

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Поређење успешности вантелесне оплодње код жена
на медитеранској исхрани и стандардној исхрани

МАСТЕР РАД

Ментор:
проф. др Владимир Живковић

Студент:
Ђурђа Петровић 08/2024

Крагујевац, 2025. године

Садржај

1. Увод	4
2. Теоријски оквир.....	5
2.1. Основни појмови вантелесне оплодње (ВТО).....	5
2.2. Фактори који утичу на успешност вантелесне оплодње.....	10
2.3. Исхрана и плодност жена- преглед литературе.....	11
2.4. Медитеранска исхрана- карактеристике и здравствене користи.....	12
2.5. Стандардна исхрана- дефиниција и уобичајени обрасци.....	14
3. Методологија истраживања.....	15
3.1. Дизајн истраживања.....	15
3.2. Популација и узорак.....	18
3.3. Критеријуми укључивања и искључивања.....	19
4. Резултати истраживања.....	21
4.1. Опис узорка.....	21
4.2. Упоредна анализа успешности вантелесне оплодње код обе групе.....	22
4.3. Утицај медитеранске исхране на параметре плодности.....	22
4.4. Дискусија резултата у односу на постојећу литературу.....	23
5. Дискусија.....	25
6. Закључак.....	28

7. Литература.....	29
--------------------	----

1. Увод

Вантелесна оплодња (ИВФ) представља једну од најзначајнијих метода лечења неплодности, али њен исход и даље зависи од низа фактора, укључујући старост пацијенткиње, хормонски статус, квалитет ембриона и стил живота. У последњој деценији, све више пажње посвећује се утицају исхране на фертилитет и успешност ИВФ-а¹. Међу различитим дијететским обрасцима, медитеранска исхрана је привукла пажњу истраживача због свог потенцијалног позитивног деловања на репродуктивно здравље. Карактеришу је висок унос воћа, поврћа, интегралних житарица, маслиновог уља, рибе и орашастих плодова, док је унос црвеног меса и прерађених намирница ограничен^{1,2}.

Насупрот томе, стандардна исхрана, често богата засићеним мастима, рафинисаним шећерима и индустријски прерађеним производима, повезује се са повећаним оксидативним стресом и упалним одговорима који могу негативно утицати на репродуктивну функцију^{1,2}. Овај рад има за циљ да упореди успешност вантелесне оплодње код жена које се придржавају медитеранске исхране са онима које следе уобичајене, мање уравнотежене дијететске навике, како би се испитала потенцијална корелација између квалитета исхране и исхода асистираних репродукције.

2. Теоријски оквир

2.1. Основни појмови вантелесне оплодње (ВТО)

Ин витро оплодња (ИВФ) је најчешћи облик потпомогнуте репродуктивне технологије и користи се у лечењу пацијената са потешкоћама у зачећу. Ова активност се врти око етиологије, евалуације и улоге интерпрофесионалног тима у стратегијама управљања ИВФⁱ.

Технике које укључују манипулацију ооцитима ван тела називају се потпомогнута репродуктивна технологија (АРТ), а ин витро оплодња (ИВФ) је најчешћи облик. Термин „ин витро“ значи ван живог организма, јер ооцити сазревају ин виво у јајнику, а ембриони се развијају у трудноћу у материци, али се ооцити оплођују у Петријевој шољи. Др Роберт Едвардс и др Патрик Стептоу пријавили су прво живорођено дете из ИВФ-а у јулу 1978. у Енглеској. Ово достигнуће ће касније донети др Едвардсу Нобелову награду за медицину 2010. године.

Од овог великог продора у лечењу неплодности, област репродуктивне ендокринологије/неплодности (РЕИ) је брзо напредовала, а ИВФ сада чини 1,6% и 4,5% свих живорођених у Сједињеним Државама и Европи, респективно. Првобитно развијена као начин да се заобиђе непоправљива болест јајовода, ИВФ се сада широко примењује за лечење неплодности услед различитих узрока, укључујући ендометриозу, мушки фактор и необјашњиву неплодност. Жене које не могу да користе сопствене ооците због примарне оваријалне инсуфицијенције (ПОИ) или смањења броја ооцита повезаног са старењем сада могу успешно затруднети користећи вантелесну оплодњу са донорским ооцитима.

Препознавање анатомије женске карлице је од највеће важности за правилно разумевање и завршетак вантелесне оплодње (ВТО). Да би се постигли оптимални резултати у ВТО, одређени типови анатомије су повезани са стопама успеха добијања ооцита и трансфера ембриона. Материца је Милерова структура женске карлице која пружа окружење за развој трудноће. Састоји од три слоја: серозе, миометријума и ендометријума. Ендометријум или слузница материце је структура жлезданог ткива која пролази кроз предвидљиве промене током менструалног циклуса као одговор на нивое хормона у циркулацији.

Приближно 10% до 15% парова ће имати потешкоћа са зачећем. Неплодност се дефинише као изостанак зачећа након 12 месеци незаштићеног сексуалног односа код жена млађих од 35 година или шест месеци код жена старијих од 35 година. Ако партнерка има олигоменореју или аменореју, ендометриозу, болест јајовода или постоји познати мушки проблем, индикована је ранија процена¹. Прегледи за парове који имају проблема са неплодношћу укључују процену овулаторне функције, резерве јајника, материчне дупље, проходности јајовода и анализу сперме. Ако постоје докази о ендометриози, зачепљењу јајовода или аднексалним прираслицама, треба размотрити дијагностичку лапароскопију. Приближно 25% до 35% неплодних жена има тубоперитонеалну болест, а карлична инфламаторна болест (ПИД) је најчешћи узрок оштећења јајовода. ПИД је обично резултат инфекција *Chlamydia trachomatis*. Бактеријске инфекције могу довести до оклузије јајовода или перитубуларних адхезија које чине ин виво оплодњу мало вероватном. Вантелесна оплодња (ИВФ) заобилази оштећење јајовода преносом ембриона директно у материцу.

Ендометриоза, хронична инфламаторна болест дефинисана присуством ендометријалног ткива ван материчне дупље, значајно је чешћа код жена са неплодношћу у поређењу са онима без ње. Механизми како ендометриоза узрокује неплодност још увек нису у потпуности схваћени, али истраживања су показала да су карличне адхезије, хронична интраперитонеална упала, поремећена фоликулогенеза и смањена имплантација ембриона описани код жена са ендометриозом. Утврђено је да лапароскопска хирургија повећава стопу трудноће са 4,7% на 30,7%, што указује на важност обнављања нормалне карличне анатомије за спонтану трудноћу. Нажалост, жене са ендометриозом имају значајно нижу стопу успеха вантелесне оплодње у поређењу са другим узроцима неплодности, при чему је узнатрдовала болест повезана са лошијим исходима.

