

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 1(87), p. 3–11.

Sezoniškumo įtaka žmogaus kiaušialąstės skaidriosios srities (*zona pellucida*) storiui ir pagalbinio apvaisinimo procedūrų baigčiai

Adelė Marija Gudlevičiūtė¹
Povilas Maldūnas²
Virginija Paliulytė³
Živilė Gudlevičienė¹

Santrauka

Darbo tikslas. Įvertinti sezoniškumo bei oro sąlygų įtaką kiaušialąsčių skaidriosios srities (*zona pellucida*, ZP) storiui ir pagalbinio apvaisinimo (PA) procedūrų baigčiai.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Retrospektyviai išanalizuoti 959 PA procedūrų ciklai, atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Santaros vaisingumo centre 2017–2019 m. PA ciklai pagal kiaušidžių punkcijos datą suskirstyti į sezonines grupes – žiemos, pavasario, vasaros, rudens. Tarp skirtingų grupių palyginta spermatozoidų koncentracija, aspiruotų ir apvaisintų kiaušialąsčių skaičius, į gimdą perkeltų embrionų skaičius, kiaušialąsčių apvaisinimo ir moterų pastojimo dažnis. Šie parametrai iš pradžių išanalizuoti su IVF/ICSI (*in vitro* fertilizacija / intracitoplazminė spermatozoido injekcija) ciklais, o vėliau tik su IVF procedūromis. Taip pat buvo išmatuotas 5 001 kiaušialąstės skaidriosios srities storis ir įvertinta jo priklausomybė nuo sezoniškumo, aplinkos temperatūros, kritulių kiekio, saulės švietimo trukmės ir mėnulio fazės.

Rezultatai. Ištyrus 959 IVF/ICSI ciklus nustatyta, kad spermatozoidų koncentracija buvo didžiausia žiemą ($89,00 \pm 57,35 \times 10^6/\text{ml}$), o mažiausia vasarą ($72,13 \pm 58,42 \times 10^6/\text{ml}$) ($p = 0,009$) ir moterys turėjo 1,49 karto didesnę tikimybę pastoti pavasarį nei vasarą ($\text{ŠS} = 1,49$; 95 % PI 1,01–2,21; $p = 0,046$). ZP storis buvo didžiausias rudenį ($19,42 \pm 2,98 \text{ m}$), o mažiausias vasarą ($18,81 \pm 2,65 \text{ m}$) ($p < 0,05$). Taip pat ZP storis buvo didžiausias per jaunatį, vidutinei mėnesio temperatūrai esant 2,8–8,5 °C, kai per mėnesį iškrinta daugiau nei 80 mm kritulių ir saulei šviečiant mažiau nei 30 valandų per mėnesį ($p < 0,05$). Priešingai, ZP buvo ploniausia esant delčiai, kai vidutinė mėnesio temperatūra buvo mažesnė kaip 2,8 °C, kritulių kiekis buvo 30–60 mm ir saulė švietė 155–242 valandas per mėnesį ($p < 0,05$).

Išvada. Sezoniškumas ir oro sąlygos turi įtakos kiaušialąsčių skaidriosios srities storiui ir pagalbinio apvaisinimo procedūrų baigčiai.

Reikšminiai žodžiai: IVF/ICSI, oro sąlygos, pastojimo dažnis, spermatozoidų koncentracija.

ĮVADAS

Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžimą, nevaisingumas yra negalėjimas susilaukti vaikų per 12-os

mėnesių laikotarpį ar ilgiau, kai pora turi reguliarius lytinius santykius ir jų metu nenaudoja jokių barjerinių bei kitų kontraceptinių priemonių. 2010 m. tyrimo duomenimis, 48,5 mili-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas: adele.gudleviciute@gmail.com

²Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centras
Vilnius University Life Sciences Center

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir Ginekologijos klinika
Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Obstetrics and Gynaecology

jono pasaulio porų turėjo įvairių vaisingumo sutrikimų [1]. 2018 m. Kini-joje atliktas tyrimas skelbia dar didesnius skaičius – čia nuo nevaisingumo kenčia net 25 % reprodukcinio amžiaus porų [2].

Šiuo metu tokioms poroms yra siūlomi įvairūs nevaisingumo gydymo metodai, pradedant gyvenimo būdo keitimu ir baigiant įvairiomis intervencinėmis procedūromis. Gydymo būdo pasirinkimas labiausiai priklauso nuo nevaisingumą sukėlusios priežasties, tačiau atsižvelgiama ir į moters amžių, nevaisingumo trukmę bei prieš tai taikytus pagalbinio apvaisinimo (PA) metodus ar jau atliktų gydymo ciklų skaičių. Nevaisingumo gydymo planas kiekvienai porai yra sudaromas pagal individualias poros savybes ir poreikius [3]. Efektyviausia nevaisingumo gydymo procedūra laikomas pagalbinis apvaisinimas mėgintuvėlyje (angl. *in vitro fertilization*, IVF), kai laboratorijoje punkcijos metu gautos kiaušialąstės kartu su partnerio sperma apvaisinamos ne moters organizme, o mėgintuvėlyje inkubatoriuje. Taip įvyksta klasikinis pagalbinio apvaisinimo procesas. Sunkiais vyro nevaisingumo atvejais, kai esamų spermatozoidų nepakanka klasikiniam IVF atlikti, jų judrumas yra nepakankamas ar gausu patologinių formų, atliekama sudėtingesnė procedūra – intracitoplazminė spermatozoido injekcija (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), kai specialiomis mikroadatėlėmis vienas atrinktas spermatozoidas sušvirkščiamas į kiaušialąstę. Įvairių pasaulio vaisingumo centrų procedūrų sėkmės dažnis svyruoja nuo 10 % iki 40 % [4].

Pasaulio literatūros duomenys rodo, kad moters gebėjimas pastoti po pagalbinio apvaisinimo procedūrų priklauso nuo įvairių vidinių organizmo veiksmų. Nustatyta, kad vaisingumui turi įtakos antiimiulinio hormono (AMH) kiekis moters kraujo serume. Didesnį šio hormono kiekį turinčioms jaunoms moterims yra reikšmingai didesnė tikimybė pastoti po PA procedūros nei mažesni AMH kiekį turinčioms moterims [5]. Labai svarbus vaisingumą lemiantis veiksnys yra moters amžius – jaunesnės moterys, net ir turėdamos mažesni AMH kiekį kraujo serume, turi didesnę tikimybę pastoti po PA procedūros nei vyresnės moterys, turinčios didesnį AMH kiekį [6]. Kai kurių autorių duomenimis, vaisingumui turi įtakos ir kūno svoris. Moterys, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra padidėjęs, reikšmingai rečiau pastoja po IVF/ICSI procedūrų ir turi reikšmingai didesnę persileidimo riziką nei normalaus KMI moterys [7].

Daugelis tyrėjų bando atsakyti į klausimą, ar pagalbinio apvaisinimo sėkmei turi įtakos išoriniai veiksniai. Plačiai tyrinėjama rūkymo ar alkoholio vartojimo įtaka vaisingumui ir PA procedūrų sėkmei. Tačiau šių veiksmų įtaką galima aktyviai koreguoti ir mažinti jų riziką. Nemažai tyrimų parodė, kad veiksniai, kurie nepriklauso nuo asmens individualių įpročių, tokie kaip sezoniskumas, oro sąlygos ir įvairūs kiti aplinkos veiksniai, turi nemenkos įtakos natūralaus pastojimo ir gimstamumo dažniui. Yra kelios tai paaiškinančios priežastys. Nustatyta, kad aukštesnė aplinkos temperatūra vasarą neigiamai veikia spermatogenezę ir lemia prastesnę spermos kokybę [8–11]. Spermos parametrams įtakos turi ir kritulių kiekis bei oro kokybė [12]. Keletas atliktų tyrimų parodė, kad menstruacijų ciklą, natūralų pastojimą ir gimstamumą veikia ir mėnuolio fazė [13–15]. Be to, nustatyta, kad moters lytinių liaukų funkcijai ir reprodukcinei sistemai veikia turi įtakos aplinkos šviesa, kurios poveikis pasireiškia melatonino sekrecijos reguliavimu [16–18]. Natūralaus pastojimo dažnis taip pat priklauso ir nuo sezoninės socialinių ar psichologinių veiksmų kaitos, kas daro didelę įtaką poros lytinių santykių dažniui [16]. Tačiau įvairūs atlikti tyrimai apie sezoniskumo įtaką PA procedūrų sėkmei skelbia prieštaraujančius rezultatus. M. S. Wood ir bendraautoriai nustatė didžiausią klinikinio nėštumo dažnį PA procedūras atliekant vasarą [19]. N. Rojansky ir bendraautorių tyrimo duomenimis, kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis buvo didžiausias pavasarį, o mažiausias rudenį [20]. Tokius rezultatus autoriai aiškina dienos šviesos trukmės skirtumais tarp sezonų. Pasak A. Vahidi ir kolegų, geriausia spermos kokybė ir didžiausias moterų pastojimo dažnis atliekant IVF taip pat buvo pavasarį, o mažiausias pastojimo dažnis nustatytas rudenį [21]. Priešingai teigia L. Noory ir bendraautoriai, nustatė didžiausią moterų pastojimo dažnį rudenį [22]. Vis dėlto nemažai tyrėjų nerado statistiškai reikšmingo ryšio tarp sezoniskumo ir PA procedūrų baigčių. Pasak jų [23–25], aspiruotų kiaušialąsčių skaičius, kiaušialąsčių apvaisinimo, aukštos kokybės embrionų vystymosi ir moterų pastojimo dažnis nepriklauso nuo sezonų kaitos. D. M. Wunder ir bendraautoriai taip pat nenustatė sezoniskumo įtakos kiaušialąsčių apvaisinimo, embrionų implantacijos ar moterų pastojimo dažniui [18]. Tokie rezultatų skirtumai tarp įvairių tyrimų galimi dėl skirtingo tyrimų dizaino, tiriamųjų įtraukimo kriterijų, taikytų

