

# Endokrinološke bolesti i neplodnost

---

**Terzić, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:677759>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Terzić**

**Endokrinološke bolesti i neplodnost**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova KBC-a Zagreb, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Lane Škrgatić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

ACTH *eng. adrenocorticotropic hormone hormone* – adrenokortikotropni hormon

AIRE *eng. autoimmune regulator* – autoimuni regulator

APS-1 *eng. autoimmune polyglandular syndrome 1* – autoimuni poliglandularni sindrom 1

ART *eng. Assisted Reproductive Technology* – metode pomognute oplodnje

BMI *eng. body mass indeks* – indeks tjelesne mase

CRH *eng. corticotropin-releasing hormone* – kortikotropin oslobađajući hormon

DHEA *eng. dehydroepiandrosterone* – dihidroepiandrosteron

DM1 *eng. diabetes mellitus type 1* – šećerna bolest tipa 1

DM2 *eng. diabetes mellitus type 2* – šećerna bolest tipa 2

ESHRE *eng. The European Society of Human Reproduction and Embryology* – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju

FOS *eng. functional ovarian hyperandrogenism* – funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam

FSH *eng. follicle-stimulating hormone* – folikulo-stimulirajući hormon

GH *eng. growth hormone* – hormon rasta

GHRH *eng. growth hormone releasing hormone* – hormon koji oslobađa hormon rasta

GnIH *eng. gonadotropin inhibitory hormone* – gonadotropin inhibirajući hormon

GnRH *eng. gonadotropin-releasing hormone* – gonadotropin otpuštajući hormon

HHG os hipotalamičko-hipofizno-gonadalna os

ICSI *eng. intracytoplasmic sperm injection* – intracitoplazatska injekcija spermija

IGF-1 *eng. insulin like growth factor 1* – faktor rasta sličan inzulinu 1

IVF *eng. in vitro fertilisation* – in vitro oplodnja

LH *eng. luteinizing hormone* – luteinizirajući hormon

LT4 *eng. Levothyroxine 4* – levotiroksin 4

MPO metode pomognute oplodnje

MR *eng. magnetic resonance* – magnetska rezonanca

NOD *eng. non-obese diabetic mice* – nepretili dijabetični miš

NASH *eng. non-alcoholic steatohepatitis* – nealkoholni steatohepatitis

NAFLD *eng. non-alcoholic fatty liver disease* – nealkoholna masna bolest jetre

PCOS *eng. polycystic ovary syndrome* – sindrom policističnih jajnika

POI *eng. primary ovarian insufficiency* – primarna ovarijska insuficijencija

SAS *eng. Self-Rating Anxiety Scale* – skala anksioznosti

SERM *eng. selective estrogen receptor modulators* – selektivni modulator estrogenih receptora

SHBG *eng. sex hormone-binding globulin* – globulin koji veže spolne hormone

T3 *eng. triiodothyronine* – trijotironin

T4 *eng. thyroxine* – tiroksin

TESE *eng. testicular sperm extraction* – ekstrakcija spermija iz testisa

Th *eng. T helper cells* – pomagačke T stanice

Treg *eng. T regulatory cells* – regulacijske T stanice

TRH *eng. thyrotropin-releasing hormone* – tireotropin otpuštajući hormon

TSH *eng. thyroid-stimulating hormone* – tiroidni stimulirajući hormon

UZV ultrazvuk

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Hipotalamus i hipofiza.....</b>	<b>2</b>
2.1. Fiziologija hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osi.....	2
2.2. Najčešći poremećaji HHG osi u žena.....	3
2.3. Najčešći poremećaji HHG osi u muškaraca.....	4
<b>3. Štitna žlijezda.....</b>	<b>5</b>
3.1. Utjecaj bolesti štitnjače na žensku neplodnost.....	5
3.2. Utjecaj bolesti štitnjače na mušku neplodnost.....	6
<b>4. Timus.....</b>	<b>7</b>
4.1. Poremećaji timusa i ženska neplodnost.....	7
4.2. Poremećaji timusa i muška neplodnost.....	8
<b>5. Gušterača.....</b>	<b>8</b>
5.1. Šećerna bolest i ženska neplodnost.....	8
5.2. Šećerna bolest i muška neplodnost .....	9
5.3. Utjecaj estrogena na razvoj dislipidemije i pankreatitisa .....	10
<b>6. Nadbubrežna žlijezda.....</b>	<b>10</b>
6.1. Poremećaji nadbubrežne žlijezde i neplodnost u žena .....	10
6.2. Poremećaji nadbubrežne žlijezde i neplodnost u muškaraca.....	12
<b>7. Jajnici.....</b>	<b>12</b>
7.1. Primarna ovarijska insuficijencija (POI).....	12
7.2. Sindrom policističnih jajnika (PCOS).....	13
<b>8. Testisi.....</b>	<b>17</b>
8.1. Primarna testikularna insuficijencija.....	17
8.2. Sekundarna testikularna insuficijencija.....	19
<b>9. Obrada neplodnog para.....</b>	<b>20</b>
<b>10. Zaključak.....</b>	<b>22</b>
<b>11. Zahvale.....</b>	<b>24</b>
<b>12. Literatura.....</b>	<b>25</b>
<b>13. Životopis.....</b>	<b>32</b>

## SAŽETAK

### Endokrinološke bolesti i neplodnost

Petra Terzić

Neplodnost je značajan javnozdravstveni problem s kojim se susreće oko 20% parova diljem svijeta. Uzroci neplodnosti su brojni i raznovrsni, a među njima poseban položaj zauzimaju endokrinološke bolesti. Poremećaj lučenja hormona važnih za reprodukciju te posljedična neplodnost može se dogoditi na razini hipotalamusa i hipofize kao posljedica pretilosti, stresa, preniske tjelesne težine, Sheehanovog sindroma ili stanja hiperprolaktinemije. Nadalje, poremećaji rada štitnjače poput hipertireoze i hipotireoze uvelike utječu na plodnost žena, dok njihov utjecaj na mušku plodnost nije u potpunosti jasan. Timus također utječe na plodnost, a najčešće opisana patologija je mutacija AIRE gena koja dovodi do autoimunog poliglandularnog sindroma 1 (APS 1). Od bolesti gušterače ističu se šećerna bolest tipa 1 i 2 koje različitim mehanizmima utječu na plodnost kako muškaraca, tako i žena. Pravovremena dijagnoza i valjana kontrola glikemije izrazito su važni u ovih bolesnika kako bi se spriječio negativan utjecaj bolesti na reproduktivno zdravlje. Kod žena je najčešći uzrok neplodnosti anovulacija, a najčešći uzrok anovulacijskih ciklusa je sindrom policističnih jajnika (PCOS). Primarna ovarijska insuficijencija rijetko je stanje koje pogađa tek 1% žena, ali ipak se treba uzeti u obzir prilikom obrade neplodnosti. Po novijim istraživanjima, muškarci su odgovorni za 40 do 50% neplodnosti parova, a uzroci mogu biti različiti. Primarna testikularna insuficijencija odnosi se na stanja u kojima testisi ne proizvode dovoljno testosterona i spermija, dok je sekundarna testikularna insuficijencija stanje u kojem postoji patologija hipotalamusa ili hipofize te je posljedično smanjena sinteza testosterona. Prilikom obrade neplodnosti parova, važno je isključiti poremećaje ili kronične bolesti koje su povezane s neplodnošću. Ukoliko se detektiraju, potrebno ih je korigirati prije liječenja metodama potpomognute oplodnje (MPO).

**Ključne riječi:** dijagnostika, endokrinološke bolesti, liječenje, neplodnost

## **SUMMARY**

### **Endocrine disorders and infertility**

Infertility is a significant public health problem that affects about 20% of couples worldwide. The causes of infertility are numerous and diverse, with endocrine disorders holding a unique position among them. Disruption in secretion of reproductive hormones and consequent infertility may occur at hypothalamus and pituitary gland level because of obesity, stress, low body weight, Sheehan syndrome or hyperprolactinemia. Furthermore, disorders like hyper or hypothyroidism greatly affect female fertility, whereas the effect on male fertility is not fully understood. The thymus may also affect fertility, with the most commonly described pathology being mutations in the AIRE gene leading to autoimmune polyglandular syndrome 1 (APS 1). Pancreas diseases, such as diabetes mellitus type 1 and 2, stand out as conditions that affect fertility in both men and women through various mechanisms. Prompt diagnosis and proper glycemic control are extremely important in these patients to prevent negative impact of the disease on reproductive health. The most common cause of infertility in women is anovulation, and the main cause of anovulatory cycles is polycystic ovary syndrome (PCOS). Primary ovarian insufficiency is a rare condition that only affects 1% of women, however, it should be considered when evaluating couple's infertility. New research suggest that men are responsible for 40 to 50% of couples' infertility, and the causes are diverse. Primary testicular insufficiency refers to conditions in which the testicles do not produce enough testosterone and sperm, while secondary testicular insufficiency is a condition in which there is a pathology of the hypothalamus or pituitary gland and, as a result, testosterone synthesis is reduced. When assessing infertility in couples, it is important to rule out disorders or chronic diseases associated with infertility. If detected, they need to be corrected before proceeding with assisted reproductive technologies (ART).

**Key words:** diagnosis, endocrine disorders, infertility, treatment



## 1. UVOD

Neploidnost ili infertilitet označava nemogućnost ostvarivanja trudnoće nakon 12 mjeseci redovnih, nezaštićenih spolnih odnosa. Neploidnost je značajan društveni problem s kojim se suočava oko 20% parova diljem svijeta (1,2).

Iako se infertilitet često izjednačava sa sterilitetom, važno je razlučiti ta dva pojma. Infertilitet označava nemogućnost zanošenja tijekom određenog vremenskog razdoblja, dok je sterilitet trajno stanje neploidnosti. Dijagnoza neploidnosti ne znači ujedno i sterilitet (3).

Fekundabilnost je pojam koji označava vjerojatnost trudnoće, to jest vjerojatnost da će žena za vrijeme jednog menstrualnog ciklusa tijekom kojeg je imala nezaštićene spolne odnose zanijeti. Fekundabilnost se mjeri kao mjesečna vjerojatnost trudnoće (3).