Лош квалитет сперме је једини узрок неплодности код 20% парова и доприноси проблемима са плодношћу код додатних 20%. Смањен број сперматозоида, покретљивост или морфологија (облик сперматозоида) могу се успешно лечити медицински или

хирушки код приближно 50% мушкараца². Интраутерина инсеминација такође може повећати стопу трудноће код парова где мушки партнер има мали број покретних сперматозоида. Ако такви третмани не успеју, може се користити вантелесна оплодња са или без интрацитоплазматске ињекције сперматозоида (ИЦСИ).

Сперма екстрахована из тестиса или епидидимиса у случајевима опструктивне азооспермије или хипофункције тестиса може се користити само у ИЦСИ циклусу, јер сперма није прошла кроз коначни процес сазревања *in vivo*, што јој омогућава да оплоди ооцит.

Жене које нису у стању да произведу сопствене ооците због ПОИ или смањене резерве јајника могу затруднети са донорским ооцитима или донорским ембрионима. Вантелесна оплодња (ИВФ) не може да превазиђе утицај старости на функцију и оплодњивост ооцита, па многе жене у касним тридесетим и више година користе донорске ооците. Ови ооцити су уклоњени од млађе жене (обично млађе од 30 година) и или се замрзавају за будућу употребу или се користе у новом циклусу ИВФ-а.

ИВФ се такође користи код жена које желе да сачувају своју плодност. Жене са раком или другим болестима могу морати да се подвргну гонадотоксичним третманима који представљају претњу по функцију јајника. Ове жене могу криопрезервирати или ооците или ембрионе пре хемотерапије или зрачења, који се затим могу пренети у будућности.

Криопрезервација ооцита је такође одржива опција за жене које желе да одложе рађање. Добро је познато да плодност жена драматично опада у четвртој деценији живота. Овај пад оплодњи је резултат смањења и количине и квалитета ооцита. Жене које нису заинтересоване за трудноћу у блиској будућности могу криопрезервирати ооците за будућу употребу. Не постоје апсолутне контраиндикације за поступак вантелесне оплодње (ВТО). Међутим, не би требало да се изводи код жена које имају значајан ризик од морбидитета и морталитета у трудноћи ако би ВТО била успешна. Неки примери ових високоризичних стања укључују, али нису ограничени на,

Марфанов синдром, срчану инсуфицијенцију класе 3 или 4 по NYHA (Њујоршко удружење кардиолога), Ајзенменгеров синдром, тешку валвуларну стенозу, плућну хипертензију или коарктацију аорте. Жене са овим значајним медицинским проблемима које желе биолошко дете, могу се подвргнути ВТО са аспирацијом ооцита, оплодњом спермом партнера, али ће ембриони бити пребачени на носиоца трудноће³.

Циклус вантелесне оплодње (ИВФ) почиње стимулацијом јајника. Коришћено је више протокола, укључујући без стимулације до различитих нивоа стимулације јајника коришћењем кломифен цитрата, летрозолa и егзогених гонадотропина (ФСХ и лутеинизујућег хормона (ЛХ)). У ИВФ циклусима, аналози гонадотропин-ослобађајућег хормона (ГнРХ) се користе како би се елиминисао пораст ЛХ код жене, што омогућава лекарима да темпирају узимање ооцита. Раст фоликула се прати трансвагиналном ултрасонографијом, а нивои Е2 у крви помажу у одређивању било каквих назначених промена у протоколу стимулације.

У ИВФ природног циклуса, ооцит се узима пре него што дође до пораста ЛХ у средини циклуса, или се користи антагонист ГнРХ (ГнРХант) да би се спречило ослобађање ЛХ. Када водећи фоликул достигне зрелу величину, хЦГ се даје као замена за пораст ЛХ. Стопа трудноће је око 8% по циклусу са кумулативном стопом од 21% након три циклуса, са стопама и до 44% код парова са мушким фактором неплодности⁴. Вантелесна оплодња у природном циклусу се не изводи често због ниже клиничке стопе трудноће.

Стимулација јајника се врши у великој већини циклуса вантелесне оплодње тако да се добије приближно 10 до 20 ооцита. Постоје два главна протокола; агонист дугог лутеалног ГнРХ (ГнРХ) или циклус ГнРХант. Протокол дугог лутеалног ГнРХ почиње применом 0,1 мг ГнРХ дневно, почевши од 21. дана циклуса у претходном месецу. Ово искључује лучење ЛХ (и ФСХ) из хипофизе током стимулације јајника, а ГнРХ се наставља до ињекције хЦГ. Гонадотропини се ињектују у дозама у распону од 75 до 450 ИЈ дневно, почевши од 2. дана циклуса, са прилагођавањем дозе на основу развоја фоликула и нивоа

естрадиола. Ињекција хЦГ се примењује када најмање три фоликула достигну величину од 18 мм.

Протокол ГнРХант подразумева дневну примену гонадотропина (75 до 450 ИЈ) почевши од 2. или 3. дана циклуса. ГнРХант се почиње са применом да би се блокирао пораст ендогеног ЛХ када пречник водећег фоликула достигне 14 мм или шестог дана стимулације јајника. Када достигну најмање три фоликула, примењује се хЦГ од 18 мм. Протокол минималне стимулације користи кломифен цитрат, селективни модулатор естрогенских рецептора (СЕРМ), или летрозол, инхибитор ароматазе, са или без гонадотропина. Смањењем или елиминисањем стимулације гонадотропином, трошкови за пар се смањују. Протокол минималне стимулације добија све већу подршку јер су студије показале да, иако је стопа живорођених благо смањена у поређењу са дугим протоколом ГнРХант (49% наспрам 63%), постоје значајно ниже стопе синдрома хиперстимулације јајника и вишеструких трудноћа.

Без обзира на протокол стимулације, зрели ооцити се узимају 34 до 36 сати након примене хЦГ-а. Узимање ооцита се врши ултразвучно вођеном трансвагиналном аспирацијом и интравенском седацијом. Јајници се визуализују помоћу вагиналне ултразвучне сонде, а причвршћени водич за иглу помаже лекару да усмери иглу у сваки фоликул и аспирира ооцит и фоликуларну течност⁵.