gydymo protokolų, skirtingų geografinių zonų ir daugelio kitų priežasčių. Taigi, įvairių tyrimų duomenys yra labai prieštaringi. Lietuvoje sezoniškumo ar aplinkos oro sąlygų įtakos vertinimo PA procedūrų baigčiai nebuvo atlikta.

DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas – įvertinti sezoniškumo bei oro sąlygų įtaką kiaušialąsčių skaidriosios srities storiui ir pagalbinio apvaisinimo procedūrų baigčiai bei palyginti rezultatus su literatūros duomenimis.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Buvo atlikta retrospektyvioji duomenų analizė, vertinant vieno centro – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Akušerijos ir ginekologijos centro (AGC) Santaros vaisingumo centro (SVC) – atliktas pagalbinio apvaisinimo procedūras. Iš Pagalbinio apvaisinimo registro surinkti porų, 2017–2019 m. atvykusių į SVC atlikti pagalbinio apvaisinimo procedūrų, duomenys. Pirmiausia buvo analizuota visa 2017–2019 m. atliktų pagalbinio apvaisinimo procedūrų imtis, t. y. IVF ir ICSI ciklai kartu (IVF/ICSI grupė). Išanalizuoti 959 IVF/ICSI ciklai, kurie pagal kiaušidžių punkcijos dieną buvo suskirstyti į keturias sezonines grupes: žiemos (gruodis–vasaris), pavasario (kovas–gegužė), vasaros (birželis–rugpjūtis) ir rudens (rugsėjis–lapkritis). Tarp skirtingų sezonų buvo palyginti vyrų ir moterų amžiaus vidurkiai, spermatozoidų koncentracijos vidurkiai, kiaušidžių punkcijos metu gautų ir po PA procedūros apvaisintų kiaušialąsčių, į gimdą perkeltų embrionų skaičiaus vidurkiai, kiaušialąsčių apvaisinimo ir moterų pastojimo dažniai. Tuomet, siekiant išvengti ICSI įtakos kiaušialąsčių apvaisinimo dažniui, ICSI ciklai buvo atskirti ir tie patys rodikliai vertinti bei tarp skirtingų sezonų palyginti nagrinėjant tik IVF ciklus (IVF grupė, iš viso 612 ciklų).

Spermos kokybė buvo analizuota vertinant spermatozoidų koncentraciją pagal PSO rekomendacijas. Kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis skirtingais sezonais apskaičiuotas padalijus visų apvaisintų kiaušialąsčių skaičių iš visų aspiruotų kiaušialąsčių skaičiaus atskirais sezonais. Pagrindinis PA sėkmės kriterijus – moterų pastojimo dažnis – vertintas ir pagal sezonus, ir pagal atskirus mėnesius, jis apskaičiuotas padalijus pastojusių moterų

skaičių iš visų (pastojusių ir nepastojusių) moterų skaičiaus.

Pažymėtina, kad kiaušialąsčių skaidriosios srities storis buvo matuotas tik 2017–2018 m. punkcijų metu gautoms ir fotografuotoms kiaušialąstėms. ZP storis buvo pasirinktas kaip atskiras kiaušialąsčių kokybės kriterijus, galintis paveikti PA sėkmę. Buvo vertinama ZP storio priklausomybė nuo sezoniškumo, aplinkos temperatūros, saulės švietimo trukmės, kritulių kiekio bei mėnulio fazės. Iš viso buvo išanalizuota 5 001 kiaušialąsčių vaizdų, fiksuotų pirmą parą po atliktos PA procedūros, t. y. vertinant ir dokumentuojant kiaušialąsčių apsisavinimo faktą. Degradavusios kiaušialąstės į analizę nebuvo įtrauktos. ZP storio matavimai buvo atlikti *NIS-Elements F* vaizdų apdorojimo programa (*Nikon*, Tokijas, Japonija). Kiekviena kiaušialąstė buvo išmatuota 4 kartus skirtingose projekcijose ir išvestas matavimų vidurkis.

Informacija apie Lietuvoje PA procedūros metu buvusias oro sąlygas, t. y. kiekvieno mėnesio vidutinę temperatūrą, saulės švietimo trukmę ir kritulių kiekį, buvo gauta iš Lietuvos hidrometeorologijos tarnybos prie Aplinkos ministerijos (1 lentelė). Duomenys apie mėnulio fazę buvo gauti iš *Google Calendar*.

Statistinė analizė atlikta naudojant *Microsoft Excel* bei 26 versijos *SPSS* (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*, IBM) programas. Sezoniškumo ir mėnulio fazės poveikis nagrinėjamiems rodikliams vertintas naudojant vienfaktorę dispersinę analizę (angl. *One-way ANOVA*) normaliai pasiskirsčiusiems kintamiesiems bei Kruskalio ir Voliso testą (angl. *Kruskal–Wallis test*) nenormaliai pasiskirsčiusiems kintamiesiems. Dažnių ir proporcijų tarp sezonų ir mėnesių

1 lentelė. Lietuvos meteorologiniai duomenys 2017–2018 m.

Table 1. Weather conditions in Lithuania in 2017–2018

Metai	2017 m.			2018 m.		
Rodiklis/ mėnuo	Vidutinė oro tem- peratūra (C)	Kritulių kiekis (mm) per mėnesį	Saulės švie- timo laikas (val.) per mėnesį	Vidutinė oro tem- peratūra (C)	Kritulių kiekis (mm) per mėnesį	Saulės švie- timo laikas (val.) per mėnesį
Sausis	–3,2	36,0	41,0	–1,5	60,0	30,0
Vasaris	–1,8	42,0	48,0	–6,1	22,0	80,0
Kovas	3,1	53,0	105,0	–2,0	18,0	161,0
Balandis	5,1	59,0	157,0	9,5	49,0	237,0
Gegužė	12,3	13,0	319,0	16,4	30,0	377,0
Birželis	15,1	82,0	242,0	17,0	31,0	306,0
Liepa	16,5	116,0	230,0	20,0	103,0	243,0
Rugpjūtis	17,2	82,0	242,0	19,1	65,0	262,0
Rugsėjis	13,2	129,0	138,0	14,6	44,0	206,0
Spalis	7,4	138,0	62,0	8,5	62,0	155,0
Lapkritis	4,0	80,0	26,0	2,8	19,0	30,0
Gruodis	1,3	77,0	22,0	–0,8	61,0	10,0

palyginimui naudotas chi kvadrato kriterijus (angl. *Chi-squared test*). Ryšiui tarp sezoniškumo ir pastojimo dažnio įvertinti apskaičiuotas šansų santykis (angl. *Odds ratio*) su 95 % pasikliautinoju intervalu (PI). Kiaušialąsčių skaidriosios srities storio priklausomybė nuo vidutinės mėnesio temperatūros, kritulių kiekio ir saulės švietimo laiko įvertinti pirmiausia buvo taikytas tiesinės regresijos modelis. Vėliau duomenys apie temperatūrą, kritulių kiekį bei saulės švietimo laiką buvo sugrupuoti kvartiliais (25 %, 50 % ir 75 %). Taigi duomenys apie oro sąlygas buvo suskirstyti į keturias grupes ir atlikta vienfaktorė dispersinė analizė. Rezultatas laikytas statistškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 2019/6-1151-640, patvirtintas 2019-06-25.

