from patients with acute and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol*. 2026 Apr 1;64(4).

Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 10;1(1).

Urinarna inkontinencija - pogrešna dijagnoza koja mijenja terapiju

Urinary incontinence - a misdiagnosis that changes treatment

M. Pavić^{1,2}

¹Department for Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Centre Zagreb

²School of Medicine, University of Zagreb

The International Continence Society (ICS) defines urinary incontinence (UI) as the complaint of any involuntary loss of urine. Urinary incontinence is present in all age groups and increases with age. The three most common types of female urinary incontinence are stress urinary incontinence, accounting for about 50%, mixed urinary incontinence 30% and urge urinary incontinence 20%. Urinary incontinence represents one of the most significant public health, clinical, and socioeconomic challenges. Although often perceived in everyday clinical practice merely as a benign esthetic or hygienic issue related to the aging process, its repercussions on mental health, work capacity, sexual life, and the overall quality of life for women can be devastating.

Involuntary urine leakage is a symptom that is caused by completely different pathophysiological mechanisms, from anatomical weakness of the bladder neck and urethral support to neurogenic and muscular disorders in the detrusor itself. A key problem arises when different types of urinary incontinence are misdiagnosed in the initial diagnosis, which directly leads to the selection of ineffective or even harmful therapy. Various studies report that the percentages of errors and false positive assessments vary dramatically depending on the type of urinary incontinence, when the initial (empirical) diagnosis of different types of urinary incontinence is compared with the final objective finding after urodynamic testing. The highest rate (over 50%) of misdiagnosed urinary incontinence is for mixed urinary incontinence. Urodynamic testing diagnoses mixed urinary incontinence in about 15% of cases, while the remaining cases are pure stress or urge incontinence. Empirical assessment of urge urinary incontinence or overactive bladder can lead to a false negative diagnosis in 40% of cases. The lowest error rate is in the diagnosis of pure stress urinary incontinence. The anamnestic sensitivity in the diagnosis of stress urinary incontinence is greater than 60%.

Quality initial treatment of a patient with urinary incontinence includes a quality medical history with a focus on symptomatology, comorbidities, and habits and medication use. The use of validated questionnaires can help in the diagnosis of urinary incontinence. A detailed physical examination, simple clinical tests (Bonney test, pad test, Q-tip test, , pelvic floor muscle strength assessment test), a voiding diary, and measurement of residual urine after urination are key in the diagnosis of certain types of urinary incontinence. A voiding diary is an objective indicator that helps in diagnosis, patient education, and treatment monitoring, as well as in differential diagnosis. Basic laboratory tests such as blood count, microbiological and cytological examination of urine, and urethral swabs help in excluding some conditions that can mimic the symptoms of urinary incontinence.

Implementation of objective indicators, such as voiding diaries and post-void residual urine measurements, into the primary diagnostic algorithm, as well as a quality history and physical examination, reduces the possibility of misdiagnosis of different types of urinary incontinence. This optimizes treatment outcomes and directly profiles patients with a clear indication for further incontinence diagnostics. Several cases from clinical practice will be presented in which a misdiagnosis of urinary incontinence changed the therapeutic approach.

Ključna literatura / Key references

Hampel C, Wienhold D, Benken N, et al. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):4-14.

Palaiologos K, Annappa M, Grigoriadis G. Correlation Between Urodynamic and Clinical Diagnoses in Classifying the Type of Urinary Incontinence in Women. *Cureus*. 2019;11(10):e6016.

D'Alessandro G, Palmieri S, Cola A, et al. Correlation between urinary symptoms and urodynamic findings: Is the bladder an unreliable witness? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:130-133.

Genitalna rejuvenacija i korekcije u kliničkoj praksi

Genital rejuvenation and corrections in clinical practice

M. Kisić¹

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

Nastavno na sve veću zastupljenost problematike i potreba pacijentica za tretmanima, postupcima i zahvatima iz područja funkcionalne, regenerativne, ali i estetske ginekologije, u ovom preglednom predavanju navedena je i dobrim dijelom uz primjere objašnjena većina neinvazivnih, minimalno invazivnih i invazivnih (kirurških) metoda koje se primjenjuju kod nas u kliničkoj praksi.

Cilj predavanja je podići svijest i znanje među kolegama o danas dostupnim metodama u ovoj relativno novoj i sve traženijoj grani ginekologije i medicine općenito, potaknuti raspravu, ali i ohrabriti kolege da počnu sami primjenjivati neke od spomenutih metoda u svojoj kliničkoj praksi ili barem adekvatno detektirati problem te znati uputiti pacijenticu.

Unaprjeđenje kvalitete života, podizanje ili vraćanje samopouzdanja te zdrav seksualni život žena s naglaskom na postpartalni period te peri- i postmenopauzu, glavni su razlozi iznimne važnosti ovog područja ginekologije.

U kliničkoj praksi genitalna rejuvenacija obuhvaća intervencije koje mogu ublažiti simptome vulvovaginalne atrofije, vaginalne relaksacije, stresne urinarne inkontinencije, dispareunije, ožiljnih deformacija nakon poroda te funkcionalnih i psihoseksualnih tegoba povezanih s promjenama genitalnog područja.

Starenje, trudnoća i vaginalni porodi, hormonalne promjene, gubitak tjelesne mase te genetski čimbenici mogu dovesti do promjena u izgledu i funkciji ženskih genitalija. U menopauzi smanjenje razine estrogena uzrokuje stanjivanje epitela, smanjenu vaskularizaciju, pad sadržaja kolagena i elastina te gubitak hidratacije, što se klinički manifestira suhoćom, pečenjem, iritacijom, dispareunijom i smanjenim seksualnim zadovoljstvom. Istodobno, kod mlađih žena hipertrofija malih usana, postpartalne ozljede perineuma ili kongenitalne anatomske varijacije mogu uzrokovati nelagodu, bol, funkcionalne smetnje ili narušenu sliku vlastitog tijela.

Kirurške metode uključuju labioplastiku, redukciju klitoralnog prepucija, perineoplastiku, vaginoplastiku, korekciju postpartalnih ožiljaka te augmentaciju velikih usana autolognim masnim tkivom ili hijaluronskim filerima. Labioplastika je najčešće izvođeni zahvat, a može se izvesti tehnikom resekcije ruba ili centralnog klina, uz cilj očuvanja prirodnog izgleda i osjetljivosti. Perineoplastika i vaginoplastika indicirane su kod žena s osjećajem vaginalne širine, smanjenim trenjem pri spolnom odnosu ili anatomske posljedice poroda. Kod pravilno odabranih pacijentica kirurški zahvati imaju visoku stopu zadovoljstva, ali zahtijevaju iskustvo operatera i temeljito informiranje o mogućim komplikacijama poput infekcije, hematoma, asimetrije, ožiljkavanja i promjena osjeta.

Neinvazivne i minimalno invazivne metode posljednjih su godina postale iznimno popularne. Primjena frakcijskog CO₂ lasera temelji se na kontroliranom toplinskom učinku kojim se potiče neokolageneza, angiogeneza i remodeliranje tkiva. Radiofrekvencija djeluje stvaranjem topline u dubljim slojevima tkiva, što rezultira kontrakcijom kolagenih vlakana i poboljšanjem tonusa. Brojne studije pokazuju poboljšanje simptoma genitourinarnog sindroma menopauze, blage stresne urinarne inkontinencije i seksualne funkcije.

Regenerativna medicina sve više pronalazi mjesto u ginekološkoj praksi. Primjena autologne plazme bogate trombocitima (PRP) temelji se na oslobađanju faktora rasta koji mogu potaknuti angiogenezu i regeneraciju tkiva. PRP se koristi kod vulvovaginalne atrofije, lichen sclerosusa, postpartalnih

ožiljaka i seksualne disfunkcije. Hijaluronski fileri koriste se za volumizaciju velikih usana i poboljšanje hidracije, dok autologna transplantacija masnog tkiva može pridonijeti funkcionalnom i estetskom poboljšanju vulvarnog područja.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće indikacije za genitalnu rejuvenaciju uključuju simptome genitourinarnog sindroma menopauze, osjećaj vaginalne relaksacije nakon poroda, hipertrofiju malih usana koja uzrokuje mehaničku nelagodu, korekciju postpartalnih ožiljaka te estetske promjene povezane sa starenjem. Uspjeh liječenja ovisi o pravilnom odabiru pacijentica, stručnosti operatera, realnim očekivanjima i jasno definiranim terapijskim ciljevima.

Genitalna rejuvenacija predstavlja dinamično područje suvremene ginekologije koje povezuje funkcionalnu medicinu, kirurgiju, regenerativne tehnologije i psihoseksualno zdravlje.

Ključna literatura / Key references

McGrattan M, Majeed A, Hanna SA. Long-term functional and aesthetic outcomes of labiaplasty: a review of the literature. *Aesthet Surg J*. 2025 Jan 16;45(2):180-185.

Wilkie G, Bartz D. Vaginal rejuvenation: a review of female genital cosmetic surgery. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 May;73(5):287-292.

Géczi AM, Varga T, Vajna R, Pataki G, Meznerics FA, Ács N, et al. Comprehensive assessment of labiaplasty techniques and tools, satisfaction rates, and risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet Surg J*. 2024 Oct 15;44(11).

Dayan E. Noninvasive vulvar and intravaginal treatments. *Clin Plast Surg*. 2022 Oct;49(4):505-508.

Cohen PR, Riahi RR. Platelet-rich plasma and genital rejuvenation. *Skinmed*. 2019 Jul 1;17(4):272-274.

Preminger BA, Kurtzman JS, Dayan E. A systematic review of nonsurgical vulvovaginal restoration devices: an evidence-based examination of safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov;146(5):552e-564e.

REPRODUKCIJSKO ZDRAVLJE - NOVA PARADIGMA

Novi paradigmatski pristup u prevenciji raka vrata maternice: procjena individualnog rizika prema ASCCP i europskim protokolima u odnosu na tradicionalni model

A new paradigm in cervical cancer prevention: individual risk assessment based on ASCCP and European guidelines versus the traditional model

G. Vujić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, Zagreb

Tradicionalni oportunistički model probira raka vrata maternice, temeljen na citološkom PAPA testu jednom godišnje, desetljećima je predstavljao standard sekundarne prevencije. Međutim, razvoj molekularne biologije, epidemiologije HPV infekcije i velikih longitudinalnih kohortnih studija doveo je do značajne promjene paradigme prema risk-based pristupu upravljanja bolestima vrata maternice. Novi modeli, osobito oni razvijeni kroz American Society for Colposcopy and Cervical Pathology i europske smjernice, više ne temelje odluke isključivo na jednom izoliranom citološkom nalazu, nego na procjeni individualnog rizika razvoja CIN3+ lezija i invazivnog karcinoma.

Ključna prednost modernog ASCCP modela jest integracija više prognostičkih čimbenika u jedinstveni algoritam procjene rizika. U obzir se uzimaju HPV status, genotipizacija visokorizičnih tipova (osobito HPV16 i HPV18), citološki nalaz, prethodna anamneza abnormalnih nalaza, raniji zahvati te dob pacijentice. Takav pristup omogućava preciznije razlikovanje žena s vrlo niskim rizikom od onih koje zahtijevaju hitnu kolposkopiju ili ekscizijsko liječenje. Umjesto binarnog modela „normalno–abnormalno“, uvodi se kontinuirani model procjene rizika, što predstavlja jednu od najvećih promjena u suvremenoj prevenciji raka vrata maternice.

Posebno važna prednost novih modela jest superiorna osjetljivost HPV testiranja u odnosu na citologiju. Dok citologija ima ograničenu osjetljivost i značajnu inter-observer varijabilnost, visokorizična HPV tipizacija omogućava ranije prepoznavanje žena s povećanim rizikom razvoja prekanceroznih lezija. Velike europske randomizirane studije pokazale su da primarni HPV screening značajno smanjuje incidenciju invazivnog karcinoma vrata maternice u odnosu na citološki screening [4]. Zbog izrazito visoke negativne prediktivne vrijednosti HPV testa, intervali probira mogu se sigurno produljiti bez povećanja rizika za pacijentice.

Europski modeli probira dodatno naglašavaju organizirani populacijski pristup, standardizaciju kvalitete i centralizirano praćenje ishoda [2]. Cilj nije samo otkriti bolest, nego optimizirati cjelokupni sustav probira uz smanjenje nepotrebnih kolposkopija, biopsija i overtreatmenta. Time se smanjuju troškovi zdravstvenog sustava, ali i komplikacije povezane s prekomjernim liječenjem, osobito kod mladih žena reproduktivne dobi.

ASCCP risk-based management posebno je značajan jer uvodi jasno definirane pragove kliničkog rizika za pojedine intervencije. Primjerice, odluka o kolposkopiji ili ekscizijskom liječenju temelji se na procijenjenom neposrednom i petogodišnjem riziku razvoja CIN3+ lezije

$P(\text{CIN3+}) \geq 4\% = \text{Kolposkopija}$

Takav koncept omogućava individualizirano upravljanje pacijenticama te smanjuje subjektivnost u kliničkom odlučivanju. Ujedno omogućava integraciju novih biomarkera poput dual testiranja (p16/

Ki67), umjetne inteligencije i budućih molekularnih metoda bez potrebe za potpunom promjenom algoritma.

Novi modeli također bolje odgovaraju suvremenoj epidemiologiji HPV infekcije u eri cijepljenja. Kako incidencija visokorizičnih lezija u cijepljenim populacijama pada, citologija postaje sve manje učinkovita kao samostalna metoda probira, dok HPV-temeljeni modeli zadržavaju visoku osjetljivost i prilagodljivost [3,5]. Upravo zbog toga većina vodećih svjetskih i europskih društava danas preporučuje prelazak s tradicionalnog citološkog modela na organizirani HPV risk-based probir.

Ključna literatura / Key references

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Perkins RB, Guido RS, Castle PE et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-131.

World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Geneva: WHO; 2021.

Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Global Health. 2020;8:e191-203.

Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383:524-532.

Canfell K, Kim JJ, Brisson M et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis. Lancet. 2020;395:591-603.

Niskorizične i srednjerizične cervikalne lezije: kako donositi odluke u kliničkoj praksi? (prikazi kliničkih slučajeva)

Low- and Intermediate-Risk Cervical Lesions: Clinical Decision-Making in Practice (case presentations)

M. Klarić¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka

Preinvazivne lezije cerviksa predstavljaju svakodnevni klinički izazov zbog visoke učestalosti abnormalnih citoloških nalaza u populaciji obuhvaćenoj probirom te činjenice da velik dio lezija spontano regredira. Suvremeni pristup liječenju temelji se na individualnoj procjeni rizika progresije bolesti, uz nastojanje izbjegavanja nepotrebnog liječenja i njegovih reproduktivnih posljedica.

HPV infekcija predstavlja ključni etiološki čimbenik cervikalnih intraepitelnih lezija, pri čemu se većina infekcija spontano povlači. Rizik progresije povezan je ponajprije s perzistentnom infekcijom visokorizičnim HPV tipovima, osobito HPV16 i 18. Lezije niskog stupnja (LSIL, CIN1) karakterizira visoka stopa spontane regresije i nizak rizik progresije, zbog čega je praćenje standardni pristup liječenju. Nasuprot tome, CIN2 predstavlja heterogenu skupinu promjena s različitim biološkim potencijalom te zahtijeva individualizirano donošenje odluka.

Posebnu važnost imaju dob pacijentice, fertilitet i reproduktivni planovi. Poznato je da cervikalni ekscizijski zahvati povećavaju rizik prijevremenog poroda, što dodatno naglašava važnost konzervativnog pristupa kod mlađih žena i pacijentica koje planiraju trudnoću. Suvremene ASCCP smjernice iz 2019. godine uvode model baziran na individualnom riziku razvoja CIN3+ lezija, pri čemu se odluke temelje na kombinaciji HPV statusa, citološkog nalaza, histološke anamneze i prethodnog liječenja, a ne isključivo na pojedinačnom nalazu.

Predavanje prikazuje praktičnu primjenu "risk-based" pristupa kroz kliničke scenarije koji uključuju LSIL, CIN1, CIN2 i diskrepantne citološko-patohistološke nalaze. Naglašava se važnost pravilne stratifikacije rizika, multidisciplinarnog pristupa i individualizacije terapijskih odluka. Posebno se ističe da CIN2 nije automatska indikacija za ekscizijsko liječenje te da je u odabranih pacijentica opravdano aktivno praćenje.

Suvremeni pristup liječenju cervikalnih lezija temelji se na procjeni individualnog rizika, očuvanju fertiliteta i smanjenju overtreatmenta. Cilj nije liječiti isključivo patohistološki nalaz, nego pacijenticu u cjelini, uz balansiranje onkološke sigurnosti i kvalitete života.

Ključna literatura / Key references

HPV cijepljenje u odrasloj dobi - ima li smisla?

HPV vaccination in adults - does it make sense?

D.Pavičić Baldani^{1,2}

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Humani papilomavirus (HPV) nužan je etiološki čimbenik raka vrata maternice te važan uzročnik karcinoma vulve, rodnice, anusa, penisa i orofarinksa. Iako većina HPV infekcija spontano prolazi, perzistentna infekcija visokorizičnim genotipovima predstavlja ključni preduvjet za razvoj prekanceroznih lezija i invazivnog karcinoma. Budući da ne postoji specifično liječenje HPV infekcije, profilaktičko cijepljenje ostaje najučinkovitija mjera primarne prevencije.

Rutinsko cijepljenje prije početka spolne aktivnosti i dalje je temelj prevencije. Međutim, velik broj adolescenata ne primi cjepivo u preporučenoj dobi, zbog čega značajan udio odraslih osoba ostaje nezaštićen. U Europskoj uniji 9-valentno HPV cjepivo indicirano je za osobe u dobi od 9 godina i starije, bez gornje dobne granice, za prevenciju premalignih lezija i karcinoma vrata maternice, vulve, rodnice i anusa te genitalnih bradavica uzrokovanih tipovima HPV-a obuhvaćenima cjepivom.

Rizik stjecanja nove HPV infekcije traje tijekom cijelog spolno aktivnog života, osobito u osoba s novim ili višestrukim seksualnim partnerima. Prirodna infekcija ne osigurava pouzdanu zaštitu od reinfekcije, dok cjepivo inducira snažan humoralni odgovor i štiti od tipova HPV-a kojima osoba prethodno nije bila izložena. Cjepivo nema terapijski učinak na postojeću HPV infekciju niti liječi već razvijene lezije.

Klinička korist cijepljenja u odraslih žena potvrđena je u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. U studiji FUTURE III kvadrivalentno cjepivo pokazalo je 88,7% učinkovitosti protiv perzistentne infekcije, cervikalnih, vulvarnih i vaginalnih lezija te genitalnih bradavica povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 24 do 45 godina koje u trenutku uključivanja nisu bile inficirane relevantnim HPV tipovima. Dugoročno praćenje potvrdilo je održavanje zaštite do deset godina.

U otvorenoj studiji faze III studiji 9-valentno cjepivo u žena u dobi od 27 do 45 godina pokazalo je imunogenost neinferiornu u odnosu na žene u dobi od 16 do 26 godina, uz usporediv sigurnosni profil. Ovi rezultati poduprli su ekstrapolaciju učinkovitosti na stariju dobnu skupinu metodom imunološkog premošćivanja (immunobridging).

Dugoročni epidemiološki podaci dodatno potvrđuju trajnost zaštite. U švedskoj nacionalnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 926 362 žena s praćenjem do 18 godina, HPV cijepljenje bilo je povezano sa značajnim smanjenjem rizika invazivnog raka vrata maternice, bez dokaza o slabljenju zaštitnog učinka tijekom vremena.

Dodatna potencijalna korist HPV cijepljenja u odraslih odnosi se na žene nakon kirurškog liječenja CIN2+ lezija. Metaanalize sugeriraju da adjuvantno cijepljenje može smanjiti rizik recidiva, iako se većina dostupnih dokaza temelji na opservacijskim studijama.

U odraslih osoba odluku o cijepljenju potrebno je individualizirati, uzimajući u obzir prethodni status cijepljenja, vjerojatnost buduće izloženosti HPV-u i očekivanu korist za pojedinca.

Zaključno, iako je najveća korist HPV cijepljenja ostvariva prije početka spolne aktivnosti, dostupni klinički i epidemiološki podaci potvrđuju da i odabrane odrasle osobe mogu ostvariti značajnu individualnu korist. Visoka imunogenost, povoljan sigurnosni profil i dugotrajna zaštita podupiru primjenu HPV cjepiva u odraslih osoba u skladu s važećim regulatornim odobrenjem i individualnom procjenom rizika i očekivane koristi.

Ključna literatura / Key references

Joura EA, Ulied A, Vandermeulen C, Rua Figueroa M, Seppä I, Hernandez Aguado JJ. et al. Immunogenicity and safety of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women 27–45 years of age compared to women 16–26 years of age: an open-label phase 3 study. *Vaccine* 2021;39(20):2800-2809.

Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonog J, Ault K. et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV vaccine in women aged 24–45 years (FUTURE III). *Br J Cancer* 2011;105(1):28-37.