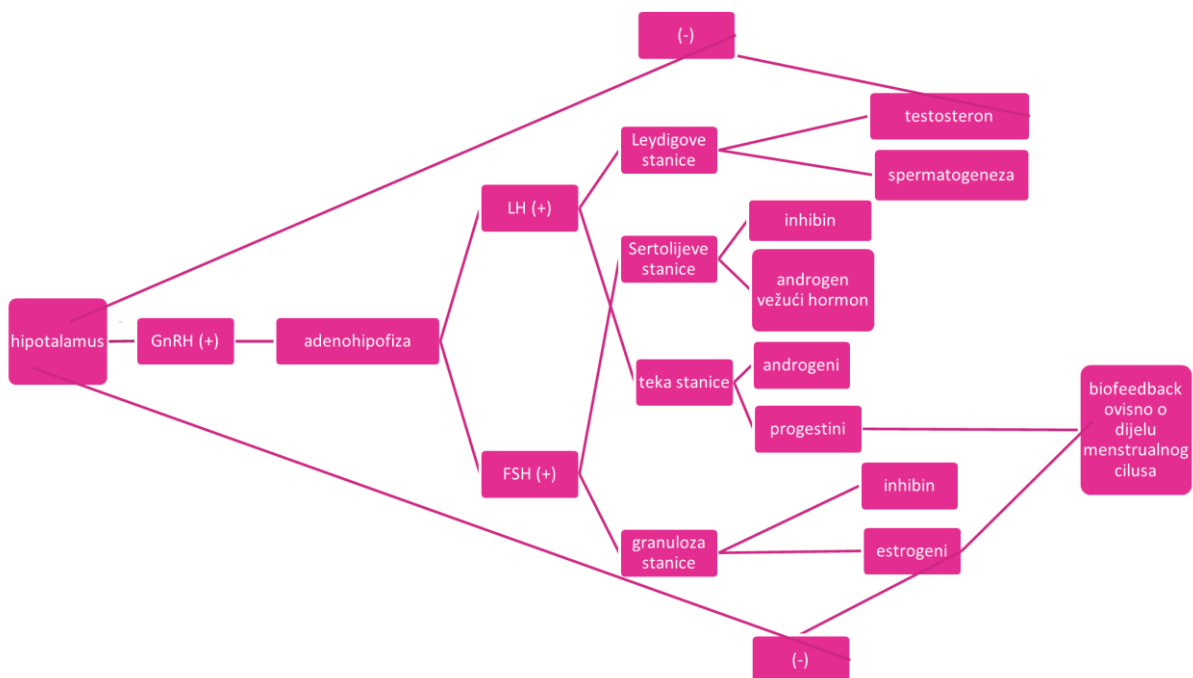
Neploidnost se može klasificirati na nekoliko načina: kao primarna i sekundarna ili s obzirom na etiologiju kao ženska, muška ili idiopatska. Primarna neploidnost odnosi se na par koji nikada nije ostvario trudnoću, dok je sekundarna neploidnost stanje u kojem par ne može zanijeti nakon barem jedne prethodne trudnoće (3). Ženska neploidnost može biti posljedica I.) abnormalne anatomije reproduktivnih organa, II.) opstrukcije jajovoda bilo kojeg uzroka ili III.) poremećaja hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osi (HHG). Uzroci muške neploidnosti mogu se podijeliti na I.) pretestikularne, to jest one koji nastaju kao posljedica poremećaja lučenja različitih hormona, II.) testikularne, to jest one koji su posljedica patologije testisa poput kriptorhizma, III.) ekstratestikularne koji uključuju kongenitalne anomalije poput izostanka razvoja vasa deferensa te IV.) seksualne poremećaje u koje ubrajamo izostanak erekcije i ejakulacije te abnormalnu anatomiju penisa. Neki od čimbenika koji dovode do neploidnosti u oba spola su hiperprolaktinemija, infekcije, hipogonadotropni hipogonadizam, pretilost te nezdrav životni stil (1,2).

Endokrinološki poremećaji posebna su skupina bolesti koji mogu značajno utjecati na plodnost remeteći hormonsku ravnotežu. Bolesti i poremećaji vezani uz djelovanje hipotalamusa, hipofize, timusa, štitnjače, gušterače, nadbubrežnih žlijezda, jajnika i testisa izravno ili neizravno utječu na menstrualni ciklus, ovulaciju, spermatogenezu i reproduktivno zdravlje u cijelosti. U obradi neploidnosti para, važno je istražiti i moguće endokrinološke uzroke kako kod žena, tako i kod muškaraca. Rana dijagnoza te liječenje ovih poremećaja iznimno je važno za optimizaciju plodnosti i povećanje vjerojatnosti za uspješno začće (1).

## 2. HIPOTALAMUS I HIPOFIZA

### 2.1. Fiziologija hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osi

Hipotalamus i hipofiza endokrine su žlijezde čija je zadaća regulacija i kontrola funkcije drugih endokrinih žlijezda zbog čega imaju ulogu, između ostalog, u plodnosti i održavanju trudnoće. Hipotalamus otpušta gonadotropin otpuštajući hormon (GnRH), kortikotropin otpuštajući hormon (CRH), tireotropin otpuštajući hormon (TRH), hormon koji otpušta hormon rasta (GHRH), somatostatin te dopamin. GnRH stimulira prednji režanj hipofize (adenohipofizu). Adenohipofiza pod utjecajem GnRH – a otpušta gonadotropine; luteinizirajući hormon (LH) i folikulo-stimulirajući hormon (FSH). Ovi hormoni djeluju na spolne žlijezde te reguliraju otpuštanje spolnih hormona, spermatogenezu, folikulogenezu te sazrijevanje jajnih stanica. Disfunkcija gonadotropinskog puta može dovesti do hipogonadotropnog hipogonadizma te posljedično neplodnosti. Osim FSH i LH, hipofiza luči i adrenokortikotropni hormon (ACTH), tiroid-stimulirajući hormon (TSH), hormon rasta (GH) te prolaktin. Prolaktin igra važnu ulogu u regulaciji laktacije kod sisavaca, djeluje na osovinu hipotalamus-hipofiza-jajnici te time utječe na folikulogenezu i ovulaciju, odnosno utječe na plodnost (1,4).



Slika 1 Hipotalamičko-hipofizno-gonadalna os

## 2.2. Najčešći poremećaji HHG osi u žena

Hipotalamus otpušta GnRH koji djeluje na adenohipofizu i simultano potiče lučenje FSH i LH. Dvostanična-dvogonadotropinska teorija diktira da je za folikulogenezu nužna FSH i LH aktivnost. Gonadotropini putuju krvlju do jajnika te se vežu za receptore, FSH prvenstveno za receptore na granulosa stanicama, a LH za receptore na teka stanicama, te potiču njihov rad. Teku stanice sintetiziraju androgene i progestine koji služe kao supstrat aromatazi u granulosa stanicama. Granulosa stanice sintetiziraju estrogen i inhibin. Inhibin djeluje na adenohipofizu inhibirajući daljnje lučenje gonadotropina, a estrogeni i progestini djeluju na hipotalamus i hipofizu pozitivnom ili negativnom povratnom spregom ovisno o dijelu menstrualnog ciklusa (5,6,7).

Brojna istraživanja pokazuju kako pretilost u žena negativno utječe na plodnost i trudnoću. Pretila žena često imaju snižene razine LH te posljedično nepravilne ili anovulatorne menstrualne cikluse što otežava, tj. onemogućuje začeće. Ukoliko se trudnoća ipak ostvari, povećana tjelesna težina rizik je za brojne opstetričke komplikacije, uključujući pobačaj (1). U pretilih je također opažena povišena koncentracija vaspina, inhibitora serinske proteaze koji se sintetizira u visceralnom masnom tkivu. Vaspin je u istraživanjima povezan s razvojem inzulinske rezistencije i kroničnom upalom što također negativno utječe na plodnost (8).

Čimbenici poput niske tjelesne težine, intenzivnog vježbanja, kroničnih bolesti i posljedične malapsorpcije i malnutricije remete pulsno lučenje GnRH-a putem neuropeptida Y. Informacije dobivaju od adipocitokina - leptina. Dolazi do inhibicije pulzativnog lučenja GnRH-a, posljedično se bilježe niske vrijednosti gonadotropina te se remeti menstrualni ciklus ili dolazi do potpunog izostanka menstruacije zbog čega žene otežano ostvaruju ili uopće ne uspijevaju ostvariti trudnoću (1). Ovo stanje naziva se i hipogonadotropni hipogonadizam.

Hiperprolaktinemija je stanje povišene koncentracije prolaktina u organizmu. Može nastati kao posljedica hipotireoidizma, endokrino aktivnih tumora hipofize koji luče prolaktin tj. prolaktinoma, ali i nakon konzumacije lijekova poput antipsihotika, antidepresiva te antagonista histaminskih receptora tipa 2 (1,9). Prevelika koncentracija prolaktina djelovat će inhibitorno na lučenje GnRH-a i posljedično sekreciju gonadotropina i spolnih hormona što završno dovodi do neplodnosti (1).

Rjeđi poremećaj, ali o kojem treba razmišljati jest Sheehanov sindrom ili postpartalni hipopituitarizam. To stanje nastaje kao posljedica krvarenja i značajnog oštećenja hipofize prilikom poroda. Glavni simptomi su nemogućnost dojenja te amenoreja, a može se prezentirati

i značajkama izoliranog hipopituitarizma ili panhipopituitarizma. Sheehanov sindrom može dovesti i do neplodnosti ukoliko je oštećenje hipofize dovelo do poremećaja u lučenju gonadotropina koji su nužni za rast i razvoj folikula, ovulaciju te uredan menstrualni ciklus i jedan je od uzroka neplodnosti zbog anovulacije (10).

### **2.3. Najčešći poremećaji HHG osi u muškaraca**

Hipotalamus proizvodi GnRH koji djeluje na hipofizu te potiče otpuštanje gonadotropina, LH i FSH iz prednjeg režnja hipofize. Gonadotropini krvlju putuju do testisa te se vežu na svoje receptore; FSH se prvenstveno veže za receptore u Sertolijevim stanicama i tako stimulira spermatogenezu, dok se LH veže za Leydigove stanice i stimulira proizvodnju testosterona. Testosteron djeluje negativnom povratnom spregom na hipotalamus te smanjuje lučenje GnRH-a (1).

Iako je osovina hipotalamus-hipofiza-gonade vrlo pažljivo regulirana, brojni vanjski i unutarnji čimbenici mogu negativno utjecati na hormonsku ravnotežu.

Kao i kod žena, pretilost jest važan čimbenik koji utječe na mušku plodnost. Ovaj metabolički poremećaj utječe na nekoliko načina na reproduktivno zdravlje pojedinca. Hormoni koji se sintetiziraju iz masnoga tkiva, poput leptina, remete hormonsku ravnotežu jer inhibiraju proizvodnju GnRH-a, a time prekidaju signalni put hipotalamus-hipofiza-testisi. Nadalje, u pretilih osoba tijelo je izloženo kroničnoj upali koja, uz često razvijenu inzulinsku rezistenciju, može dovesti do pada testosterona i oštetiti spermatogenezu (1). Estradiol je hormon koji nastaje iz testosterona djelovanjem enzima aromataze u masnom tkivu te djeluje kao snažan inhibitor sekrecije FSH i LH, a posljedično tome smanjuje se sekrecija testosterona i spermioogeneza – dolazi do stanja hipogonadizma (1).