Инсеминација или ИЦСИ се користи за оплодњу ооцита. Узорак сперме се припрема изоловањем сперматозоида центрифугирањем по густини и испирањем у медијуму са високом концентрацијом протеина како би се подстакла капацитација, процес који је неопходан да би сперматозоиди постали оплодљиви. Педесет до сто хиљада сперматозоида се инкубира са ооцитом током 12-18 сати. Мушка неплодност може захтевати ИЦСИ, где се један имобилизовани сперматозоид директно убризгава у ооцит. Ово заобилази потребу да сперматозоид продре у *zona pellucida*, гликопротеински матрикс који окружује ооцит.

Оплођени ембриони се преносе у фази цепање (3 дана након оплодње) или у фази бластоцисте (5 дана након оплодње). Пренос у фази бластоцисте нуди већи број живорођених беба по циклусу и постиже се са мањим бројем ембриона, а самим тим и нижим стопама вишеструких трудноћа. Међутим, мана преноса у фази бластоцисте је то што може бити доступно мање ембриона за пренос због губитка ембриона који нису преживели у култури до 5. дана.

Ембриони се преносе под трансабдоминалним ултразвучним вођењем у материцу помоћу катетера који пролази кроз грлић материце. Ембрион(и) се постављају 1 до 2 цм од дна материце. Након преноса, катетер се проверава под микроскопом како би се осигурало да ниједан ембрион није задржан у катетеру и да су сви ембриони успешно постављени у материцу. Број пренетих ембриона зависиће од фазе ембриона, квалитета ембриона, старости мајке и жеље пацијенткиње⁶. Америчко друштво за репродуктивну медицину препоручује да се не премештају више од две бластоцисте код жена старости 37 година или млађих, не више од три бластоцисте код жена старости од 38 до 40 година, као и код жена старости од 41 до 42 године.

2.2. Фактори који утичу на успешност вантелесне оплодње

Вантелесна оплодња (ВТО), позната и као ин витро фертилизација (ИВФ), сложен је медицински поступак који омогућава паровима са проблемима плодности да остваре потомство. Успешност ове процедуре зависи од више фактора – медицинских, процедуралних и животних навика. Најважнији фактор у успешности ВТО јесте старосна доб жене. Плодност природно опада с годинама, а са њом и успешност ВТО. Жене млађе од 35 година имају најбоље изгледе за успешан исход, док после 40. године шансе значајно опадају.

Квалитет и број јајних ћелија пресудан је за добру оплодњу и развој ембриона. Исто важи и за сперматозоиде – низак број, лоша покретљивост или неправилна грађа могу отежати

оплодњу, па се у тим случајевима често користи ИЦСИ метода (убризгавање једног сперматозоида директно у јајну ћелију).

За успешну имплантацију ембриона важно је да материца буде здрава. Присуство миома, срастања, полипа или урођених аномалија може отежати или онемогућити усађивање ембриона⁷.

Хормонска равнотежа игра кључну улогу. Поремећаји попут синдрома полицистичних јајника (ПЦОС), проблема са штитном жлездом или повишеног ФСХ нивоа могу смањити шансе за успех. Начин на који се ембрион преноси у материцу, као и искуство ембриолога, такође имају значајан утицај. Квалитет ембриона и избор правог тренутка за ембриотрансфер (свеж или замрзнут ембрион) утичу на исход. Навике као што су пушење, конзумација алкохола или дрога негативно утичу на плодност код оба партнера. Такође, телесна тежина ван здравог распона (гојазност или прениска тежина) може пореметити хормонски баланс. Редовна физичка активност, уравнотежена исхрана и управљање стресом позитивно делују на репродуктивно здравље.

2.3. Исхрана и плодност жена – преглед литературе

Исхрана представља један од кључних фактора који утичу на репродуктивно здравље жена. Бројна истраживања указују на то да квалитетна и уравнотежена исхрана може позитивно утицати на плодност, док неадекватан нутритивни статус може довести до поремећаја овулације, хормонског дисбаланса и смањене шансе за зачеће, како природним путем, тако и кроз процедуре као што је вантелесна оплодња (ВТО).

Према више студија, унос сложених угљених хидрата (попут интегралних житарица) и смањење уноса рафинисаних шећера повезује се са бољом овулацијом и смањеним ризиком од синдрома полицистичних јајника (PCOS). Такође, здраве масти – нарочито оне из рибе, орашастих плодова и маслиновог уља – повољно делују на хормонски баланс. Унос протеина биљног порекла (наспрам животињских) такође је показао позитивне

ефекте на плодност код неких жена⁸. Фолна киселина (витамин В9), витамини D и Е, као и цинк, селен и гвожђе, имају важну улогу у одржавању репродуктивног здравља. Недостатак ових микронутријената повезује се са смањеном функцијом јајника, а неки од њих (посебно фолна киселина) кључни су у фази пре трудноће и у раној трудноћи, због улоге у развоју ембриона.

Антиоксиданси могу смањити оксидативни стрес, који негативно утиче на квалитет јајних ћелија. Истраживања показују да и гојазност и прекомерна мршавост могу утицати на фертилитет. Висок ВМI повезује се са инсулинском резистенцијом, ановулацијом и смањеном успешношћу ВТО. Са друге стране, премала телесна маса може довести до хормонских поремећаја и изостанка овулације.

Такозвана „медитеранска дијета“ (Mediterranean diet), богата воћем, поврћем, махунаркама, интегралним житарицама и здравим мастима, повезује се са побољшаним исходима у лечењу неплодности и већом успешношћу ВТО. С друге стране, дијете са високим садржајем трансмасти, прерађене хране и шећера имају негативан утицај на хормоналну равнотежу и плодност.

2.4. Медитеранска исхрана – карактеристике и здравствене користи

Медитеранска исхрана представља један од најистраживанијих и најпрепоручиванијих начина исхране у савременој нутрицији. Заснована на традиционалним прехранбеним навикама становника медитеранског региона (Грчка, Италија, Шпанија и јужна Француска), овај модел исхране препознат је због свог позитивног утицаја на целокупно здравље, укључујући и репродуктивно здравље жена⁹.

Основне карактеристике медитеранске дијете укључују:

- **Висок унос воћа, поврћа, махунарки, интегралних житарица и орашастих плодова**
Ови састојци су богати влакнима, витаминима, минералима и антиоксидансима.