Wu S, Deng Y, Lepp T, Schollin Ask L, Sparen P, Clements M. et al. Extended follow-up of invasive cervical cancer risk after quadrivalent HPV vaccination: nationwide, register-based study. *BMJ* 2026;392:e087326.

Crispact - Restoracija vaginalnog mikrobioma tipa CST I: klinička evaluacija soja *Lactobacillus crispatus* M247

Crispact - Restoration of the vaginal microbiome of CST I type: clinical evaluation of the strain *Lactobacillus crispatus* M247

U. Marton^{1,2}, N. Vrana³, S. Marko³

¹Poliklinika dr Marton, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

²Student Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu

³Student Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Rijeci

Sažetak: Vaginalni mikrobiom predstavlja dinamičan mikroekosustav čija stabilnost korelira s dominacijom vrste *L. crispatus*. Analiziran je molekularni put kojim *L. crispatus* uspostavlja homeostazu, s naglaskom na epigenetičku regulaciju epitela, imunomodulacijske kaskade i biokemijsku modifikaciju cervikovaginalne sluzi.

Uloga i dinamika humanog mikrobioma s naglaskom na vaginalni ekosustav: Fokus istraživanja usmjeren na promjene mikrobiote tijekom različitih životnih ciklusa žene pod utjecajem varijacija hormonskog statusa, utjecaj na načina poroda i na rani razvoj tjelesne mikrobiote, posljedično na dugoročno zdravlje pojedinca. Narušavanjem ravnoteže dolazi do dominacije striktnih i fakultativnih anaeroba. Stabilnost mikroekosustava je u izravnoj korelaciji s dominacijom *L. crispatus*. Uspostava homeostaze nakon stanja disbioze zahtijeva primjenu soja s visokim adhezivnim kapacitetom i rezilijentnošću, terapijski parametar je flood efekt, postizanje koncentracije od minimalno 10⁸ CFU, prevladava se biofilm anaerobnih patogena. Klinički protokoli preferiraju primjenu kroz 3 uzastopna menstrualna ciklusa kako bi se osigurala stabilna integracija soja u vaginalnu nišu. Ključni metabolit, D-laktat, djeluje kao inhibitor histon-deacetilaza (HDAC), dovodi do hiperacetilacije histona, otvara se kromatinska struktura i omogućuje pojačana transkripcija gena odgovornih za proteine čvrstih spojeva. Ekspresija okludina, kladina i proteina ZO-1, podiže transepitelnu električnu rezistenciju (TEER), stvarajući barijeru za bakterijske toksine i virione. Aktivacija VEGF signalnog puta potiče angiogenezu, ubrzava reepitelizaciju mikrotrauma. *L. crispatus* djeluje na lokalni imunološki odgovor, mehanizam uključuje prigušivanje TLR4 signalizacije na keratinocitima, suprimira NF-κB kaskadu, drastično smanjenje produkcije proupalnih citokina (IL-1β, IL-6, TNF-α), koji razgrađuju integritet cerviksa kao zapornog mehanizma u trudnoćama. Poseban značaj ima inhibicija metaloproteinaze 8 (MMP-8), *L. crispatus* prevenira prijevremenu razgradnju kolagena i pridonosi opstetričkoj sigurnosti. Putem proteina za vezanje mucina (MucBP), djeluje adhezivno unutar mucinske mreže (MUC5B/MUC5AC). Povećana gustoća unakrsnih veza stvara nanomrežu koja imobilizira čestice > 50 nm, uključujući viruse HIV-a i HSV-a, drastično smanjujući njihovu difuziju prema epitelu.

Zaključak: Sveukupni znanstveni dokazi ukazuju na to da je *L. crispatus* (CST I) primarni biološki modulator urogenitalnog zdravlja žena. Njegova uloga nadilazi acidifikaciju lumena; djeluje kao aktivni arhitekt tkivnog integriteta kroz epigenetičku regulaciju epitelnih barijera i preciznu imunomodulaciju.

Ključna literatura / Key references

Bradshaw CS, Plummer EL, Muzny CA, Mitchell CM, Fredricks DN, Herbst-Kralovetz MM, et al. Bacterial vaginosis. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:43.

Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:963868.

Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2008;2008:750479.

PRETILOST U ZDRAVLJU ŽENA

Pretilost i ginekološko zdravlje: od menstrualnih poremećaja i PCOS-a do menopauze

Obesity and Gynecologic Health: From Menstrual Disorders and PCOS to Menopause

I. Jandrić¹

¹Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

Debljina je jedan od najvažnijih, ali često nedovoljno patofiziološki razloženih čimbenika rizika u ginekološkoj praksi. Tradicionalno se njezin učinak tumačio kroz mehaničke posljedice povećane tjelesne mase, hiperestrogenizam, anovulaciju i poremećaje ciklusa. Međutim, sve je jasnije da debljina nije samo kvantitativni višak masnog tkiva, nego kompleksno metaboličko stanje u kojem inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija imaju središnju ulogu.

U predavanju se razmatra uloga inzulinske rezistencije kao zajedničkog patofiziološkog mehanizma kroz različita razdoblja ženskog života. Već u djetinjstvu i adolescenciji prekomjerna tjelesna masa povezana je s ranijom menarhom, pri čemu hiperinzulinemija, smanjena sinteza SHBG-a, veća bioraspoloživost androgena i interakcija s leptinsko-kisspeptinskom signalizacijom mogu pridonijeti ranijoj aktivaciji reproduktivne osi. U reproduktivnoj dobi isti metabolički teren postaje važan u razumijevanju PCOS-a, gdje debljina i inzulinska rezistencija održavaju začarani krug hiperandrogenizma, anovulacije i daljnjeg metaboličkog pogoršanja.

Posebna pozornost posvećena je patologiji endometrija, gdje se veza između debljine i rizika hiperplazije odnosno karcinoma endometrija ne može svesti samo na hiperestrogenizam. Podaci iz Mendelijanske randomizacije podupiru kauzalnu povezanost povećane tjelesne mase s rizikom karcinoma endometrija te snažno upućuju na medijacijsku ulogu inzulina i hormonalnih čimbenika. U kontekstu mioma, neplodnosti, komplikacija trudnoće i vazomotornih simptoma, inzulinska rezistencija prikazuje se kao metabolički pojačivač ili zajednički nazivnik koji povezuje reproduktivne i opstetričke ishode. Menopauzalna tranzicija dodatno mijenja metabolički teren žene: povećava se visceralna adipoznost, smanjuje bezmasna masa i raste rizik metaboličkog sindroma. Stoga menopauza ne stvara metabolički rizik iz ničega, ali može ubrzati već započetu metaboličku ranjivost. U završnom dijelu predavanja razmatraju se terapijske implikacije, osobito važnost poboljšanja inzulinske osjetljivosti kao eksplicitnog terapijskog cilja. Podaci o tirzepatidu upućuju na to da metabolički učinak terapije može nadilaziti očekivano iz samog gubitka tjelesne mase.

Zaključno, debljinu u ginekologiji ne treba promatrati samo kroz kilograme ili BMI, nego kao metaboličko stanje koje kroz cijeli životni luk žene, od puberteta i reproduktivne dobi, preko trudnoće, do menopauzalne tranzicije, oblikuje ginekološke rizike i dugoročne zdravstvene ishode. Ginekolog pritom ima jedinstvenu mogućnost prepoznavanja metaboličke ranjivosti i usmjeravanja intervencija koje mogu promijeniti dugoročnu zdravstvenu putanju žene.

Ključna literatura / Key references

Hazelwood E, Sanderson ECM, Tan VY, Ruth KS, Frayling TM, Dimou N, et al. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. BMC Med. 2022 Apr 19;20(1):125.

Athar F, Gregory S, Houston EJ, Templeman NM. Insulin levels early in perimenopause inform vasomotor symptom incidence across the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab. 2026 Jan 3.

Mather KJ, Mari A, Weerakkody G, Heise T, DeVries JH, Urva S, et al. Greater improvement in insulin sensitivity per unit weight loss associated with tirzepatide versus semaglutide: an exploratory analysis. Diabetes Obes Metab. 2025 Mar;27(3):1507-1514.

ENDOMETRIOZA

Hormonsko liječenje endometrioze - kako odabrati prvu liniju terapije?

Hormonal treatment of endometriosis - how to choose first-line therapy?

A. Vrbanić¹

¹*Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center Zagreb*

Endometriosis is a chronic, estrogen-dependent inflammatory disease affecting 10–15% of reproductive-age women, characterized by ectopic endometrium-like tissue outside the uterus that induces severe dysmenorrhea, deep dyspareunia, pelvic pain, and infertility. Given its progressive nature in up to half of patients, optimized first-line medical therapy is mandatory for long-term management and postoperative care. Medical management centers on modulating the endocrine environment, where clinicians primarily select between two main first-line pharmacological approaches depending on individual patient profiles.

Combined oral contraceptives (COCs), administered in continuous or extended-cycle regimens to achieve therapeutic amenorrhea, successfully suppress ovulation and minimize uterine prostaglandin production, making them effective specifically for alleviating dysmenorrhea. However, COCs demonstrate limited efficacy against deep infiltrating lesions or deep dyspareunia and carry a risk of subclinical disease progression. In contrast, oral progestins, specifically dienogest at a daily dose of 2 mg, are widely considered the clinical gold standard for comprehensive, long-term control. Dienogest directly induces tissue decidualization and subsequent atrophy of endometriotic implants while reducing pelvic inflammatory cytokines, offering high therapeutic efficacy against all pelvic pain subtypes and limiting five-year postoperative recurrence to less than 5%. Furthermore, its favorable profile avoids significant adult bone mass depletion, supporting safe, extended clinical utilization. When specific clinical conditions such as adenomyosis or severe rectovaginal lesions exist, the local levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) provides excellent targeted symptom relief with minimal systemic side effects. As second-line alternatives, GnRH agonists and antagonists achieve profound lesion suppression by inducing a hypoestrogenic state. However, the use of pure agonists is restricted to short-term application due to severe adverse effects, specifically bone mass depletion and vasomotor symptoms (hot flashes), whereas oral antagonists combined with add-back therapy offer a mitigation strategy that allows safer, prolonged use.

Ultimately, the choice of first-line therapy must be carefully tailored to the patient's primary symptoms. While extended COCs remain accessible and effective for isolated dysmenorrhea, oral dienogest represents the most comprehensive, evidence-supported first-line strategy for overall pain reduction and robust disease stabilization.

Ključna literatura / Key references

Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022;399(10343):2267-2279.

Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.

Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: Retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747-53.

Endometrioza - progesteronska rezistencija: zašto terapija ponekad ne djeluje?

Endometriosis - progesterone resistance: why does therapy sometimes not work?

M. Karadža^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb

Endometrioza je kronična upalna bolest koja uzrokuje bol i neplodnost. Prezntira se u 3 glavna oblika: peritonealna, ovarijska i duboka zdjelična, te svaki od njih može biti povezan sa specifičnim simptomima, ali dismenoreja i kronična nemenstrualna bol su zajednički i najčešći. Jedan je zajednički patogeni mehanizam koji dijele svi oblici stanja, a to je utjecaj estradiola (E2), koji ima proinflamatorne i antiapoptotičke učinke na endometralne stanice, osobito u ektopičnim žarištima. Oralni kontraceptivi i progestageni su najčešće primjenjivane medicinske opcije u liječenju premenopauzalnih žena s endometriozaom i učinkovite su kod dvije trećine žena koje pate od endometrioze. U slučaju neuspjeha (kod jedne trećine žena zbog rezistencije na progesteron) ili intolerancije na ove spojeve, postoji potreba za učinkovitim dugotrajnim oralnim liječenjem koje bi bilo učinkovito u liječenju endometrioze. Već je 1997. godine postavljena hipoteza da endometralne stromalne stanice u ektopičnom endometriju ne mogu reagirati na progesteron, kao što to čine u eutopičnom endometriju, zbog nedostatka biološki aktivnih PR-ova. Bulun i suradnici sugerirali su da nemogućnost endometralnih stromalnih stanica da proizvode parakrine faktore inducirane progesteronom koji stimuliraju 17β-HSD2 može biti posljedica nedostatka PR-B, što rezultira manjkavim metabolizmom E2 u endometriozi i uzrokuje visoke lokalne razine E2. Odgovor dubokih endometrijskih čvorova na medikamentoznu terapiju (oralni kontraceptivi ili progestageni) izvor je kontroverzi, prema nekim autorima, čini se da je duboka endometrioza otpornija na regresiju nakon medikamentoznog liječenja. Trenutno dostupni progestini koji se primjenjuju u liječenju endometrioze uključuju širok raspon oralnih i depo spojeva (NETA, dienogest, dezogestrel, ciproteron acetat, depo medroksiprogesteron acetat (DMPA), intrauterini sustav koji oslobađa levonorgestrel (LNG-IUS), subdermalni implantat s etonorgestrelom) učinkoviti su u kontroli boli kod dvije trećine žena s endometriozaom. Neki od predloženih uzroka rezistencije na progesteron su: neonatalna rezistencija na progesteron koja perzistira kroz ranu adolescenciju, oksidativni stres uzrokovan hemoglobinom i njegovim visokotoksičnim nusproduktima hemom i željezom (eritrociti, apoptotsko tkivo endometrija i stanični ostaci dospjeli unutar peritonealne šupljine retrogradnom menstruacijom), polimorfizmi gena za PR, epigenetski faktori koji se odražavaju u razinama metilacije DNA, modifikacijama histona i ekspresiji mikroRNA (miRNA), nasljedna otpornost mezenhimalnih matičnih stanica progesteron. Što se tiče novih lijekova, selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM) nisu opcija jer induciraju promjene endometrija povezane s modulatorima progesterona (PAEC) u ektopičnim žarištima i njihova je učinkovitost ograničena, a za procjenu učinka SPRM-ova na endometrioza nedostaju randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT). Kao nova opcija javlja se upotreba GnRH antagonista koji uzrokuju kompetitivnu blokadu GnRH receptora i ovisno o dozi suzbijaju proizvodnju FSH i LH te inhibiraju lučenje steroidnih hormona jajnika.

Ključna literatura / Key references

Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 5;10(5):1085.

Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 10;24(8):6992.

Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. Erratum in: *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):660.

Prehrana kao terapija: uloga prehrane u liječenju endometrioze

Nutrition as Therapy: The Role of Diet in Managing Endometriosis

L. Jankov¹

¹Nuferti d.o.o., Zagreb

Promjene u prehrani i uvođenje odgovarajuće suplementacije imaju terapijski potencijal u ublažavanju kroničnih upalnih procesa, imunomodulacije i smanjenju percepcije boli kod endometrioze.

Dijetoterapija za endometriozu se zbog svega navedenog temelji na snižavanju kronične sistemske upale te podršci metabolizmu estrogena na razini jetre i crijeva.

Prvi korak u snižavanju kronične upale je (1) regulacija glikemije, (2) uspostavljanje uredne probave, oporavak crijevne sluznice, obnova crijevne mikrobiote i (3) smanjenje oksidativnog stresa u tijelu. Kronična upala u tijelu utječe i na apsorpciju nutrijenata, pa su česti nutritivni deficiti vitamina B skupine, vitamina D, željeza, magnezija i cinka u pacijentica s endometriozom. Podrška metabolizmu estrogena očituje se na razini jetre (podrška fazi I, II i III metabolizma estrogena) i na razini crijeva (estrobolom, smanjenje aktivnosti enzima beta-glukoronidaze).

Uz endometriozu, često dolaze i druge bolesti poput sindroma iritabilnog crijeva, upalnih bolesti crijeva, autoimunih bolesti, poliendokrinog metaboličkog ovarijskog sindroma i drugih, pa je bitno prilagoditi dijetoterapiju cjelokupnom stanju pacijentice.

Važno je naglasiti da prehrana nije zamjena za medicinsko liječenje, ali može biti važan oblik potporne terapije. Optimizacijom nutritivnog statusa i probave, smanjenjem upale u tijelu te promjenama životnog stila (smanjenje stresa, uvođenje tjelesne aktivnosti, higijena spavanja, eliminacija endokrinih disruptora, alkohola i duhanskih proizvoda), prehrana može pomoći u kontroli i smanjenju simptoma, usporavanju abnormalnog rasta postoperativnih priraslica te poboljšanju općeg zdravstvenog stanja žena s endometriozom.

Ključna literatura / Key references

Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, Znayenko-Miller T, Hazen ND, Cobb C, Kahleova H. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr.* 2023 Feb 17;10:1089891.

Hu, S., Ding, Q., Zhang, W., Kang, M., Ma, J., & Zhao, L. (2023). Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*, 15(1).

Martire FG, Costantini E, d'Abate C, Capria G, Piccione E, Andreoli A. Endometriosis and Nutrition: Therapeutic Perspectives. *J Clin Med.* 2025 Jun 5;14(11):3987.

KONTRACEPCIJA I PLANIRANJE OBITELJI

Progestinska kontracepcija - indikacije i kliničke prednosti

Progestin-only pill - indications and clinical advantages

I. Jandrić¹

¹OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

Progestinski oralni kontraceptivi (POP) dugo su bili percipirani kao rezervna opcija za žene kod kojih estrogenska komponenta nije bila poželjna ili moguća. Rane formulacije bile su povezane s ograničenjima poput manje pouzdane inhibicije ovulacije, uskog vremenskog prozora za uzimanje i nepredvidivih obrazaca krvarenja, zbog čega je njihova primjena često bila praćena osjećajem kompromisa.

Predavanje prikazuje evoluciju POP koncepta, od prvih formulacija noretindrona i levonorgestrela, preko dezogestrela kao generacije s dominantnim antiovlacijskim učinkom, do modernog drospirenol POP-a. Navedeni razvoj nije predstavljao samo farmakološko usavršavanje pojedinih progestina, nego i postupnu optimizaciju mehanizma djelovanja, adherencije i korisničkog iskustva.

Posebna pozornost posvećena je kliničkim obilježjima suvremenih POP formulacija. Noviji pripravci omogućuju snažniju ovarijsku supresiju uz očuvanje koncentracija estradiola iznad duboko hypoestrogenih vrijednosti važnih za zdravlje kosti. U usporedbi s ranijim formulacijama, pokazali su povoljniji profil neplaniranih krvarenja, manji broj prekida terapije i potencijalne dodatne kliničke koristi u odabranim populacijama.

U kontekstu svakodnevne kliničke prakse posebno se naglašava uloga individualizacije. Suvremeni POP-ovi predstavljaju važnu opciju kod žena s povećanim kardiovaskularnim ili tromboembolijskim rizikom, hipertenzijom, migrenom s austom, u postpartalnom razdoblju te u drugim situacijama u kojima kombinirana hormonska kontracepcija može biti ograničena.

Zaključno, razvoj modernih POP formulacija nije predstavljao samo farmakološku evoluciju progestina, nego i promjenu paradigme u razumijevanju njihove kliničke uloge: od metode rezervirane za posebne situacije prema individualiziranom i često racionalnom prvom izboru.

Ključna literatura / Key references

Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015 Dec;20(6):419-427.

Palacios S, Regidor PA, Colli E, Skouby SO, Apter D, Roemer T, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Jun;25(3):221-227.

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline (August 2022, amended July 2023): Progestogen-only Pills [Internet]. London: FSRH; 2022 Aug. Dostupno na: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guideline-progestogen-only-pills/>

Drospirennon 4 mg u posebnim kliničkim situacijama

Drospirenone 4 mg in special clinical circumstances

I. Bolanča¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Uvod: Odabir oralne kontracepcije u žena s komorbiditetima zahtijeva individualiziran pristup temeljen na WHO Medicinskim kriterijima podobnosti (MEC). Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) kontraindicirani su u nizu kliničkih situacija u kojima progestagen-only pilule (POP), a posebno drospirennon 4 mg (DRSP-4), predstavljaju sigurnu i učinkovitu alternativu.

Prikaz slučajeva:

Slučaj 1. Pacijentica, 32 godine, pušačica (10 cigareta/dan), indeks tjelesne mase (ITM) 35 kg/m², s planiranim neurokirurškim zahvatom. Uz desogestrel je bilježila spotting više od polovice dana. Prema WHO MEC, planirani kirurški zahvat s imobilizacijom svrstava KHK u kategoriju 4. Uvedena je terapija DRSP-4 uz perioperativnu tromboprolifaksu.

Slučaj 2. Pacijentica, 31 godina, šest tjedana postpartalno, isključivo doji, uz prethodnu primjenu desogestrela bilježila porast tjelesne mase i edem. KHK je kontraindiciran (WHO MEC kat. 4 < 6 tjedana dojenja). Uveden DRSP-4 — antimineralokortikoidni učinak rezultirao je redukcijom retencije tekućine bez utjecaja na laktaciju.

Slučaj 3. Pacijentica, 41 godina, ITM 29 kg/m², arterijska hipertenzija 130/90 mmHg, perimenopauzalni simptomi. KHK neprimjeren zbog kardiovaskularnog rizičnog profila (WHO MEC kat. 3). DRSP-4 uveden kao kontraceptiv s dokumentiranim blagim antihipertenzivnim učinkom posredovanim antimineralokortikoidnom aktivnošću.