TYRIMO REZULTATAI

Sezoniškumo įtaka IVF/ICSI

Iš viso išanalizuoti 959 IVF/ICSI ciklai, 2017–2019 m. atlikti VULSK SVC. Svarbiausių rodiklių palyginimas tarp sezonų IVF/ICSI grupėje pateikiamas 2 lentelėje. Daugiausia procedūrų buvo atlikta rudenį ($n = 340$, 34,45 %), mažiausia – vasarą ($n = 161$, 16,79 %). PA procedūrų atvykusių moterų amžiaus vidurkis buvo $34,13 \pm 4,05$ metų, vyrų – $36,29 \pm 5,32$ metų. Spermatozoidų koncentracija buvo didžiausia žiemą ($89,00 \pm 57,35 \times 10^6/\text{ml}$), o mažiausia vasarą ($72,13 \pm 58,42 \times 10^6/\text{ml}$) (1 pav.), koncentracijų skirtumas tarp visų sezonų buvo statistškai reikšmingas ($p = 0,009$ ($< 0,05$)). Po atliktos kontroliuojamos kiaušidžių stimuliacijos kiaušidžių punkcijos metu gautų kiau-

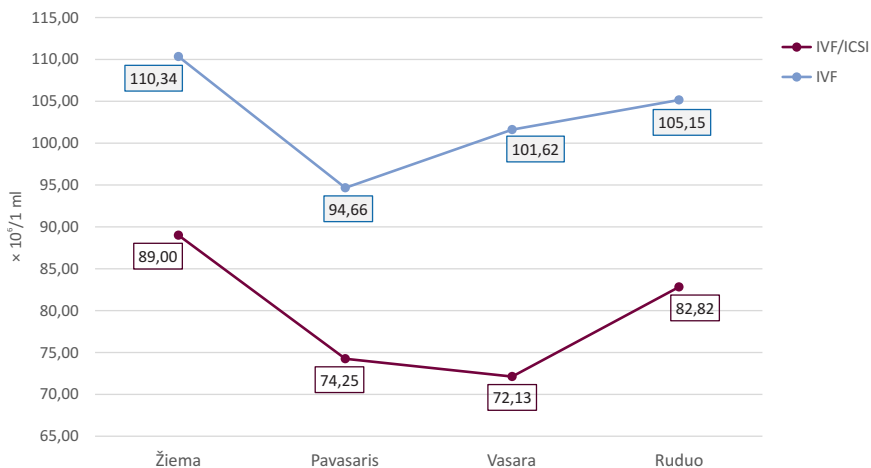
2 lentelė. Svarbiausių rodiklių palyginimas tarp sezonų IVF/ICSI grupėje

Table 2. Comparison of the general information among seasons in IVF/ICSI group

	Žiema	Pavasaris	Vasara	Ruduo	Visi sezonai	p reikšmė
Porų skaičius	189	269	161	340	959	
Moterų amžius, metai (vidurkis $\pm$ SN)	$34,23 \pm 4,34$	$34,06 \pm 3,95$	$34,00 \pm 3,89$	$34,19 \pm 4,05$	$34,13 \pm 4,05$	0,863
Vyrų amžius, metai (vidurkis $\pm$ SN)	$36,44 \pm 5,26$	$36,32 \pm 5,42$	$36,52 \pm 5,96$	$36,07 \pm 4,95$	$36,29 \pm 5,32$	0,872
Procedūros tipas (n, %):						0,569
IVF	124 (65,61 %)	174 (64,68 %)	95 (59,01 %)	219 (64,41 %)	612 (63,82 %)	
ICSI	65 (34,39 %)	95 (35,32 %)	66 (40,99 %)	121 (35,59 %)	347 (36,18 %)	
Spermos koncentracija, $\times 10^6/\text{ml}$ (vidurkis $\pm$ SN)	$89,00 \pm 57,35$	$74,25 \pm 52,64$	$72,13 \pm 58,42$	$82,82 \pm 58,48$	$79,88 \pm 56,92$	0,009
Aspiruotos kiaušialąstės (vidurkis $\pm$ SN)	$11,99 \pm 8,08$	$13,48 \pm 14,32$	$11,21 \pm 7,25$	$11,55 \pm 6,95$	$12,12 \pm 9,84$	0,348
Apvaisintos kiaušialąstės (vidurkis $\pm$ SN)	$8,22 \pm 5,88$	$8,96 \pm 6,25$	$7,63 \pm 5,27$	$7,94 \pm 5,33$	$8,23 \pm 2,12$	0,168
Perkelti embrionai (vidurkis $\pm$ SN)	$2,33 \pm 0,68$	$2,41 \pm 0,65$	$2,32 \pm 0,75$	$2,44 \pm 0,62$	$2,39 \pm 0,66$	0,441
Kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis (% PI)	68,50 [61,29, 74,94]	66,60 [60,57, 72,14]	67,65 [59,76, 74,68]	68,76 [63,50, 73,59]	67,90 [64,83, 70,83]	

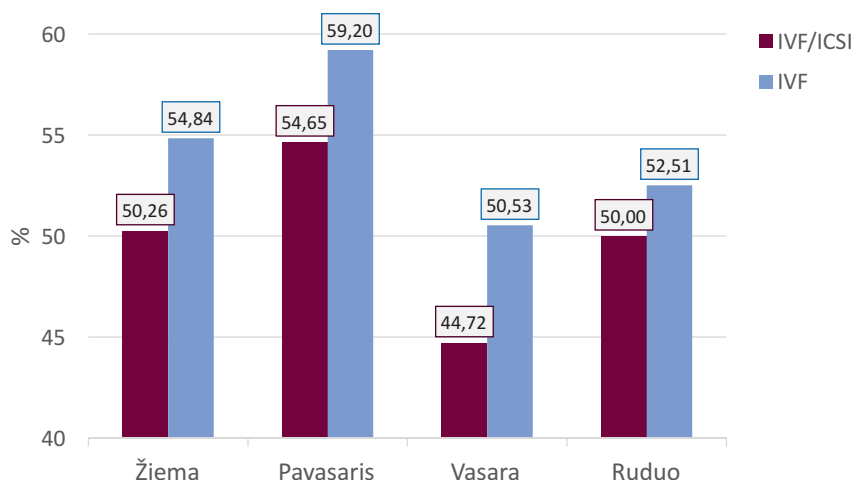
Pastaba: n – skaičius; SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinas intervalas

šialasčių skaičius buvo didžiausias pavasarį ($13,48 \pm 14,32$) ir mažiausias vasarą ($11,21 \pm 7,25$), tačiau šis skirtumas tarp visų keturių sezonų nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,348$ ($> 0,05$)). Pažymėtina, kad apvaisintų kiaušialasčių skaičius taip pat buvo didžiausias pavasarį ($8,96 \pm 6,25$) ir mažiausias vasarą ($7,63 \pm 5,27$), bet šis skirtumas tarp keturių grupių statistiškai reikšmingas nebuvo ($p = 0,168$ ($> 0,05$)). Šiek tiek didesnis kiaušialasčių apvaisinimo dažnis buvo konstatuotas rudenį ($68,76\%$), mažiausias – pavasarį ($66,60\%$), nors reikšmingo skirtumo tarp visų sezonų nepastebėta. Vidutiniškai perkeltų į gimdą embrionų skaičius tarp sezonų reikšmingai nesiskyrė, poroms visais sezonais panašiu dažniu buvo vidutiniškai įsodinta po 2,32–2,44 embrionus. Vienas svarbiausių PA procedūrų efektyvumo rodiklių – moterų pastojimo dažnis – didžiausias nustatytas pavasarį ($54,65\%$), o mažiausias vasarą ($44,72\%$) (2 pav.) nors statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant visus sezonus nenustatyta ($p = 0,257$ ($> 0,05$)). Toliau analizuojant moterų pastojimo dažnį pagal atskirus mėnesius, didžiausias jis buvo kovo ($58,65\%$), o mažiausias liepos ($35,48\%$) mėnesį (3 pav.), tačiau ir šiuo atveju lyginant visų mėnesių pastojimo rezultatus statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,228$ ($> 0,05$)). Vertinant geriausią moterų tikimybę pastoti, buvo apskaičiuotas šansų santykis – moterų pastojimo dažnis vasarą palygin-