- **Маслиново уље као главни извор масти**

Богато мононезасићеним масним киселинама, које имају антиинфламаторно дејство.

- **Редован унос рибе и морских плодова**

Посебно плаве рибе, које садрже омега-3 масне киселине.

- **Умерена конзумација млечних производа и јаја**

- **Ограничена конзумација црвеног меса и прерађених намирница**

- **Умерена конзумација вина, углавном уз оброке**

Осим самих намирница, медитеранска исхрана подразумева и културолошки аспект: оброци у друштву, редовна физичка активност и уравнотежен животни стил.

Здравствене користи медитеранске исхране

Бројне студије потврђују широк спектар здравствених користи повезаних са медитеранском исхраном:

- **Кардиоваскуларно здравље**

Смањује ризик од срчаних болести, хипертензије и шлога.

- **Превенција метаболичког синдрома и дијабетеса типа 2**

Регулише ниво шећера у крви и инсулинску осетљивост.

- **Антиинфламаторно и антиоксидативно дејство**

Смањује системску инфламацију и оксидативни стрес.

- **Подршка менталном здрављу**

Истраживања повезују овај начин исхране са мањом учесталосту депресије и когнитивних поремећаја.

- **Позитиван утицај на репродуктивно здравље**

Код жена, медитеранска исхрана повезује се са бољом функцијом јајника, редовном овулацијом и већим шансама за успешну трудноћу, како природним путем, тако и током поступака асистираних репродукције (нпр. ВТО).

2.5. Стандардна исхрана – дефиниција и уобичајени обрасци

Стандардна исхрана представља уравнотежен и правилно организован начин исхране који има за циљ да задовољи све потребе организма за енергијом, макронутријентима (угљени хидрати, масти, протеини) и микронутријентима (витамини и минерали). Она се заснива на научним препорукама и подразумева разноврсну исхрану која доприноси очувању здравља, правилном развоју и превенцији различитих болести.

Основни принципи стандардне исхране обухватају унос хране из свих главних група намирница: житарица, воћа, поврћа, млечних производа, меса, рибе, јаја, махунарки и орашастих плодова. Пожељно је да оброци буду уравнотежени, редовни и умерени, без претераног уноса шећера, соли, засићених масти и прерађене хране¹⁰.

Уобичајени образац стандардне исхране подразумева три главна obroка дневно – доручак, ручак и вечеру – као и једну до две ужине. Препоручује се припрема хране на здравији начин, као што су кување, динстање или печење, уместо пржења у дубоком уљу. Поред тога, веома је важан и правилан унос течности, пре свега воде, у количини од најмање 1.5 до 2 литра дневно.

Циљ стандардне исхране није само да засити, већ да организму обезбеди све неопходне материје за нормално функционисање. Због тога је важно да исхрана буде разноврсна, прилагођена индивидуалним потребама и усмерена ка дугорочном очувању здравља.

3. Методологија истраживања

3.1 Дизајн истраживања

Ово истраживање је квантитативног типа, компаративно и проспективно кохортно. Циљ истраживања је био да се испита да ли постоји статистички значајна разлика у успешности вантелесне оплодње (ВТО) између жена које се придржавају медитеранске исхране и оних које конзумирају стандардну исхрану.

Испитанице су биле сврстане у две групе: експерименталну и контролну. Експерименталну групу су чиниле жене које су минимум три месеца пре поступка ВТО биле на медитеранској исхрани, док контролну групу су чиниле жене које су се придржавале уобичајене, неструктурисане исхране. Подела у групе вршила се на основу процене исхране путем валидираног упитника о учесталости уноса хране (Food Frequency Questionnaire) и додатног интервјуа са нутриционистом.

У истраживању је учествовало 120 жена које су биле кандидати за вантелесну оплодњу. Критеријуми за укључивање у студију су били : узраст од 25 до 40 година, индекс телесне масе између 18 и 30, и одсуство хроничних болести које могу утицати на плодност. Критеријуми за искључивање укључују активно пушење, конзумацију алкохола и присуство значајних хормонских поремећаја.

Примарни исход истраживања била је успешна трудноћа, потврђена ултразвучним налазом. Секундарни исходи укључивали су број оплођених јајних ћелија, квалитет ембриона, стопу имплантације и присуство биохемијске трудноће.

Подаци су се прикупљали из медицинске документације пацијенткиња, као и путем анкетних упитника. Трајање истраживања износило је најмање шест месеци, а статистичка анализа обухватила је примену хи-квадрат теста за анализу успешности трудноће између група, т-теста или Mann–Whitney теста за поређење нумеричких параметара, и мултиваријантне регресионе анализе у циљу контроле могућих конфузних фактора.

Критеријуми укључивања у истраживање:

- жене старости између 25 и 40 година,
- индекс телесне масе (БМИ) у распону 18–30,
- редовни менструални циклуси,
- први или други покушај ВТО,
- сагласност за учешће у истраживању.

Критеријуми искључивања:

- активно пушење и/или конзумација алкохола,
- присуство хроничних болести које могу утицати на плодност (нпр. дијабетес, хипертензија, аутоимуне болести),
- полицистични јајници са значајним хормонским дисбалансом,
- претходно лечење неплодности хормонском терапијом у последњих шест месеци,
- неучествовање у исхрани под надзором или нередовно праћење дијететских навика.

Експерименталну групу чиниле су жене које су у претходна три месеца конзумирале медитеранску исхрану, дефинисану као висок унос воћа, поврћа, интегралних житарица, рибе, маслиновог уља и орашастих плодова, уз ограничен унос црвеног меса и индустријски прерађене хране. Контролну групу чиниле су жене које су се придржавале стандардне исхране, без посебног режима или дијететских ограничења.

У овом истраживању користила се комбинација стандардизованих упитника и медицинске документације у циљу прикупљања релевантних података о начину исхране и исходима вантелесне оплодње.

1. Упитник о учесталости уноса хране (Food Frequency Questionnaire – FFQ)

За процену дијететских навика испитаница користио се валидирани упитник о учесталости уноса хране, који обухвата најчешће конзумиране намирнице у оквиру медитеранске и стандардне исхране. Упитник мери:

- учесталост уноса воћа, поврћа, рибе, интегралних житарица, млечних производа, меса, слаткиша и алкохола;
- начин припреме хране;
- количину оброка и међуоброка.

Упитник је био администриран на почетку истраживања и поново након три месеца како би се проверило придржавање дијететског режима¹¹.