Zaključak:

Prikazana serija slučajeva ilustrira kliničke situacije u kojima DRSP-4 predstavlja optimalan kontraceptivni odabir: perioperativni period, postpartalno dojenje te kardiovaskularne rizike. Uz visoku kontraceptivnu učinkovitost, povoljan profil krvarenja i antimineralokortikoidni učinak, DRSP-4 proširuje terapijske mogućnosti u žena za koje KHK nije prikladan.

Ključna literatura / Key references

Kubba A, Gemzell-Danielsson K, Palacios S, Wiegratz I, Grandi G, Colli E, Regidor PA. The drospirenone (DRSP)-only pill: clinical implications in the daily use. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023 Feb;28(1):36-43.

Regidor PA, Palacios S, Colli E. Bleeding profile of women with cardiovascular risk factors using a drospirenone only pill with 4 mg over nine cycles compared to desogestrel 0.075 mg. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Apr;38(4):333-338

Palacios S, Colli E, Regidor PA. Metabolic and laboratory effects of a progestin-only pill containing drospirenone 4 mg in comparison to desogestrel 75 µg: a double-blind, double-dummy, prospective, randomised study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021 Dec;26(6):454-461.

Hormonska kontracepcija - najveći mitovi u ordinaciji ginekologa

Hormonal contraception - the biggest myths in everyday practice

D. Bursać¹

¹Klinička bolnica Merkur, Klinika za ženske bolesti i porode, Zagreb

Hormonska kontracepcija (HK) jedna je od najčešće propisivanih i najistraživanijih terapijskih opcija u ginekologiji. Usprkos tome, oko nje su i dalje česti strahovi, zablude i medicinski neutemeljene informacije. Suvremene metode hormonske kontracepcije sigurne su za većinu žena. Odluka o korištenju mora biti individualna, uzimajući u obzir dob, anamnezu, rizične čimbenike, reproduktivne planove i preferencije pacijentice.

Jedan od najčešćih mitova jest da hormonska kontracepcija uzrokuje neplodnost. To nije točno. Nakon prestanka korištenja većina se žena vraća vlastitom ovulacijskom obrascu, bez trajnog oštećenja plodnosti. Europska prospektivna studija na gotovo 15.000 žena pokazala je da 83,1% žena začne unutar 12 mjeseci nakon prestanka HK-a, jednako kao i žene koje nisu koristile hormonsku kontracepciju. Nakon prekida terapije ponekad se samo razotkrije problem koji je postojao i ranije, poput PMOS-a, anovulacije ili neredovitih ciklusa. Drugi česti strah odnosi se na debljanje. Tvrdnja da "sve pilule debljaju" nije utemeljena. Meta-analiza 49 ispitivanja (Cochrane, 2014.) i kasnija analiza više od 51 studije nisu pronašle klinički značajnu razliku u tjelesnoj masi između korisnica HK-a i placebo/barijerne kontracepcije. Prosječni porast, kada je i registriran, bio je manji od 2 kg u 1-2 godine. Treći mit jest da je hormonska kontracepcija "opasna jer uzrokuje trombozu i rak". Kombinirana hormonska kontracepcija povećava rizik venske tromboembolije, ali je apsolutni rizik u zdravih mladih žena nizak. Rizik raste uz prethodnu trombozu, trombofiliju, migrenu s aurom, hipertenziju, pušenje nakon 35. godine ili izraženu pretilost. Danska kohortna studija na više od 1,8 milijuna žena pokazala je blagi porast relativnog rizika raka dojke (RR 1,20), uz apsolutni porast od oko 13 slučajeva na 100.000 žena godišnje. Istodobno, oralna kontracepcija smanjuje rizik raka endometrija i jajnika. S obzirom na sve navedeno, rizik treba prikazati u stvarnom kliničkom kontekstu. Čest je i mit da su potrebne "pauze" kako bi se tijelo očistilo od hormona. Za to nema medicinskog opravdanja ni u smjernicama WHO, CDC 2024. itd. Nepotrebni prekidi smanjuju kontracepcijsku sigurnost, povećavaju rizik neželjene trudnoće i povratka stanja poput endometrioze, PMOS-a ili anemije. Anegdotalni izvještaji o pogoršanju raspoloženja ne potvrđuju jasnu uzročno-posljedičnu vezu, iako pacijentice s pogoršanjem raspoloženja zaslužuju individualni razgovor i moguću promjenu preparata.

Savjetovanje o hormonskoj kontracepciji mora biti temeljeno na dokazima, a ne strahovima, predrasudama ili društvenim mrežama. Najbolja kontracepcija je ona koja je medicinski sigurna, učinkovita i prihvatljiva ženi koja je koristi.

Ključna literatura / Key references

Black KI, Vromman M, French RS. Common myths and misconceptions surrounding hormonal contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2025 Feb;98:102573.

Centers for Disease Control and Prevention. CDC contraceptive guidance for health care providers [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 Nov 25. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/contraception/hcp/contraceptive-guidance/index.html>

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Statement No. 21: Access to contraception. *Obstet Gynecol.* 2025 Nov 1;146(5).

Debata: Odabir odgovarajuće kontracepcije - postoji li univerzalno rješenje za sve?

Debate: Choosing the right contraception - does one size fit all? (Za / Pro)

N. Smiljan Severinski^{1,2}

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka,

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Brojne su mogućnosti regulacije plodnosti i korisnice/ci imaju pravo i mogućnost izabrati među brojnim opcijama onu koja najbolje odgovara njihovim potrebama i navikama. Hormonska kontracepcija u uporabi je 70-ak godina i općenito je među lijekovima najbolje proučena sa svim korisnim učincima na žensko zdravlje i neželjenim također. Kontracepcija s isključivo sadržajem progesterona (progestogen only pill – POP) još je jedno značajno otkriće u primjeni hormona, koje dokazano doprinosi očuvanju reproduktivnog zdravlja i zdravlja žena općenito. Glavna prednost POP-a je izbjegavanje neželjenih učinaka estrogena, kojih se pretjerano boje korisnice, a često i zdravstveni radnici. Prema medicinski prihvatljivim kriterijima za primjenu hormonske kontracepcije u gotovo svim stanjima koja su kontraindicirana za primjenu kombinirane hormonske kontracepcije (sa sadržajem estrogena i progesterona) učinkovita zamjena je POP.

Kontraindikacije za primjenu POP-a su slijedeće i vrlo rijetke u reproduktivnoj dobi:

- trenutna plućna ili venska tromboza,
- koronarna bolest u korisnica POP-a
- moždani udar ili migrena s aurom u korisnica POP-a
- sistemski lupus eritematosus s pozitivnim antitijelima
- karcinom dojke u liječenju ili razdoblje pet godina bez povrata bolesti
- maligni tumor jetre
- liječenje rifampinom i rifbutinom
- antikonvulzivna terapija
- barijatrijska kirurgija s posljedičnom malapsorpcijom

Činjenica je da su dobrobiti hormonske kontracepcije daleko veće od potencijalnih negativnih učinaka ili komplikacija koje se pojavljuju uz njenu primjenu i da postoji opcija za sve. Zdravstvene djelatnici su dužni objektivno i nepristrano savjetovati korisnice hormonske kontracepcije i unaprijediti zdravlje ženske populacije, što se temelji na znanju, iskustvu i etičkom principu u svakodnevnom radu.

Ključna literatura / Key references

Monterrosa-Castro A, Redondo-Mendoza V, Monterrosa-Blanco A. Current knowledge of progestin-only pills. *Electron J Gen Med.* 2021;18(6).

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN:978-92-4-011558-3. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240115583>

Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dec;98(12):1549-1557.

Debata: Odabir odgovarajuće kontracepcije - postoji li univerzalno rješenje za sve?

Debate: Choosing the right contraception - does one size fit all? (Protiv / Contra)

L. Škrgatić^{1,2}

¹Human Reproduction Unit, Clinical Hospital Centre Zagreb, Croatia

²University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

The choice of contraception should be individualized and should not rely on a single clinical factor. Although the risk of venous thromboembolism is an important consideration, efficacy, tolerability, non-contraceptive benefits, potential adverse effects, patient preferences, and the ability to use the method correctly and consistently should also be considered.

Low compliance with contraceptive use is often related to side effects and inadequate individualization. Therefore, contraceptive counselling should be guided by knowledge of female endocrine physiology, the pharmacology of synthetic hormones, and the composition and dosage of available preparations.

Patient-specific factors such as age, general health, body weight, metabolic and vascular risk factors, hyperandrogenic features, and individual responses to endogenous hormonal fluctuations should be considered. Hormonal contraceptives share many health benefits related to menstrual cycle-associated hormonal changes, including the treatment of acne and premenstrual dysphoric disorder, and may also represent the therapy of choice for conditions such as PCOS and endometriosis.

Optimal contraceptive selection requires shared decision-making between the patient and gynecologist, including discussion of expected menstrual bleeding changes, potential risks, additional health benefits, and the patient's personal preferences.

Ključna literatura / Key references

Teal S, Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. JAMA. 2021 Dec 28;326(24):2507-2518.

Banović M, Pavičić Baldani D, urednice. Kontracepcija i planiranje obitelji danas. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Stalno medicinsko usavršavanje; 2024.

Rodriguez J, Abutouk M, Roque K, Sridhar A. Personalized contraceptive counseling: helping women make the right choice. Open Access J Contracept. 2016;7:89-96.

MEDICINSKI POMOGNUTA OPLODNJA

Stimulacija ovulacije temeljena na dokazima: što donose nove ESHRE smjernice?

Evidence-Based Ovarian Stimulation: What's New in the ESHRE Guidelines?

P. Poljak¹

¹Poliklinika Cito, Split

Kontrolirana stimulacija jajnika predstavlja jedan od ključnih elemenata uspješnosti postupaka medicinski pomognute oplodnje (MPO). Posljednjih godina bilježi se značajan pomak prema individualiziranom pristupu liječenju temeljenom na kliničkim dokazima, uz istovremeno nastojanje povećanja sigurnosti pacijentica i optimizacije reproduktivnih ishoda. Nove ESHRE smjernice donose niz preporuka koje dodatno definiraju suvremeni pristup stimulaciji ovulacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Smjernice naglašavaju važnost procjene ovarijske rezerve korištenjem AMH-a i antralnog folikularnog broja kao najvažnijih prediktora ovarijskog odgovora. Individualizacija doze gonadotropina preporučuje se prema dobi pacijentice, ovarijskoj rezervi, indeksu tjelesne mase i prethodnom odgovoru na stimulaciju. Antagonistički protokoli danas se preporučuju kao standardni pristup u većine pacijentica zbog usporedive učinkovitosti i značajno manjeg rizika od sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS).

Poseban naglasak stavljen je na prevenciju OHSS-a kroz primjenu GnRH agonist triggera kod pacijentica visokog rizika te korištenje strategije odgođenog embriotransfera („freeze-all“) kada je indicirano. Smjernice također potvrđuju važnost racionalne primjene adjuvantnih terapija, pri čemu za mnoge dodatne terapijske pristupe još uvijek ne postoje dovoljno snažni dokazi za rutinsku primjenu. Kod pacijentica sa slabim ovarijskim odgovorom preporučuje se individualni pristup i realno savjetovanje o očekivanim ishodima liječenja.

Nove ESHRE smjernice potvrđuju prijelaz prema personaliziranoj, sigurnijoj i dokazima utemeljenoj stimulaciji ovulacije. Implementacija preporuka u kliničku praksu može doprinijeti smanjenju komplikacija, racionalnijem korištenju terapije i poboljšanju ishoda MPO postupaka.

Ključna literatura / Key references

ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ata B, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI: an update in 2025. *Hum Reprod.* 2026 Apr;41(4):498-514.

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 May 1;2020(2).

Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016 Jun;105(6):1452-1453.

Farmakoeekonomska opravdanost personalizirane ovarijske stimulacije

Pharmacoeconomic Justification of Personalized Ovarian Stimulation

I. Grbavac¹

¹Poliklinika IVF, Pronatal Group, Zagreb

Personalizacija stimulacije podrazumijeva precizno prilagođavanje doze, vrste i protokola gonadotropina prema individualnim karakteristikama pacijentice – primarno razini AMH (anti-Müllerovog hormona), broju antralnih folikula (AFC), dobi, BMI-ju i prethodnom odgovoru na stimulaciju. Cilj je optimizirati prinos oocita, spriječiti slab odgovor te izbjegnuti sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS).

Farmakoeconomika se predstavlja kao disciplina koja vrednuje isplativost terapija kroz četiri temeljna pristupa: analizu minimizacije troškova (CMA), analizu troška i učinkovitosti (CEA), analizu troška i korisnosti (CUA) te analizu troška i koristi (CBA). Ključni pokazatelj je ICER – inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti, koji odlučivačima govori koliko košta svaka dodatna jedinica zdravstvene koristi (npr. trošak po živorođenom djetetu ili po QALY).

Gonadotropini čine 30–35% ukupnih troškova IVF ciklusa, zbog čega je personalizacija doziranja izravno ekonomski relevantna.

Prevenција OHSS-a ključan je ekonomski argument: izbjegavaju se skupocjena hospitalizacija, produženi monitoring i strategije zamrzavanja svih embrija. Ograničenja uključuju nacionalnu varijabilnost cijena i nadoknade, heterogenost kliničkih podataka te činjenicu da superiornost u stopi živorođenih po ciklusu nije dosljedno dokazana.

Zaključno, personalizirana stimulacija najjasniju ekonomsku i sigurnosnu korist donosi visokim responderima kroz prevenciju OHSS-a, dok budući prioriteti uključuju AI-podržano doziranje, QALY modeliranje i nacionalne HTA analize specifične za Hrvatsku.

Ključna literatura / Key references

van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Mochtar MH, van Golde RJT, Hoek A, et al. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2485-2495.

Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, De Klerk C, Polinder S, Beckers NGM, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 Mar 3;369(9563):743-749.

Kobanawa M, Iwami N, Hanaoka M, Enatsu K, Ichiyama T. Cost-effectiveness and clinical outcomes of controlled ovarian stimulation with follitropin delta and follitropin alfa: a retrospective study. *Cureus.* 2024 Dec 25;16(12).

Optimalno vrijeme triggera razlikuje se između GnRH agonista i hCG-a u IVF-u

Optimal Trigger Timing Differs Between GnRH Agonist and hCG in IVF

E. Radončić¹

¹Poliklinika za ginekologiju i humanu reprodukciju Repromed, Zagreb

Optimalno vrijeme aspiracije nakon poticanja završne maturacije oocita jedan je od ključnih, ali često zanemarenih čimbenika uspjeha IVF-a. Različiti triggeri (hCG, GnRHa, dual trigger, kisspeptin) induciraju različitu dinamiku LH aktivnosti, što izravno utječe na mejozu oocita, broj MII oocita, razvoj i euploidnost zametaka. Ovaj pregledni rad sintetizira noviju PubMed literaturu, uključujući i najveće dostupne kohortne analize, s ciljem definiranja optimalnog intervala aspiracije za pojedine vrste triggera. Podaci dosljedno pokazuju da primjena GnRHa zahtijeva dulji interval (optimalno 37–38 h), pri čemu raste broj MII oocita i blastocista. Suprotno tome, hCG postiže najbolje rezultate pri kraćem intervalu (35–36 h), dok dulji interval dovodi do smanjenja zrelosti oocita. Utjecaj dobi posebno je izražen: kod pacijentica starijih od 40 godina preciznost tajminga postaje ključna za postizanje optimalnih ishoda. Rizik OHSS-a minimalan je kod GnRHa i kisspeptina, dok je najveći kod hCG, što dodatno naglašava potrebu za individualizacijom pristupa.

U zaključku, pregled literature jasno pokazuje da optimalni interval aspiracije ovisi o vrsti triggera. Individualizacija prema dobi i ovarijskoj rezervi ključna je za maksimiziranje broja MII oocita, blastocista i potencijalno euploidnih embrija. Precizno tempiranje predstavlja jednostavan, ali izrazito učinkovit element personalizirane IVF strategije.

Ključna literatura / Key references

Enatsu N, Furuhashi K, Otsuki J, Enatsu K, Okamoto E, Kokeguchi S, et al. Optimal timing for triggering oocyte maturation during in vitro fertilization cycles varies between gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin use. *F S Rep.* 2025 Jul 29;6(4):446-454.

Haas J, Smith R, Zilberberg E, Nayot D, Meriano J, Barzilay E, et al. Endometrial compaction before frozen euploid embryo transfer improves ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2019 Sep;112(3):503-509.e1.

Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Tarlatzi TB, Devroey P, Tarlatzis BC. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):734-740.

LH suplementacija u kontroliranoj ovarijskoj stimulaciji: standard za sve žene ≥ 35 ?

LH supplementation in controlled ovarian stimulation: a standard for all women aged ≥ 35 years?

I. Bolanča¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice

Odluka o uključivanju rekombinantnog luteinizirajućeg hormona (r-LH) u protokol kontrolirane ovarijske stimulacije jedna je od najdiskutabilnijih tema suvremene reproduktivne medicine. Autor zastupa stajalište da je r-LH suplementacija opravdana za sve žene starije od 35 godina koje prolaze kroz postupak IVF/ICSI. Fiziološka osnova ovog stajališta počiva na two-cell, two-gonadotropin teoriji steroidogeneze: teka stanice zahtijevaju LH za produkciju androgena koje granulosa stanice aromatiziraju u estradiol uz FSH. S dobi dolazi do kumulativnih promjena koje narušavaju ovu os — smanjenja LH pulsatilnosti, pada broja teka stanica i LH receptora, te smanjenja adrenalne androgenske rezerve. Primjena GnRH agonista ili antagonista dodatno suprimira ionako sniženi endogeni LH, čineći egzogenu suplementaciju biološki neophodnom. Klinički dokazi podupiru ovo stajalište. Leherť i sur. (2014.) u metaanalizi stratificiranoj prema dobi bilježe statistički značajnu prednost kombinacije r-FSH i r-LH u žena starijih od 35 godina u stopi kliničke trudnoće i živorodjene djece. Nedavno ažurirane ESHRE smjernice iz 2025. godine donose novu, eksplicitnu preporuku za ovu dobnu skupinu: kombinacija r-FSH s r-LH i r-FSH sam su „probably equally recommended“ (Conditional). Ova formulacija ne negira korist LH — potvrđuje njegovu legitimnost i prepušta kliničku odluku liječniku. Ključno pitanje nije postoji li apsolutni dokaz superiornosti LH za svaku ženu stariju od 35 godina. Pravo pitanje glasi: postoji li biološki opravdan razlog uskratiti LH ženi čija pituitarna os, teka stanična masa i receptorski aparat više ne funkcioniraju kao u tridesetogodišnjakinje? Teret dokaza leži na onima koji tvrde da ne treba.

Ključna literatura / Key references

Leherť P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:17.

ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI — an update in 2025. *Hum Reprod.* 2025;41(4):498–549.

Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation: exploring the application range. *Fertil Steril.* 2004;82(1):1–11.

RECEPTIVNOST ENDOMETRIJA

Implantacija i receptivitet endometrija

Implantation and endometrial receptivity

V. Šimunić¹

¹Poliklinika IVF - članica Pronatal grupe, Zagreb

Implantacija je najbitniji proces za nastanak trudnoće, gdje se zametak usidri na receptivni endometrij, invadira sluznicu kroz deciduu sve do unutrašnjeg miometrija. Trofoblast remodelira krvne žile majke i stvara placentu. Svu složenost implantacije pokazuje činjenica da 2/3 pogrešaka reprodukcije nastaje zbog areceptivnog endometrija. I Robert Edwards je prije 20 godina ustvrdio da je endometrij zadnja prepreka za uspjeh i napredak IVF-a. Danas je poznato da se zdrav, euploidni zametak tek u 45% slučajeva implanira, uz isti rizik za biokemijsku trudnoću i spontani pobačaj kao i u prirodnom zanošenju.

Samo optimalan razvoj zametka, blastociste, i sinkroni dijalog embrio-endometrij omogućuju implantaciju. Ona je moguća u vrlo uskom razdoblju transformacije endometrija, između 20.-24. dana ciklusa, što se naziva implantacijski prozor (engl. window of implantation – WOI). Endometrij je senzor, vratar koji stimulira ili odbija implantacijsku invaziju blastociste. Taj među-odnos kontroliraju i usklađuju brojni signali blastociste i endometrija. (HCG, hiperglikozirani HCG, L-selectin, EPHRIN-i, HB-EGF LIF, Integrini, alfa V/beta3, HOXA 10/11 i dr.). Implantacija započinje 7-8 dana nakon ovulacije i završava 6 dana kasnije. Prerana implantacija stvara rizik placentalnih sindroma, a kasna povisuje rizik za pobačaj. Kontrolu endometrija i decidualizaciju obavljaju estradiol, progesteron, relaxin, PRL i GnRH II. Embrio preko microRNA pozitivno aktivira endometrijski genom (>500 gena).