Odetayo i sur. proveli su 2023. godine istraživanje o utjecaju stresa na plodnost muškaraca. Otkrili su kako stres negativno utječe na plodnost na dva načina; prvi je oksidativni stres koji dovodi do oštećenja signalnog puta, a drugi je povećano lučenje gonadotropin inhibirajućeg hormona (GnIH) (11). GnIH je hormon otkriven 2000. godine te je nazvan zbog svog inhibitornog učinka na GnRH i gonadotropne hormone (5). Nakon otkrića, izoliran je u većine kraljevnjaka, uključujući i ljude te je opisan njegov utjecaj na gonadalnu funkciju i spolno ponašanje (6). GnIH djeluje na nekoliko načina na hormonske signalne puteve. Aktivira osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda te dovodi do povećanog lučenja

kortikosteroida, suprimira osovinu hipotalamus-hipofiza-štitnjača te smanjuje pretvorbu tiroksina (T4) u trijodtironin (T3). Na plodnost i spolnu funkciju GnIH djeluje inhibirajući otpuštanje GnRH i kisspeptina. Inhibicijom lučenja GnRH, suprimirana je os hipotalamus-hipofiza-testisi, a posljedično tome i proizvodnja testosterona i spermiogeneza. Na sličan način, inhibicija lučenja kisspeptina dovodi do promjene testikularne histoarhitekture, oštećuje testikularnu i adrenalnu steroidogenezu, smanjuje spermatogenezu i pogoršava kvalitetu spermija (11).

### **3. ŠTITNA ŽLIJEZDA**

#### **3.1. Utjecaj bolesti štitnjače na žensku neplodnost**

Hipotireoza je jedan od najčešćih endokrinoloških poremećaja koji pogađa oko 3% europskog stanovništva. Nastaje kao posljedica nedovoljnog stvaranja hormona štitnjače, a etiologija je raznovrsna, od autoimune do nedostatka joda ili oštećenja štitnjače zračenjem. Iako klinička slika može varirati, većina pacijenata se prezentira nespecifičnim simptomima poput umora, usporenog metabolizma i posljedičnog debljanja, problema s pamćenjem i suhom kožom. U žena reproduktivne dobi učestalost subkliničke hipotireoze iznosi 5 do 7%, a kliničke hipotireoze 0,2 do 4,5%. Levotiroksin (LT4) zlatni je standard liječenja hipotireoze od svog pojavljivanja na tržištu 1960-ih godina zbog svoje sigurnosti, učinkovitosti i prihvatljive cijene (12).

Osim navedenih simptoma, hipotireoza može utjecati i na mogućnost začeća. Otežano postizanje i održavanje trudnoće ne mora se uvijek pojaviti uz hipotireozu, ali povezanost svakako postoji (1).

Blaga hipotireoza je stanje koje najčešće neće dovesti do neplodnosti, ali utječe na reproduktivno zdravlje na druge načine. Kod žena s hipotireozom češće su opstetričke komplikacije u smislu prijevremenog poroda, spontanog pobačaja ili mrtvorodenog djeteta (1).

S druge strane, teški oblik hipotireoze najčešće su povezani s neplodnosti, a nekoliko je objašnjenja za tu povezanost. Smanjena koncentracija hormona štitnjače (T3 i T4) negativno utječe na osovinu hipotalamus-hipofiza-jajnik te ometa ovulaciju. Nadalje, u stanju teške hipotireoze, smanjena je aktivnost globulina koji veže spolne hormone (SHBG) što dovodi do povećanja slobodnog testosterona i estradiola u serumu te smanjenog klirensa androstendiona i estrona, što ometa prirodan tijek menstrualnog ciklusa i ovulaciju (1). Ramadras i sur. proveli

su metaanalizu o korelaciji između koncentracije prolaktina i TSH u neplodnih žena. Metaanaliza je pokazala pozitivnu korelaciju, odnosno da je povišenje prolaktina u serumu praćeno s povišenjem TSH i obrnuto. Hipotireoza, dakle, djeluje na funkciju jajnika tako što dovede do povećanog lučenja prolaktina i smanjenja koncentracije SHBG-a. Povišen prolaktin inhibira pulzatilno lučenje GnRH-a i gonadotropina pa posljedično izostaje ovulacija, a zbog izostanka lučenja gonadalnih steroidnih hormona izostaje i menstruacija. Taj stalni međudnos prolaktina i TSH značajno utječe na plodnost i mogućnost iznošenja trudnoće. Ipak, autori studije naglašavaju kako je neplodnost uzrokovana hipotireozom i hiperprolaktinijom reverzibilna uz pravovremenu dijagnozu i liječenje (13).

Tijekom gestacije postoji povećana potreba za hormonima štitnjače, a receptori za T3 pronađeni su u trofoblastu i endometriju. Sve to navodi na zaključak da T3 ima ulogu u razvoju posteljice i pripremi endometrija za implantaciju, još jednom potvrđujući povezanost između hipotireoze i neplodnosti (14).

Kakita-Kobayashi i sur. istraživali su utjecaj levotiroksina (LT4) na decidualizaciju stromalnih stanica endometrija u ljudi. Otkrili su da je nakon primjene levotiroksina povećan odgovor stanica na stimulaciju te je povećana aktivnost enzima dejodinaze tipa 3 koji je važan element tkiva fetusa i placente. Zaključak istraživanja je da je otežana decidualizacija jedan od mogućih uzroka neplodnosti u žena s hipotireozom (15).

Hipertireoza označava stanje u kojem štitnjača proizvodi previše hormona štitnjače i značajno je rjeđe stanje u odnosu na hipotireozu s učestalošću od 0,3 do 1%. Hipertireoza je najčešće autoimune etiologije, a klinička je slika obilježena znojenjem, tremorom, povećanim apetitom, ali mršavljenjem te češćim poremećajima srčanog ritma (16).

Istraživanja pokazuju kako postoji povezanost između hipertireoze i neplodnosti, ali i povećanog rizika za spontani pobačaj u slučaju ostvarivanja trudnoće. Jednako kao i kod hipotireoze, pravodobna dijagnoza i liječenje imaju važnu ulogu u reproduktivnom zdravlju žena s hipertireozom. Nužno je tretirati hipertireozu prije trudnoće te redovno kontrolirati ženu tijekom trudnoće kako bi se izbjegla opasnost od spontanog pobačaja (16).

### **3.2. Utjecaj bolesti štitnjače na mušku neplodnost**

Iako je u žena međudnos bolesti štitnjače, a posebno hipotireoze, i neplodnosti dobro istražen i temeljito opisan, uloga poremećaja štitnjače u muškoj neplodnosti nije u potpunosti jasna.

Postoji mnogo oprečnih studija; neke navode kako su hormoni štitnjače potpuno nebitan dio muškog reproduktivnog zdravlja, dok druge pronalaze ulogu poremećaja štitnjače u muškoj neplodnosti (17).

U istraživanjima na ljudima do sada nije nađena jasna veza između subfertiliteta u muškaraca i poremećaja hormona štitnjače. Ipak, postoje klinički podatci o hipotireozu u muškaraca koja je dovela do hipergonadotropnog hipogonadizma, a posljedično tome i do testikularne involucije te smanjenja kvalitete sperme (18, 19).

S druge strane, istraživanja na životinjama pokazala su da je hipotireoza u životinja povezana sa smanjenim libidom te smanjenom kvalitetom sperme. Pretpostavlja se da su hormonalni poremećaji i oštećenje testisa posljedica oksidativnog stresa u testisima, oštećenja DNA i apoptotičke aktivnosti. Nasuprot tome, hipertireoza, tj. tireotoksikoza povezivana je s oksidativnim stresom u testisima i promjenama lučenja gonadotropina, ali jasna patofiziološka povezanost hipertireoze i muške neplodnosti do sada nije opisana (20, 21).

Iako postoje dokazi o djelovanju poremećaja hormona štitnjače na seksualnu funkciju muškaraca, njihov utjecaj na plodnost prema trenutno dostupnoj literaturi se ne čini klinički značajnim. Upravo se zato preporuča individualan pristup prilikom istraživanja neplodnosti parova, a ne sveobuhvatan screening hormona štitnjače u muškarca kao sastavnog dijela obrade neplodnosti. Na temelju trenutno dostupnih istraživanja, hormone štitnjače trebalo bi provjeravati kod muškaraca koji pate od ejakulacijske ili erektilne disfunkcije (17).

## **4. TIMUS**

### **4.1. Poremećaji timusa i ženska neplodnost**

Tijekom trudnoće imunološki sustav majke prolazi brojne promjene ne bi li se spriječila imunološka reakcija i odbacivanje alogenog tkiva fetusa (22). Za taj je proces izrazito važan timus jer u njemu dolazi do diferencijacije i sazrijevanja pomagačkih T stanica (Th stanica) te povećanja broja regulacijskih T limfocita (Treg) koji ciljaju očinske antigene te na taj način suprimiraju imunološki odgovor prema tkivu fetusa i omogućavaju nastavak trudnoće (23).

Jedna od najbolje opisanih patologija timusa vezana uz razvoj neplodnosti žena jest autoimuni poliglandularni sindrom 1 (APS-1), zvan i Whitakerov sindrom. To je jedan od četiri postojeća autoimuna poliglandularna sindroma u kojem dolazi do mutacije *AIRE* gena. *AIRE* gen važan je za razvoj tolerancije T stanica prema vlastitim antigenima, to jest sprječavanje tijela da

„napada samo sebe“. Kao posljedica njegove mutacije, nestaje tolerancija te T stanice napadaju vlastita tkiva (24). Otprilike 45 do 60% žena reproduktivne dobi s dijagnozom APS-1 razvije prijevremeno zatajenje jajnika te posljedično budu neplodne. Za usporedbu, samo 2% muškaraca s dijagnosticiranim APS-1 razvije insuficijenciju testisa (25).

## **4.2. Poremećaji timusa i muška neplodnost**

Osim kod žena, uloga *AIRE* gena istraživana je i kod muškaraca. Prema istraživanju objavljenom 2022. godine, 14% Europljana je neplodno, a 44% neplodnosti klasificirane su kao idiopatske, što je autore navelo da pokušaju dati nova objašnjenja za idiopatsku neplodnost. Cilj istraživanja bio je usporediti novije rezultate i prijašnja saznanja o ulozi *AIRE* gena u muškoj plodnosti. Nasuprot dosadašnjim spoznajama koje govore kako mutacije *AIRE* gena u zametnim stanicama dovode do neplodnosti, novija istraživanja mnogo veću važnost daju *AIRE* genu unutar Sertolijevih stanica zbog izravne uloge u održavanju imunološke barijere unutar sjemenih kanalića, što je ključno za plodnost. U zaključku navode kako povezanost između mutacija *AIRE* gena, posebno unutar Sertolijevih stanica, i razvoja muške neplodnosti postoji, ali trenutno točna patofiziologija ovoga procesa nije poznata. Naglašavaju potrebu za daljnjim istraživanjima na ovome području, a posebno na istraživanju koje bi se baziralo na knock-out *AIRE* gena u Sertolijevim stanicama miša (26).