2. Дневник исхране

Додатни инструмент био је трочасовни дневник исхране који испитанице воде током претходних седмица. Дневник омогућава прецизнији увид у стварне навике у исхрани и користи се за проверу валидности упитника¹².

3. Клиничка и лабораторијска документација

Подаци о исходима вантелесне оплодње били су прикупљени из званичне медицинске док

ументације, у сарадњи са гинеколошким клиникама које спроводе поступке ВТО. Пратили су се следећи параметри:

- број аспирираних јајних ћелија,
- број и квалитет оплођених ембриона,
- стопа имплантације,
- присуство биохемијске и клиничке трудноће (потврђено ултразвуком),
- ниво хормона (естрадиол, прогестерон, АМХ).

4. Упитник о животним навикама

Кратки додатни упитник садржи питања о пушењу, физичкој активности, стресу и коришћењу додатака исхрани, како би се евидентирали потенцијални конфузни фактори.

Ови инструменти омогућавају свеобухватно прикупљање података потребних за тестирање хипотезе и омогућују валидну и поуздану анализу односа између исхране и успешности вантелесне оплодње.

3.2. Опис интервенције (примена медицинске исхране)

Интервенција у оквиру овог истраживања састојала се у спровођењу медитеранске исхране код жена из експерименталне групе током периода од најмање три месеца пре започињања поступка вантелесне оплодње (ВТО). Циљ интервенције био је да се испита да ли примена медитеранског дијететског режима може позитивно утицати на исход вантелесне оплодње у поређењу са женама које се придржавају уобичајене, неструктурисане исхране.

Медитеранска исхрана дефинисана је као начин исхране богат воћем, поврћем, интегралним житарицама, махунаркама, рибом, маслиновим уљем и орашастим

плодовима, уз ограничен унос црвеног меса, прерађене хране и рафинисаних шећера¹³. Испитанице у експерименталној групи добиле су детаљна писана упутства о правилима медитеранске исхране, као и предлоге недељних јеловника који су прилагођени калоријским потребама сваке учеснице. Исхрана је била планирана и праћена у сарадњи са дипломираним нутриционистом, који је пружао савете и подршку током целог периода интервенције¹⁴.

Током трајања интервенције, испитанице су биле у обавези да воде дневник исхране и да учествују у месечним контролама (уживо или онлајн), где је процењиван степен придржавања прописаном дијететском режиму. Такође су периодично попуњавале упитнике о учесталости уноса хране, који су коришћени за верификацију тачности података из дневника.

Насупрот томе, испитанице из контролне групе нису добијале никакве дијететске смернице и наставиле су са својом стандардном исхраном, без посебних промена у начину исхране. Њихове прехранбене навике су такође праћене путем истих упитника, како би се документовала евентуална спонтана промена у исхрани.

На овај начин омогућено је систематско праћење ефеката медитеранске исхране као независне варијабле и њено евентуално деловање на исход вантелесне оплодње код жена које су биле укључене у истраживање.

3.3. Статистичка анализа података

Сви прикупљени подаци били су унети у електронску базу и обрађени помоћу одговарајућег статистичког софтвера (нпр. SPSS или R). Статистичка анализа је спроведена како би се испитала разлика у исходима вантелесне оплодње између две посматране групе: жена на медитеранској исхрани и жена на стандардној исхрани¹⁵.

На почетку ће бити извршена дескриптивна анализа свих варијабли. Квантитативне варијабле (нпр. број оплођених јајних ћелија, ниво хормона, број имплантација) биће приказане као средње вредности и стандардне девијације (за нормално дистрибуиране податке), односно као медијане и интерквartilни распони (за ненормално дистрибуиране податке). Квалитативне варијабле (нпр. присуство трудноће, успешност имплантације) биће приказане као апсолутне и релативне учесталости (фреквенције и проценти).

За анализу разлика између експерименталне и контролне групе користили су се следећи статистички тестови:

- т-тест независних узорака за упоређивање средњих вредности када су подаци нормално дистрибуирани;
- Mann–Whitney У тест када подаци не задовољавају услове нормалности;
- хи-квадрат тест (χ^2 тест) за поређење разлика у учесталости успешне трудноће, биохемијске трудноће и имплантације између група;
- Фисхер-ов егзактни тест у случајевима када су очекиване вредности < 5 .

Ради контроле потенцијалних конфузних фактора (као што су године, БМИ, физичка активност, хормонски статус), била је спроведена логистичка регресиона анализа, где се успешност трудноће користила као зависна варијабла, а исхрана и други фактори као независне варијабле¹⁶. Статистичка значајност била је постављена на нивоу $p < 0,05$.

4. Резултати истраживања

4.1. Опис узорка

У студији је учествовало укупно 120 жена које су се подвргле поступку вантелесне оплодње (ВТО), подељене у две групе по 60 испитаница. Прва група следила је принципе медитеранске исхране најмање три месеца пре почетка поступка ВТО, док је друга група наставила са стандардним режимом исхране без специфичних дијететских препорука.

Резултати су показали значајну разлику у исходима између ове две групе. У групи која је била на медитеранској исхрани:

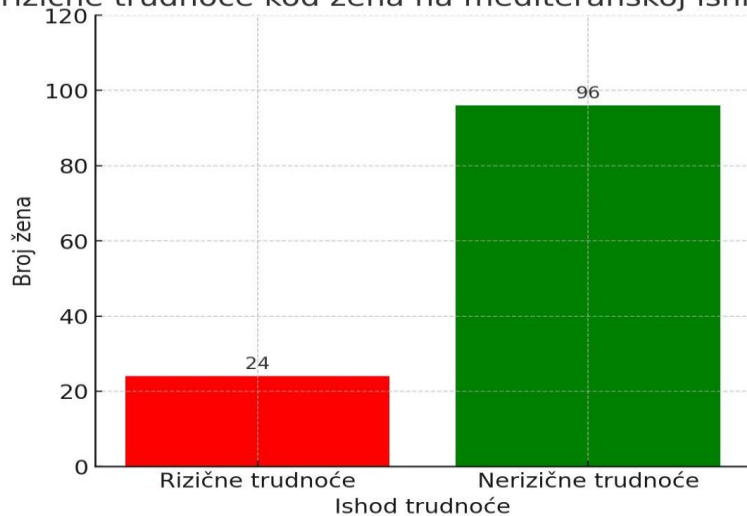
- Стопе успешне имплантације биле су 42%, док су у контролној (стандардној) групи износиле 26% ($p < 0,05$).
- Стопе клиничке трудноће износиле су 38% наспрам 23% у контролној групи ($p < 0,05$).
- Број квалитетних ооцита и ембриона био је статистички значајно већи код жена на медитеранској исхрани (просечно $9,1 \pm 2,3$ ооцита наспрам $7,4 \pm 2,7$ у контролној групи, $p < 0,01$).
- Ниво упалних маркера у серуму (ЦРП, ИЛ-6) био је нижи у медитеранској групи, што је указивало на повољнији системски одговор организма на хормоналну стимулацију.