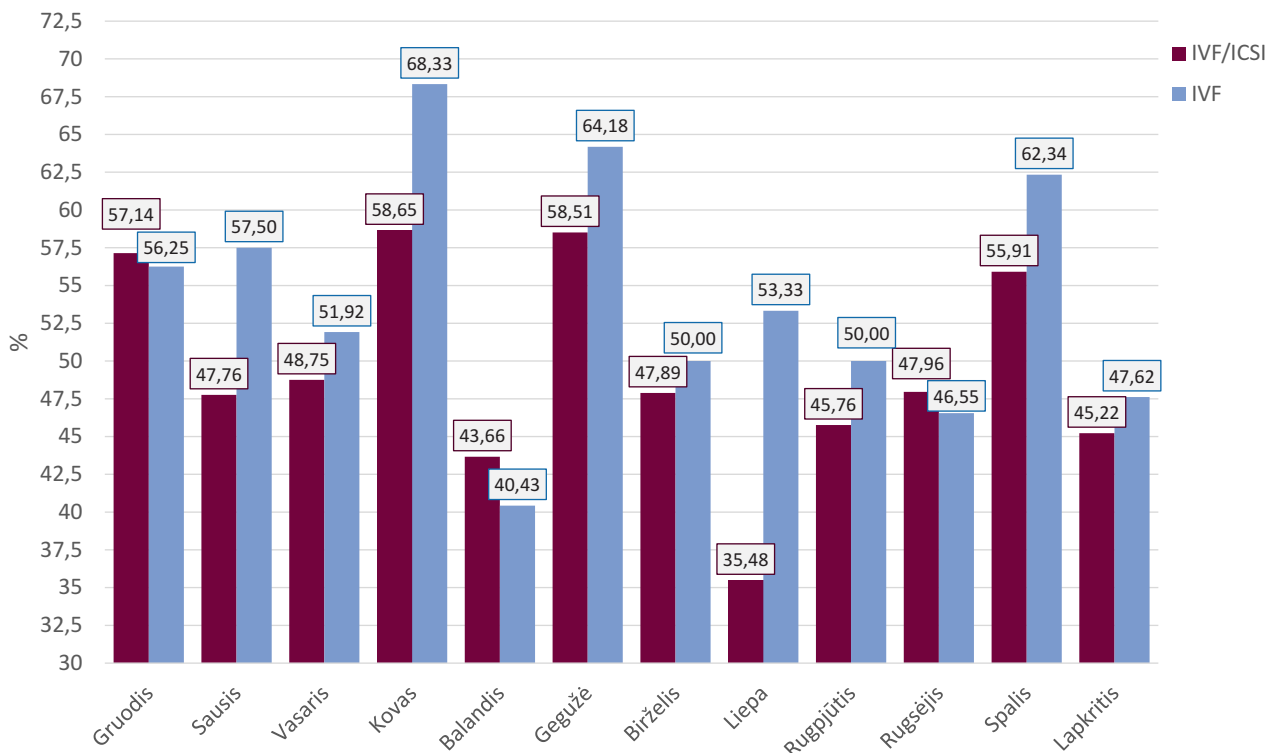
1 pav. Spermatozoidų koncentracija skirtingais sezonais IVF/ICSI ir IVF grupėse, $\times 10^6/\text{ml}$

Fig. 1. Sperm concentration by season in IVF/ICSI and IVF groups, $\times 10^6/\text{ml}$



2 pav. Moterų pastojimo dažnis skirtingais sezonais IVF/ICSI ir IVF grupėse, %

Fig. 2. Pregnancy rate by season in IVF/ICSI and IVF groups, %



3 pav. Moterų pastojimo dažnis skirtingais mėnesiais IVF/ICSI ir IVF grupėse, %

Fig. 3. Pregnancy rate by month in IVF/ICSI and IVF groups, %

tas su pastojimo kitais sezonais dažniu. Nustatyta, kad moterys turėjo 1,49 karto didesnę tikimybę ($\bar{S}S = 1,49$; 95 % PI [1,01, 2,21]) pastoti pavasarį nei vasarą ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,046$ ($< 0,05$)) (3 lentelė). Remiantis šiais rezultatais galima išvengti teigiamą pavasario efektą, kai moterims pavyksta išstimuliuoti bei apvaisinti daugiausia kiaušialąsčių bei daugiausia jų pastoja.

Sezoniškumo įtaka IVF

Siekiant išvengti ICSI įtakos kiaušialąsčių apvaisinimo dažniui, ICSI ciklai buvo atskirti ir pakartotinai analizuoti tik atliktų IVF ciklų rodikliai. Iš viso išanalizuota 612 IVF ciklų. Svarbiausių rodiklių IVF grupėje palyginimas tarp skirtingų sezonų pateikiamas 4 lentelėje. Vertinant tik IVF ciklus nustatytas statistiškai reikšmingas spermatozoidų koncentracijos skirtumas: didžiausia koncentracija buvo žiemą ($110,34 \pm 49,68 \times 10^6/\text{ml}$), mažiausia pavasarį ($94,66 \pm 48,55 \times 10^6/\text{ml}$) (1 pav.) ($p = 0,030$ ($< 0,05$)). Analogiškai kaip ir IVF/ICSI grupėje, didžiausias aspiruotų kiaušialąsčių skaičius buvo pavasarį ($13,89 \pm 16,74$), o mažiausias vasarą ($10,68 \pm 7,49$), nors šis skirtumas tarp visų keturių sezonų taip pat nebuvo reikšmingas ($p = 0,124$ ($> 0,05$)). Apvaisintų kiaušialąsčių skaičius taip pat buvo didžiausias pavasarį ($9,59 \pm 6,56$) ir mažiausias vasarą ($7,80 \pm 5,68$) bei tarp

3 lentelė. Moterų pastojimo dažnio priklausomybė nuo sezoniškumo
Table 3. Relationship between seasonal variation and pregnancy rate

Sezonas	$\bar{S}S$ (95 % PI)	p reikšmė
Vasara	Lyginamasis	
Ruduo	1,24 (0,85, 1,80)	0,269
Žiema	1,25 (0,82, 1,90)	0,301
Pavasaris	1,49 (1,01, 2,21)	0,046

Pastaba: $\bar{S}S$ – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

visų grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,086$ ($> 0,05$)). Kaip ir spermatozoidų koncentracijos rodiklis, didžiausias kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis buvo konstatuotas žiemą (73,36 %), mažiausias pavasarį (69,08 %), nors skirtumas lyginant visus sezonus nebuvo reikšmingas. Perkeltų į gimdą embrionų vidurkis tarp lyginamų grupių reikšmingai nesiskyrė kaip ir IVF/ICSI grupės atveju. Nors didžiausias moterų pastojimo dažnis buvo konstatuotas pavasarį (59,20 %), o mažiausias vasarą (50,53 %) (2 pav.), šis skirtumas tarp visų lyginamų grupių neturėjo statistinio reikšmingumo ($p = 0,474$ ($> 0,05$)). Vertinant atskirus mėnesius, didžiausias pastojimo dažnis buvo kovą (68,33 %), o mažiausias balandį (40,43 %) (3 pav.), tačiau skirtumas lyginant visus mėnesius nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,111$ ($> 0,05$)). Palyginus moterų pastojimo dažnį vasarą su pastojimo dažniu kitais sezonais ir apskaičiavus šansų santykį, jokių reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Sezoniškumo ir oro sąlygų įtaka *zona pellucida* storiui

Iš viso išanalizuota 5 001 kiaušialąstė. Kiaušialąsčių *zona pellucida* buvo storčiausia rudenį ($19,42 \pm 2,98$ m), o ploniausia vasarą ($18,81 \pm 2,65$ m) (4 pav.) ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). ZP buvo storčiausia pagalbinio apvaisinimo procedūrą atliekant per jaunatį ($19,47 \pm 2,70$ m), o ploniausia esant delčiai ($18,97 \pm 2,96$ m) (5 pav.) ir šis skirtumas taip pat buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Siekiant nustatyti ZP storio priklausomybę nuo vidutinės mėnesio temperatūros, kritulių kiekio ir saulės švietimo laiko, iš pradžių buvo taikytas tiesinės regresijos modelis. Tarp visų minėtų parametrų ir kiaušialąstės ZP tiesinės koreliacijos nenustatyta ($p > 0,05$). Vėliau duomenys apie temperatūrą, kritulių kiekį bei saulės švietimo laiką buvo sugrupuoti kvartiliais (25 %, 50 % ir 75 %) ir tokiu būdu suskirstyti į keturias grupes. Gautos vertės pateikiamos 5 lentelėje. Atlikus vieno fak-