## **5. GUŠTERAČA**

### **5.1. Šećerna bolest i ženska neplodnost**

Utjecaj šećerne bolesti na razvoj kardiovaskularnih bolesti, dijabetičke nefropatije, neuropatije i retinopatije dugo je istraživana i dobro poznata. S druge strane, iako je poznato da je dijabetes mellitus povezan s reproduktivnom disfunkcijom, o reproduktivnim posljedicama loše kontrolirane glikemije često se nedovoljno govori. Reproductivna disfunkcija pojavljuje se u do 40% žena koje boluju od šećerne bolesti tipa 1 ili 2, a očituje se ponajprije zakašnjelom menarhom, neredovitim menstruacijskim ciklusima, menoragijom, amenorejom, oligomenorejom, smanjenom plodnošću ili neplodnošću, izraženosti PCOS-a te preuranjenoj ili zakašnjelom menopauzi (27).

Zhang i sur. 2023. godine rade istraživanje o utjecaju DM tipa 1 na reproduktivno zdravlje žena, a u istraživanju koriste NOD nepretile dijabetične miševе koji su najbolji model za istraživanje



DM tipa 1 jer je patofiziologija razvoja bolesti u NOD miša najbližnja patofiziologiji u čovjeka. Zaključak istraživanja bio je kako DM tipa 1 ima velik utjecaj na žensko reproduktivno zdravlje te da se mora uzeti u obzir prilikom istraživanja uzroka ženske neplodnosti, a na taj zaključak navode dva glavna čimbenika. Prvi čimbenik je autoimuna etiologija šećerne bolesti tipa 1. Sve autoimune bolesti, pa tako i DM1 mogu remetiti ovarijsku funkciju i time smanjivati plodnost. Autoantitijela, loše regulirana glikemija te limfocitna infiltracija jajnika negativno utječu na razvoj folikula te posljedično na oplodnju i implantaciju. Drugi čimbenik koji negativno djeluje na plodnost u žena koje boluju od DM1 je poremećaj koncentracije inzulina u krvi. Naime, granulosa, teka i stromalne ovarijske stanice podložne su utjecaju inzulina, to jest ponajprije njegovom suvišku ili manjku. Prije terapije inzulinom primijećena je gonadalna disfunkcija i subfertilnost u žena koje, osim DM1, nisu imale drugih kroničnih bolesti. S druge strane, nakon uvođenja terapije inzulinom postoji rizik od hiperinzulinemije koja je povezana s razvojem PCOS-a i disregulacijom menstrualnog ciklusa (28).

Kod žena koje boluju od DM tipa 2 zabilježena je preuranjena menarha te oligomenoreja koje su prije svega povezane s pretilošću. Primijećena je također veza između dijabetesa melitusa tipa 2, pretilosti i PCOS-a. Pacijentice s DM2 često imaju povišene androgene jer inzulin ima svoje receptore i u jajniku, dok se PCOS smatra neizmjenjivim rizičnim čimbenikom za razvoj DM2 (27).

Veza i između ženske neplodnosti i nekontrolirane glikemije, to jest šećerne bolesti postoji i ne smije se zanemariti. Razumijevanje učinaka DM na reproduktivno zdravlje ključno je za razvoj ciljane terapije i unaprjeđenje plodnosti žena koje boluju od DM. Glavni bi pristup trebao biti usmjeren na kontrolu glikemije, balansiranje razina inzulina te održavanje primjerene tjelesne težine kako bi se ublažile reproduktivne komplikacije (28).

## **5.2. Šećerna bolest i muška neplodnost**

DM može imati negativan učinak na mušku plodnost (1). Nedavno provedeno istraživanje nastojalo je objasniti vezu između DM-a i muške neplodnosti u europskoj populaciji. Predloženo je nekoliko mehanizama kojim DM dovodi do smanjenja plodnosti. DM1 uglavnom dovodi do smanjenja volumena ejakulata te oštećenja mitohondrija u spermijima. S druge strane, kod osoba oboljelih od DM2 prisutna je stalna upala koja uzrokuje oksidativni stres. Posljedično dolazi do smanjenja kvalitete spermija i fragmentacije DNA unutar jezgre spermija. Ovi rezultati sugeriraju važnost aktivnog praćenja i proaktivnih mjera za sprječavanje

neplodnosti kod muškaraca s DM2 te naglašavaju potrebu za pažljivim praćenjem osoba reproduktivne dobi radi prevencije i liječenja DM2 (29, 30).

### **5.3. Utjecaj estrogena na razvoj dislipidemije i pankreatitisa**

Estrogen se često koristi u liječenju neplodnosti, prvenstveno kao dio hormonske terapije za regulaciju menstrualnog ciklusa, ali i tijekom stimulacije jajnika za IVF. Iako učinkovit u borbi protiv neplodnosti, estrogen nosi potencijalne rizike i nuspojave, uključujući razvoj dislipidemije i pankreatitisa. Dislipidemija nastaje kao posljedica djelovanja estrogena na jetrenu funkciju i promjena u proizvodnji i uklanjanju lipoproteina. Zbog tih promjena dolazi do porasta koncentracije triglicerida i kolesterola u krvi. Hipertrigliceridemija ošteti pankreas te dovede do upale (31). Iako pankreatitis u trudnoći nije čest, te ako se razvije uglavnom se radi o blagom ili umjereno jakom obliku, ipak je racionalno raditi screening lipidnih abnormalnosti kao priprema za IVF i druge metode pomognute oplodnje, pogotovo kod visokorizičnih skupina poput žena koje boluju od DM-a, PCOS-a, ranije dijagnosticirane dislipidemije ili koje su pretile (32).

## **6. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA**

### **6.1. Poremećaji nadbubrežne žlijezde i neplodnost u žena**

Poznato je kako stres narušava ravnotežu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi, to jest dovodi do disregulacije hormona stresa, prvenstveno kortizola, ali i adrenalina. Prilikom stresnih stanja tijelo prednost daje vlastitom preživljavanju, a ne produljenju vrste, zbog čega u stresnim stanjima reproduktivna sposobnost opada (33).

Nije u potpunosti poznato na koji način kateholamini utječu na reproduktivno zdravlje i mogućnost ostvarivanja trudnoće. Jedan od ponuđenih mehanizama je da adrenalin mijenja protok krvi kroz maternicu i na taj način otežava implantaciju i održavanje trudnoće. Nekoliko istraživanja ukazuje na povezanost između koncentracije adrenalina u krvi žena koje prolaze postupke pomognute oplodnje te uspjeha IVF-a. Naime, primijećeno je kako je kod žena koje imaju nižu koncentraciju adrenalina u krvi veća stopa implantacije nakon postupka IVF-a nego kod onih čija je koncentracija adrenalina u krvi bila viša (33,34).

Slično je istraživanje objavljeno 2023.godine. Cilj istraživanja bio je razjasniti postoji li povezanost između disregulacije kortizola u anksioznih neplodnih žena te uspješnosti IVF-a. Kortizol je hormon koji luči kora nadbubrežne žlijezde prvenstveno kao odgovor na stresne situacije, a sudjeluje u raznim procesima u organizmu uključujući metabolizam ugljikohidrata, masti, bjelančevina, regulaciju krvnog tlaka, regulaciju sna i budnosti, djeluje protuupalno, ali ima i ulogu u reproduktivnom sustavu iako ta uloga nije u potpunosti razjašnjena. Pacijenticama uključenima u istraživanje mjeren je jutarnji kortizol te su ujutro ispunjavale skalu anksioznosti (eng. *Self-Rating Anxiety Scale* - SAS). Pronađena je snažna koleracija između razine jutarnjeg kortizola te osjećaja anksioznosti koji su žene bilježile na ljestvici anksioznosti. Iako definitivan učinak anksioznosti na više IVF postupaka nije sasvim jasan zbog razlika u protokolima liječenja, uočena je niža stopa kliničkih trudnoća kod pacijentica s anksioznošću kao i više razine serumskog kortizola. Istraživanje je pokazalo da postoji povezanost između hipersekrecije kortizola u anksioznih žena te slabije plodnost ili neplodnosti, ali točna uzročno-posljedična veza ne može se dokazati zbog kompliciranih terapijskih postupaka te drugih zbunjujućih čimbenika. Važno je ipak imati na umu da je IVF postupak sam po sebi stresno razdoblje u životu žene koja kroz njega prolazi. Jedan od oblika unaprijeđena medicinske skrbi pacijentica koje prolaze IVF postupak mogao bi biti brzi test kortizola i ljestvica anksioznosti kako bi se problem prepoznao na vrijeme te se pacijenticama pružila odgovarajuća potpora i skrb (35).

Aldosteron je mineralkortikoidni hormon koji se otpušta iz kore nadbubrežne žlijezde kao odgovor na promjene krvnoga tlaka i elektrolitskog statusa. U trudnoći dolazi do fiziološkog povećanja koncentracije aldosterona što kao posljedicu ima povećanje volumena plazme, održavanje krvnog tlaka te uteroplacentalne perfuzije. Bez obzira na svoje pozitivne učinke u trudnoći, novija istraživanja pokazuju kako aldosteron ima ulogu u razvoju endometrioze i posljedične neplodnosti (36, 37). Endometriozna je kronična ginekološka bolest čija etiologija i patofiziologija nije u potpunosti jasna. Pogađa 6 – 10% žena reproduktivne dobi, a glavni simptomi uključuju bol, dismenoreju, dispareuniju te neplodnost (38, 39). Uloga aldosterona u endometriozu nije potpuno jasna, ali čini se kako se vezanjem aldosterona na mineralkortikoidne receptore na upalnim stanicama pojačava sistemna i lokalna upala koja pogoršava simptome i kliničku sliku endometrioze (36, 37).

## 6.2. Poremećaji nadbubrežne žlijezde i neplodnost u muškaraca

Stres je čimbenik u razvoju muške neplodnosti, a patofiziologija te tvrdnje istraživana je u nekoliko istraživanja. Analogno nalazu u žena, u plazmi neplodnih muškaraca primijećene su povišene vrijednosti kortizola i adrenalina (37). Povišene razine stresa potiču hipotalamus na lučenje CRH. CRH krvlju putuje do hipofize, veže se na svoje receptore u adenohipofizi i dovodi do otpuštanja ACTH-a iz adenohipofize. ACTH se veže na receptore na stanicama kore nadbubrežne žlijezde te ju aktivira da pojačano luči kortizol. Povišene vrijednosti kortizola djeluju inhibirajuće na transkripciju gena koji kodiraju za enzime potrebne u sintezi testosterona, što znači da je u stanjima povišenog stresa zapravo snižena razina testosterona (38). Osim preko inhibicije transkripcije, stres na sniženje testosterona djeluje i blokiranjem konverzije androstendiona u testosteron što rezultira smanjenim volumenom ejakulata i smanjenom koncentracijom spermija u ejakulatu. U stanjima stresa povećan je i oksidativni stres koji smanjuje kvalitetu sperme i na taj način dodatno oštećuje plodnost muškaraca (39).