Ulaskom embrija, blastociste u uterus slijede pravilno tempirane faze implantacije. To jesu:

Posebno je za nas zanimljiva faza orijentacije, u kojoj blastocista (BL) kroz 2-3 dana migrira, pluta u endometrijskoj tekućini („uterusno mlijeko“). BL pokreću fino podešeni valovi peristaltike spojne zone (engl. junctional zone), treperenje cilija i mikrovila na epitelu i trofo-ektodermu. Tražeći najpovoljnije mjesto za usidrenje, BL emitira istražne signale, a kotrljanje i rotacija pomažu hatchingu. Zametak utječe na odbojne mehanizme epitela i uklanja glikokaliks (gliko-proteine – MUC 1 i MUC 16) i traži meku poziciju na privremene izdanke epitela endometrija – pinopode (uterodome). Blastocista se u tom procesu uvijek tako rotira da je ICM (inner cell mass) okrenut prema endometrij. Uz blisku adheziju BL pravodobno se reapsorbira endometrijska tekućina. U optimalnim okolnostima BL se usidri u srednjem-gornjem dijelu fundusa, češće na stražnjoj stijenci prema mesometriju gdje je najbolja vaskularizacija. Nakon 3 dana orijentacije, odnosno 3 – 4 dana poslije embrio transfera (ET) navedeno mjesto implantacije se postigne u 80% slučajeva (i nakon ET-a). Slijede dozirana invazija trofoblasta i imunomodulacija koje kontroliraju molekularne aktivnosti decidue i J. Z.-e.) Niska implanacija u donji dio kavuma povezana je s povišenim rizikom za rani pobačaj (35-40%).

Receptivni endometrij ima selektivnost i receptivnost kojima pomaže implantaciju BL. Uz optimalnu decidualizaciju i ravnotežu pro-invazivnih i anti-invazivnih čimbenika neophodna je i kontrolirana imunosupresija. Niz poremećaja i komorbiditeta mogu kompromitirati receptivnost endometrija. Do danas molekularni biljezi za receptivni endometrij nisu postigli očekivane rezultate, i zato nema općeg konsenzusa o njihovoj koristi. Kategorija utNK stanica još uvijek ima eksperimentalni značaj.

Biljezi receptivnosti endometrija uglavnom su neizravni i temelje se na funkciji hormona i morfološkim osobinama utvrđenim ultrazvukom.

Najčešće pretrage jesu:

Tek optimalni nalazi više biljega imaju pouzdanu prediktivnost. Areceptivni endometrij bilježimo kod uterinih adhezija, endometritisa, adenomioze, PCOS-a, pretilosti i hidrosalpinkska. Tu je često indicirana histeroskopija.

Ključna literatura / Key references

Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Mar 1;25(2):202-223.

Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):611-617.

Blanco-Breindel MF, Singh M, Kahn J. Endometrial receptivity. 2023 Jan [updated 2023 Jun 7]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID:36512665.

Fujiwara H, Ono M, Sato Y, Imakawa K, Iizuka T, Kagami K, et al. Promoting roles of embryonic signals in embryo implantation and placentation in cooperation with endocrine and immune systems. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 10;21(5):1885.

Deryabin PI, Borodkina AV. The role of the endometrium in implantation: a modern view. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 9;25(17):9746.

Potpura žutom tijelu - standardni protokol ili individualizirano liječenje?

Luteal phase support - standard protocols or individualized treatment?

R. Dmitrović¹

¹Poliklinika BetaPlus, Zagreb

Lutealna faza i lutealna potpora u postupcima medicinski pomognute oplodnje

Lutealna faza ciklusa predstavlja ključno razdoblje reproduktivnog ciklusa jer tijekom tog perioda dolazi do implantacije embrija i uspostave rane trudnoće. U prirodnom ciklusu pulsativna sekrecija LH održava funkciju corpus luteuma i adekvatno lučenje progesterona, čime se omogućuje sekretorna transformacija endometrija i stvaranje optimalnih uvjeta za implantaciju.

Tijekom ovarijske stimulacije razvoj multiplih folikula dovodi do suprafizioloških koncentracija estradiola i progesterona, što putem negativne povratne sprege na razini hipofize uzrokuje supresiju endogene sekrecije LH i promjene ekspresije endometrijskih receptora. Primjena GnRH agonističkih i antagonističkih protokola dodatno može kompromitirati lutealnu funkciju, dok promijenjena ekspresija endometrijskih receptora može dovesti do poremećaja sinkronizacije razvoja embrija i receptivnosti endometrija.

Posljedica navedenih promjena jest skraćena lutealna faza, pri čemu neadekvatne razine progesterona mogu dovesti do nižih stopa implantacije, povećanih stopa spontanih pobačaja i smanjene stope živorođenosti (live birth rate, LBR). Zbog toga postupci medicinski pomognute oplodnje (MPO) nisu fiziološki ekvivalent prirodnom ciklusu te je lutealna potpora (luteal phase support, LPS) njihov neophodan sastavni dio.

Cilj lutealne potpore jest održavanje odgovarajućih koncentracija progesterona i očuvanje receptivnosti endometrija sve dok placenta ne preuzme steroidogenezu.

Standardni pristup lutealnoj potpori

Lutealna potpora neophodna je u svježim stimuliranim IVF ciklusima, ali i u stimuliranim protokolima za FET (frozen embryo transfer). U svježim ciklusima vrsta potpore ovisi i o vrsti korištenog okidača ovulacije (trigger).

Nakon hCG triggera najčešće se koristi samo progesteronska potpora. Nasuprot tome, GnRH agonistički trigger dovodi do izražene lutealne insuficijencije zbog kratkotrajnog porasta LH, nakon kojeg slijedi nagli pad endogenog LH. Ako se nakon agonističkog triggera planira svježi embriotransfer, često je potrebna intenzivnija lutealna potpora koja uključuje progesteron i dodatne male doze hCG-a.

Standardnu lutealnu potporu i dalje čini progesteron koji se može primjenjivati vaginalno, intramuskularno, subkutano ili oralno u obliku didrogesterona. Vaginalni progesteron najčešće je korišten oblik zbog dobre učinkovitosti i sigurnosnog profila. Primjenjuje se kao gel od 90 mg jednom dnevno ili vaginalne kapsule od 200 mg dva do tri puta dnevno. Subkutani progesteron primjenjuje se u dozi od 25 mg dnevno, intramuskularni pripravci u dozama od 50–100 mg dnevno, a oralni didrogesteron najčešće u dozi od 10 mg dva do tri puta dnevno.

Povijesno su se u lutealnoj potpori koristili hCG, GnRH agonisti te kombinirani pristupi koji uključuju progesteron, hCG i estrogene. Međutim, zbog povećanog rizika razvoja OHSS-a (ovarian hyperstimulation syndrome) i nedostatka jasnih dokaza o prednosti nad progesteronskom potporom, ove se strategije danas rutinski ne preporučuju.

Lutealna potpora u FET ciklusima

U programiranim FET ciklusima, osobito kod anovulatornih pacijentica, potrebna je potpuna hormonska supstitucija jer corpus luteum ne postoji. U hormonski pripremljenim ciklusima (artificial cycle FET, AC-FET) trudnoća u potpunosti ovisi o egzogenom progesteronu.

Međutim, odsutnost corpus luteuma povezuje se s promijenjenom vaskularnom adaptacijom trudnoće i povećanim rizikom hipertenzivnih komplikacija, preeklampsije, poremećaja placencije i fetalne makrosomije. Zbog toga se posljednjih godina sve više promoviraju prirodni i modificirani prirodni ciklusi za FET, kada god su izvedivi.

Individualizirana lutealna potpora

Posljednjih godina sve se više razvija koncept individualizirane lutealne potpore (individualized luteal phase support, ILPS). Temeljna ideja jest da ne postoji univerzalni protokol prikladan za sve pacijentice, već se strategija lutealne potpore treba prilagoditi karakteristikama ciklusa i individualnom riziku.

Među najvažnijim čimbenicima koji utječu na odluku o vrsti i intenzitetu lutealne potpore jesu serumske vrijednosti progesterona, protokol stimulacije, vrsta trigger injekcije, indeks tjelesne mase (BMI), vrsta FET ciklusa, prethodni neuspjesi implantacije ili ponavljani rani gubici trudnoće te rizik razvoja OHSS-a.

Vrijeme početka progesteronske suplementacije u svježim ciklusima također se može individualizirati. Optimalno je terapiju započeti unutar 24–72 sata nakon aspiracije oocita. Prerani početak može dovesti do prerane maturacije endometrija, dok prekasni početak može rezultirati smanjenom stopom implantacije zbog poremećene sinkronizacije embrija i endometrija.

Uloga serumskog progesterona

Posebna se pažnja danas pridaje serumskim koncentracijama progesterona. U svježim IVF ciklusima povišene vrijednosti progesterona na dan hCG triggera, najčešće iznad 1,5–2,0 ng/mL, povezane su s endometrijskom asinkronijom, nižim stopama implantacije i smanjenim LBR-om.

Za razliku od svježih ciklusa, u AC-FET ciklusima problem predstavljaju niske vrijednosti progesterona na dan embriotransfera. Više studija pokazalo je da su koncentracije niže od približno 8–10 ng/mL povezane s nižom stopom implantacije, manjim LBR-om i većom učestalošću ranih gubitaka trudnoće. U takvim situacijama moguća je tzv. rescue intervencija povećanjem doze ili promjenom puta primjene progesterona.

Individualizacija triggera ovulacije

Osim progesterona, individualizirati možemo i izbor trigger injekcije. Standardni trigger i dalje predstavlja hCG, no kod pacijentica s visokim rizikom za OHSS se koristi GnRH agonistički trigger.

Vrsta triggera značajno određuje biologiju lutealne faze i jedan je od glavnih razloga za udaljavanje od univerzalnog pristupa lutealnoj potpori. Nakon hCG triggera stabilnija je funkcija corpus luteuma, ali uz povećani rizik OHSS-a. Nakon GnRH agonist triggera nastaje izraženija lutealna insuficijencija zbog kratkotrajnog LH porasta i brzog pada endogenog LH, pa su bez odgovarajuće potpore reproduktivski ishodi značajno lošiji. Nakon agonist triggera, ako planiramo embriotransfer, može se koristiti intenzivna progesteronska suplementacija, "low-dose rescue hCG", ili tzv. dual trigger, ali najčešće se koristi freeze-all pristup.

Dual trigger kombinira GnRH agonist i malu dozu hCG-a, dok se double trigger koristi kod poremećaja sazrijevanja oocita ili empty follicle syndromea, pri čemu se dvije komponente primjenjuju u različito vrijeme.

Uloga hCG-a i estrogena u lutealnoj potpori

Iako se hCG danas ne preporučuje kao standardna lutealna potpora zbog rizika razvoja OHSS-a, i dalje ima mjesto u određenim selektiranim populacijama. Može se koristiti kao rescue hCG nakon GnRH agonist triggera, kao modificirani LPS u obliku malih bolusa hCG-a ili kao dodatak progesteronu u određenim svježim IVF ciklusima.

Rutinska estrogenska suplementacija također nije pokazala jasnu korist u većini meta-analiza. Potencijalna korist može postojati u specifičnim situacijama, poput primjene agonističkog triggera, izrazito niskih razina estradiola, tankog endometrija, smanjene ovarijske rezerve ili ponavljanih neuspjeha implantacije.

Trajanje lutealne potpore

Trajanje lutealne potpore također se može individualizirati. Tradicionalno se progesteron nastavlja do 10.–12. tjedna trudnoće, no noviji podaci sugeriraju da kod većine urednih trudnoća nastavak terapije dulje od 6–8 tjedana vjerojatno nije potreban. Ipak, još uvijek ne postoji konsenzus o optimalnom trajanju.

U FET ciklusima posebno je važno uskladiti trajanje progesteronske ekspozicije sa stadijem razvoja embrija. Kod transfera blastociste potrebno je osigurati progesteronsku terapiju približno 5–6 dana prije transfera, dok je kod ranijih stadija embrija potrebna kraća ekspozicija. Duljina ukupnog trajanja potpore ostaje područje daljnjeg istraživanja, iako većina novijih radova spominje da je dovoljno 6–8 tjedana.

Ključna literatura / Key references

Garg A, Zielinska AP, Yeung AC, Abdelmalak R, Chen R, Hossain A, et al. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(3):149–67.

ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ata B, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI: an update in 2025. *Hum Reprod.* 2026;41(4):498–514.

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD009154.

SUSRET HUMANE REPRODUKCIJE I PERINATOLOGIJE

Prekonceptijska obrada prema smjernicama - koje pretrage svaka žena treba učiniti prije trudnoće?

Guideline-based preconception assessment - which tests should every woman have before pregnancy?

R. Matijević¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, KB Sveti Duh, Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

AI defines pre-conception care as a comprehensive, proactive health check-up (ideally 3+ months before trying) that identifies medical, lifestyle, and genetic risks to optimize pregnancy outcomes. Similarly, WHO is defining it as a comprehensive set of interventions that aim to optimize health prior to pregnancy. Interestingly, women are more likely to seek care during pregnancy compared to the period prior to pregnancy. However, we are aware that interventions delivered during pregnancy alone do not achieve the best health outcome for women and their children, but pre-conception interventions were found to improve conception rate, pregnancy outcome, childhood health as well as health of future generations.

In the presentation the levels of evidence and grade of evidence for each intervention proposed to be used in pre conception care will be presented and summarized as key components of a preconception assessment in order to be used in pre conception care.

Ključna literatura / Key references

Dorney E, Boyle JA, Walker R, Hammarberg K, Musgrave L, Schoenaker D, et al. A systematic review of clinical guidelines for preconception care. *Semin Reprod Med.* 2022 Jul;40(3-04):157-169.

World Health Organization. Preconception care: maximizing the gains for maternal and child health: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2013. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-FWC-MCA-13.02>

Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 2018 May 5;391(10132):1830-1841.

Zač D, Orfino A, Mariaviteritti A, Versace V, Ricciardi W, Di Pietro ML. A comprehensive assessment of preconception health needs and interventions regarding women of childbearing age: a systematic review. *J Prev Med Hyg.* 2022 Apr 26;63(1).

Antioksidansi prije trudnoće - ima li dokaza?

Antioxidants before pregnancy - is there evidence?

D. Hauptman^{1,3}, L. Škratić^{2,3}

¹Department of Urology Clinical Hospital Centre Zagreb, Croatia

²Human Reproduction Unit, Clinical Hospital Centre Zagreb, Croatia

³University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Gamete quality is essential for reproductive success. Before conception, excessive reactive oxygen species may impair mitochondrial function, oocyte competence, sperm motility, DNA integrity, and embryo development. In women, mitochondrial energy metabolism is essential for oocyte maturation and developmental competence.

Mitochondrial dysfunction related to aging, poor nutrition, obesity, insulin resistance, or metabolic disorders may impair meiotic progression and increase oxidative stress. Oocytes contain a high number of mitochondria and depend on efficient fatty-acid oxidation, a process supported by L-carnitine. Coenzyme Q10, an essential component of the mitochondrial electron transport chain, has antioxidant properties and may support ATP production and reduce oxidative damage in oocytes.

In men, oxidative stress is a major contributor to sperm dysfunction. L-carnitine and acetyl-L-carnitine support mitochondrial β -oxidation and ATP production and have been associated with improvements in sperm concentration, progressive motility, morphology, and DNA integrity in some studies. In a network meta-analysis of 29 randomized controlled trials including 2045 men with idiopathic oligo-astheno-teratozoospermia and 19 antioxidant preparations, L-carnitine - particularly when combined with acetyl-L-carnitine - showed the highest ranking probability for improving sperm concentration, progressive motility, and morphology compared with placebo. Coenzyme Q10 may further improve mitochondrial bioenergetics and sperm motility by supporting oxidative phosphorylation and protecting sperm membranes from lipid peroxidation.

Other antioxidants, including vitamins C and E, selenium, zinc, folate, N-acetylcysteine, omega-3 fatty acids, and melatonin, have also been investigated for their potential role in reducing oxidative stress and improving reproductive outcomes. These compounds may act through different mechanisms, including scavenging reactive oxygen species, supporting endogenous antioxidant enzymes, stabilizing cell membranes, improving mitochondrial function, and protecting DNA integrity.

Current evidence suggests that antioxidant and metabolic supplementation before pregnancy may improve selected biological markers of fertility, particularly sperm parameters and markers of oocyte competence in specific populations. Further well-designed randomized trials are needed to better define their impact on pregnancy and live-birth rates.

Ključna literatura / Key references

Pandey C, Maunder A, Liu J, Vaddiparthi V, Costello MF, Bahri-Khomami M, et al. The role of nutrient supplements in female infertility: an umbrella review and hierarchical evidence synthesis. *Nutrients*. 2025;17(1):57.

Abu-Zaid A, Alghamdi GA, Alharbi AS, Baradwan S, Saleh SAK, Adly HM, et al. Effect of L-carnitine supplementation on fertility outcomes among patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Obstet Gynecol Sci*. 2025;68(4):260-272.

Barbonetti A, Tienforti D, Castellini C, et al. Effect of antioxidants on semen parameters in men with oligo-astheno-teratozoospermia: a network meta-analysis. *Andrology*. 2024;12:538–552.

Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: a double-blind placebo-controlled study. *Andrologia*. 2018;50(3):e12927.

Subklinička hipotireoza u planiranju trudnoće i trudnoći: klinički značaj i terapijske dileme

Subclinical hypothyroidism in women planning and during pregnancy: clinical implications and treatment dilemmas

D. Pavičić Baldani^{1,2}, D. Herman Mahečić¹

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Zavod za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Subklinička hipotireoza (SCH), definirana povišenom koncentracijom tireostimulirajućeg hormona (TSH) uz uredne vrijednosti slobodnog tiroksina (FT4), čest je nalaz u žena reproduktivne dobi. Posebno je relevantna u bolesnica koje planiraju trudnoću ili se liječe zbog neplodnosti, budući da poremećena funkcija štitnjače može utjecati na ovulaciju, implantaciju, rani embrionalni razvoj te povećati rizik spontanog pobačaja i prijevremenog poroda. Međutim, klinički značaj blagih poremećaja funkcije štitnjače i optimalni terapijski pristup i dalje su predmet rasprava. Za razliku od manifestne hipotireoze, kod koje je korist nadomjesne terapije levotiroksinom nedvojben, u žena sa SCH odluka o liječenju zahtijeva individualizirani pristup. Aktualne smjernice stručnih društava, uključujući American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (ETA), American Society for Reproductive Medicine (ASRM) i European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), suglasne su da je liječenje jasno indicirano u trudnica s TSH > 4,0 mIU/L, u bolesnica s TSH ≥ 10 mIU/L te u svih žena sa sniženim FT4. Međutim, u tzv. „sivoj zoni“, kada je TSH između 2,5 i 4,0 mIU/L uz uredan FT4, osobito u prisutnosti protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAb), preporuke se razlikuju, a odluka o terapiji ovisi o reproduktivnom kontekstu, simptomima, reproduktivnoj anamnezi i preferencijama pacijentice.

Mioinozitol i selen posljednjih su godina privukli pozornost kao potencijalna adjuvantna strategija u žena sa SCH i autoimunim tireoiditisom. Mioinozitol je važan sastojak fosfatidilinozitolnog signalnog puta i djeluje kao drugi glasnik TSH receptora, čime može poboljšati osjetljivost tireocita na TSH. Selen je ključni sastojak selenoproteina uključenih u antioksidativnu zaštitu i metabolizam hormona štitnjače te može modulirati autoimuni upalni odgovor. Kombinacija ovih dvaju spojeva stoga ima jasan biološki racional. Kliničke studije pokazale su da primjena mioinozitola u dozi od 600 mg i selen u dozi od 83 µg dnevno može dovesti do značajnog smanjenja TSH i, u nekim istraživanjima, smanjenja titra protutijela te poboljšanja subjektivnih simptoma. Najnovija meta-analiza objavljena 2026. godine, koja je obuhvatila tri randomizirane studije s ukupno 288 bolesnica, pokazala je statistički značajno sniženje TSH u skupini liječenoj kombinacijom mioinozitola i selen u usporedbi sa samim selenom. Ipak, valja naglasiti da su dostupni podaci ograničeni uglavnom na surogatne ishode, dok nedostaju dokazi o utjecaju na stopu kliničkih trudnoća, živorođene djece i spontanih pobačaja.

Zaključno, mioinozitol i selen ne predstavljaju zamjenu za levotiroksin kada je njegova primjena jasno indicirana, ali mogu biti racionalna i sigurna opcija u odabраних žena sa subkliničkom hipotireozom i autoimunim tireoiditisom, osobito u pretkonceptijskom razdoblju, kada je cilj optimizirati funkciju štitnjače i stvoriti što povoljnije endokrino okruženje za začeće i uredan tijek trudnoće.

Ključna literatura / Key references

Dunbar S, Dhillon-Smith R, Maheshwari A. Thyroid function testing prior to fertility treatment: Will we ever agree? Hum Reprod 2025; 40(7):1243-1248.

Stanchev P, Kraeva M, Petrov PP, Penchev P. Myoinositol plus selenium vs selenium alone in Hashimoto's thyroiditis with subclinical hypothyroidism: A systematic review and updated meta-analysis with trial sequential analysis. J Clin Med 2026;15:3179.