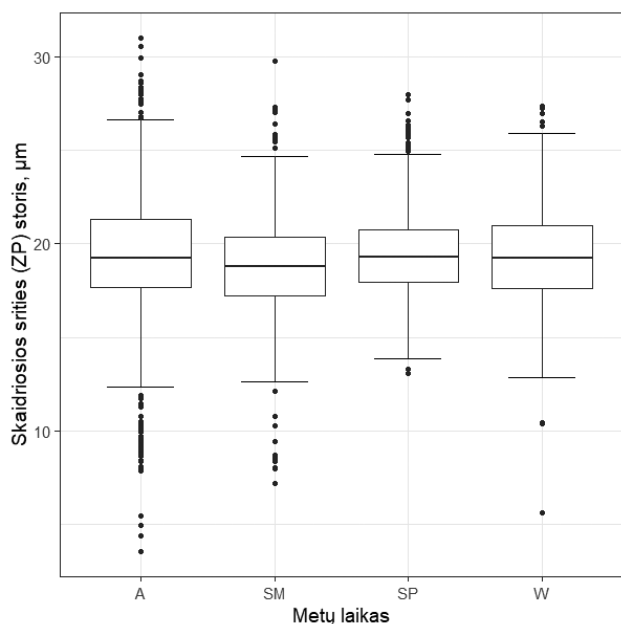
4 lentelė. Svarbiausių rodiklių palyginimas tarp sezonų IVF grupėje
Table 4. Comparison of the general information among seasons in IVF group

	Žiema	Pavasaris	Vasara	Ruduo	Visi sezonai	p reikšmė
Porų skaičius	124	174	95	219	612	
Moterų amžius, metai (vidurkis $\pm$ SN)	34,47 $\pm$ 4,13	33,83 $\pm$ 3,78	33,78 $\pm$ 3,86	34,12 $\pm$ 4,05	34,06 $\pm$ 3,96	0,455
Vyrų amžius, metai (vidurkis $\pm$ SN)	36,87 $\pm$ 5,20	35,91 $\pm$ 5,03	36,01 $\pm$ 6,29	35,97 $\pm$ 4,88	36,15 $\pm$ 5,23	0,263
Spermos koncentracija, $\times 10^6/\text{ml}$ (vidurkis $\pm$ SN)	110,34 $\pm$ 49,68	94,66 $\pm$ 48,55	101,62 $\pm$ 49,37	105,15 $\pm$ 51,98	102,71 $\pm$ 50,37	0,030
Aspiruotos kiaušialąstės (vidurkis $\pm$ SN)	11,32 $\pm$ 8,22	13,89 $\pm$ 16,74	10,68 $\pm$ 7,49	11,79 $\pm$ 7,20	12,12 $\pm$ 10,98	0,124
Apvaisintos kiaušialąstės (vidurkis $\pm$ SN)	8,31 $\pm$ 6,22	9,59 $\pm$ 6,56	7,80 $\pm$ 5,68	8,57 $\pm$ 5,82	8,69 $\pm$ 6,12	0,086
Perkelti embrionai (vidurkis $\pm$ SN)	2,31 $\pm$ 0,67	2,44 $\pm$ 0,60	2,27 $\pm$ 0,72	2,37 $\pm$ 0,62	2,36 $\pm$ 0,64	0,394
Kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis (% PI)	73,36 [64,54, 80,71]	69,08 [61,56, 75,74]	73,00 [62,75, 81,36]	72,67 [66,18, 78,35]	71,68 [67,90, 75,18]	

Pastaba: SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas

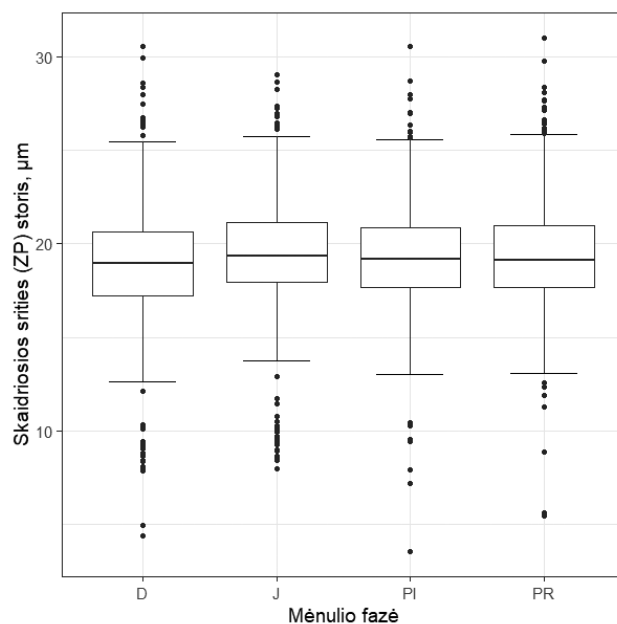
5 lentelė. Vidutinių mėnesių orų parametrų kvartilių vertės
Table 5. Quartiles of monthly weather conditions

	Oro temperatūra (°C)	Kritulių kiekis (mm)	Saulės švietimo laikas (val.)
Vidurkis	8,0	59,9	156,9
Mediana	8,5	60,0	155,0
Kvartiliai	25 %	2,8	30,0
	50 %	8,5	155,0
	75 %	14,6	242,0



4 pav. Skaidriosios srities (ZP) storis skirtingais sezonais, m (A – ruduo, SM – vasara, SP – pavasaris, W – žiema)

Fig. 4. *Zona pellucida* thickness by season, m (A – autumn, SM – summer, SP – spring, W – winter)



5 pav. Skaidriosios srities (ZP) storis esant skirtingoms mėnulių fazėms, m (D – delčia, J – jaunatis, PI – pilnatis, PR – priešpilnis)

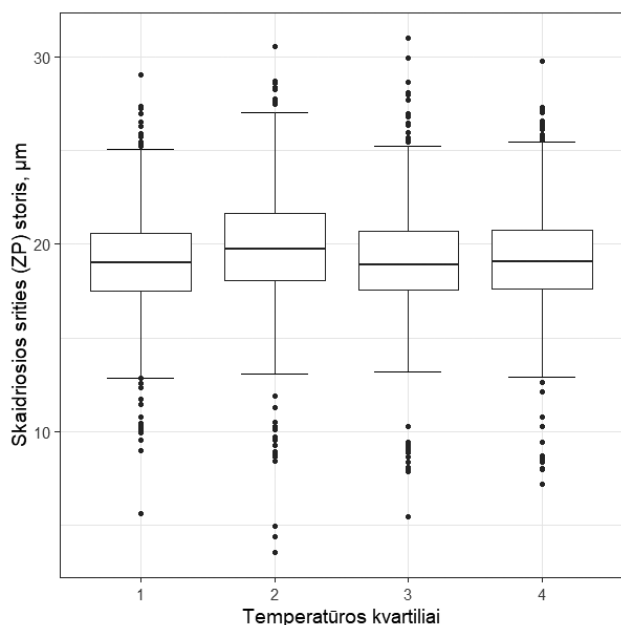
Fig. 5. *Zona pellucida* thickness by lunar phase, m (D – Last quarter, J – New moon, PI – Full moon, PR – First quarter)

toriaus dispersinę analizę nustatyta, jog ZP storis buvo didžiausias ($19,86 \pm 2,91$ m) esant $2,8\text{--}8,5$ C temperatūrai, o mažiausias ($19,02 \pm 2,49$ m) esant žemesnei nei $2,8$ C temperatūrai (6 pav.) ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Taip pat ZP buvo storiau ($19,86 \pm 2,59$ m), kai mėnesio kritulių kiekis buvo daugiau nei 80 mm, o ploniausia ($19,02 \pm 2,56$ m) kritulių

kiekiui esant 30–60 mm (7 pav.) ir šis skirtumas tarp keturių grupių buvo reikšmingas ($p < 0,001$). ZP buvo storiau ($19,64 \pm 2,92$ m) mėnesiais, kai saulės švietimo trukmė buvo mažesnė nei 30 valandų, o ploniausia ši sritis ($18,99 \pm 2,43$ m) buvo saulei šviečiant 155–242 valandas per mėnesį (8 pav.) ir šis skirtumas tarp grupių taip pat buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$).