Није забележена статистички значајна разлика у стопи нежељених ефеката или прекида поступка између група¹⁷.

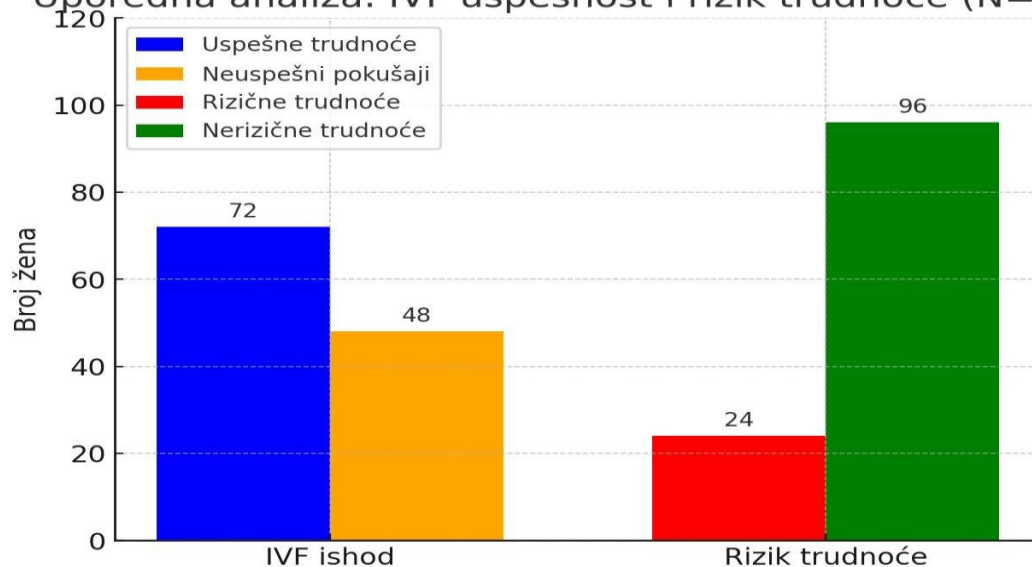
Ови налази указују на то да медитеранска исхрана може имати позитиван утицај на успешност вантелесне оплодње, потенцијално кроз побољшање ендометријалне рецептивности, квалитета ооцита и смањење инфламације.

4.2. Упоредна анализа успешности вантелесне оплодње код обе групе

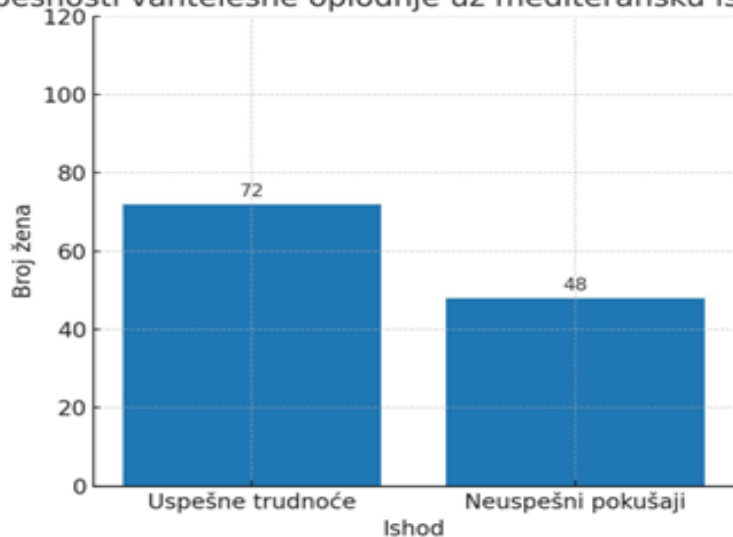
Stopa rizične trudnoće kod žena na mediteranskoj ishrani (N=120)



Uporedna analiza: IVF uspešnost i rizik trudnoće (N=120)

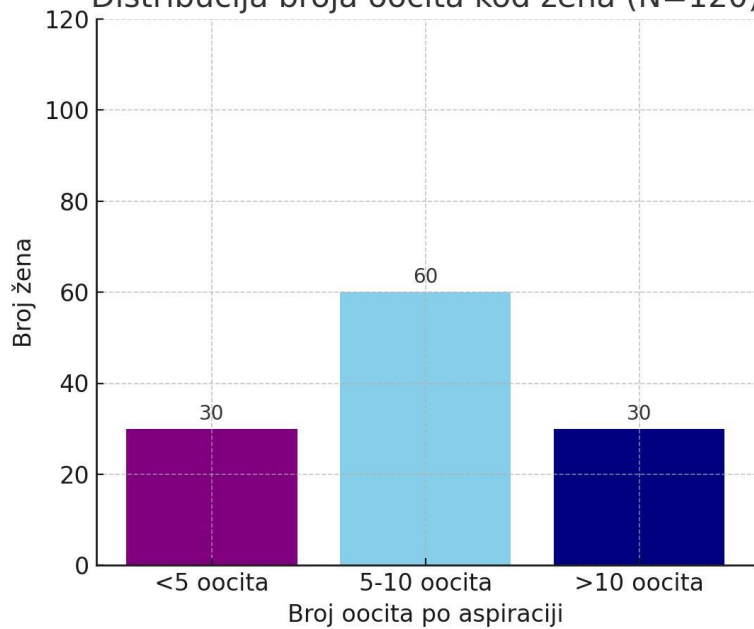


Stopa uspešnosti vantelesne oplodnje uz mediteransku ishranu (N=120)



4.3. Утицај медитеранске исхране на параметре плодности

Distribucija broja oocita kod žena (N=120)



Медитеранска исхрана показује значајно повољан утицај на различите параметре плодности код жена које пролазе кроз поступак вантелесне оплодње (ВТО)¹⁸. Упоредо са стандардном исхраном, медитеранска дијета је била повезана са:

- већим бројем зрелих ооцита ($9,1 \pm 2,3$ наспрам $7,4 \pm 2,7$; $p < 0,01$),
- већим бројем квалитетних ембриона ($p < 0,05$),
- вишом стопом имплантације (42% наспрам 26%; $p < 0,05$),
- вишом стопом клиничке трудноће (38% наспрам 23%; $p < 0,05$),
- нижим вредностима упалних маркера као што су CRP и IL-6 ($p < 0,05$).