## 7. JAJNICI

Glavni ženski spolni hormoni su estrogeni i progesteroni. Kao i ostale žlijezde s unutarnjim izlučivanjem, jajnici luče progesteron i estrogen ovisno o pulsatilnom lučenju GnRH-a i gonadotropina (1,4).

Estrogeni su grupa hormona koja uključuje estradiol, estron i estriol. Najveći udio estrogena proizvode jajnici, ali dio se sintetizira u masnom tkivu. Svoje djelovanje estrogeni postižu vezanjem za estrogenske receptore unutar jezgre ciljnih stanica. Estrogeni imaju ključnu ulogu u reproduktivnom životu, menstruacijskom ciklusu, održavanju trudnoće, ali i u izgradnji skeleta te regulaciji imunskog i neuroendokrinog sustava. S obzirom da su estrogeni receptori prisutni u različitim organima i tkivima, ne začuđuje činjenica da je poremećaj u regulaciji estrogena povezan s patološkim stanjima poput pretilosti, osteoporoze, karcinoma te neplodnosti (43).

Progesteron je ženski spolni hormon koji primarno proizvode jajnici. Osim u jajnicima, progesteron se sintetizira u kori nadbubrežne žlijezde. Svoje djelovanje postiže vezanjem za progesteronske receptore unutar citoplazme ciljnih stanica (43).

## 7.1. Primarna ovarijska insuficijencija

Primarna ovarijska insuficijencija, preuranjena ovarijska insuficijencija ili preuranjena menopauza označava djelomičan ili potpun prestanak ovarijske funkcije prije 40. godine života (41).

POI je rijetko stanje koje pogađa oko 1% žena reproduktivne dobi (41). Glavno obilježje POI je trijada u koju ubrajamo: 1. oligomenoreju ili amenoreju, 2. povišene serumske gonadotropine, prvenstveno FSH i 3. snižen serumski estrogen. Prema smjernicama Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (*eng. The European Society of Human Reproduction and Embriology- ESHRE*) za dijagnozu primarne ovarijske insuficijencije potrebna su dva kriterija: 1. oligomenoreja ili amenoreja u trajanju od barem 4 mjeseca i 2. povišen serumski FSH koji u dva uzastopna mjerenje u razmaku od 4 tjedna iznosi više od 25 mIU/ml (42).

Etiologija same insuficijencije je vrlo raznolika. Uzrok može biti autoimune prirode i genetski, a može se razviti i kao posljedica kemoterapije, radioterapije, kirurških zahvata ili idiopatski. Najčešći autoimuni poremećaj vezan uz dijagnozu POI su autoimune bolesti štitnjače dok je najčešća genetska bolest sindrom fragilnog X kromosoma (41).

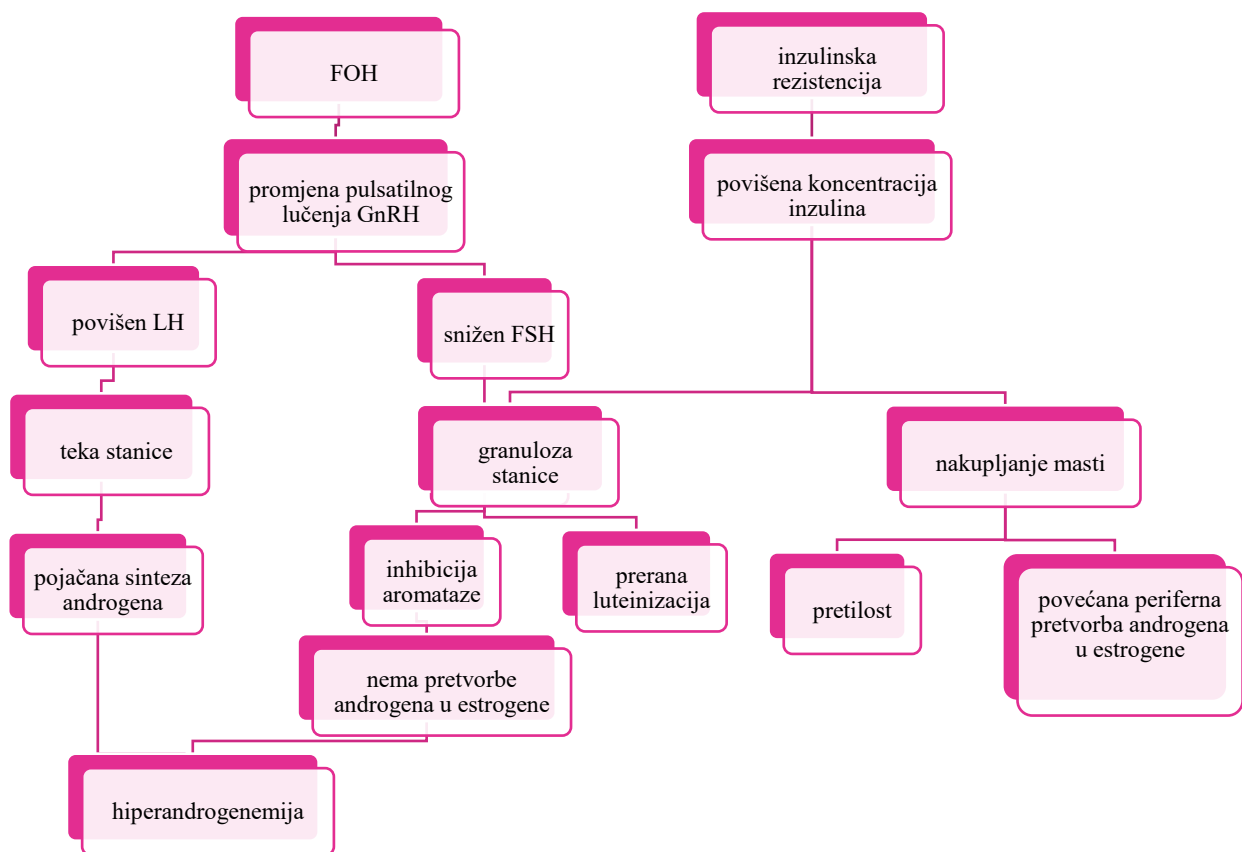
Klinička slika primarne ovarijske insuficijencije je široka. Simptomi su vezani uz nedostatak estrogena, a uključuju valove vrućine, noćno znojenje, dispneju, suhoću rodnice, poremećaje spavanja, smanjenje libida i nedostatak energije. Kao dugoročna posljedica nedostatka estrogena, žene s dijagnozom POI često razviju osteoporozu i imaju povećan kardiovaskularni rizik. Iscrpljena ovarijska rezerva uzrok je primarne ili sekundarne neplodnosti, a prvi je izbor kod liječenja neplodnosti pacijentica s POI je donacija jajne stanice (41).

## 7.2. Sindrom policističnih jajnika

Sindrom policističnih jajnika najčešći je endokrinološki poremećaj u žena reproduktivne dobi s prevalencijom između 6 i 21%. Nadalje, PCOS najčešći je uzrok kronične anovulacije i posljedične ovulatorne neplodnosti u dobi između 15 i 49 godina (43).

Etiologija i patogeneza PCOS-a nije sasvim jasna, a patofiziologija je vrlo složena. Hormonska disregulacija mijenja pulsirajuće otpuštanje GnRH-a, što rezultira povećanom biosintezom i lučenjem LH u usporedbi s FSH. LH djeluje na teka stanice i dovodi do povećane

proizvodnje androgena u jajnicima, dok snižene razine FSH dovode do inhibicije djelovanja enzima aromataze u granulosa stanicama i posljedično smanjene pretvorbe androgena u estradiol i hiperandrogenemije. Jedan od mogućih uzroka disregulacije hormona u PCOS-u je povišen inzulin (44). Naime oko 50% žena s PCOS-om ima inzulinsku rezistenciju. Povišena koncentracija inzulina senzibilizira jajnike na LH i dovodi do neravnoteže regulacijskih mehanizama unutar samog jajnika. Nadalje, inzulin prerano luteinizira granulosa stanice, povećava steroidogenezu te potiče nakupljanje masti. Postoji snažna povezanost između inzulinske rezistencije, razvoja PCOS-a i pretilosti, te su pacijentice s dijagnozom PCOS-a često povišene tjelesne težine i nerijetko imaju i dijagnozu dijabetesa tipa 2. Na periferiji, androgeni se pretvaraju u estrogene, a taj se proces prije svega događa u masnom tkivu (27, 45).



Slika 1 Patofiziologija PCOS-a

Dijagnoza PCOS-a postavlja se po kriterijima Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju i Američkog društva za reproduktivnu medicinu, poznatima i pod nazivom

Rotterdamski kriteriji, donesenim 2003. godine. Za postavljanje dijagnoze potrebno je da ispuniti 2/3 od sljedećih kriterija: 1.) oligomenoreja ili anovulacija, 2.) klinički ili biokemijski znakovi hiperandrogenizma, 3.) ultrazvučno vidljivi policistični jajnici koji imaju 12 ili više folikula promjera 2 do 9 mm ili su sami jajnici povećanog volumena, preko 10 ml. Važno je naglasiti kako je PCOS dijagnoza koju je moguće postaviti jedino uz isključenje drugih etiologija poremećaja menstrualnog ciklusa i hiperandrogenizma poput Cushingovog sindroma, hiperprolaktinemije, bolesti štitnjače, kongenitalne adrenalne hiperplazije i drugih. Rotterdamski kriteriji iznjedrili su četiri različita fenotipa koji imaju različite metaboličke i čini se reproduktivske ishode (46).

PCOS je povezan s brojnim zdravstvenim rizicima. Češće se pojavljuje rak endometrija, dijabetes mellitus tipa 2, metabolički sindrom, povišen je kardiovaskularni rizik te se učestalije patološke promjene jetre poput nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) i nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD). Osim fizički vidljivih manifestacija, PCOS uzrokuje i brojne psihološke probleme. Žene češće prijavljuju anksioznost i depresiju, više se razvijaju poremećaji prehrane, psihoseksualna disfunkcija te je kvaliteta života u prosjeku manja nego kod žena iste dobi koje ne pate od tog sindroma (47).