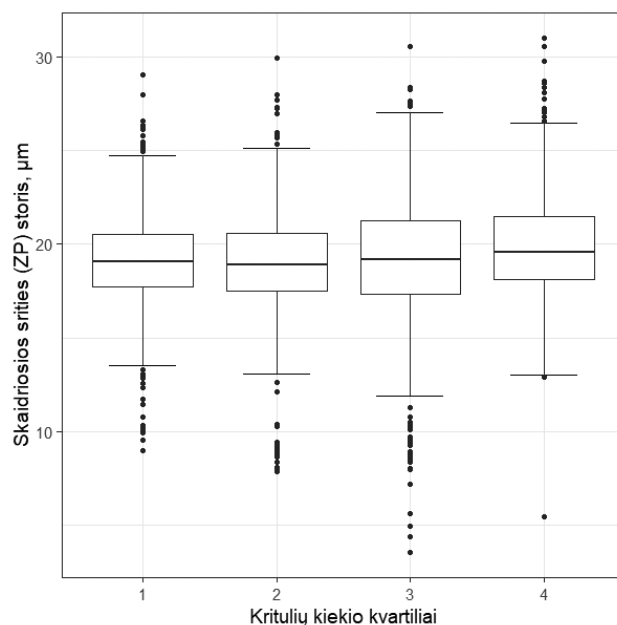
REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJA

Įvairūs epidemiologiniai tyrimai parodė, kad sezoniskumas ir oro sąlygos turi įtakos natūraliam pastojimui ir gimstamumui. Yra keletas aiškinančių teorijų. J. R. Levine ir kolegų Luizianoje (Jungtinės Amerikos Valstijos, JAV) atliktas retrospektyvusis



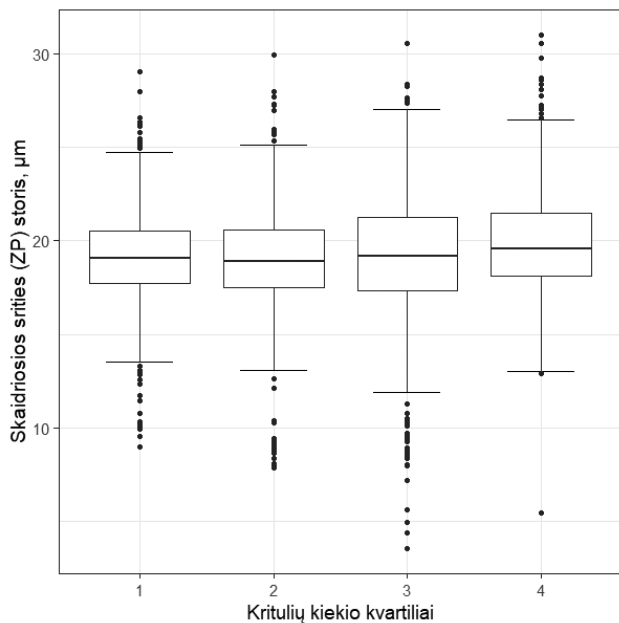
6 pav. Skaidriosios srities (ZP) storio skirtumai atsižvelgiant į vidutinės mėnesio temperatūros kvartilius, m (1 – $1\text{--}2,8$ C; 2 – $(2,8, 8,5]$ C; 3 – $(8,5\text{--}14,6]$ C; 4 – $>14,6$ C)

Fig. 6. *Zona pellucida* thickness per quartile of temperature, m (1 – $1\text{--}2,8$ C; 2 – $(2,8, 8,5]$ C; 3 – $(8,5\text{--}14,6]$ C; 4 – $>14,6$ C)



7 pav. Skaidriosios srities (ZP) storio skirtumai atsižvelgiant į kritulių kiekio per mėnesį kvartilius, m (1 – 1–30 mm; 2 – (30, 60] mm; 3 – (60, 80] mm; 4 – >80 mm)

Fig. 7. *Zona pellucida* thickness per quartile of precipitation per month, m (1 – 1–30 mm; 2 – (30, 60] mm; 3 – (60, 80] mm; 4 – >80 mm)



8 pav. Skaidriosios srities (ZP) storio skirtumai atsižvelgiant į saulės švietimo trukmės per mėnesį kvartilius, m (1 – 30 val.; 2 – (30–155) val.; 3 – (155–242) val.; 4 – >242 val.)
Fig. 8. *Zona pellucida* thickness per quartile of sunshine hours per month, m (1 – 30 h; 2 – (30–155) h; 3 – (155–242) h; 4 – >242 h)

tyrimas, kuriame analizuoti vienos vaisingumo klinikos duomenys, atskleidė, kad vasarą surinktu spermų mėginių koncentracija buvo reikšmingai mažesnė, ejakuliate buvo mažesnis spermatozoidų kiekis ir judrumas, palyginti su kitais sezonais surinktais spermų mėginiais [8]. J. Gyllenborg ir bendraautorai taip pat nustatė, kad spermatozoidų koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė vasaros ir rudens sezonais [9]. W. S. Tjoa su kolegomis, ištyrę 4 435 spermų mėginius, nustatė statistiškai reikšmingai didesnę spermatozoidų koncentraciją žiemą nei vasarą [10]. Tokia pati spermatozoidų koncentracijos tendencija atsispindi ir mūsų tyrime analizuojant IVF/ICSI procedūrų atlikti atvykusių porų spermų mėginius – spermatozoidų koncentracija buvo didžiausia žiemą, o mažiausia vasarą ir skirtumas tarp visų sezonų buvo statistiškai reikšmingas. Tačiau įvertinę tik IVF grupės spermų mėginius gavome kiek kitokius rezultatus – mažiausia spermatozoidų koncentracija buvo ne vasarą, o pavasarį. Tam galėjo turėti įtakos prieš tai buvęs žiemos periodas, kai vartojamų natūralių vitaminų ir mikroelementų kiekis būna mažiausias dėl natūralių gamtinių ir sezoninių sąlygų. R. Ozelci ir kolegų atliktame tyrime nebuvo pastebėta sezoniškumo įtakos spermatozoidų koncentracijai, tačiau nustatyta, kad vasarą surinktuose mėginiuose buvo statistiškai reikšmingai daugiau pataloginių formos spermatozoi-

kos veiksniais. Kritulių kiekis buvo teigiamai susijęs su progresyviu spermatozoidų judėjimu ir normalia spermatozoidų morfologija, bet neigiamai – su spermatozoidų galvutės defektų dažniu. Įtakos turėjo ir oro kokybė – oro kokybės indeksas buvo teigiamai susijęs su bendru spermatozoidų kiekiu ejakuliate [12].

Įvairių autorių duomenimis, gimstamumo priklausomybė nuo sezoniškumo skirtingose geografinėse vietovėse skiriasi. Šiaurės Europoje didžiausias gimstamumas yra pavasarį, mažiausias rudenį, o pietinėje JAV dalyje jis kaip tik yra didžiausias ankstyvą rudenį ir vasarą, o mažiausias pavasarį [26]. Tai verčia susimąstyti ir apie kitų veiksnių galimą įtaką natūraliam pastojimui ir gimstamumui. N. Rojansky ir bendraautorai teigia, kad tokiose vietovėse kaip Šiaurės Europa pagrindinis vaidmuo, kalbant apie sezoniškumo įtaką gimstamumui, galbūt tenka ne spermų kokybei, o sezoninei socialinių ar psichologinių veiksnių kaitai, kas daro didelę įtaką porų sueities dažniui [16]. Taip pat keletas tyrimų parodė, kad natūraliam pastojimui ir gimstamumui įtakos turi ir mėnulio fazės. T. B. Criss ir J. P. Marcum, išanalizavę 140 000 Niujorke (JAV) gimusių kūdikių gimimo įrašų, nustatė, kad moterų vaisingumas buvo didžiausias per dešimtą [13]. P. Guillon ir bendraautorai Prancūzijoje atliktas tyrimas, vertinant 6 metų laikotarpio gimstamumo duomenis, parodė, kad statistiškai reikš-

mingai daugiau kūdikių gimė laikotarpiu tarp dešimties ir jaunaties, o mažiau priešpildinio fazės metu [14]. W. B. Cutler teigia, kad tokioms tendencijoms gali turėti įtakos mėnulio fazių kaitos reguliuojamas elektromagnetinės spinduliuotės ritmas, kuris, tikėtina, veikia moters menstruacijų ciklą [15]. Taip pat manoma, kad natūraliam pastojimui svarbią įtaką dėl savo progonadotropinio poveikio turi šviesa [16]. Pasak A. Bellastella ir kolegų, šviesos poveikis endokrinei sistemai pasireiškia per melatoniną gaminančios kankorėžinės liaukos veiklą. Veikiant šviesai melatonino sekrecija yra slopinama, o tamsoje aktyvinama [17]. Melatoninas kontroliuoja moters lytinių liaukų funkciją bei kitų žinduolių reprodukcinės sistemos veiklą, tačiau tikslūs mechanizmai dar nėra iki galo aiškūs [22]. J. M. Soares ir bendraautorai tyrimo duomenimis, žiurkėms skirtos didelės dozės melatonino neleidžia įvykti ovuliacijai [27]. Geografinėse vietovėse, kuriose būdingas didelis šviesiojo paros meto trukmės kontrastas tarp sezonų, moterų pogumburio-hipofizės-kiaušidžių ašies aktyvumas, taigi ir natūralaus pastojimo dažnis, yra mažesnis tamsiu žiemos periodu, kai gaminasi daugiau melatonino ir mažiau gonadotropinų. Šiuose regionuose didžiausias natūralaus pastojimo dažnis yra vasarą, esant ilgiausiai šviesiojo paros meto trukmei [16]. Tačiau pagalbinio apvaisinimo (PA) metu toks melatonino poveikis pogumburio-hipofizės ašies lygmeniu pasireikšti negali, nes ši ašis yra slopinama egzogeninių gonadotropinų, skiriamų ovuliacijos indukcijai [18].