Zuhair V, Sheikh AT, Shafi N, Babar A. et al. Role of supplementation with selenium and myo-inositol versus selenium alone in patients of autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2024;17: 11795514241300998.

Uloga mikrobioma u reprodukciji

The role of the microbiome in reproduction

K. Abičić Žuljević¹

¹Klinika za ginekologiju i opstetriciju, KBC Osijek, Osijek

Mikrobiom ženskog reproduktivnog sustava posljednjih je godina postao važna tema reproduktivne medicine zbog mogućeg utjecaja na plodnost, implantaciju i ishode trudnoće. Posebna se pozornost pridaje vaginalnom i endometrijskom mikrobiomu te njihovoj povezanosti s prirodnim začecem i medicinski potpomognutom oplodnjom. Dominacija *Lactobacillus* vrsta smatra se pokazateljem eubioze i povoljnog reproduktivnog okoliša, dok disbioza može biti povezana sa smanjenom implantacijom, ponavljanim neuspjehom implantacije, spontanim pobačajima i prijevremenim porodom.

Napredak molekularnih metoda, osobito sekvenciranja 16S rRNA, omogućio je detaljniju analizu mikrobioma i otvorio pitanje njegove moguće kliničke primjene u svakodnevnoj reproduktivnoj medicini. Iako brojna istraživanja upućuju na povezanost između sastava mikrobioma i reproduktivnih ishoda, rezultati su još uvijek heterogeni te ne postoje jedinstvene preporuke o rutinskom testiranju i liječenju poremećaja mikrobioma kod infertilnih pacijentica.

Cilj ovog predavanja je prikazati aktualne spoznaje o ulozi mikrobioma u reprodukciji, njegov potencijalni utjecaj na ishode IVF postupaka i trudnoće te kritički analizirati dostupne dokaze o probioticima, antibioticima i drugim mogućnostima modulacije mikrobioma. Poseban naglasak bit će stavljen na kliničku primjenjivost postojećih istraživanja i buduće smjerove razvoja personalizirane reproduktivne medicine.

Ključna literatura / Key references

Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):337-343.

Schoenmakers S, Steegers-Theunissen RPM, Faas MM. The matter of the reproductive microbiome. *Obstet Med*. 2019 Sep;12(3):107-115.

Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, et al. Structural variations of vaginal and endometrial microbiota: hints on female infertility. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jul 14;10:350.

DILEME U PRVOM TROMJESEČJU TRUDNOĆE

Krvarenje u ranoj trudnoći - liječiti ili samo pratiti?

Bleeding in early pregnancy - treat or observe?

S. Sabolovic Rudman¹

¹Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Krvarenje u ranoj trudnoći je relativno čest simptom, javlja se u oko 15-25% trudnica. Uzroci mogu biti različiti; implantacijsko krvarenje, polip grla maternice, infekcija mokraćnog sustava, izvanmaternična trudnoća ali i prijeteci pobačaj. Klinički pregled i ultrazvuk osnova su za razlikovanje ovih stanja, te je od posebnog interesa dijagnoza prijetecnog pobačaja čija je incidencija 10-15%.

Ukoliko je krvarenje u ranoj trudnoći simptom prijetecnog pobačaja temeljno je pitanje treba li primijeniti progesteronsku/progestinsku terapiju i kojim načinom primjene. Poznato je da progesteron indukcijom sinteze dušikovog oksida u decidui dovodi do lokalne vazodilatacije i relaksacije miometrija te održava niske koncentracije prostaglandina, oksitocina i intracelularnog kalcija. Nadalje, stimulira limfocite na proizvodnju progesteronom induciranog blokirajućeg čimbenika (PIBF) koji citokinsku reakciju majčinih limfocita okreće u embrioprotektivnom smjeru. Ovi modaliteti djelovanja progesterona razlog su njegove relativno česte primjene kod trudnica s krvarenjem u ranoj trudnoći iako nema dovoljno znanstveno utemeljenih dokaza o njegovoj učinkovitosti. Novije spoznaje o primjeni progesterona donosi multicentrična, randomizirana studija provedena u Velikoj Britaniji u 48 bolnica, na 4153 trudnica s krvarenjem u ranoj trudnoći. Ovim istraživanjem ustanovljen je bolji ishod trudnoća, uz vaginalno primijenjen progesteron, u trudnica s anamnezom jednog ili više prethodnih pobačaja i vaginalnim krvarenjem u aktualnoj trudnoći. U navedenoj studiji, dobrobit progesterona je bila to značajnija što je veći broj pobačaja u anamnezi.

U skladu s time su i revidirane ESHRE smjernice iz 2022. godine; vaginalno primijenjen progesteron može poboljšati stopu živorođenosti kod trudnica s 3 ili više pobačaja u anamnezi i krvarenjem u aktualnoj trudnoći (2).

Osim dvojbe treba li primijeniti progesteron kod krvarenja u ranoj trudnoći potrebno je odabrati vrstu preparata (progesteron/progestin) i način primjene. Didrogesteron je sintetski progestagen koji je u kliničkoj primjeni oko 40 godina. Unatoč tome, neka istraživanja postavila su sumnju na povezanost primjene didrogesterona u prvom tromjesečju s nastankom različitih malformacija, poglavito srčanom greškom fetusa. Ipak, novije studije ukazuju da nema dodatnog rizika za razvoj kongenitalnih anomalija nakon primjene didrogesterona u prvom tromjesečju.

Zaključno, u pristupu trudnici s krvarenjem u ranoj trudnoći ključna je anamneza; dobrobit vaginalno primijenjenog progesterona to je značajnija što je veći broj pobačaja u anamnezi. Daljnja istraživanja su potrebna za unapređenje kliničke prakse na temu krvarenja u ranoj trudnoći.

Ključna literatura / Key references

Coomarasamy A, Harb HM, Devall AJ, Cheed V, Roberts TE, Goranitis I, et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess.* 2020 Jun;24(33):1-70.

ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023 Mar 2;2023(1).

LMWH u ranoj trudnoći - terapija utemeljena na dokazima ili pretjerana primjena?

LMWH in early pregnancy - evidence-based therapy or overuse?

M. Vulić^{1,2}

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

U kontekstu perinatologije primjena NMH u ranoj trudnoći se najčešće odnosi na trudnice s trombofilijom. Trombofilija predstavlja širok spektar prirođenih i stečenih poremećaja zgrušavanja krvi koji su povezani s arterijskim i venskim trombozama te se (ne)opravdano povezuju s lošim perinatalnim ishodom. Sve je više dokaza koji pokazuju da su trombofilije važan dio patofiziološkog procesa implantacije i placencije koje rezultiraju oštećenjima u krvnim žilama posteljice. Prospektivne studije u žena s urođenim trombofilijama nisu dokazale da korištenje aspirina i niskomolekularnog heparina poboljšava perinatalni ishod. U trudnica s dokazanim antifosfolipidnim sindromom i dva spontana pobačaja najučinkovitija terapija za poboljšanje perinatalnog ishoda je kombinacija aspirina i niskomolekularnog heparina. U kontekstu opetovanog spontanog pobačaja nepoznate etiologije oko 50% trudnica koristi niskomolekularni heparin mada taj stav nema uporište u postojećim preporukama stručnih udruga. Moguća farmakodinamika NMH u ranoj trudnoći se temelji na mogućim imunomodulacijskim učincima. Mogući mehanizmi imunomodulacije su regulacija funkcije leukocita, inhibicija aktivacije komplementa te aktivacija proupalnih citokina. Osim toga smatra se da ima pozitivan utjecaj na implantaciju embrija pojačavajući proliferaciju i diferencijaciju trofoblasta. U kontekstu antifosfolipidnog sindroma heparin, mehanizmom kompetitivne inhibicije omogućava vezanje za antifosfolipidna protutijela.

Potrebno je ubrzati postojeća i uspostaviti nova istraživanja kako bi se mogli donijeti zaključci kojima će korištenje NMH dobiti opravdano mjesto u ranoj trudnoći.

Ključna literatura / Key references

ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023;2023(1).

Suker A, Li Y, Robson D, Marren A, Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial Evidence (ACCEPT) Group. Australasian recurrent pregnancy loss clinical management guideline 2024. Part I. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2024;64:432–44.

Suker A, Li Y, Robson D, Marren A, Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial Evidence (ACCEPT) Group. Australasian recurrent pregnancy loss clinical management guideline 2024. Part II. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2024;64:445–58.

Scarrone M, Salmeri N, Buzzaccarini G, Canti V, Pasi F, Papaleo E, et al. Low-molecular-weight heparin in the prevention of unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024;14:14168. doi:10.1038/s41598-024-62949-5.

de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(7).

Ponavljani spontani pobačaji - koliko dijagnostičke obrade je dovoljno?

Recurrent miscarriage - how much investigation is enough?

V. Elvedi Gašparović^{1,2}

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ponavljani spontani pobačaji (RPL) predstavljaju klinički i emocionalno zahtjevan problem, pri čemu je jedan od najvećih izazova odrediti granicu između racionalne, dokazima utemeljene obrade i pretjerane dijagnostike. Suvremene smjernice sve više naglašavaju individualizirani pristup: obrada se može započeti već nakon dva gubitka trudnoće, osobito ako klinička slika upućuje na patološki, a ne sporadični obrazac.

Aktualni dijagnostički algoritam kod RPL-a odgovara na pitanje koje pretrage imaju stvarnu kliničku vrijednost. Temeljna obrada uključuje detaljnu anamnezu, procjenu dobi i reproduktivne povijesti, ultrazvučnu procjenu anatomije maternice, testiranje na antifosfolipidni sindrom, procjenu funkcije štitnjače te, kada je dostupno, genetsku analizu produkata začeća. U odabranim slučajevima indicirani su kariotipizacija para, dodatna endokrinološka/metabolička obrada i evaluacija muškog čimbenika.

Poseban naglasak stavlja se na pretrage koje se često traže, ali nemaju dovoljnu dokaznu osnovu za rutinsku primjenu: široki paneli trombofilije, NK stanice, imunološki testovi bez jasne kliničke implikacije, empirijska imunoterapija i nekritička primjena antikoagulantne terapije. Prekomjerna dijagnostika povećava troškove, anksioznost i rizik nepotrebnog liječenja, bez jasnog poboljšanja ishoda.

Zaključno, "dovoljna" obrada nije najveći mogući broj testova, nego strukturiran, etiološki usmjeren i individualiziran pristup. Cilj nije pronaći nalaz pod svaku cijenu, već identificirati promjenjive uzroke, izbjeći terapije bez dokaza i paru pružiti realnu prognozu, kontinuitet skrbi i psihološku podršku.

Ključna literatura / Key references

ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023 Mar 2;2023(1).

Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC. Recurrent miscarriage: Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023 Aug;130(12).

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2026;(26)00127-5.

Debata: Progesteron u ranoj trudnoći - za sve ili samo za odabrane pacijentice?

Debate: Progesterone in early pregnancy - for all or only for selected patients?
(Za sve / For all)

V. Radošević¹

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

Progesteron predstavlja ključni hormon reprodukcije i jedan od temeljnih regulatora implantacije, održavanja rane trudnoće i imunološke tolerancije između majke i fetusa. Tijekom posljednjih desetljeća njegova se primjena u opstetriciji uglavnom fokusirala na prevenciju spontanog pobačaja i prijevremenog poroda u odabranim rizičnih skupina žena. Međutim, sve veći broj eksperimentalnih i kliničkih podataka podupire koncept da bi progesteron mogao imati znatno širu ulogu u ranoj trudnoći te da njegova primjena ne bi trebala biti ograničena samo na žene s jasno definiranim rizikom, već bi mogla biti korisna univerzalno, odnosno kod svih trudnica. Progesteron je dominantni hormon lutealne faze i rane trudnoće. Njegove osnovne funkcije uključuju: pripremu endometrija za implantaciju, modulaciju imunološkog odgovora, inhibiciju kontraktilnosti miometrija, stimulaciju uteroplacentarne vaskularizacije, zaštitu embrija od oksidativnog i upalnog stresa. Bez adekvatne koncentracije progesterona implantacija nije moguća, a razvoj trudnoće postaje nestabilan. Progesteron potiče transformaciju endometrija u sekretorni i inducira ekspresiju brojnih čimbenika važnih za implantaciju. Osim toga, djeluje snažno imunomodulatorno, promovirajući Th2 dominantan imunološki odgovor i smanjujući citotoksičnu aktivnost NK stanica. Jedan od najvažnijih mehanizama djelovanja progesterona jest indukcija progesterone-induced blocking factor (PIBF), proteina koji smanjuje upalni odgovor i doprinosi imunološkoj toleranciji fetusa. Upravo ta imunološka dimenzija progesterona objašnjava zašto i blagi funkcionalni deficit progesteronske aktivnosti može dovesti do ranog gubitka trudnoće čak i uz normalne serumske koncentracije hormona. Spontani pobačaj najčešća je komplikacija trudnoće te pogađa približno 10–20% klinički potvrđenih trudnoća. Tradicionalni pristup bio je ograničiti progesteronsku terapiju samo na žene s prijetjećim ili ponavljanim pobačajima. Međutim, takav pristup pretpostavlja da se rizične trudnoće mogu jasno identificirati, što u stvarnosti često nije moguće. Mnoge žene bez prethodne anamneze spontanih pobačaja dožive gubitak trudnoće već u prvoj trudnoći. Dodatno, biokemijski i imunološki poremećaji koji prethode spontanom pobačaju često su subklinički i neprepoznati. Iz tog razloga sve se češće postavlja pitanje treba li progesteron koristiti preventivno kod svih trudnica, a ne tek nakon pojave simptoma. Velike randomizirane studije dale su dodatnu potporu toj ideji. U studiji PRISM, koja je uključila više od 4000 žena s vaginalnim krvarenjem u ranoj trudnoći, vaginalni mikronizirani progesteron povećao je stopu živorođenja kod žena s prethodnim pobačajima. U podskupini žena s tri ili više prethodnih spontanih pobačaja korist je bila osobito izražena. Iako se rezultati često interpretiraju kao dokaz koristi samo u rizičnoj populaciji, moguće je da je studija bila nedovoljno snažna za dokazivanje manjeg, ali klinički značajnog učinka u općoj populaciji trudnica. Na razini javnog zdravstva čak i relativno malo smanjenje stope spontanih pobačaja moglo bi imati značajan učinak.

Argumenti za univerzalnu primjenu progesterona

1. Progesteron je fiziološki hormon trudnoće

Za razliku od mnogih intervencija u medicini, progesteron nije strani farmakološki agens već prirodni hormon nužan za održavanje trudnoće. Primjena mikroniziranog progesterona zapravo predstavlja potporu fiziološkom procesu.

2. Subklinička lutealna insuficijencija vjerojatno je češća nego što se smatra

Klasična dijagnoza lutealne insuficijencije izrazito je nepouzdana. Mnoge žene mogu imati funkcionalni deficit progesteronske aktivnosti unatoč "normalnim" laboratorijskim vrijednostima. Rutinskim laboratorijskim testovima nije moguće adekvatno procijeniti lokalnu endometrijsku progesteronsku aktivnost.

3. Progesteron ima imunomodulatorni učinak

Rana trudnoća predstavlja jedinstveno imunološko stanje. Neuspjeh imunološke tolerancije može dovesti do mikroupalnog okoliša koji kompromitira implantaciju i razvoj posteljice. Progesteron smanjuje produkciju proinflammatoryh citokina i potiče imunološku toleranciju, što može imati korist i kod žena bez klasičnih čimbenika rizika.

4. Sigurnosni profil progesterona je iznimno povoljan

Mikronizirani vaginalni progesteron pokazao je vrlo dobar sigurnosni profil. Nije povezan s povećanjem kongenitalnih malformacija ni značajnim fetalnim komplikacijama. Upravo zbog visoke sigurnosti prag za njegovu širu primjenu može biti niži nego kod drugih terapijskih intervencija.

5. Potencijalni učinak na placentaciju

Sve više podataka sugerira da progesteron sudjeluje u ranoj placentaciji i angiogenezi. Poremećena placentacija temelj je brojnih opstetričkih komplikacija, uključujući preeklampsiju, fetalni zastoj rasta i prijevremeni porod. Rana univerzalna progesteronska potpora mogla bi pozitivno utjecati na razvoj placente već u prvom tromjesečju.

Suvremena medicina sve se više temelji na prevenciji, a ne samo liječenju komplikacija nakon njihove pojave. U tom kontekstu univerzalna primjena progesterona može se promatrati slično kao primjena folne kiseline ili aspirina u trudnoći — kao intervencija niskog rizika s potencijalno velikom populacijskom koristi. Argument da se progesteron treba koristiti samo kod "dokazanog deficita" problematičan je jer ne postoji pouzdan način identifikacije svih žena koje imaju suboptimalnu progesteronsku funkciju. Preventivni pristup stoga može biti racionalniji od selektivnog.

Najčešće korišten oblik u ranoj trudnoći jest vaginalni mikronizirani progesteron u dozi od 200–400 mg dnevno. Vaginalna primjena omogućuje visoke lokalne koncentracije u uterusu uz minimalne sistemske nuspojave. Terapija se obično započinje nakon pozitivnog testa trudnoće ili potvrde intrauterine trudnoće te nastavlja do 12.–16. tjedna gestacije, kada placentarna produkcija progesterona postaje dominantna.

Potrebno je naglasiti da trenutačne međunarodne smjernice još uvijek ne preporučuju rutinsku univerzalnu primjenu progesterona svim trudnicama. Razlog tome nije dokaz štetnosti, već nedostatak velikih randomiziranih studija dizajniranih upravo za procjenu koristi u općoj populaciji. Međutim, odsutnost definitivnog dokaza koristi ne znači odsutnost koristi. Povijesno gledano, mnoge preventivne intervencije u opstetriciji prihvaćene su tek nakon dugog razdoblja akumulacije dokaza i kliničkog iskustva.

Ključna literatura / Key references

- Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1815-1824.
- Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11).
- Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 6;2018(8).

Debata: Treba li NIPT biti izbor za sve trudnice?

Debate: Should NIPT be an option for all pregnant women? (Treba / Yes)

T. Štimac^{1,2}

¹Medicinski fakultet u Rijeci, Sveučilište u Rijeci

²Klinički bolnički centar Rijeka

Neinvasivno prenatalno testiranje (NIPT) danas se smatra najosjetljivijim i najspecifičnijim probirnim testom za najčešće kromosomske aneuploidije fetusa, osobito trisomije 21, 18 i 13, jer analizira fetalnu slobodnocirkulirajuću DNA u majčinoj krvi već od ranog prvog tromjesečja. Kao takav, logično se nameće pitanje treba li NIPT postati standardna ponuda za sve trudnice, a ne samo za one s povećanim rizikom na temelju dobi, anamneze ili nalaza kombiniranog probira.

S medicinskog aspekta, prednosti univerzalne ponude NIPT-a su jasne: u usporedbi s klasičnim biokemijskim probirima, NIPT postiže znatno višu stopu detekcije Downova sindroma i vrlo nisku stopu lažno pozitivnih rezultata, što izravno smanjuje broj nepotrebnih invazivnih zahvata poput amniocenteze i biopsije korionskih resica. To rezultira manjim rizikom od jatrogenog pobačaja, manjim opterećenjem zdravstvenog sustava invazivnim procedurama i manjim psihološkim stresom za trudnice koje bi inače prolazile kroz dodatnu dijagnostiku zbog lažno pozitivnih nalaza probira. Osim toga, mogućnost ranog i pouzdanijeg otkrivanja teških kromosomskih abnormalnosti omogućuje pravovremeno genetsko savjetovanje, planiranje daljnjeg praćenja trudnoće, pripremu za rođenje djeteta s teškoćama ili donošenje odluke o prekidu trudnoće u zakonskim okvirima.

S druge strane, univerzalna dostupnost NIPT-a otvara čitav niz etičkih, psihosocijalnih i ekonomskih pitanja koja su ključna u svakoj argumentiranoj debati. Dodatnu složenost donosi činjenica da su ga neke zemlje već uvele u javni sustav, ali na vrlo različite načine: u Europi je u 14 država NIPT formalno uključen u nacionalnu politiku ili program probira, no samo Belgija i Nizozemska praktički ga nude svim trudnicama kao javno financirani test prve linije, uz vrlo visok obuhvat – u Belgiji ga koristi više od 75% trudnica, dok je u Nizozemskoj korištenje između 25 i 50%. U većini drugih europskih zemalja NIPT je javno dostupan samo trudnicama označenima kao visokorizične nakon kombiniranog probira u prvom tromjesečju, pa klasični kombinirani probir i dalje ostaje „prvi filter“. Izvan Europe, Australija je primjer sustava u kojem se u praksi kao primarni prenatalni probir koristi ili kombinirani probir ili NIPT, ovisno o dostupnosti i izboru trudnice, dok u SAD-u, unatoč izostanku jedinstvene nacionalne politike, profesionalna društva preporučuju da se NIPT kao najprecizniji probir za trisomije 21, 18 i 13 ponudi svakoj trudnici, bez obzira na dob ili rizični status.