Iako nisu sve žene s dijagnozom PCOS-a neplodne niti sve imaju anovulatorne cikluse, ipak je neplodnost česta i važna posljedica ovog sindroma te ga treba uzeti u obzir prilikom istraživanja neplodnosti parova. Otprilike 3 do 10% žena reproduktivne dobi neplodno je kao posljedica PCOS-a, a 30 do 60% žena s policističnim jajnicima ima poremećaje ovulacije. Četvrtina svih neplodnih parova neplodna je zbog anovulacija, a upravo je PCOS glavni uzrok anovulacijskih ciklusa (70% anovulacijskih ciklusa posljedica je hormonske disregulacije u sklopu sindroma policističnih jajnika). Nekoliko je načina na koji PCOS utječe na reproduktivno zdravlje. Žene s PCOS-om imaju nepravilne ili anovulacijske menstruacijske cikluse što samo planiranje spolnog odnosa u svrhu začeća čini vrlo teškim ili nemogućim. Nadalje, kako je već rečeno, velik broj ovih pacijentica je pretilo što sa sobom nosi dodatne rizike za reproduktivno zdravlje, ostvarivanje i zadržavanje trudnoće. Kod pretilih je pacijentica povećan rizik spontanog pobačaja i mrtvorodenog djeteta u usporedbi sa ženama iste dobi, ali optimalne tjelesne težine. Jednako tako, kod pretilih je trudnica veći rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa ili hipertenzije koji također negativno utječu na zdravlje, kako majke tako i fetusa (48).

Primarna terapije PCOS-a je po većini autora promjena životnog stila i navika. Pacijenticama se savjetuje redovita tjelovježba, pravilna prehrana, postizanje i održavanje zdrave tjelesne težine te prestanak pušenja. Smanjenje prekomjerne i održavanje primjerene tjelesne težine

ključno je za unaprjeđenje metaboličkih, psihosocijalnih i reproduktivnih ishoda te bi svakako trebao biti prvi korak u liječenju (49).

Dio žena koje boluju od policističnih jajnika ipak ne ovulira ni nakon promjene životnog stila i održavanja zdravih navika te se tada, ukoliko žena želi ostvariti trudnoću, okreće farmakološkim metodama indukcije ovulacije. Prva linija lijekova za indukciju ovulacije dugo je bio klomifen-citrat s ili bez metformina, a danas se kao prva linija koristi i letrozol (50).

Klomifen-citrat pripada skupini lijekova koji djeluju kao selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM). Ti lijekovi djeluju kao ligandi estrogenskih receptora, te u nekim tkivima imaju agonistički, a u nekima antagonistički učinak. U samom hipotalamusu klomifen-citrat blokira estrogenske receptore što dovede do povećanog lučenja GnRH iz hipotalamusa i posljedičnog skoka u lučenju gonadotropina iz hipofize. LH skok potaknut klomifen-citratom dovede do ovulacije u 70 do 90% pacijentica, ali je broj postignutih trudnoća mnogo manji, svega 30 do 40%. Kada se klomifen-citrat kombinira s metforminom koji je antidijabetik primijećen je veći postotak ovulacija i trudnoća, ali nema razlike u broju spontanih pobačaja i postotku živorođenih nakon ostvarene trudnoće (50).

Letrozol je inhibitor aromataze koji se u novije vrijeme također koristi kao prva linija farmakološke indukcije ovulacije. Inhibicija aromataze dovodi do nemogućnosti pretvorbe androgena u estrogene i posljedično do manjka estrogena na periferiji. Hipotalamus na to stanje odgovara povećanim lučenjem GnRH, a hipofiza zatim luči gonadotropine čiji skok dovodi do ovulacije (50).

Druga linija liječenja neplodnosti u žena s PCOS-om su gonadotropini; FSH dovodi do proliferacije granuloza stanica i rasta folikula. Ipak, gonadotropini nisu prvi izbor u terapiji zbog mogućih nuspojava. Naime, primijećen je veći postotak sindroma hiperstimulacije jajnika i multiplih trudnoća kada se u procesu MPO koristili gonadotropini u odnosu na letrozol ili klomifen-citrat (50).

Ukoliko farmakološkim metodama ne dođe do ovulacije i žena ne uspije ostvariti trudnoću, sljedeći je korak uputiti osobu na IVF (50).



NEFARMAKOLOŠKE MJERE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tjelovježba</li> <li>• redukcija tjelesne težine i održavanje primjerene tjelesne težine</li> <li>• pravilna prehrana</li> <li>• prestanak pušenja</li> </ul>
1. LINIJA TERAPIJE - indukcija ovulacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klomifen-citrat /</li> <li>• Klomifen-citrat + Metformin/</li> <li>• Letrozol</li> </ul>
2. LINIJA TERAPIJE - indukcija ovulacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonadotropini</li> </ul>
3. LINIJA TERAPIJE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVF</li> </ul>

Tablica 1 Algoritam pristupa neplodnosti uzrokovanoj PCOS-om

## 8. TESTISI

Testisi su parne žlijezde smještene u skrotumu, a njihova je glavna zadaća stvaranje spermija i muških spolnih hormona. Glavni muški spolni hormon je testosteron, a on se primarno proizvodi u Leydigovim stanicama. Analogno regulaciji hormona ženskog spolnog sustava, lučenje testosterona ovisno je o gonadotropinima i GnRH. Testosteron ima nekoliko različitih uloga te djeluje na više organskih sustava. Stimulira spermatogenezu, razvoj sekundarnih spolnih karakteristika, rast kostiju i mišića, povećava libido. Osim u testisima, androgeni se sintetiziraju i u drugim dijelovima tijela, ponajprije u nadbubrežnoj žlijezdi gdje primarno nastaju DHEA i androstendion (51).

Neplodnost muškaraca danas je u porastu. Smatra se da je oko 2,5 do 12% muškaraca neplodno te da su odgovorni za 40 do 50% neplodnosti parova (52).

### 8.1 Primarna testikularna insuficijencija

Primarna testikularna insuficijencija, primarni hipogonadizam ili zatajenje testisa stanje je u kojem testisi ne proizvode odgovarajuće količine testosterona i/ili spermija. Etiologija je raznolika; može nastati kao posljedica: I.) infekcija, II.) kongenitalnih poremećaja poput kriptorhizma III.) genetskih poremećaja poput Klinefelterovog i Jacobsovog sindroma, IV.) autoimunih bolesti V.) izlaganja toksinima, teškim metalima, zračenju VI.) traume ili operacija testisa koje oštete anatomske strukture (53).

Mumps ili zaušnjaci su zarazna bolest uzrokovana virusom zaušnjaka (mumps virus). Virus se najčešće prenosi respiratornim putem, a simptomi se pojavljuju uglavnom dva tjedna nakon izlaganja virusu. Glavni simptom zaušnjaka je bol i oticanje u jednoj ili obje parotidne žlijezde, a u inficiranih muškaraca orhitis je najčešća ekstrasalivarna upala i važan čimbenik muške neplodnosti. Smatra se da otprilike 30% muškaraca koji su u nakon puberteta razvili mumpsni orhitis kasnije pati od neplodnosti ili subfebriliteta. Razlog tome je atrofija germinativnog epitela te zaustavljanje spermatogeneze i steroidogeneze. Primjena cjepiva kod djece se pokazala vrlo učinkovitom u smanjenju incidencije zaušnjaka. Međutim, nedavna globalna epidemija zaušnjaka i visoka stopa orhitisa smatra se prijetnjom muškoj plodnosti (54).

Kriptorhizam je stanje u kojem se jedan ili oba testisa nisu spustila u skrotum. Kongenitalni oblik kriptorhizma jedna je od najčešćih urogenitalnih anomalija muške novorođenčadi, a zlatni standard liječenja je orhidopeksija, to jest kirurški postupak u kojem se nespušteni testisi dovode u pravilan položaj u skrotumu. Iako se orhidopeksija tipično izvodi u vrlo ranoj životnoj dobi, između 6 i 18 mjeseci starosti, dugoročne posljedice kriptorhizma ipak postoje. Kriptorhizam je povezan s povećanim rizikom neplodnosti i 4,8 puta većim rizikom za razvoj tumora zametnih stanica (54).

Klinefelterov je sindrom trisomija koja nastaje kada fenotipski muškarac, umjesto jednog, ima dva ili više X kromosoma. Sindrom je prvi puta opisao Harry Klinefelter 1942. godine. Najčešći kariotip Klinefelterovog sindroma je 47,XXY, a mozaici poput 46,XY/47,XXY i anuploidije su opisane, ali rijetke. Sindrom nije nasljedan, a najčešće nastaje zbog nepravilnog razdvajanja kromosoma tijekom mejotičke diobe (55).

Fenotipski su muškarci s Klinefelterovim sindromom visoki, malih testisa, uglavnom se pojavljuje ginekomastija i azoospermija. Dodatan X kromosom dovodi do testikularne hijalinizacije i fibroze te posljedične hipofunkcije žlijezde. Testisi ne luče dovoljno testosterona na što reagira hipofiza i povećava lučenje gonadotropina. Kako testisi nemaju mogućnost

odgovoriti na ovu dodatnu stimulaciju dolazi do hipergonadotropnog hipogonadizma i neplodnosti (55).

Većina muškaraca s Klinefelterovim sindromom dugo godina nije ni svjesna da pati od nekog genetskog sindroma. Najčešće se do dijagnoze dolazi tek u odrasloj dobi i to prilikom obrade neplodnosti para. Naime, oko 3% muškaraca koji se obrađuju zbog neplodnosti ima dijagnozu Klinefelterovog sindroma i zbog toga su neplodni. Tipični laboratorijski nalazi ukazuju na hipergonadotropni hipogonadizam; gonadotropini su povišeni, a testosteron je nizak. SHBG je također visok zbog čega je slobodni testosteron jako nizak u odnosu na ukupni testosteron. Definitivna dijagnoza dobiva se nakon izrade kariograma (55).

Ako se otkrije dovoljno rano, potrebno je davati nadomjesnu hormonsku terapiju testosteronom pod kontrolom pedijatrijskog endokrinologa. Ponekad su potrebne i govorna i fizikalna terapija. Što se neplodnosti tiče, ona je često i jedini komorbiditet Klinefelterovog sindroma koji se aktivno liječi. Napredna reproduktivna tehnologija kao ekstrakcija spermija iz testisa (micro-TESE), ICSI i IVF omogućila je dijelu muškaraca s Klinefelterovim sindromom da ipak imaju biološku djecu (56).

Jacobsov sindrom, nazivan i 47,XYY sindrom, rijetka je trisomija koja se pojavljuje u oko 1/1000 muške novorođenčadi. Nije nasljedan, a najčešće nastaje tijekom mejoze II u oca, kada se dodatni Y kromosom pridaje jednom spermiju (57).

Klinički se radi o fenotipskim muškarcima koji uglavnom imaju vrlo blage simptome te se bolest često ne dijagnosticira. Od fizikalnog nalaza ponekad je moguće uočiti makrocefaliju i hipertelorizam, a čini se da bolest donosi povećan rizik za određena stanja poput astme, poremećaja iz spektra autizma, poteškoća u učenju, problema u ponašanju. Najizraženiji je simptom ipak neplodnost te, kao i kod Klinefelterovog sindroma, većina muškaraca dijagnozu dobije tek u odrasloj dobi prilikom obrade neplodnosti kada se napravi kariotip (57).