Duomenys apie sezoniškumo ir oro sąlygų įtaką PA procedūrų sėkmei yra kontroversiški dėl prieštarų tyrimų rezultatų: vieni autoriai teigia, kad sezonų kaita turi įtakos PA procedūrų baigčiai [19–22, 28–31], kiti tokį sezoniškumo poveikį neigia [18, 23–25, 32–34]. Tačiau net ir įrodžiusių šią koreliaciją tyrimų tarpusavio rezultatai skiriasi. A. M. Stolwijk ir bendraautorai Nyderlanduose atliktas tyrimas atskleidė, kad statistiškai reikšmingai geresni rezultatai buvo tų IVF procedūrų, kai kiaušialąsčių aspiracija buvo atlikta lapkričio–vasario mėnesiais [28]. Pasak L. Noory ir kolegų, geriausia embrionų kokybė ir didžiausias moterų pastojimo dažnis atliekant ICSI buvo rudenį [22]. Kiek kitokius rezultatus skelbia Izraelyje atlikta retrospektyvioji duomenų analizė, kuri parodė, kad didžiausias kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis ir kokybiškiausių besivystančių embrionų skaičius buvo pavasarį, o rudenį kaip tik mažiausias. Pasak tyrėjų, šie pokyčiai korelia-

vo su šviesiojo paros meto trukme, o temperatūra, drėgmė ir kiti aplinkos veiksniai įtakos kiaušialąsčių apvaisinimo dažniui ir besivystančių embrionų kokybei neturėjo [20]. D. Braga ir kolegos taip pat nustatė, kad kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis atliekant ICSI buvo reikšmingai didesnis pavasarį nei kitais sezonais [30]. Dar vieno tyrimo duomenimis, spermatozoidų kiekis ejakuliate ir moterų pastojimo dažnis atliekant IVF buvo reikšmingai didesni pavasarį nei kitais sezonais, o mažiausias pastojimo dažnis buvo rudenį [21]. S. Wood ir bendraautorių retrospektyvioji IVF/ICSI ciklų analizė parodė, kad embrionų implantacijos ir klinikinio nėštumo dažnis buvo didžiausias vasarą, o kaip tokių rezultatų priežastį autoriai vėli įvardija ilgesnę dienos šviesos trukmę vasarą [19]. F. Vandekerckhove ir kolegos taip pat nustatė, kad didesnis gyvų naujagimių dažnis buvo tuomet, kai mėnesį prieš PA procedūrą poros buvo veikiamos ilgesnių saulės šviesos valandų [31]. Aplinkos šviesos poveikis PA aiškinamas tuo, kad nors atliekant PA melatonino veikimas pogumburio-hipofizės ašies lygyje yra blokuojamas, jo poveikis reprodukcinei sistemai galbūt pasireiškia ir žemesniuose lygiuose [33]. M. Mehrafza ir kolegos, nagrinėdami ICSI ciklus, nustatė, kad kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis rudenį nei kitais metų laikais, tačiau embrionų implantacijos ir moterų pastojimo dažnis buvo didžiausias vasarą ir žiemą, nes šiais sezonais vystėsi daugiau aukštos kokybės embrionų [29]. Mūsų atliktos retrospektyviosios analizės rezultatai buvo kitokie: IVF/ICSI grupėje moterys turėjo statistiškai reikšmingai didesnę tikimybę pastoti pavasarį nei vasarą. Lyginant pastojimo tikimybę tarp pavasario ir vasaros, tik IVF grupėje vyravo ta pati tendencija, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Nors mes vertinome ir kitus rodiklius bei jų pokyčius pagal sezoniškumą, tačiau statistiškai reikšmingų sąsajų nenustatėme, tik pastebėjome tam tikras tendencijas. Kiaušidžių punkcijos metu gautų kiaušialąsčių ir po PA procedūros apvaisintų kiaušialąsčių skaičius tiek IVF/ICSI, tiek IVF grupėje buvo didžiausias pavasarį, o mažiausias vasarą. A. Revelli ir bendraautoriai, įvertinę atliktus IVF ciklus, skelbia kitokius rezultatus: aspiruotų ir apvaisintų kiaušialąsčių skaičius buvo didžiausias rudenį, o pavasarį kaip tik mažiausias [24]. Tokius pačius rezultatus, išnagrinėję IVF/ICSI ciklus, skelbia ir Y. Xiao su kolegomis [23]. Šie abiejų autorių rezultatai nebuvo sta-

tistiškai reikšmingi. Tačiau reikia pažymėti, kad mūsų tyrime nebuvo atsižvelgta į moterims taikytą kiaušidžių stimuliacijos protokolą, kuris taip pat galėjo turėti įtakos išstimuluotų ir aspiruotų kiaušialąsčių skaičiui. Taip pat mūsų tyrimas parodė, kad kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis IVF/ICSI grupėje didžiausias buvo rudenį, o mažiausias pavasarį. Siekdami išvengti ICSI įtakos kiaušialąsčių apvaisinimo dažniui, ICSI ciklus atskyrėme ir kiaušialąsčių apvaisinimo dažnį apskaičiavome tik IVF grupėje – rezultatui parodė, kad šis dažnis taip pat buvo mažiausias pavasarį, tačiau didžiausias žiemą. Nors galima sezoniškumo poveikį kiaušialąsčių apvaisinimo dažniui realiau atskleistų pastaroji grupė, tačiau nei IVF/ICSI, nei IVF grupėje skirtumai tarp visų sezonų nebuvo statistiškai reikšmingi. M. Kirshenbaum ir bendraautorių atlikta IVF ciklų analizė atskleidė kiek kitokią tendenciją: kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis buvo didžiausias rudenį, o mažiausias žiemą [33]. Šie tyrimo rezultatai taip pat nebuvo statistiškai reikšmingi. Taigi, apibendrinant galima sakyti, kad daugelio atliktų tyrimų rezultatai yra prieštaringi, o gautieji rezultatai ir atliktų PA procedūrų efektyvumas priklauso nuo daugelio tiek vidinių, tiek išorinių veiksnių: poros amžiaus, nevaisingumo priežasties ir trukmės, taikyto gydymo protokolo, aplinkos sąlygų ir netgi personalo kompetencijos. Todėl reikia atlikti tolesnius tyrimus įtraukiant daugiau veiksnių į daugelio faktorių analizę.

Kokybiškai atlikti analizės, kaip *zona pellucida* (ZP) storis priklauso nuo sezoniškumo, vidutinės mėnesio temperatūros, kritulių kiekio, saulės švietimo trukmės bei mėnulio fazės, negalėjome dėl labai mažo tyrimų šia tema kiekio, aptikto mums prieinamoje literatūroje. Iki šiol yra atliktas tik vienas tyrimas, vertinęs sezoniškumo įtaką žmogaus kiaušialąsčių ZP storiui. Šio tyrimo duomenimis, pavasarį

statistiškai reikšmingai dažniau nei kitais sezonais buvo nustatyti patologiniai kiaušialąsčių radiniai – vertinant vaizdus buvo konstatuota daugiau tamsios spalvos, mažų ir pataloginio ZP storio kiaušialąsčių [35].

Vertinant mūsų atliktos analizės ribotumus, visų pirma reikia pažymėti, kad skirtingais sezonais buvo netolygus atliktų IVF/ICSI procedūrų skaičius: pavyzdžiui, rudenį buvo atlikta 340 procedūrų, o vasarą dvigubai mažiau – 161. Taip pat kiaušialąsčių ZP storio matavimai buvo atliekami ne automatizuotu, o rankiniu būdu, todėl galimas žmogiškosios klaidos veiksnys. Be to, kaip minėta, šiame tyrime nebuvo vertinti kiti veiksniai – nevaisingumo priežastis ir trukmė, taikytas gydymo protokolas, laboratorijos aplinkos sąlygos ar personalo kompetencija ir patirtis, neištraukti duomenys apie perkeltų embrionų stadiją bei jų kokybę. Mūsų tyrimo privalumai – didelė tiriamųjų imtis trejų metų laikotarpiu viename vaisingumo centre bei atskira IVF/ICSI bei IVF grupių analizė, kas leido tiksliau įvertinti kiaušialąsčių „natūralų“ apvaisinimo dažnį išvengiant embriologo kvalifikacijos skirtumų atliekant ICSI mikromanipuliaciją.