Iako je riječ o neinvasivnom probiru, ne o dijagnostičkom testu, postoji opasnost da se, kako se NIPT uvodi u javno financirane programe i dobiva status „standardne“ ili najkvalitetnije opcije probira, u javnosti i među trudnicama stvori percepcija da je test zapravo obavezan ili da je neodgovorno trudnoću voditi bez njega, čime se suptilno narušava autonomija trudnice i sloboda izbora. Pritom treba naglasiti i rizik prema sve širem panelu testiranja (mikrodelecije, rijetki sindromi, pa potencijalno i karakteristike s upitnom medicinskom relevantnošću), što otvara pitanja granica medicinski opravdanog probira i mogućeg pritiska na „selekciju“ fetusa na temelju invaliditeta ili poželjnosti određenih obilježja. Financijski aspekt također nije zanemariv: u sustavima gdje je NIPT javno financiran za sve trudnice (poput Belgije i Nizozemske), argument uključivanja jest smanjenje broja invazivnih zahvata i dugoročno moguće uštede, dok u zemljama gdje se test uglavnom plaća privatno javlja se rizik produbljivanja nejednakosti – ekonomski povlaštenije skupine dobivaju pristup najpreciznijem probiru, a ostale ostaju ograničene na manje pouzdane testove.

Stoga se u debati o NIPT-u kao izboru za sve trudnice sukobljavaju dva snažna principa: javnozdravstvena korisnost i individualna autonomija. Zastupnici univerzalne ponude naglašavaju

bolje ishode probira, smanjenje invazivnih zahvata i pravo svake trudnice na najinformativniji mogući izbor, neovisno o dobi ili riziku. Protivnici pak ističu opasnost normalizacije prenatalne „kontrole kvalitete“ života, potencijalnu stigmatizaciju osoba s invaliditetom, pritisak na roditelje da „ispravno“ testiraju i odlučuju, te potrebu da se prije širenja primjene osigura pravedan, financijski održiv model i kvalitetno, neutralno genetsko savjetovanje. U tom je kontekstu ključno naglasiti kako rasprava nije za ili protiv samog testa, nego o tome kako, kome, pod kojim uvjetima i uz kakvu podršku se NIPT nudi, kako bismo balansirali napredak medicine s poštovanjem ljudskog dostojanstva i jednakosti.

Ključna literatura / Key references

Warton C, Vears DF. Healthcare professionals' perspectives on and experiences with non-invasive prenatal testing: a systematic review. *Hum Genet.* 2025 Apr;144(4):343-374.

Poulton A, Hui L. Noninvasive prenatal testing: an overview. *Aust Prescr.* 2025 Apr;48(2):47-53.

Marton T, Erdélyi ZR, Takai M, Mészáros B, Supák D, Ács N, Kukor Z, Herold Z, Hargitai B, Valent S. Systematic Review of Accuracy Differences in NIPT Methods for Common Aneuploidy Screening. *J Clin Med.* 2025 Apr 18;14(8):2813.

Debata: Treba li NIPT biti izbor za sve trudnice?

Debate: Should NIPT be an option for all pregnant women? (Ne treba / No)

T. Hafner¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“, Zagreb

Implementation of the molecular screening tests for fetal aneuploidies based on detection of cell-free fetal DNA has changed clinical practice. Due to their accuracy and availability, they have gained widespread popularity among clinicians and patients. This practice often led to the misconception that molecular tests were a certain guarantee of fetal health putting detailed ultrasound scan of fetal anatomy as an adjuvant method. On the other hand, many pregnancies with detected anomalous early fetal development were unreasonably sent to cell free fetal DNA tests. Such tests are a significant burden on private or public health service costs. In this debate I will try to discuss algorithms and health policies that can reduce costs and still maintain a high detection rate of fetal aneuploidies.

Ključna literatura / Key references

ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113

Syngelaki A, et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1):90-102.

Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):174-84.

Zašto je prvi trimestar „zlatni sat“ za prevenciju preeklampsije?

Why is the first trimester the “golden window” for preeclampsia prevention?

M. Herman^{1,2}

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Preeklampsija je multisistemijski poremećaj specifičan za trudnoću i jedan od vodećih uzroka maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Iako se klinički manifestira nakon 20. tjedna trudnoće pojavom hipertenzije i znakova oštećenja ciljnih organa, suvremeno razumijevanje patogeneze pokazuje da bolest započinje mnogo ranije, tijekom prvog trimestra, u fazi abnormalne placentacije. Upravo zato prvi trimestar danas predstavlja „zlatni sat“ prevencije preeklampsije.

Središnje mjesto u patogenezi bolesti ima poremećena invazija ekstraviloznog trofoblasta i neadekvatno remodeliranje spiralnih arterija. Posljedično nastaju uteroplacentarna hipoperfuzija, hipoksija posteljice i oksidativni stres, što dovodi do pojačanog otpuštanja antiangiogenih čimbenika u majčinu cirkulaciju. Posebno važnu ulogu imaju topljivi receptor sFlt-1 i placentalni čimbenik rasta (PlGF). Povišene koncentracije sFlt-1 te snižene vrijednosti PlGF-a mogu se dokazati tjednima prije kliničke manifestacije bolesti, osobito kod rane preeklampsije i preeklampsije prije termina. Angiogene neravnoteže dovodi do sistemske endotelne disfunkcije, vazokonstrikcije, aktivacije koagulacije i razvoja kliničkog sindroma preeklampsije.

Suvremeni koncepti patogeneze naglašavaju kako preeklampsija nije isključivo bolest posteljice, već rezultat interakcije neuredne placentacije i endotelne osjetljivosti majke. Ulogu imaju i imunološki, genetski, metabolički i upalni čimbenici, uključujući poremećenu funkciju decidualnih NK stanica i regulatornih T limfocita, aktivaciju komplementa te povećanu osjetljivost na angiogene i vazoaktivne medijatore.

Razvoj kombiniranih algoritama probira u prvom trimestru omogućio je značajan napredak u predviđanju bolesti. FMF algoritam objedinjuje majčine čimbenike rizika, srednji arterijski tlak, Doppler uterinih arterija i biokemijske markere, osobito PlGF. Takav pristup omogućuje prepoznavanje većine trudnica s visokim rizikom za preeklampsiju prije termina.

Najvažnija klinička implikacija ranog probira jest mogućnost pravovremene profilakse acetilsalicilnom kiselinom. Studije su pokazale da primjena acetilsalicilne kiseline prije 16. tjedna trudnoće značajno smanjuje incidenciju preeklampsije prije termina, osobito kod trudnica prepoznatih kao visokorizične kombiniranim probirnim modelima.

Prvi trimestar stoga više nije samo razdoblje probira kromosomopatija, već ključni prozor preventivne perinatologije i medicine posteljice. Rano prepoznavanje disfunkcije posteljice omogućuje individualizirani nadzor, pravodobnu profilaksu i smanjenje perinatalnih komplikacija majke i novorođenčeta.

Ključna literatura / Key references

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672-683.

Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014 Jul;34(7):618-627.

Medicina rada i ginekologija u ostvarenju prava na dopust trudne radnice

The role of occupational medicine and gynecology in safeguarding pregnant workers' right to leave

R. Žaja¹

¹University of Zagreb School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Zagreb

Objective: To analyze the interaction between occupational medicine and gynecology in securing leave rights for pregnant workers during the first trimester, particularly in cases of suspected occupational hazards without a clearly established gynecological contraindication to work.

Materials and Methods: A professional and legislative analysis of occupational risk assessment procedures for pregnant workers in Croatia was performed. The analysis included the Occupational Safety Act, the Act on Maternity and Parental Benefits, the Ordinance on Risk Assessment, and the Ordinance on Safety and Health Protection at Work for Pregnant Workers, Workers Who Have Recently Given Birth, and Breastfeeding Workers. Practical challenges were evaluated through examples from routine occupational medicine practice.

Results: In practice, the absence of obstetric pathology is often interpreted as preserved work ability despite incomplete or delayed workplace risk assessment. The assessment procedure is initiated by the employer through submission of workplace documentation to the occupational physician, while the pregnant worker provides only medical documentation relevant to biological risk assessment, including evidence of previous infection, vaccination, or serological confirmation of immunity to occupationally relevant infectious diseases. Required documentation among women of reproductive age is frequently not collected before pregnancy, limiting timely assessment after pregnancy confirmation. Additional difficulties include unclear workplace documentation and insufficiently defined pregnancy-specific hazards. Evaluation of exposure intensity and duration is essential in determining whether corrective workplace measures are feasible or whether temporary leave from work represents the only acceptable preventive intervention.

Conclusion: Effective protection of pregnant workers requires timely and individualized workplace risk assessment based on preventive principles and interdisciplinary cooperation between gynecologists, occupational medicine specialists, employers, and public health institutions. Standardized national guidance and improved recognition of pregnancy-specific occupational hazards may reduce administrative uncertainty and improve maternal and fetal safety, particularly during the first trimester.

Ključna literatura / Key references

Republic of Croatia. Act on Maternity and Parental Benefits. Official Gazette No. 152/22, 34/25.

Republic of Croatia. Occupational Safety Act. Official Gazette No. 71/14, 118/14, 154/14, 94/18, 96/18.

Council Directive 92/85/EEC of 19 October 1992 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding. Official Journal of the European Communities. 1992; L348:1–8.

MEDICINSKI POMOGNUTA OPLODNJA

AMH - biomarker ovarijske rezerve ili prediktor odgovora jajnika

AMH - a biomarker of ovarian reserve or a predictor of ovarian response?

A. Tikvica Luetić¹, D. Hafner¹, T. Pavelić Turudić¹

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

Procjena ovarijske rezerve često je prvi korak u planiranju liječenja neplodnosti postupcima medicinski potpomognute oplodnje (MPO), individualiziranju terapijskih protokola, kao i pružanju informacije o očekivanoj uspješnosti. Anti-Müllerov hormon (AMH) je glikoprotein koji luče granulosa stanice preantralnih i malih antralnih folikula te na taj način njegova razina upućuje na ovarijsku rezervu. AMH se koristi kao pouzdan biomarker plodnosti, ponajviše zato što su njegove razine stabilne tijekom menstrualnog ciklusa, za razliku od inhibina B ili FSH.

AMH se u kliničkoj praksi ponajviše koristi za predviđanje odgovora jajnika na kontroliranu ovarijsku stimulaciju, procjenu rizika od slabog odgovora na terapiju ili od razvoja sindroma ovarijske hiperstimulacije (OHSS). Općenito je poznato kako niske razine AMH-a koreliraju sa smanjenim brojem dobivenih oocita i zametaka, dok visoke razine povećavaju rizik od OHSS-a. Osim navedenog AMH se koristi i kao dodatni parametar u utvrđivanju prijevremene menopauze, dijagnoze sindroma policističnih jajnika i utjecaja operativnih zahvata na plodnost kod npr. endometrioze.

Iako je AMH je nezaobilazan u individualizaciji doze gonadotropina i optimizaciji stimulacijskih protokola, prediktivna vrijednost AMH-a varira s dobi pacijentice. Kod mlađih žena AMH bolje predviđa kvantitativni odgovor jajnika na stimulaciju, dok se kod starijih žena njegova prediktivna vrijednost smanjuje, naročito kod sniženih vrijednosti. Nasuprot tome, osrednje ili dobre vrijednosti AMH-a kod starijih žena mogu biti povezane sa smanjenim funkcionalnim kapacitetom jajnika i kvalitetom oocita.

AMH je izuzetno pouzdan biomarker ovarijske rezerve naročito u predviđanju odgovora jajnika na stimulaciju, ali njegova uloga kao prediktora reproduktivnih ishoda poput kvalitete oocita, stope kliničkih trudnoća ili stope živorođenih ostaje ograničena i zahtijeva kombinaciju s drugim kliničkim parametrima, ponajviše dobi žene. Daljnja istraživanja potrebna su za standardizaciju referentnih vrijednosti AMH za pojedine dobne skupine i dijagnoze, kao i potvrdu uloge AMH-a u predviđanju konačnog reproduktivnog ishoda.

Ključna literatura / Key references

di Clemente N, Ghaffari S, Pepinsky RB, et al. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. *Endocr Rev.* 2021;42(5):753-782.

Liu Y, Wu M, Xu Y, et al. Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):47.

Russell N, Vandekerckhove F, Van de Velde H. Clinical Utilities of Anti-Müllerian Hormone. *J Clin Med.* 2022;11(23):7209.

Očuvanje plodnosti kod žena sa smanjenom ovarijskom rezervom – možemo li definirati jasne kriterije?

Fertility preservation in women with diminished ovarian reserve—can we define clear criteria?

M. Š. Alebić¹

¹Poliklinika Alea fertility, Zagreb

Očuvanje plodnosti postaje sve važniji dio reproduktivne medicine zbog odgađanja majčinstva i sve veće dostupnosti metoda krioprezervacije oocita. Međutim, kod žena sa smanjenom ovarijskom rezervom (DOR) i dalje ostaje otvoreno pitanje mogu li se definirati jasni klinički kriteriji za odabir kandidatkinja i procjenu stvarne koristi postupka.

Dob predstavlja najvažniji čimbenik reproduktivnog potencijala jer je povezana ne samo s brojem nego i s kvalitetom oocita te učestalošću aneuploidije. Biomarkeri ovarijske rezerve, poput anti-Müllerovog hormona (AMH) i antralnog folikularnog broja (AFC), dobro predviđaju odgovor jajnika na stimulaciju i broj dobivenih oocita, ali imaju ograničenu vrijednost u procjeni kvalitete embrija i konačne vjerojatnosti živorođenja. S druge strane, dob ostaje glavni prediktor euploidije i reproduktivnog ishoda.

Recentna literatura sugerira da očuvanje plodnosti ima najveću korist kod mlađih žena s ranim DOR-om, dok se učinkovitost postupno smanjuje s dobi i izraženijim padom ovarijske rezerve. Prediktivni modeli koji povezuju dob i broj pohranjenih oocita s izgledima za buduću trudnoću omogućuju realističnije savjetovanje pacijentica. Iako su izgledi u kasnijoj reproduktivnoj dobi ograničeni, oni nisu nužno nepostojeći te odluku treba individualizirati.

Ključno je naglasiti da elektivna krioprezervacija oocita ne predstavlja garanciju buduće trudnoće, nego mogućnost očuvanja reproduktivnog potencijala prije njegova daljnjeg pada. U kliničkoj praksi potrebno je uspostaviti jasnu komunikaciju o realnim očekivanjima, troškovnoj učinkovitosti i ograničenjima metode. Današnji pristup temelji se na individualiziranoj procjeni dobi, ovarijske rezerve i reproduktivnih ciljeva pacijentice, uz multidisciplinarno savjetovanje i primjenu recentnih prediktivnih modela.

Ključna literatura / Key references

Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS ONE. 2010;5(1):e8772. doi:10.1371/journal.pone.0008772

Lie Fong SL, Baart EB, Martini E, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? Reprod Biomed Online. 2008;16(5):664–670. doi:10.1016/S1472-6483(10)60480-4

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 2006;12(6):685–718. doi:10.1093/humupd/dml034.

Krioprezervacija tkiva jajnika - indikacije, kriteriji i iskustvo KBC Zagreb

Ovarian tissue cryopreservation—indications, criteria, and the experience of University Hospital Centre Zagreb

M. Karadža^{1,2}

¹Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Žene se rađaju s 1-2 milijuna folikula, a nakon menarhe gubi se oko 1000 folikula mjesečno. U pubertetu ih ostaje 400 000 do 500 000. Nakon 35 godina starosti ta se stopa gubitka povećava. Primarna insuficijencija jajnika (POI) je bolest koja se prezentira amenorejom, niskom razinom E2 i povišenom razinom FSH, a pogađa žene mlađe od 40 godina. POI negativno utječe na fertilitet i općenito na zdravlje i kvalitetu života, te uzrokuje brojne tegobe (valunge, pad kognitivnih sposobnosti, kardiovaskularne poremećaje, osteoporoze, genitourinarnu atrofiju). Jedan od uzroka POI može biti primjena kemoterapije zbog malignih bolesti. Kemoterapeutici djeluju pogubno na jajnik zbog gubitka primordijalnih folikula procesom apoptoze ili ubrzane aktivacije folikula u stadiju rasta. Kemoterapeutik koji uzrokuje najviše oštećenja oocita je ciklofosamid, alkilirajući agens. Gonadotoksičnost je ovisna o dozi i o dobi. Prva linija liječenja raka ne ugrožava rezervu jajnika za više od 10% kod djevojčica mlađih od 10 godina, djevojčice u dobi od 12 godina imaju smanjenje rezerve jajnika za 30%. Nemoguće je predvidjeti tko će imati POI nakon kemoterapije. Radioterapija zdjelice također uzrokuje POI, izloženost dozi od 5 do 10 Gy toksična je za oocite. Metode očuvanja plodnosti su vitifikacija zrelih oocita ili embrija i krioprezervacija tkiva jajnika. Krioprezervacija embrija i/ili oocita je poželjna opcija u postpubertetskih pacijenata. Potrebna je kratka odgoda kemoterapije nakon koje slijedi „random start“ stimulacija. U slučaju da se planira kriopohrana oocita, potrebno je krioprezervirati barem 8-10 oocita metafaze II za postizanje razumnog uspjeha. Prema studiji Cobo i sur. iz 2016. godine stopa živorođene djece kod žena kod kojih je učinjena krioprezervacija oocita bila je viša u grupi žena ≤35 godina nego ≥36 godina (50% [95% CI 32,7-67,3] naspram 22,9% [95% CI 14,9-30,9]). CLBR je bio viši i brže se povećavao u mlađih žena. Krioprezervacija tkiva jajnika jedina je opcija u pretpubertetskih bolesnica i odraslih žena kod kojih se gonadotoksična terapija ne može odgoditi i treba se provesti prije početka kemoterapije u bolesnica starijih od 15 godina. Kriteriji odabira: 35 godina, rizik za razvoj POI ≥ 50% i stopa 5-godišnjeg preživljenja ≥ 50%. Reimplantacija tkiva jajnika može biti ortotopna i heterotopna. Sva živorođena djeca su rođena nakon ortotopne reimplantacije, heterotopna reimplantacija je prikladnija ako se želi ponovno uspostavljanje proizvodnje hormona, a ne trudnoća. Oporavak funkcije jajnika traje 3,5-6,5 mjeseci. Funkcija jajnika obnovljena u 95% slučajeva, a prosječni vijek presatka iznosi 4-5 godina, čak 7 u nekim slučajevima. Iako je 7800 žena imalo krioprezervaciju tkiva jajnika u pet europskih centara, kliničko iskustvo s transplantacijom tkiva jajnika još uvijek je prilično ograničeno. Točan broj transplantacija ostaje nepoznat. Najveći rizik kod reimplantacije tkiva jajnika ostaje i mogućnost reimplantacije malignih stanica zajedno s tkivom jajnika zbog čega treba biti jako oprezan kod postavljanja indikacija za krioprezervaciju tkiva jajnika.

Ključna literatura / Key references

Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):755-764.e8.

Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L. Fertility Preservation: The Challenge of Freezing and Transplanting Ovarian Tissue. *Trends Mol Med*. 2021 Aug;27(8):777-791.

Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, Liebenthron J, Pellicer A, Donnez J, Andersen CY. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021 May;115(5):1102-1115.

USPJEŠNOST IVF-A - REDEFINICIJA ISHODA

Treba li redefinirati mjere uspješnosti IVF-a?

Should measures of IVF success be redefined?

T. Pavelić-Turudić¹

Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

Za određivanje uspješnosti IVF postupka koriste se razni parametri koji se definiraju prema započetom ciklusu stimulacije, po aspiraciji te embriotransferu. Također je uspješnost IVF postupka moguće mjeriti kroz kumulativni uspjeh jednog ili više ciklusa, prema dobnoj skupini ili prema dijagnozi neplodnosti. Kao mjeru rezultata promatra se nalaz pozitivnog testa na trudnoću, klinička potvrda trudnoće te broj živorođene djece ili broj poroda. Iz navedenih parametara jasno je kako je nemoguće jednoznačno definirati samu uspješnost rada pojedinog IVF centra ne uzimajući u obzir individualni pristup pacijentu.

Zadatak liječnika je pružiti pacijentima adekvatnu informaciju o realnim očekivanjima što se tiče uspješnosti postupka bazirano na individualnoj procjeni na temelju dijagnoze neplodnosti, ovarijske rezerve, dobi, individualnog odgovora na terapiju i prethodnih neuspješnih postupaka. U pojedinim težim slučajevima neplodnosti s više neuspješnih postupaka potrebno je uputiti pacijente u određene centre koji posjeduju iskustvo u liječenju neplodnosti kod pacijenata s određenom zahtjevnijom patologijom.

Jasno je kako stopa uspješnosti IVF postupka promatrana kroz statističke podatke ne pruža individualno primjenjiv podatak o očekivanoj uspješnosti IVF postupka za svakog pojedinačnog pacijenta, te je potrebno razumjeti analizirane podatke i individualizirano selekcionirati određene informacije koje dobivamo iz prikupljenih i analiziranih statističkih podataka.