Liječenje Jacobsovog sindroma je suportivno s obzirom na prisutne komorbiditete. Oni koji imaju poteškoće s ostvarivanjem trudnoće zbog niskog broja spermija upućuju se prema metodama potpomognute oplodnje IVF/ICSI te velik broj uspije u ostvarivanju biološkog potomstva uz pomoć MPO (57).

## **8.2. Sekundarna testikularna insuficijencija**

Sekundarna testikularna insuficijencija je stanje u kojem postoji patologija hipotalamusa ili hipofize zbog koje se ne proizvodi dovoljno GnRH i gonadotropina (FSH i LH) za stimulaciju testisa. Uzroci mogu biti I.) poremećaji hipotalamusa poput tumora, trauma ili genetskih stanja kao što je Kallamanov sindrom, II.) poremećaji hipofize poput tumora, najčešće prolaktinoma, III.) kroničnih bolesti kao što su pretilost, šećerna bolest i metabolički sindrom koji utječu HHG os, IV.) određeni lijekovi, ponajprije anabolički steroidi i psihijatrijski lijekovi koji također ometaju HHG os (58).

Kallamannov je sindrom rijedak genetski poremećaj koji se pojavljuje u oko 1:8000 do 1:10 000 muške novorođenčadi, a kod žena je još rjeđi. Nastaje kao posljedica abnormalnog razvoja hipotalamusa i olfaktornog sustava u fetalnom razdoblju najvjerojatnije zbog međudjelovanja različitih štetnih okolišnih genetskih čimbenika (59).

Klinička je slika obilježena prvenstveno s hipogonadotropnim hipogonadizmom i poremećajem njuha; hiposmijom ili anosmijom. U serumu su niske vrijednosti testosterona i gonadotropina zbog čega osobe nemaju razvijene spolne karakteristike te su uglavnom neplodne (59).

Do dijagnoze se najčešće dolazi prilikom obrade neplodnosti, a daje se na temelju hormonskog profila i MR-a mozga (59).

Terapije Kallmannovog sindroma temelji se na nadomjesnoj hormonskoj terapiji testosteronom kako bi se razvile sekundarne spolne karakteristike te povećala plodnost (59).

Poremećaji hipofize mogu oslabiti otpuštanje hormona iz hipofize, što posljedično utječe na normalnu proizvodnju testosterona. Tumor hipofize ili drugi tip tumora mozga koji se nalazi u blizini hipofize može uzrokovati manjak testosterona ili drugih hormona. Također, liječenje tumora mozga operacijom ili zračenjem može oslabiti funkciju hipofize i uzrokovati hipogonadizam (58).

Istraživanja su pokazala da infekcija HIV-om i razvoj AIDS-a može dovesti do smanjivanja razine testosterona u krvi zbog negativnog utjecaja na hipotalamus, hipofizu i testise (58).

## **9. OBRADA NEPLODNOG PARA**

Par koji nakon 12 mjeseci nezaštićenih spolnih odnosa nije uspio ostvariti trudnoću ima dijagnozu neplodnosti te se počinje obrađivati u svrhu razlučivanja etiologije te neplodnosti (1).

Većina se parova tada javlja liječniku specijalistu ginekologije i opstetricije te obrada započinje detaljnom anamnezom. Važna je dob žene jer plodnost opada sa starenjem. U osobnoj se anamnezi ispituje postojanje kroničnih bolesti koje mogu utjecati na plodnost pri čemu se prije svega misli na endokrinološke bolesti obrađivane u ovom radu. Liječnika zanima pati li osoba od bolesti štitnjače, DM, hiperandrogenizma. Nadalje, važno je ispitati je li osoba bila podvrgnuta kirurškim zahvatima koji su mogli narušiti anatomske integritet reproduktivnog sustava. Provjerava se uzima li lijekove čija je nuspojava neplodnost. U obiteljskoj se anamnezi ispituje postojanje karcinoma, kongenitalnih abnormalnosti, prijevremene ovarijske insuficijencije i drugih relevantnih ginekoloških bolesti. Nakon takve generalne procjene stanja pacijentice, pažnja se usmjerava prema ginekološkoj anamnezi; važna su obilježja menstrualnog ciklusa, postojanje ginekoloških bolesti poput endometrioze ili spolno prenosivih bolesti, prethodne trudnoće ako ih je bilo, porođaji, pobačaji, komplikacije trudnoće, obilježja spolnog života te trajanje neplodnosti i eventualna dosadašnja obrada (60, 61).

Nakon detaljne anamneze pristupa se fizikalnom pregledu; mjeri se tjelesna visina, tjelesna težina, krvni tlak. Palpira se štitnjača u svrhu otkrivanja čvorova ili povećanja štitnjače, provjerava se postoji li iscjedak iz dojki i klinički znakovi hiperandrogenizma poput hirsutizma i akni (60,61).

Daljnja se dijagnostika sastoji od 6 glavnih postupaka:

- I. Utvrđivanje normalnog spolnog sustava
- II. Analize menstrualnog ciklusa, dokazivanje ovulacije i pričuva jajnika
- III. Isključivanje upale spolnih organa
- IV. Analize muške plodnosti
- V. Imunoloških pretraga i dokaza trombofilije u žena
- VI. Izrade kariograma

Normalna se anatomija ženskog spolnog sustava dokazuje na nekoliko načina; ginekološkim i ultrazvučnim pregledom, sonohisterosalpingografijom, RTG histerosalpingografijom, laparoskopijom ili histeroskopijom. Koje će se od navedenih pretraga provoditi ovisi o individualnoj kliničkoj slici (60, 61).

Ovulacija se dokazuje mjerenjem progesterona u serumu, UZV nalazom žutog tijela ili endometrijskom biopsijom, dok se pričuva jajnika testira mjerenjem bazalnog FSH, estradiola, anti-Müllerovog hormona te UZV mjerenjem volumena jajnika i antralnih folikula (60, 61).

Infekcije koje mogu dovesti do neplodnosti te ih je potrebno isključiti su TORCH infekcije (Toxoplasma, Rubella, CMV, HSV), parvovirus B19, EBV, varicella virus, hepatitis B i C, HIV, sifilis (60, 61).

Kod istraživanja mogućih uzroka muške neplodnosti ključan je spermogram, mikrobiologija ejakulata i urina, kariogram, analiza sjemena (DNK fragmentacija spermija, mikodelecija Y kromosoma) te hormonske analize i UZV testisa po potrebi (60, 61).

Ako postoji indikacija isključenja trombofilija i antifosfolipidnog sindroma, iz krvi se određuje koncentracija proteina C, proteina S, antitrombina III, faktora II protrombina, faktora V Leidena, lupusnog antikoagulanta te antikardiolipinskih protutijela (60, 61).

Nakon provedene obrade pristupa se liječenju ovisno o nalazima. Primarni pristup je liječenje bolesti koje su dovele do razvoja neplodnosti to jest liječenje infekcija spolnog sustava, liječenje endokrinoloških bolesti, smanjenje tjelesne težine i promjena načina života kod pretilih ili pak povećanje tjelesne težine kod osoba s preniskim BMI. Naprednije se metode sastoje od kirurškog liječenja, indukcije i stimulacije ovulacije, liječenja slabije funkcije žutog tijela te liječenje muške neplodnosti. Tek kada jednostavno liječenje ne postigne rezultate pristupa se metodama potpomognute oplodnje (60, 61).

## **10. ZAKLJUČAK**

Neplodnost je važan javnozdravstveni problem s kojim se susreće oko 20% parova diljem svijeta, a u posljednje vrijeme postoji tendencija rasta neplodnosti.

Prilikom obrade neplodnog para, vrlo je važno uzeti u obzir endokrinološke poremećaje kao moguć uzrok neplodnosti kako žena, tako i muškaraca. Reproductivno zdravlje ljudi i plodnost vrlo je složen sustav na koji utječu promjene gotovo bilo gdje u organizmu. U hormonskom sustavu postoji osjetljiva ravnoteža između hipotalamusa, hipofize te perifernih endokrinih žlijezda, a svaki poremećaj te ravnoteže može rezultirati smanjivanjem plodnosti. Hiperprolaktinemija, hipotireoza, hipertireoza, šećerna bolest, PCOS samo su neki od endokrinoloških poremećaja koji mogu dovesti do neplodnosti. Razumijevanje međudjelovanja između endokrinih funkcija i reproductivne fiziologije ključno je za učinkovito dijagnosticiranje i liječenje neplodnosti.

Osim djelovanjem na hormonsku ravnotežu, endokrinološki poremećaji na plodnost utječu i drugim patofiziološkim mehanizmima. Tako na primjer autoimuna podloga šećerne bolesti tipa

I utječu na razvoj folikula, oplodnju te implantaciju embrija, dok povišena razina kortizola u muškaraca smanjuje sintezu testosterona te volumen ejakulata.

Važno je naglasiti da je neplodnost uzrokovana endokrinološkim poremećajima često reverzibilna upravo zato što je etiologija poznata. Pristup liječenju neplodnosti kod tih bolesnika trebao bi prije svega biti etiološki kako bi se normalizirao hormonski status i ponovno uspostavila ravnoteža neophodna za reproduktivno zdravlje.

S druge strane, postoje endokrinološke bolesti gdje ne postoji etiološka terapija ili etiološka terapija ne djeluje na plodnost. Primjeri za to su anovulacijski ciklusi u PCOS-u i endokrinološki poremećaji vezani uz Klinefelterov ili Jacobsov sindrom. U tim se stanjima pristupa naprednijim metodama liječenja neplodnosti poput indukcije i stimulacije ovulacije, a kao zadnji korak borbe protiv neplodnosti okreće se metodama pomognute oplodnje.

## **11.ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Lani Škrgatić, dr.med. na ljubaznosti, suradnji i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci.

Hvala mojim prijateljima što su bili uz mene kroz sve uspone i padove studentskog života.

Hvala mojoj sestri, na ljubavi i podršci i što je šest godina spavala s upaljenim svjetlom zbog mog kasnog noćnog učenja.