IŠVADOS

Siekiant geriausių nevaisingumo gydymo rezultatų svarbu atsižvelgti tiek į vidinių, tiek į išorinių veiksnių galimą įtaką pagalbinio apvaisinimo procedūrų baigtiai. Šiuo tyrimu nustatyta, kad sezoniškumas, mėnulio fazė, aplinkos temperatūra, kritulių kiekis ir saulės švietimo trukmė turi statistiškai reikšmingą įtaką kiaušialąsčių skaidriosios srities storiui. IVF/ICSI grupėje didžiausia vyrų spermatozoidų koncentracija buvo žiemą, o moterys turėjo reikšmingai didesnę tikimybę pastoti pavasarį nei vasarą. ◆

Gauta: 2021 01 25
Priimta spaudai: 2021 03 30

Summary

THE IMPACT OF SEASONAL VARIATION ON HUMAN ZONA PELLUCIDA THICKNESS AND ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT OUTCOME

Adele Marija Gudlevičiūtė, Povilas Maldūnas, Virginija Paliulytė, Živilė Gudlevičienė

Objective. The aim of this study was to investigate the impact of seasonality and weather conditions on *zona pellucida* (ZP) thickness and assisted reproductive treatment (ART) outcome.

Materials and methods. 959 *in vitro* Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycles con-

ducted in Santaros Fertility Center, Lithuania during 2017–2019 were retrospectively analyzed. The sperm concentration, number of retrieved and fertilized oocytes, transferred embryos, fertilization and pregnancy rates were compared among four seasonal groups – winter, spring, summer, autumn. Later only IVF

cycles were analyzed. The ZP thickness was measured of 5001 oocytes. It was evaluated if seasonality, ambient temperature, precipitation, sunshine and lunar phase influence ZP thickness.

Results. In IVF/ICSI group the sperm concentration was highest in the winter ($89.00 \pm 57.35 \times 10^6/\text{ml}$) and lowest in the summer ($72.13 \pm 58.42 \times 10^6/\text{ml}$) ($p=0.009$) and the odds were 1.49 times higher to conceive in spring compared to

summer (95% CI 1.01–2.21; $p=0.046$). The ZP thickness was highest in autumn (19.42 ± 2.98 m) and lowest in summer (18.81 ± 2.65 m) ($p<0.05$). The thickness was also highest during the new moon phase, when the average monthly temperature was 2.8–8.5 °C, when total monthly precipitation was more than 80 mm and when total monthly sunshine time were less than 30 hours ($p<0.05$). The ZP thickness was lowest during the last quarter

moon phase, when temperature was lower than 2.8 °C, when precipitation was 30–60 mm and when there was sunshine for 155–242 hours per month ($p<0.05$).

Conclusion. Seasonality and weather conditions impact *zona pellucida* thickness and ART outcome.

Keywords: IVF/ICSI, pregnancy rate, seasonality, sperm concentration, weather conditions.

LITERATŪRA

- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Med* 2012; 9(12): e1001356.
- Zhou Z, Zheng D, Wu H, Li R, Xu S, Kang Y, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *Int J Obstet Gynaecol* 2018; 125(4): 432–41.
- Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Adv Med Sci* 2020; 65(1): 93–6.
- Sadeghi MR. The 40th anniversary of IVF: has ART's success reached its peak? *J Reprod Infertil* 2018; 19(2): 67–8.
- Azmoudeh A, Shahraki Z, Sadat Hoseini F, Akbari-Asbagh F, Pavari-Tanha F, Mortazavi F. *In vitro* fertilization success and associated factors: a prospective cohort study. *Int J Womens Health Reprod Sci* 2018; 6(3): 305–5.
- Zhang B, Meng Y, Jiang X, Liu C, Zhang H, Cui L, et al. IVF outcomes of women with discrepancies between age and serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17(1): 58.
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011; 23(4): 421–39.
- Levine RJ, Bordson BL, Mathew RM, Brown MH, Stanley JM, Star TB. Deterioration of semen quality during summer in New Orleans. *Fertil Steril* 1988; 49(5): 900–7.
- Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977–1995. *Int J Androl* 1999; 22(1): 28–36.
- Tjoa WS, Smolensky MH, Hsi BP, Steinberger E, Smith KD. Circannual rhythm in human sperm count revealed by serially independent sampling. *Fertil Steril* 1982; 38(4): 454–9.
- Ozelci R, Yilmaz S, Dilbaz B, Akpinar F, Cirk DA, Dilbaz S, et al. Seasonal variation of human sperm cells among 4,422 semen samples: a retrospective study in Turkey. *Syst Biol Reprod Med* 2016; 62(6): 379–86.
- Mao H, Feng L, Yang W. Environmental factors contributed to circannual rhythm of semen quality. *Chronobiol Int* 2017; 34(3): 411–25.
- Criss TB, Marcum JP. A lunar effect on fertility. *Soc Biol* 1981; 28(1–2): 75–80.
- Guillon P, Guillon D, Lansac J, Soutoul JH, Bertrand P, Hornecker JP. Births, fertility, rhythms and lunar cycle: a statistical study of 5,927,978 births. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1986; 15(3): 265–71.
- Cutler WB. Lunar and menstrual phase locking. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137(7): 834–9.
- Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod* 1992; 7(6): 735–45.
- Bellastella A, De Bellis A, Bellastella G, Esposito K. Opposite influence of light and blindness on pituitary-gonadal function. *Front Endocrinol* 2014; 4: 205.
- Wunder DM, Limoni C, Birkhäuser MH, and the Swiss FIVNAT-Group. Lack of seasonal variations in fertilization, pregnancy and implantation rates in women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2005; 20(11): 3122–9.
- Wood MS, Quinn A, Troupe S, Kingsland C, Lewis-Jones I. Seasonal variation in assisted conception cycles and the influence of photoperiodism on outcome in in vitro fertilization cycles. *Hum Fertil* 2006; 9(4): 223–9.
- Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertil Steril* 2000; 74(3): 476–81.
- Vahidi A, Kalantar SM, Soleimani M, Hossein M, Arjmand A, Aflatounian A, et al. The relationship between seasonal variability and pregnancy rates in women undergoing assisted reproductive technique. *Int J Reprod Biomed* 2004; 2(2): 82–6.
- Noory L, Nooryrad N, Pourghasem M, Hashemi F, Shafi H. Seasonal variability in the pregnancy rate of women undergoing intracytoplasmic sperm injection technique. *Casp J Reprod Med* 2016; 2(2): 1–4.
- Xiao Y, Wang M, Liu K. The influence of seasonal variations on in vitro fertilization and fresh/frozen embryo transfer: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298(3): 649–54.
- Revelli A, La Sala GB, Gennarelli G, Scatigna L, Racca C, Massobrio M. Seasonality and human in vitro fertilization outcome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(1): 12–7.
- Tomić J, Tomić V. Influence of seasonal variations on in-vitro fertilization success. *Coll Antropol* 2011; 35(2): 543–6.
- Lam DA, Miron JA. Global patterns of seasonal variation in human fertility. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 709: 9–28.
- Soares JM, Masana MI, Erşahin Ç, Dubocovich ML. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306(2): 694–702.
- Stolwijk AM, Reuvers MJ, Hamilton CJ, Jongbloet PH, Hollanders JM, Zielhuis GA. Infertility: seasonality in the results of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9(12): 2300–5.
- Mehrafza M, Asgharnia M, Raoufi A, Hosseinzadeh E, Samadnia S, Roushan ZA. The effect of seasonality on reproductive outcome of patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: a descriptive cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed* 2020; 18(11): 989–94.
- Braga DP, Setti A, Figueira Rde C, Iaconelli A, Borges E. Seasonal variability in the fertilization rate of women undergoing assisted reproduction treatments. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(7): 549–52.
- Vandekerckhove F, Van der Veken H, Tilleman K, De Croo I, Van den Abbeel E, Gerris J, et al. Seasons in the sun: the impact on IVF results one month later. *Facts Views Vis ObGyn* 2016; 8(2): 75–83.
- Liu X, Bai H, Mol BW, Shi W, Gao M, Shi J. Seasonal variability does not impact in vitro fertilization success. *Sci Rep* 2019; 9(1): 17185.
- Kirshenbaum M, Ben-David A, Zilberberg E, Elkan-Miller T, Haas J, Orvieto R. Influence of seasonal variation on in vitro fertilization success. *PLOS ONE* 2018; 13(7): e0199210.
- Khafri S, Kazemnejad A, Movahedin M, Hajizadeh E. Seasonal influences on different stages of in vitro fertilization: stimulation and fertilization. *Int J Fertil Steril* 2008; 2(2): 90–5.
- Esmailzadeh S, Jorsarae G, Farsi M, Golestorkhtabar M. The influence of seasons on oocyte parameters in ICSI cycles. *J Fam Reprod Health* 2009; 3(1): 19–24.