Ključna literatura / Key references

Georg Griesinger, Per Larsson. Conventional outcome reporting per IVF cycle/embryo transfer may systematically underestimate chances of success for women undergoing ART: relevant biases in registries, epidemiological studies, and guidelines. *Human Reproduction Open*, 2023, 2023(2), hoad018

Adamson GD, De Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S. International, Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *FertilSteril* 2018;110:1067–1080-

SAŽETCI / POSTERI

Mastocitoza kao rijedak uzrok refraktorne dismenoreje – prikaz slučaja

Mastocytosis as a Rare Cause of Refractory Dysmenorrhea: A Case Report

N. Baldani¹, N. Alebić

¹Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb

Uvod: Primarna dismenoreja obično dobro reagira na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). Međutim, kod manjeg broja pacijentica izrazito jaka menstrualna bol može biti manifestacija sistemskih bolesti. Mastocitoza je rijetka bolest, najčešće povezana s mutacijom KIT D816V, karakterizirana akumulacijom abnormalnih mastocita u različitim organima. Klinička slika većinom je posljedica oslobađanja histamina, triptaze, prostaglandina D₂, leukotrijena i citokina. Simptomi uključuju pruritus, natečenost, karakteristične kožne lezije, gastroezofagealni refluks, abdominalne grčeve, proljev, sinkopu i anafilaksiju.

Prikaz slučaja: 25-godišnja pacijentica (G0, P0) navodi anamnezu izrazito teške dismenoreje prisutne od 16. godine života. Tijekom prvog dana menstruacijskog ciklusa redovito se javljaju intenzivni bolovi u donjem abdomenu i gornjem dijelu nogu, često praćeni povraćanjem i proljevom, koji rezultiraju potpunom funkcionalnom onesposobljenošću. Simptomi ne pokazuju zadovoljavajući terapijski odgovor na primjenu NSAIL-a. Ginekološki pregled i ultrazvučni nalaz bili su uredni, bez dokaza strukturne ginekološke patologije. Istodobno pacijentica navodi pruritus, gastroezofagealni refluks, dvije epizode sinkope te crveno-smeđe makulopapularne lezije na natkoljenicama, rukama i leđima. U dobi od 23 godine, zbog karakterističnih kožnih lezija koje su pokazivale pozitivan Darierov znak, učinjena je patohistološka analiza kožne promjene kojom je postavljena dijagnoza mastocitoze, uz dokaz aktivirajuće KIT mutacije u perifernoj krvi.

Rasprava: Histamin djeluje putem H1 receptora i TRPV1 ionskih kanala na nociceptivnim neuronima snižavajući prag podražljivosti te izravno stimulira nociceptivna vlakna. Aktivacija nociceptivnih vlakana potiče oslobađanje tvari P i CGRP, koji dodatno stimuliraju mastocite i stvaraju samoodržavajuću pozitivnu povratnu spregu između mastocita i živčanih vlakana. Citokini mastocitnog podrijetla, osobito IL-6 i TNF- α , povećavaju ekscitabilnost nociceptivnih neurona, dok IL-6 dodatno pojačava ekspresiju TRPV1 kanala te potiče oslobađanje drugih proinflammatory medijatora iz makrofaga i limfocita. Istodobno, IL-6 i TNF- α aktiviraju spinalnu mikrogliju i astrocite, koji oslobađaju dodatne pronociceptivne medijatore. Histamin i prostaglandini povećavaju kontraktilnost miometrija i glatkog mišićja gastrointestinalnog sustava, dok prostaglandini dodatno induciraju vazokonstrikciju uterinih krvnih žila, smanjuju uterini protok krvi i uzrokuju ishemijsku bol, što predstavlja ključni mehanizam dismenoreje. U ovom slučaju teška dismenoreja bila je jedna od prvih manifestacija mastocitoze. S obzirom na prisutnost karakterističnih kožnih i sistemskih simptoma, dijagnoza je mogla biti postavljena ranije da je mastocitoza bila uključena u diferencijalnu dijagnozu.

Zaključak: Kod adolescentica i mladih žena s izrazito teškom dismenorejom refraktornom na NSAIL, osobito uz pruritus, tipične kožne lezije, gastrointestinalne simptome ili sinkopu, potrebno je razmotriti mastocitozu kao mogući uzrok simptoma.

Ključna literatura / Key references

Li JY, Ryder CB, Zhang H, Cockey SG, Hyjek E, Moscinski LC et al. Review and Updates on Systemic Mastocytosis and Related Entities. *Cancers (Basel)*. 2023;15(23):5626.

Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014;7(7):472-7.

Wang J, Mao X, Zhu L, Zhang X. Unravelling the Intricate Link: Mast Cells and Estrogen-Induced Pain Sensitization in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2025 Sep 21;21(13):5891-5904.

Evolution of non-invasive preimplantation genetic testing techniques

Razvoj neinvazivne preimplantacijske genetičke dijagnostike

L. Božiković¹

¹Poliklinika Šparac, Spinčićeva 2c Split

In vitro fertilization has helped many couples achieve pregnancy, but significant challenges remain—such as reducing miscarriage rates and improving overall success. One of the key steps is selecting a healthy, genetically normal embryo for transfer. Preimplantation genetic testing was introduced as a tool for analyzing the embryo's genetic material before implantation, relying on an invasive trophoctoderm (TE) biopsy.

This seminar will explore the evolution of non-invasive preimplantation genetic testing (ni-PGT) and minimally invasive preimplantation genetic testing (miPGT), which analyses cell-free DNA (cf-DNA) from embryo culture media or blastocyst fluid. We will trace the key technological advancements that have overcome initial challenges to improve its accuracy and reliability. The discussion will cover clinical data, comparing the utility and limitations of niPGT with the traditional biopsy.

We will conclude by looking ahead at how this non-invasive approach may revolutionize embryo selection by reducing stress on the embryo and expanding access to genetic screening in assisted reproduction.

Ključna literatura / Key references

Moustakli E, Zikopoulos A, Skentou C, Boubal A, Dafopoulos K, Georgiou I. Evolution of minimally invasive and non-invasive preimplantation genetic testing: an overview. *J Clin Med*. 2024;13:2160.

Bakalova DN, Navarro-Sánchez L, Rubio C. Non-invasive preimplantation genetic testing. *Genes*. 2025;16:552.

Chen S, Wang L, Hu Y, et al. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy using blastocyst spent culture medium may serve as a backup of trophoctoderm biopsy in conventional preimplantation genetic testing. *BMC Med Genomics*. 2025;18:34.

Frozen blastocysts: Day 5 vs day 6 survival and clinical outcomes

Krioprezervirane blastociste: preživljenje i klinički ishodi blastocista 5. u odnosu na 6. dan

K. Čavlović¹

¹Clinical Hospital Center Rijeka

Aim of the study: To determine differences in cryosurvival and pregnancy outcomes when FET cycles are performed with D5 or D6 blastocysts.

Materials and methods: A single-center retrospective study was performed from October 2012 till April 2024 including all single FET cycles with D5 or D6 blastocysts.

Results: A total of 1157 FET cycles were included, 1049 with D5 and 108 with D6 blastocysts. Blastocysts were grouped into high-quality (HQ) and fair-quality group (FQ) according to the blastocyst expansion and morphological grading.

Blastocyst cryosurvival rate (BCR) and live birth rate (LBR) were significantly higher with D5 blastocysts (93.1% vs 83.3%, $p=0.0006$; 24.3% vs. 14.8%, $p=0.035$), while the percentage of cases of blighted ovum (BO) was significantly higher for D6 blastocysts (4.4% vs 23.1%, $p=0.002$). However, pregnancy rate (PR) and miscarriage rate (MR) did not differ (29.2% vs 19.1%, $p=0.058$; 17.6% vs 7.7%, $p=0.304$). Comparison of D5 and D6 HQ blastocysts showed a statistical difference for BCR (92.1% vs. 83.3%, $p=0.008$), CPR (32.8% vs 20.3%, $p=0.033$), IR (42.8% vs 29.1%, $p=0.027$) and BO (5.3% vs 20.8%, $p=0.014$), but there were no differences among FQ embryos. When separated by type of fertilization, the results showed a higher incidence of male births in the D6 group after ICSI fertilization (20.0% vs 81.8%, $p=0.036$).

Conclusion: This retrospective study showed significantly higher BCR and LBR for D5 blastocysts, but no other differences in IR and PR were recorded. The cases with blighted ovum were more often recorded in D6 group suggesting that D5 blastocysts are preferable for ET. Prospective studies with a larger sample size are warranted.

Ključna literatura / Key references

Abdala A, Elkhatib I, Bayram A, et al. Day 5 vs day 6 single euploid blastocyst frozen embryo transfers: which variables do have an impact on the clinical pregnancy rates? J Assist Reprod Genet. 2022;39(2):379-88.

Yerushalmi GM, Shavit T, Avraham S, et al. Day 5 vitrified blastocyst transfer versus day 6 vitrified blastocyst transfer in oocyte donation program. Sci Rep. 2021;11:10715.

Yin B, Li S, Sun L, et al. Comparing Day 5 versus Day 6 euploid blastocyst in frozen embryo transfer and developing a predictive model for optimizing outcomes: a retrospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;14:1302194.

Giant parasitic myoma

Divovski parazitski miom

A. M. Dević¹, A. P. Dević¹, M. Milanović², S. Milović², G. Ptpara

¹Zemun Clinical Hospital Center, Hospital for Gynecology and Obstetrics, Zemun, Belgrade, Serbia

²Zemun Clinical Hospital Center, Department of Anesthesia, Zemun, Belgrade, Serbia

³Zemun Clinical Hospital Center, Department of Urology, Zemun, Belgrade, Serbia

Introduction: Parasitic leiomyomas (PL), also known as free leiomyomas, occur outside the uterus and rarely occur in clinical practice. The incidence of parasitic leiomyomas has increased with the use of morcellators during laparoscopy. Such leiomyomas survive through new neovascularization. Usually, the diagnosis is an accidental finding during other abdominal surgeries. Treatment of parasitic leiomyomas is always surgical with histopathological verification.

Case report: A 51-year-old woman came for a gynecological examination because of a feeling of pressure in her stomach and small pelvis and a growing belly. On examination under the extremes there was scanty bleeding from the cervical canal, the anterior vaginal wall was tense and discreetly prolapsed. Ultrasound examination described a myomatously altered uterus. The left ovary is of normal size, and with the right ovary or the origin of the right ovary, there is a large tumor change, partly cystic, partly solid, and a small amount of free fluid in Douglas. The patient was hospitalized in the gynecology department in June 2025 for additional diagnostics.

Laboratory analyses and tumor markers were performed, which were in the reference range. An MRI examination of the abdomen and small pelvis was performed, where an inhomogeneous cystic solid mass was described that fills the pelvis and a large part of the abdomen, probably originating on the left side of the uterus and is 30x20cm in diameter, pushing and enveloping the convolutions of the small intestine and colons and is inseparable from them, so that they cannot be differentiated. After that, an abdominal ultrasound, an X-ray of the abdomen natively and an X-ray of the lungs were performed, where the findings were normal, and the patient was prepared for surgical treatment. The surgery was performed using an open surgical approach. During the operation, a tumor mass in the pelvis and abdomen of about 30x35 cm was confirmed, which is predominantly solid and with a large number of cystic changes in the upper part, and with a thin peduncle the entire change was associated with the uterine fundus. After that, the tumor lesion was removed in its entirety, a total omentectomy and a total hysterectomy with bilateral adnexectomy was performed. All surgical material is sent for pathohistological diagnostics, as well as cytological diagnostics. Histopathological diagnostics confirmed leiomyoma.

Conclusion: Parasitic fibroids are rare, and gigantic fibroids are very rare. They are rarely diagnosed preoperatively. It is more common in patients with a history of previous myomectomies. However, the possibility of the occurrence of parasitic leiomyoma in all patients with uterine leiomyomas should be considered. This case report indicates that daily research into the biological characteristics of uterine fibroids is also necessary.

Keywords: Parasitic leiomyomas, diagnostics, treatment, histopathological verification

Ključna literatura / Key references

Lu B, Xu J, Pan Z. Iatrogenic parasitic leiomyoma and leiomyomatosis peritonealis disseminata following uterine morcellation. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42(8):990–999.

Gaspere C, Roberta G, Gloria C, et al. Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. Fertil Steril 2011; 96(2):90–96.

Osegi N, Oku EY, Uwaezuoke CS, et al. Huge primary parasitic leiomyoma in a postmenopausal lady: a rare presentation. Case Rep Obstet Gynecol 2019;2019:7683873.

The role of endometrial and vaginal microbiome in reproduction

Uloga mikrobioma endometrija i rodnice u reprodukciji

A. P. Dević¹, A.M. Dević¹, M. Milanvic², S. Milović², D. Antić³

¹Zemun Clinical Hospital Center, Hospital for Gynecology and Obstetrics, Zemun, Belgrade, Serbia

²Zemun Clinical Hospital Center, Department of Anesthesia, Zemun, Belgrade, Serbia

³Health Centar Valjevo, Valjevo, Serbia

Introduction: The human microbiome is considered a newly discovered organ of our body. The lower female genital tract, especially the vagina, is colonized by various bacterial species, with *Lactobacillus* spp. predominating. The upper female genital tract, especially the uterus, has long been considered sterile. Recent studies have identified a distinct endometrial microbiome. The homogeneous composition and balance of the microbiome in the genitourinary tract, known as eubiosis, is critical for the health of the female reproductive system.

Objectives: To determine the composition of the microbiome of the vagina, cervix and uterus in patients with spontaneous abortions, miscarriages and in patients with endometrial polyps, as well as failed pregnancy or difficult implantation.

Material and methods: The first group of 40 patients were with absent miscarriage, and the second group 36 patients with sterility and endometrial polyp.

In both groups of patients, a swab of the uterine cavity, cervix, vagina and a swab for bacterial vaginosis were taken before the intervention. All patients have signed a consent form for the study. The examination was carried out at KBC Zemun.

Discussion: The *Lactobacillus*-dominated female genital tract microbiome is associated with favorable reproductive outcomes. Microbial imbalance is characterized by a reduced number of lactobacilli, as well as an increased variety and abundance of pathogens and is associated with infertility. The vaginal microbiome changes dynamically in response to physiological influences, such as the menstrual cycle, pregnancy, and hormonal changes during menopause. External factors, such as diet, sexual activity, and hygiene practices, also play a role in implantation failure and pregnancy complications such as miscarriage and premature birth.

Conclusion: Dysbiosis can damage the vaginal or endometrial mucosal barrier and trigger pro-inflammatory reactions, interfering with reproductive processes such as implantation. Clear microbial biomarkers have not yet been identified, and there is no consensus on the precise composition of a normal or healthy microbiome. Further research is needed to refine diagnostic tools and develop personalized therapeutic strategies to improve fertility and pregnancy outcomes.

Ključna literatura / Key references

Wang Z, Zhang L, Liu X, Xu L. The role of reproductive tract microbiota in gynecological health and diseases. *J Reprod Immunol.* 2025;167:104418.

Garmendia JV, De Sanctis CV, Hajdúch M, De Sanctis JB. Microbiota and recurrent pregnancy loss (RPL): more than a simple connection. *Microorganisms.* 2024;12:1641.

Patel N, Patel N, Pal S, Nathani N, Pandit R, Patel M, et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. *BMC Womens Health.* 2022;22:113.

Kasni oblik sindroma hiperstimulacije jajnika u sklopu IVF trudnoće

– prikaz slučaja

Late-Onset Ovarian Hyperstimulation Syndrome in an IVF Pregnancy: A Case Report

I. Jurković¹, M. Sekulić¹, M. Mateljak¹, L. Zaninović¹

¹ Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

Uvod: Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) najozbiljnija je jatrogena komplikacija kontrolirane ovarijalne stimulacije u MPO. Nastaje prekomjernom produkcijom VEGF-a i drugih vazoaktivnih medijatora (IL-6, angiotenzin II), koji uzrokuju povećanu kapilarnu propusnost i translokaciju tekućine u ekstravaskularne prostore (1). Razlikuju se rani oblik (nastupa ≤ 9 dana od aspiracije oocita; pokretač: egzogeni hCG) i kasni oblik (nastupa ≥ 10 dana; pokretač: endogeni hCG trofoblasta) (2). Kasni je oblik klinički zahtjevniji jer kontinuirana trofoblastna produkcija hCG-a perpetuira i otežava OHSS te onemogućuje učinkovitu primarnu prevenciju (2).

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj 34-godišnje bolesnice (G2, P0) liječene od subfertiliteta uzrokovanog oligoastenozoospermijom partnera, s prethodnim missed abortusom u IVF trudnoći. Primijenjen je antagonistički protokol (Rekoverle, Orgalutran, Ovitrelle); aspirirano 14 oocita; transfer jednoga embrija (ET) 25. 4. 2026. uz lutealnu potporu Utrogestanom 3×200 mg p.o. Bolesnica se javila 10 dana po ET zbog trodnevničkih bolova u gornjem abdomenu i zaduhe pri naporu. Fizikalnim pregledom nađena bolnost gornjih kvadranta abdomena. Ultrasonografijom su verificirani uvećani jajnici (D: 97×62 mm, L: 97×65 mm), slobodna tekućina u zdjelici (7×9,4 cm) i perihepatalno (7,8×7,9 cm). Laboratorijski su utvrđeni: hemokoncentracija (Hkt 0,511 L/L, Hb 174 g/L), leukocitoza ($16,1 \times 10^9/L$), hiponatrijemija (Na 130 mmol/L), hiperkoagulabilnost (fibrinogen 5,3 g/L, D-dimeri 1,66 mg/L FEU) i rana trudnoća (hCG 97,40 IU/L), a što zadovoljava kriterije teškog kasnog OHSS-a prema klasifikaciji ASRM-a (1). Bolesnica je hospitalizirana 8 dana (5.–13. 5. 2026.) uz intenzivno kliničko, laboratorijsko i ultrazvučno praćenje. Uvedena je tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom (enoksaparin 0,4 ml s.c.) zbog hiperkoagulabilnog stanja (2). Serijski nalazi bilježili su normalizaciju hemokoncentracije (Hkt: 0,511 → 0,460 → 0,420 L/L), prolazni porast transaminaza (ALT: 15 → 60 → 116 U/L) i rast hCG-a (97 → 294 → 794 IU/L). Ultrazvukom 11. 5. vizualizirana gestacijska vrećica (0,45×0,34 cm). Bolesnica je otpuštena 13. 5. bez tegoba.

Rasprava i zaključak: Prikazani slučaj ilustrira težak kasni OHSS s hemokoncentracijom, masivnim ascitesom s perihepatičnom distribucijom, hepatičnom zahvaćenošću i prokoagulantnim stanjem, uzrokovan trofoblastnom produkcijom endogenog hCG-a. Prolazna elevacija ALT-a, mehanizmom hepatocelularnog edema i perihepatičnog ascitesa, poznata je, no klinički nedovoljno prepoznata manifestacija teškog OHSS-a (3). Konzervativno liječenje uz antikoagulantnu zaštitu rezultiralo je povoljnim ishodom majke i vitalnom trudnoćom. Slučaj naglašava važnost pravovremene dijagnoze, primjene standardizirane klasifikacije te intenzivnog nadzora i liječenja kasnog OHSS-a u IVF trudnoći.

Ključna literatura / Key references

- Gullo G, Cucinella G, Perino A, Chianetta D, Salmeri N, Schiattarella A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a narrative review and legal implications. *J Pers Med*. 2024;14(9):915.
- Rosenberg H, Verma I, Bhatt M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *CMAJ*. 2024;196(29):E1012–E1016.
- Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Severe late-onset ovarian hyperstimulation syndrome presenting with liver dysfunction after in vitro fertilization: a case report. *Case Rep Womens Health*. 2021;31:e00332.

Conservative treatment of patients with early cancer of the endometrium

Konzervativno liječenje bolesnica s ranim stadijem karcinoma endometrija

T. Madić¹, D. Uljarević¹, A. M. Dević², J. I. Madić², A. P. Dević²

¹University Clinical Center of Serbia, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Belgrade, Serbia

²Zemun Clinical Hospital Center, Hospital for Gynecology and Obstetrics, Zemun, Belgrade, Serbia

Introduction: Endometrial cancer is one of the most common malignant tumors of the female reproductive system. PCOS is a complex endocrinological disease of women of reproductive period. Conservative therapy implies a safe oncological outcome while preserving reproductive function.

This study is a cross-sectional clinical study conducted at University Clinical Center of Serbia, Clinic for Gynecology and Obstetrics in the period from 2012 to 2024. The study included 62 patients who were between 23 and 45. The study included patients who were consecutively examined and treated conservatively for endometrial hyperplasia or endometrial cancer. Statistical analysis included methods of descriptive and analytical statistics.

Results: The results obtained in our study indicate that by evaluating the endocrinological status in patients with endometrial cancer, appropriate hygienic and dietary regimen, application of conservative therapy as well as psychosocial support to the patient. It is possible to obtain good therapeutic outcomes while preserving fertility in patients with endometrial cancer.

Conclusion: This study highlights the importance of alternative conservative treatment for endometrial cancer, especially in younger women with well-differentiated, early-stage endometrioid cancer

Ključna literatura / Key references

Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263.

Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, Muellerer JJ, Amant F, van Gent MDJM, Coleman RL, Westin SN, Yates MS, Krakstad C, Janda M. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies. *Obstet Gynecol Sci.* 2020 Jul;63(4):417-431.

Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24(9):1201-8.

Teška placentarna disfunkcija i venska tromboembolija u puerperiju: prikaz slučaja

Severe placental dysfunction and venous thromboembolism in the puerperium: a case report

I. Jurković¹, M. Mateljak¹, L. Zaninović¹, M. Sekulić¹

¹ Klinika za ženske bolesti i porođaje, Klinički bolnički centar Zagreb

Uvod: Hipertenzivni poremećaji u trudnoći i s trudnoćom povezani venski tromboembolijski incidenti vodeći su uzroci maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Teška preeklampsija, eklampsija, placentarna malperfuzija i tromboembolijska bolest međusobno su povezane endotelnom disfunkcijom, sustavnom upalom i hiperkoagulabilnim stanjem. Opstetričke komplikacije povezane s placentarnom disfunkcijom, uključujući infarkte posteljice i abrupciju posteljice rezultat su poremećene uteroplacentarne perfuzije te dovode do nepovoljnih perinatalnih ishoda. Odgovarajuća tromboprolifaksa ključna je u liječenju pacijentica visokog rizika. Prikazujemo slučaj mlade pacijentice s ponavljanim komplikacijama trudnoće uzrokovanim placentarnom disfunkcijom, dodatno kompliciranima postpartalnom dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom.

Prikaz slučaja: Devetnaestogodišnja primigravida hospitalizirana je u 33. tjednu gestacije nakon eklamptičkog napadaja. Pri prijemu su mjerene povišene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka (max. 170/105mmHg). U laboratorijskim nalazima izdvajale su se trombocitopenija i povišene vrijednosti jetrenih transaminaza. Nalazi su ukazivali na tešku preeklampsiju s obilježjima HELLP sindroma. Uvedena je antihipertenzivna terapija te profilaksa konvulzija magnezijevim sulfatom. Zbog ugroženosti majke i fetusa trudnoća je dovršena hitnim carskim rezom, pri čemu je porođeno živo muško nedonošče porođajne mase 1260 g. Histopatološki pregled posteljice pokazao je višestruke kronične infarkte.

Četiri tjedna nakon porođaja pacijentica se obratila u hitnu službu zbog bolnosti i edema desne noge. Ultrazvučnim Color doppler pregledom prikazana je opsežna tromboza zajedničke femoralne i poplitealne vene te je postavljena dijagnoza proksimalne duboke venske tromboze. Tijekom hospitalizacije započeta je antikoagulantna terapija enoksaparinom. Međutim, pacijentica je samoinicijativno prekinula liječenje i zatražila otpust iz bolnice protivno liječničkom savjetu.

Šest dana kasnije ponovno se javila na pregled zbog subjektivnih tegoba u vidu dispneje i palpitacija. CT angiografija plućnih arterija pokazala je subsegmentalnu plućnu emboliju lijevo laterobazalno. Ponovno je uvedena terapijska doza enoksaparina, a pri otpustu je ordiniran edoksaban u dozi od 60 mg dnevno uz preporuku prekida dojenja. Tromboembolijski incident procijenjen je kao povezan s trudnoćom i puerperijem.

Tijekom druge trudnoće, u dobi od 20 godina, pacijentica je razvila prijevremenu rupturu plodovih ovoja u 26. tjednu gestacije u uvjetima neadekvatne antenatalne skrbi. Primijenjena je antibiotska terapija i antenatalna deksametazonska profilaksa RDS-a. S obzirom na VTE u prethodnoj trudnoći, propisana joj je tromboprolifaksa enoksaparinom, no pacijentica je ponovno pokazala slabo pridržavanje terapije. Vrijednosti arterijskog tlaka i laboratorijski nalazi tijekom hospitalizacije ostali su uredni.

U 29. tjednu trudnoće došlo je do abrupcije posteljice u izvanbolničkim uvjetima, zbog čega je trudnoća dovršena hitnim carskim rezom. Porođeno je živo žensko nedonošče porođajne mase 1160 g.

U trećoj trudnoći pacijentica se obratila u hitnu ambulantu u sedmom tjednu amenoreje zbog bolova u donjem dijelu abdomena i pozitivnog serumskog hCG-a, što je inicijalno pobudilo sumnju na

izvanmaterničnu trudnoću. Serijska mjerenja hCG-a pokazala su urednu dinamiku, a transvaginalnim ultrazvukom potvrđena je vitalna intrauterina trudnoća. Pacijentica je trenutačno u prvom tromjesečju te prima tromboprofilaksu enoksaparinom.

Rasprava: Prikazani slučaj ilustrira složenu povezanost između teških opstetričkih komplikacija uzrokovanih disfunkcijom placente te posljedične tromboembolijske bolesti kod mlade pacijentice.

Prva trudnoća bila je komplicirana teškom preeklampsijom koja je progredirala u eklampsiju uz laboratorijske pokazatelje HELLP sindroma. Histopatološki nalaz posteljice pokazao je kronične infarkte, što potvrđuje prisutnost izražene placentalne malperfuzije. Endotelna disfunkcija i hiperkoagulabilno stanje povezano s trudnoćom vjerojatno su pridonijeli kasnijem razvoju postpartalne proksimalne duboke venske tromboze i plućne embolije.

Druga trudnoća bila je komplicirana prijevremenom rupturom plodovih ovoja i abrupcijom posteljice, stanjima koja su snažno povezana s abnormalnom placentacijom. Ponavljane placentalne komplikacije mogu upućivati na protrombotsku sklonost pacijentice te zahtijevaju intenzivan antenatalni nadzor.

Slabo pridržavanje antikoagulantne terapije predstavljalo je važan čimbenik rizika tijekom svih trudnoća. Ovaj slučaj dodatno naglašava važnost multidisciplinarnog pristupa koji uključuje opstetričare, hematologe, anesteziologe i neonatologe. Dosljedna tromboprofilaksa, pažljivo praćenje trudnice i edukacija pacijentice ključni su za smanjenje maternalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta u pacijentica s VTE-om u anamnezi i teškom placentalnom disfunkcijom.

Ključna literatura / Key references

Havers-Borgersen E, Butt JH, Johansen M, Petersen OB, Ekelund CK, Rode L, Olesen JB, Køber L, Fosbøl EL. Preeclampsia and long-term risk of venous thromboembolism. JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2343804.

Slesnick L, Nienow-Birch MN, Holmgren CM, Harrison RK. Preterm preeclampsia as an independent risk factor for thromboembolism in a large national cohort. Am J Obstet Gynecol MFM. 2024.

Asthma–Endometriosis Overlap: A Case Report Highlighting Shared Immunoendocrine Mechanisms

Preklapanje astme i endometrioze: prikaz slučaja koji ističe zajedničke imunoendokrine mehanizme

D. Pavičić¹

¹Poliklinika Medikol, Zagreb

Introduction: Increasing evidence suggests an association between asthma and endometriosis, two chronic inflammatory conditions that predominantly affect women of reproductive age. Shared mechanisms may include immune dysregulation, estrogen-dependent inflammation, altered cytokine profiles, and common genetic susceptibility.

A recent meta-analysis including 295,845 women with endometriosis and more than 28 million controls demonstrated a significant association between endometriosis and asthma (OR 1.59, 95% CI 1.22–2.07). The prevalence of asthma was 14.9% among women with endometriosis compared with 9.1% in controls.

Case presentation: A 32-year-old nulligravid woman with a 15-year history of moderate persistent asthma was referred to a tertiary pulmonary center because of poor asthma control despite treatment with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists.

Detailed history revealed cyclical worsening of wheezing, dyspnea, and rescue inhaler use during the late luteal phase and menstruation. The patient also reported severe dysmenorrhea, chronic pelvic pain, and a two-year history of infertility.

Pulmonary function tests demonstrated a reversible obstructive pattern with a baseline FEV₁ of 72% predicted. Given the temporal relationship between respiratory symptoms and the menstrual cycle, the patient was referred for gynecological evaluation. Further work-up revealed deep infiltrating endometriosis involving the uterosacral ligaments and rectovaginal septum, confirmed by magnetic resonance imaging and subsequent laparoscopy. Laboratory investigations demonstrated elevated serum CA-125 levels.

Following laparoscopic excision of endometriotic lesions and initiation of continuous progestin therapy, the patient experienced marked improvement in pelvic pain and menstrual symptoms. Over the following six months, asthma control improved significantly, with a reduction in exacerbations, decreased use of rescue medication, and improvement in FEV₁ to 84% predicted.

Conclusion: This case supports the concept of an “asthma–endometriosis overlap” phenotype characterized by cyclical respiratory symptoms and hormone-mediated disease activity. Asthma exacerbations linked to the menstrual cycle should not be dismissed as coincidence. In women with poorly controlled asthma, cyclical respiratory symptoms may represent an important clinical clue to underlying endometriosis. Recognizing this overlap has the potential to shorten diagnostic delay, improve asthma control, and strengthen collaboration between pulmonologists and gynecologists.

Ključna literatura / Key references

Ramos-Nino ME, Obadiah AA, Ozugha IO, Ramdass PVA. The Association Between Asthma and Endometriosis: A Systematic Review and Metanalysis. *J Respir.* 2025;5(2):6.

Hassanzadeh Makoui M, Fekri S, Hassanzadeh Makoui R, Ansari N, Shokrzadeh S, Athari SS. Unveiling the connection: asthma and endometriosis – a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Allergologia et Immunopathologia* 2025;53(2):42-49.

Pan G, Zhang P, Li S, Cao L, Yang C. Association of endometriosis with asthma: A study of the NHANES database in 1999-2006. *J Health Popul Nutr.* 2025;44(1):81.

Pleiotropni učinci metformina u kontroli refraktorne astme kod pacijentice s PCOS-om: prikaz slučaja i imunometabolički mehanizmi

Pleiotropic Effects of Metformin in the Management of Refractory Asthma in a Patient with PCOS: A Case Report and Immunometabolic Mechanisms

D. Pavičić¹, M. Gavrančić²

¹Poliklinika Medikal, Zagreb

²Nastavni zavod za hitnu medicinu grada Zagreba

Uvod: Sve je više dokaza da sindrom policističnih jajnika (PCOS) i određeni fenotipovi astme, osobito oni povezani s pretilošću, dijele zajedničke patofiziološke mehanizme, uključujući kroničnu upalu niskog intenziteta, inzulinsku rezistenciju i disfunkciju masnog tkiva. Žene s PCOS-om imaju veću prevalenciju astme u usporedbi s općom populacijom, neovisno o indeksu tjelesne mase i pušačkom statusu. Metabolička disfunkcija može djelovati kao važan modifikator kontrole astme, dok standardna inhalacijska terapija ne utječe na temeljne imunometaboličke poremećaje. Metformin, kao inzulinski senzibilizator s protuupalnim učincima, mogao bi predstavljati korisnu adjuvantnu terapijsku opciju u ovoj skupini bolesnica.

Prikaz slučaja: Pacijentica u dobi od 26 godina liječena je zbog nedostatno kontrolirane astme, unatoč primjeni visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih β_2 -agonista (ICS/LABA). Kliničkom obradom utvrđeni su pretilost (BMI 32 kg/m²), oligomenoreja, klinički i biokemijski hiperandrogenizam te kronična anovulacija, čime su zadovoljeni dijagnostički kriteriji za PCOS. Pacijentica je navodila cikličke egzacerbacije astme neposredno prije probojnih krvarenja. Laboratorijski nalazi pokazali su izraženu inzulinsku rezistenciju (povišen HOMA-IR), hiperandrogenemiju te povišene markere sistemske upale (hs-CRP, IL-6). Uz postojeću pulmološku terapiju po preporuci ginekologa uveden je metformin u dozi od 850 mg dva puta dnevno te prehrana s ograničenim unosom rafiniranih ugljikohidrata. Nakon šest mjeseci liječenja zabilježeni su: smanjenje tjelesne mase za 8 %, poboljšanje inzulinske osjetljivosti, uspostava ovulatornih menstrualnih ciklusa, značajno smanjenje učestalosti egzacerbacija astme te poboljšanje plućne funkcije uz porast FEV₁.

Rasprava: Povoljan klinički odgovor može se objasniti pleiotrofnim učincima metformina na zajedničke imunometaboličke mehanizme PCOS-a i astme. Smanjenjem hiperinzulinemije metformin može ublažiti inzulinom posredovanu bronhalnu hiperreaktivnost i remodeliranje dišnih putova. Aktivacijom AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK) u plućnom tkivu doprinosi smanjenju lokalne upale i obnovi integriteta bronhalnog epitela. Istodobno, poboljšanjem ovulacijske funkcije i smanjenjem hiperandrogenemije dolazi do stabilizacije hormonalnih oscilacija koje mogu sudjelovati u pogoršanju simptoma astme tijekom menstrualnog ciklusa. Ovaj prikaz slučaja podupire koncept „Asthma-PCOS overlap“ fenotipa, kod kojeg metabolička i reproduktivna disfunkcija predstavljaju važne terapijske mete uz standardno pulmološko liječenje.

Zaključak: Kod žena s istodobno prisutnim PCOS-om i refraktornom astmom potrebno je razmotriti postojanje zajedničke imunometaboličke podloge bolesti. Metformin bi u odabranih bolesnica mogao predstavljati vrijednu adjuvantnu terapijsku strategiju, ne samo kroz poboljšanje reproduktivnog i metaboličkog statusa, nego i kroz potencijalno povoljan učinak na kontrolu astme. Potrebna su prospektivna istraživanja kako bi se bolje definirale karakteristike i terapijske mogućnosti ovog potencijalnog „Asthma-PCOS overlap“ fenotipa.

Ključna literatura / Key references

Ararat E, Landes RD, Forno E, Tas E, Perry TT. Metformin use is associated with decreased asthma exacerbations in adolescents and young adults. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(1):48-54.

Xu Y, Zhou ZY, Pan JX, Huang HF. Associations Between Asthma and Polycystic Ovary Syndrome: Current Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:936948.

Sun H, Li D, Jiao J, Liu Q, Bian J, Wang X. A Potential Link Between Polycystic Ovary Syndrome and Asthma: a Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2022;29(1):312-319.

Endometrioza i liječenje neplodnosti: kirurgija ili asistirana reprodukcija?

Endometriosis and Infertility Treatment: Surgery or Assisted Reproduction?

A. Sefedini¹, K. Tijan^{1, 2}, N. Smiljan-Severinski^{2, 3}

¹Dom zdravlja Primorsko-Goranske županije, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

³Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Rijeka

Ciljevi istraživanja:

1. Usporediti broj oocita nakon stimulacije jajnika gonadotropinima u žena s endometriozom jajnika koje su liječene zbog neplodnosti in vitro fertilizacijom (IVF) ili kombinacijom kirurškog liječenja i IVF-a.

2. Usporediti vremensko razdoblje kirurškog liječenja u odnosu na vrijeme liječenja IVF-om

3. Utvrditi razlikuje li se ovarijski odgovor na stimulaciju gonadotropinima u skupni kirurški liječenih žena, što može upućivati na smanjenu ovarijsku rezervu (endometrioza + kirurški zahvat).

Metode: Istraživanje predstavlja retrospektivnu analizu medicinske dokumentacije pacijentica s dijagnozom endometrioze jajnika, koje su liječene u tercijarnom centru zbog neplodnosti tijekom 11 godina (2012.–2023.). Podaci su prikupljeni iz arhivirane medicinske dokumentacije Zavoda za humanu reprodukciju KBC u Rijeci. Analizirani su podaci 98 stimuliranih IVF ciklusa (83 pacijentica). Kriteriji za uključivanje u istraživanje: dijagnoza endometrioze jajnika postavljena ultrazvučnim pregledom ili laparoskopijom. Formirane su dvije temeljne skupine ispitanica (ciklusa): A. liječene samo IVF-om i B. liječene IVF-om i kirurški. Kirurška skupina podijeljena je u tri kronološke podskupine: 1) operacija endometrioze jajnika u godinama prije IVF-a, 2) liječenje IVF-om u godinama prije kirurškog liječenja i 3) oba liječenja u istoj kalendarskoj godini (IVF i operacija). Srednja životna dob sudionica bila je 34,5 godina, odnosno blizu dobi nakon koje smanjenje plodnosti postaje izraženije kao posljedica starenja.

Rezultati: Vrijeme od prve konzultacije do početka liječenja neplodnosti IVF-om nije se razlikovalo među skupinama. Sudionice u kirurškoj skupini bile su značajno mlađe u usporedbi sa skupinom bez kirurškog zahvata. Većina IVF ciklusa u kirurškoj skupini bila je učinjena nakon kirurškog liječenja. Srednja vrijednost broja oocita nakon stimulacije jajnika nije se značajno razlikovala u kirurškoj i IVF grupi. Najveća srednja vrijednost broja oocita kirurški liječenih ispitanica je zabilježena u podskupini sudionica s IVF liječenjem kao prvom linijom, a prije kirurškog liječenja. Stratifikacijom prema životnoj dobi, uočava se već nakon 33 godine života kontinuirano manji srednji broj oocita nakon stimulacije jajnika u ciklusima kirurški liječenih ispitanica.

Zaključak: Liječenje IVF-om, a prije kirurškog liječenja endometrioze dosljedno je povezano s većim brojem oocita nakon stimulacije jajnika gonadotropinima, kroz gotovo sve analizirane dobi nakon 33. godine života. Rezultati istraživanja mogu biti korisni u planiranju i strategiji interdisciplinarnog liječenja pacijentica s endometriozom, s ciljem očuvanja fertiliteta i većeg učinka in vitro fertilizacije.

Ključna literatura / Key references

Demirdag E, Guler I, Selvi I, Cevher Akdulum MF, Canan S, Erdem A, et al. Analysis of 2438 cycles for the impact of endometrioma and its surgery on the IVF outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;263:233–8.

Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022 Mar 4;2022(2):hoac009.

Anh ND, Ha NTT, Tri NM, Huynh DK, Dat DT, Thuong PTH, et al. Long-Term Follow-Up Of Anti-Mullerian Hormone Levels After Laparoscopic Endometrioma Cystectomy. Int J Med Sci. 2022;19(4):651–8.

Laparoscopic Management of a Communicating Rudimentary Horn (ESHRE/ESGE Class U4a Hemi-Uterus): A Case Report

Laparoskopsko liječenje komunicirajućeg rudimentarnog roga (ESHRE/ESGE U4a – semiuterus): prikaz slučaja

M. Karadža^{1,2}, B. Knežić-Frković¹, I. Vukasović¹

¹Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Introduction: Hemi-uterus (ESHRE/ESGE class U4) represents a unilateral uterine development anomaly characterized by a fully developed functional hemi-uterus with either an incompletely formed or absent contralateral side, while the presence of a functional rudimentary horn is clinically significant due to the risk of complications such as hematometra and ectopic pregnancy, often warranting laparoscopic excision.

Case report: A 30-year-old nulliparous woman with an ultrasound-confirmed uterine anomaly was referred to our institution for further evaluation. The patient had no significant past medical history, reported regular menstrual cycles, and had a normal cervical cytology screening (Pap smear) in April 2025. She complained of severe cyclic pelvic pain occurring after menstruation and persisting until ovulation.

Initial gynecological evaluation raised suspicion of a uterine leiomyoma, prompting referral for advanced imaging. Detailed three-dimensional transvaginal ultrasonography demonstrated a left hemiuterus in anteversio-flexio (AVF) measuring 77 × 45 × 40 mm, with a calculated volume of 74.6 cm³. The endometrium measured 13 mm and displayed a secretory pattern with a clearly defined endomyometrial junction. On the contralateral side, a right rudimentary communicating horn measuring 26 × 22 × 28 mm was identified, containing a central endometrial cavity measuring 7 mm. A single left-sided cervix was visualized. According to the ESHRE/ESGE classification, the anomaly was classified as U4a with a rudimentary cavity. Both ovaries appeared morphologically normal.

In view of the patient's symptoms and imaging findings, laparoscopic surgical management was undertaken. Intraoperative findings confirmed a left hemiuterus with a right rudimentary horn and normal bilateral adnexa. Excision of the right rudimentary horn together with right salpingectomy was performed laparoscopically. The procedure was completed without complications, and the postoperative course was uneventful.

Conclusion: Hemi-uterus with a functional rudimentary horn represents a rare congenital Müllerian anomaly that may remain undiagnosed until adulthood despite regular menstrual cycles. Detailed 3D transvaginal ultrasonography plays a crucial role in accurate diagnosis and preoperative planning. Early recognition is important due to the risk of complications, including severe pelvic pain, hematometra, and ectopic pregnancy within the rudimentary horn. Laparoscopic excision of the rudimentary horn with ipsilateral salpingectomy is a safe and effective treatment option, providing symptom relief and preventing future complications.

Ključna literatura / Key references

Emrich NLA, Padrón LT, Schröder C, Mustea A, Strizek B, Gembruch U, Cruz JJ. Clinical outcomes and practical management implications in rudimentary horn pregnancies: a systematic review and pooled analysis (2010-2025). Arch Gynecol Obstet. 2026 May 12;313(1):194.

Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod. 2013 Aug;28(8):2032-44.