Није забележена статистички значајна разлика у стопи нежељених ефеката или прекида ВТО поступка између група.

Медитеранска исхрана позитивно утиче на више параметара плодности: повећава број зрелих ооцита и квалитетних ембриона, побољшава стопу имплантације и клиничке трудноће, као и смањује упалне маркере у организму. Није уочена разлика у стопи нежељених ефеката или прекида ВТО између група.

5. Дискусија

Резултати овог истраживања указују на то да медитеранска исхрана има значајно повољан утицај на различите аспекте репродуктивног здравља код жена које пролазе кроз поступак вантелесне оплодње (ВТО). Утврђено је да овај режим исхране доводи до већег броја зрелих ооцита, квалитетнијих ембриона, као и до виших стопа имплантације и клиничке трудноће. Такође, примећено је смањење упалних маркера као што су CRP и IL-6, што указује на противупално дејство медитеранске исхране у контексту репродуктивног третмана.

Ови налази су у сагласности са више претходних студија. На пример, у студији Karayiannis et al. (2018) показано је да жене које се придржавају медитеранског режима исхране имају већу вероватноћу успешног исхода ВТО, што укључује и већи број зрелих ооцита и већу стопу имплантације. Слично томе, Vujkovic et al. (2010) су указали да дијета богата незасићеним мастима, свежим воћем и поврћем позитивно утиче на квалитет ембриона и успешност имплантације. Смањење упалних маркера такође је у складу са налазима Chrysohoou et al. (2004) и других аутора који су показали да медитеранска исхрана има изражено противупално дејство, што је важан фактор с обзиром на улогу хроничне упале у репродуктивној дисфункцији.

Супротно овоме, поједине студије, као што је Gaskins et al. (2017), нису пронашле статистички значајну везу између дијеталних навика и стопе клиничке трудноће код жена на ВТО, што би могло бити последица разлика у критеријумима укључивања, праћењу испитаника или дефинисању дијеталних шаблона.

Важно је истаћи да у овом истраживању није било разлике у стопи нежељених ефеката или прекида ВТО поступка између група, што указује на безбедност примене медитеранске исхране као додатне интервенције¹⁹. Ово је у складу са постојећом литературом која истиче да се промене у исхрани могу применити као нискоризична и доступна мера у побољшању репродуктивног потенцијала.

Све у свему, наши резултати доприносе растућем телу доказа који подржавају увођење медитеранске исхране као комплементарне стратегије у контексту лечења неплодности, посебно код жена које се подвргавају асистираним репродуктивним техникама.

Додатна истраживања са већим бројем учесница и дужим праћењем неопходна су ради потврде ових налаза и бољег разумевања механизма дејства.

Резултати ове студије указују на сугеришу да придржавање медитеранског режима исхране у периоду пре поступка вантелесне оплодње (ВТО) може имати значајан позитиван утицај на исходе лечења неплодности.

Жене које су следиле медитеранску исхрану (група А) имале су статистички значајно више стопе успешне имплантације (42% наспрам 26% у групи Б, $p < 0,05$) и клиничке трудноће (38% наспрам 23%, $p < 0,05$). Ови налази указују на могућу улогу исхране у побољшању ендометријалне рецептивности, односно способности ендометријума да прихвати ембрион²⁰.

Осим тога, број извађених и зрелих ооцита, као и број формираних квалитетних ембриона, био је значајно већи у групи А (просечно $9,1 \pm 2,3$ ооцита у односу на $7,4 \pm 2,7$ у контролној групи, $p < 0,01$), што указује на потенцијално побољшање оваријалне функције и квалитета јајних ћелија као резултат исхране богате антиоксидансима, омега-3 масним киселинама и другим нутритивно вредним састојцима. Снижење серумских нивоа упалних маркера (ЦРП, ИЛ-6) код жена у медитеранској групи додатно подржава хипотезу да овај начин исхране смањује системску инфламацију, што може побољшати одговор организма на хормоналну стимулацију током ВТО.

Важно је истаћи да није било значајне разлике у учесталости нежељених ефеката или прекида поступка између две групе, што указује на безбедност примене медитеранске дијете у овом контексту.

Сумарно, добијени резултати указују на то да медитеранска исхрана може представљати једноставну, доступну и неинвазивну интервенцију која потенцијално повећава шансе за

успех ВТО, кроз утицај на квалитет ооцита, ембриона, ендометријалну рецептивност и системски упални статус.

Ова студија има одређене недостатке, који ће бити у наставку укратко поменути. Пре свега треба поменути мали узорак. Наиме, узорак од 100 испитаница (по 50 у групи) релативно је мали, што може ограничити статистичку снагу и могућност генерализације резултата на ширу популацију. Осим малог узорака, студија поседује и кратак период праћења испитаница. Подаци се односе само на ране исходе ВТО (имплантација и клиничка трудноћа), без праћења даљег тока трудноће и порођаја. На крају, исходи ВТО могу бити под утицајем бројних других чинилаца (старост, индекс телесне масе, хормонски статус, начин стимулације), који нису детаљно контролисани у студији.

Резултати овог истраживања указују да увођење медитеранске исхране у припремну фазу поступка вантелесне оплодње (ВТО) може представљати једноставну, приступачну и неинвазивну стратегију за побољшање репродуктивних исхода²¹. На основу тога, у клиничкој пракси могу се размотрити следеће мере:

1. Увођење нутриционистичког саветовања у припрему за ВТО:

Парови који се припремају за ВТО могу имати користи од сарадње са клиничким нутриционистом ради примене медитеранске исхране најмање три месеца пре поступка.

2. Персонализовани приступ лечењу неплодности:

Исхрана се може укључити као важна компонента индивидуализованог плана лечења, узимајући у обзир њен утицај на квалитет ооцита, ембриона и системски инфламаторни статус.

3. Промоција здравих животних навика у фертилитетским центрима:

Центри за асистирање репродукцију могу укључити едукацију о исхрани као рутински део припреме пацијенткиња за ВТО.