## 12. LITERATURA

1. Bendarska-Czerwińska A, Zmarzły N, Morawiec E, Panfil A, Bryś K, Czarniecka J, et al. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17; 13:970439. doi: 10.3389/fendo.2022.970439
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec; 62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep; 108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005
4. Szukiewicz D. Current insights in prolactin signaling and ovulatory function. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 6; 25(4):1976. doi: 10.3390/ijms25041976
5. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Aug 28; 275(2):661-7. doi: 10.1006/bbrc.2000.3350
6. Tsutsui K, Ubuka T. Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), progress in GnIH research on reproductive physiology and behavior and perspective of GnIH research on neuroendocrine regulation of reproduction. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Aug 20; 514:110914. doi: 10.1016/j.mce.2020.110914
7. Sacchi S, Sena P, Degli Esposti C, Lui J, La Marca A. Evidence for expression and functionality of FSH and LH/hCG receptors in human endometrium. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Sep; 35(9):1703-1712. doi: 10.1007/s10815-018-1248-8
8. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Jurek M, Klimczyk D, Dupont J, et al. Review: Vaspin (SERPINA12) expression and function in endocrine cells. *Cells*. 2021 Jul 6; 10(7):1710. doi: 10.3390/cells10071710
9. Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Casañas I Comabella C. Clinical presentations of drug-induced hyperprolactinaemia: a literature review. *Pharmaceut Med*. 2023 Mar; 37(2):153-166. doi: 10.1007/s40290-023-00462-2
10. Saxena S, Verma V, Samadarshi S, Dorji T, Muthukrishnan J. Delayed Sheehan's syndrome diagnosed during the evaluation of secondary infertility: A case report. *Clin Case Rep*. 2024 Feb 8; 12(2):e8521. doi: 10.1002/ccr3.8521

11. Odetayo AF, Akhigbe RE, Bassey GE, Hamed MA, Olayaki LA. Impact of stress on male fertility: role of gonadotropin inhibitory hormone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 8; 14:1329564. doi: 10.3389/fendo.2023.132956
12. Mustafa M, Ali E, McGowan A, McCabe L, Hegedüs L, Attanasio R, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS questionnaire survey of members of the Irish Endocrine Society. *Ir J Med Sci*. 2023 Oct; 192(5):2179-2187. doi: 10.1007/s11845-022-03235-z
13. Ramadras DD, Che Soh Yusof NAA, Yaacob NM, Wan Norlina WA, Hanisah AH. Correlation of serum prolactin and thyroid stimulating hormone concentration in infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Malays J Med Sci*. 2024 Feb; 31(1):14-32. doi: 10.21315/mjms2024.31.1.2
14. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014 Nov-Dec; 20(6):884-904. doi: 10.1093/humupd/dmu028
15. Kakita-Kobayashi M, Murata H, Nishigaki A, Hashimoto Y, Komiya S, Tsubokura H, et al. Thyroid hormone facilitates in vitro decidualization of human endometrial stromal cells via thyroid hormone receptors. *Endocrinology*. 2020 Jun 1; 161(6):bqaa049. doi: 10.1210/endocr/bqaa049
16. Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, Concepción-Urteaga LA, Paz-Ibarra J. Thyroid dysfunction and female infertility: a comprehensive review. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Nov; 17(11):102876. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102876
17. Anelli V, Gatta E, Pirola I, Delbarba A, Rotondi M, Cappelli C. Thyroid impairment and male fertility: a narrative review of literature. *Aging Male*. 2024 Dec; 27(1):2310303. doi: 10.1080/13685538.2024.2310303
18. Rehman R, Zafar A, Fatima SS, et al. Altered sperm parameters and subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study in Karachi, Pakistan. *Int J Clin Pract*. 2020; 74(9):e13555. doi:10.1111/ijcp.13555
19. Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, et al. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urol J*. 2012; 9(1):405–409.

20. Andó S, Panno ML, Beraldi E, et al. Influence of hypothyroidism on in-vitro testicular steroidogenesis in adult rats. *Exp Clin Endocrinol*. 1990; 96(2):149–156. doi:10.1055/s-0029-1211004
21. Kala N, Ravisankar B, Govindarajulu P, Aruldas MM. Impact of foetal-onset hypothyroidism on the epididymis of mature rats. *Int J Androl*. 2002 Jun; 25(3):139-48. doi: 10.1046/j.1365-2605.2002.00338.x
22. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5; 370(23):2211-8. doi: 10.1056/NEJMra1213566
23. Kahn DA, Baltimore D. Pregnancy induces a fetal antigen-specific maternal T regulatory cell response that contributes to tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 18; 107(20):9299-304. doi: 10.1073/pnas.1003909107
24. Aytekin ES, Cagdas D. APECED and the place of AIRE in the puzzle of the immune network associated with autoimmunity. *Scand J Immunol*. 2023 Aug; 98(2):e13299. doi: 10.1111/sji.13299
25. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2016 Dec; 15(4):210-214. doi: 10.5114/pm.2016.65666
26. Petrusová J, Manning J, Filipp D. AIRE in Male Fertility: A New Hypothesis. *Cells*. 2022 Oct 9; 11(19):3168. doi: 10.3390/cells11193168
27. Zaimi M, Michalopoulou O, Stefanaki K, Kazakou P, Vasileiou V, Psaltopoulou T, et al. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. *Endocrine*. 2024 Feb 14. doi: 10.1007/s12020-024-03729-z
28. Zhang S, Liu Q, Yang C, Li X, Chen Y, Wu J, et al. Poorly controlled type 1 diabetes mellitus seriously impairs female reproduction via immune and metabolic disorders. *Reprod Biomed Online*. 2023 Nov 14; 48(4):103727. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103727
29. Fan C, Zhang J, Qiu D. Causal relationship between genetically predicted type 2 diabetes mellitus and male infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 11; 15:1357279. doi: 10.3389/fendo.2024.1357279
30. Fan C, Zhang J, Qiu D. Causal relationship between genetically predicted type 2 diabetes mellitus and male infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 11; 15:1357279. doi: 10.3389/fendo.2024.1357279

31. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun; 5(6):648-61. doi: 10.1016/j.cgh.2006.11.023
32. Issa CM, Abu Khuzam RH. In vitro fertilization-induced hypertriglyceridemia with secondary acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis. *SAGE Open Med Case Rep*. 2017 Jan 18; 5:2050313X16689209. doi: 10.1177/2050313X16689209
33. Ziaja J, Cholewa K, Mazurek U, Cierpka L. Molekularne podstawy syntezy aldosteronu i kortyzolu w prawidłowych nadnerczach i w gruczolakach kory nadnerczy [Molecular basics of aldosterone and cortisol synthesis in normal adrenals and adrenocortical adenomas]. *Endokrynol Pol*. 2008 Jul-Aug; 59(4):330-9
34. Smeenk JM, Verhaak CM, Vingerhoets AJ, Sweep CG, Merkus JM, Willemsen SJ, et al. Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum Reprod*. 2005 Apr; 20(4):991-6. doi: 10.1093/humrep/deh739
35. Chai Y, Li Q, Wang Y, Niu B, Chen H, Fan T, et al. Cortisol dysregulation in anxiety infertile women and the influence on IVF treatment outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 13; 14:1107765. doi: 10.3389/fendo.2023.1107765
36. Pepin É , Dehboneh SS, Raguema N, Esfandarani MT, Lavoie JL. Role of the Renin-Angiotensin System in Healthy and Pathological Pregnancies. *IntechOpen*. 2017 July 12; doi: 10.5772/66748
37. Rehman R, Amjad S, Tariq H, Zahid N, Akhter M, Ashraf M. Oxidative stress and male infertility: a cross sectional study. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2020 Mar; 70:461–6. doi: 10.5455/JPMA.12992
38. Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva Endocrinol*. 2010 Jun; 35(2):109–25
39. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol*. 2006 Aug; 22(2):133–41. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.04.016
40. Findlay JK, Liew SH, Simpson ER, Korach KS. Estrogen signaling in the regulation of female reproductive functions. *Handb Exp Pharmacol*. 2010; (198):29-35. doi: 10.1007/978-3-642-02062-9\_2

41. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet Lond Engl*. 2010 Sep 11; 376(9744):911–21. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8
42. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May; 31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027
43. Varanasi LC, Subasinghe A, Jayasinghe YL, Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, et al. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16-29 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Apr; 58(2):222-233. doi: 10.1111/ajo.12730
44. Ashraf S, Nabi M, Rasool S ul A, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egypt J Med Hum Genet*. 2019 Nov 20; 20:25. doi: 10.1186/s43042-019-0031-4
45. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun; 10(3):267-80. doi: 10.1093/humupd/dmh018
46. Papadakis G, Kandaraki EA, Tseniklidi E, Papalou O, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic Ovary Syndrome and NC-CAH: Distinct Characteristics and Common Findings. A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 19; 10:388. doi: 10.3389/fendo.2019.00388
47. Norman RJ, Teede HJ. A new evidence-based guideline for assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Med J Aust*. 2018 Sep 1 ;209(7):299-300. doi: 10.5694/mja18.00635
48. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. *Endocr Pract*. 2015 Dec; 21(12):1415-26. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2

49. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 1998 Jun ;13(6):1502-5. doi: 10.1093/humrep/13.6.1502
50. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18 ;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463
51. Amory JK, Bremner WJ. Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Jun; 85(2-5):357-61. doi: 10.1016/s0960-0760(03)00205-x
52. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Apr 26; 13:37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1
53. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci.* 2015 Oct-Dec; 8(4):191-6. doi: 10.4103/0974-1208.170370
54. Wu H, Wang F, Tang D, Han D. Mumps Orchitis: Clinical Aspects and Mechanisms. *Front Immunol.* 2021 Mar 18;12:582946. doi: 10.3389/fimmu.2021.582946
55. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017 Feb; 40(2):123-134. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6
56. Samango-Sprouse C, Lasutschinkow P, Powell S, Sadeghin T, Gropman A. The incidence of anxiety symptoms in boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the possible impact of timing of diagnosis and hormonal replacement therapy. *Am J Med Genet A.* 2019 Mar; 179(3):423-428. doi: 10.1002/ajmg.a.61038
57. van Rijn S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Curr Opin Psychiatry.* 2019 Mar; 32(2):79-84. doi: 10.1097/YCO.0000000000000471
58. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 Jul;1(3):297-301. doi: 10.4103/0110-5558.72420

59. Amato E, Taroc EZM, Forni PE. Illuminating the Terminal Nerve: Uncovering the Link between GnRH-1 and Olfactory Development. bioRxiv. 2023 Sep 3 :2023.08.31.555770. doi: 10.1101/2023.08.31.555770
60. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 349-57.
61. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 119-40.

### 13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.6.1999. godine u Zagrebu, u Republici Hrvatskoj. Završila sam Osnovnu školu „Josip Račić“ u Zagrebu 2014. godine, te iste godine upisujem Prvu gimnaziju koju završavam 2018. godine s odlučnim uspjehom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju, a od 2020. godine aktivni sam član udruge EMSA Zagreb, te sudjelujem u projektima „The talk“ i „Bolnica za medvjediće“. Sudjelovala sam aktivno na nekoliko kongresa uključujući CROSS18, CROSS19, OSCON 2024 te Emergency medicine weekend Sarajevo. Dobitnica sam Dekanove nagrade za akademsku godinu 2021./2022. Završila sam edukaciju „Oživljavanje u izvanbolničkoj hitnoj“ udruge StEPP 2023. godine. Tečno govorim engleski jezik, a posjedujem osnovna znanja njemačkog i talijanskog jezika.