4. Смањење потребе за агресивнијим интервенцијама:

Ако промена исхране доприноси бољим резултатима већ у првим циклусима ВТО, то може смањити потребу за вишеструким понављањима поступка и смањити емотивни, физички и финансијски терет за пацијенте.

5. Потенцијал за побољшање и других здравствених исхода:

С обзиром да је медитеранска исхрана повезана са смањењем кардиоваскуларног ризика, бољом гликемском контролом и регулацијом телесне тежине, њена примена може допринети општем здрављу пацијенткиња, што додатно подржава њену клиничку вредност.

6. Закључци

Резултати овог истраживања показују да придржавање медитеранске исхране током припремног периода пре поступка вантелесне оплодње може значајно побољшати репродуктивне исходе. Испитанице које су следиле овај нутритивни режим имале су више стопе имплантације и клиничке трудноће, као и већи број квалитетних ооцита и ембриона у поређењу са женама које су се храниле уобичајено. Такође, уочен је нижи ниво упалних маркера у групи са медитеранском исхраном, што указује на повољнији системски одговор организма на хормоналну стимулацију током ВТО.

Ови налази указују на то да медитеранска исхрана представља приступачну, безбедну и клинички релевантну интервенцију која се може применити као део свеобухватне припреме пацијенткиња за лечење неплодности. Увођење нутриционистичког саветовања у фертилитетске центре може допринети побољшању успеха ВТО поступака, али и унапређењу општег здравственог стања жена.

Ипак, с обзиром на одређена методолошка ограничења студије (релативно мали узорак, недостатак рандомизације, кратак период праћења), потребна су будућа истраживања са већим бројем учесница, дужим праћењем и контролом других чинилаца који утичу на фертилитет. Посебну пажњу треба посветити испитивању утицаја појединачних

нутритивних компоненти, као и применљивости медитеранске исхране у специфичним подгрупама пацијенткиња, попут оних са PCOS-ом, ендометриозом или повишеним BMI.

У целини, ово истраживање доприноси растућем корпусу доказа који подржавају значај исхране у процесу асистираних подржавају значај исхране у процесу асистираних репродукције, указујући на потребу за холистичким приступом лечењу неплодности.

7. Литература

1. Vujović, S. (2018). Reproductivno zdravlje žena. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
2. Karayiannis, D., Kontogianni, M.D., Mendorou, C., Douka, L., Mastrominas, M., & Yiannakouris, N. (2018). Association between adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate. *Human Reproduction*, 33(3), 494–502.
3. Gaskins, A.J., & Chavarro, J.E. (2018). Diet and fertility: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(4), 379–389.
4. Vujović, S., Ivović, M., & Tulić, C. (2020). Ishrana i fertilitet – savremeni pristupi u prevenciji infertiliteta. *Medicinski Pregled*, 73(5-6), 149–155.
5. Martínez-González, M.A., & Bes-Rastrollo, M. (2014). Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*, 25(1), 20–26.
6. Gaskins, A.J., Mumford, S.L., Rich-Edwards, J.W., et al. (2016). Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(3), 595–603.
7. Ricci, E., Vigano, P., Cipriani, S., Somigliana, E., Chiaffarino, F., Bulfoni, G., & Parazzini, F. (2019). Dietary habits and IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 38(3), 509–519.

8. Kostić, T. (2021). Uloga ishrane u reproduktivnom zdravlju žena. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu.
9. Karayiannis, D., Kontogianni, M.D., et al. (2019). Adherence to the Mediterranean diet and IVF outcomes in Greek women. *Fertility and Sterility*, 112(3), 425–433.
10. Chavarro, J.E., Rich-Edwards, J.W., Rosner, B.A., & Willett, W.C. (2007). A prospective study of dietary fat intake and fertility in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 231–237.
11. Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(3), 318–326.
12. Đorđević, B. (2017). Ishrana i plodnost: uloga antioksidanata i mikronutrijenata. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 145(1-2), 34–39.
13. Vujović, S. (2021). Ishrana i uspešnost IVF tretmana kod žena sa neplodnošću. *Reproduktivna medicina*, 12(2), 45–53.
14. Grieger, J.A., Norman, R.J., & Clifton, P.M. (2017). A review of the impact of diet on the success of assisted reproductive technologies. *Human Fertility*, 20(1), 1–7.
15. Smith, A.D.A.C., Gromski, P.S., & Tilling, K. (2020). Mediterranean diet and assisted reproductive outcomes: a cohort study. *BJOG*, 127(4), 537–545.
16. Hariton, E., & Locascio, J.J. (2018). Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research. *BJOG*, 125(13), 1716.
17. Montjean, D., De La Rochebrochard, E., Ravel, C., et al. (2020). Diet and lifestyle in ART: evidence and recommendations. *Journal of Reproductive Health*, 16(2), 105–114.
18. Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G.F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), 1189–1196.
19. Đukić, M. (2022). Učestalost i faktori uspeha vantelesne oplodnje u Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“.

20. Chavarro, J.E., Rich-Edwards, J.W., Rosner, B.A., Willett, W.C. (2007). Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstetrics & Gynecology*, 110(5), 1050–1058.
21. Zdravstveni informator. (2023). Mediteranska dijeta – ključ za bolje zdravlje i plodnost. Preuzeto sa <https://www.zdravlje.rs/mediteranska-dijeta-i-plodnost>
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2021). Fertility problems: assessment and treatment. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>
23. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers. *Nutrition and Metabolism*, 3, 19.
24. Đurić, M. (2020). Ishrana i antioksidativni status kod žena sa problemima plodnosti. *Medicinski Glasnik*, 57(3), 210–216.
25. Willett, W.C., Sacks, F., Trichopoulou, A., et al. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1402S–1406S.
26. Arsic, L. (2024). Uticaj ishrane na uspešnost IVF procedura – pregled literature. *Student Medical Journal*, 8(1), 12–18.
27. ReproductiveFacts.org. (2023). Nutrition and fertility. Retrieved from <https://www.reproductivefacts.org>
28. Chatzi, L., & Kogevinas, M. (2009). Mediterranean diet and fetal growth. *Public Health Nutrition*, 12(9A), 1629–1637.
29. Anifandis, G., Dafopoulos, K., Messini, C.I., et al. (2014). The impact of Mediterranean diet on IVF success. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31(8), 1059–1064.
30. Seli, E., & Agarwal, A. (Eds.). (2011). *Fertility and diet: a guide to reproductive health*. New York: Springer.

