

Uloga glutenske enteropatije u ženskoj neplodnosti

Mrkonjić, Ivana

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:105:941503>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Mrkonjić

**ULOGA GLUTENSKE ENTEROPATIJE U
ŽENSKOJ NEPLODNOSTI**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj je diplomski rad izrađen na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Dnevnoj bolnici za medicinski potpomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc.dr.sc. Doroteje Pavan Jukić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| Sažetak | 5 |
| Summary | 6 |
| Uvod | 7 |
| 1. Neplodnost | 8 |
| 1.1. Definicije i pojmovi | 8 |
| 1.2. Epidemiologija | 8 |
| 1.3. Etiologija neplodnosti | 9 |
| 2. Glutenska enteropatija | 12 |
| 2.1. Definicije i pojmovi | 12 |
| 2.2. Epidemiologija | 12 |
| 2.3. Etiopatogeneza..... | 13 |
| 2.4. Klinička slika | 13 |
| 2.5. Dijagnoza..... | 15 |
| 2.6. Liječenje..... | 17 |
| 3. Utjecaj glutenske enteropatije na žensku neplodnost | 18 |
| 3.1. Utjecaj glutenske enteropatije na žensku reproduktivnu funkciju | 18 |
| 3.2. Patološki mehanizmi povezanosti glutenske enteropatije na žensku neplodnost i trudnoću..... | 20 |
| 3.3. Dijagnostički i terapijski pristupi i prepoznavanje glutenske enteropatije u kontekstu ženske neplodnosti | 22 |
| Zaključak | 23 |
| Zahvale | 24 |
| Literatura | 25 |
| Životopis | 35 |

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

APC (eng. antigen-presenting cell) – antigen-prezentirajuća stanica

BMI (eng. body mass index) – indeks tjelesne mase

ESHRE (eng. European Society of Human Reproduction and Embryology)

FSH (eng. follicle-stimulating hormone) – folikul-stimulirajući hormon

HLA (eng. human leukocyte antigens) – humani leukocitni antigen

HPO – hipotalamičko-hipofizno-ovarijska os

IFN- γ (eng. interferon-gamma) – interferon gama

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IL-1 – interleukin 1

IUGR (eng. intrauterine growth restriction) – intrauterini zastoj rasta

LH (eng. luteinizing hormone) – luteinizacijski hormon

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

PCOS (eng. polycystic ovary syndrome) – sindrom policističnih jajnika

PID (eng. pelvic inflammatory disease) – upalna bolest zdjelice

TNF- α (eng. tumor necrosis factor alpha) – faktor nekroze tumora alfa

tTG – tkivna transglutaminaza

Sažetak

Uloga glutenske enteropatije u ženskoj neplodnosti

Ivana Mrkonjić

Neplodnost pogađa milijune ljudi diljem svijeta, a procjenjuje se da se s njom suočava 8 – 12 % parova reproduktivne dobi. Budući da je neplodnost multifaktorijski problem kojemu je potrebno sveobuhvatno pristupiti, a postoji velik udio u neplodnosti žene kojemu je etiologija nepoznata, kao mogući uzrok neplodnosti nametnula se celijakija. Celijakija se može manifestirati uobičajenim gastrointestinalnim simptomima kao što su bolovi u truhu i proljev, ali i netipičnim simptomima kao što su anemija, osteoporoza i neplodnost. Izvancrijevnne manifestacije uključuju herpetički dermatitis, neurološke simptome, artritis i ulkuse u usnoj šupljini. Terapija se sastoji od doživotne i stroge bezglutenske dijeta koja dovodi do kliničkoga poboljšanja simptoma i sprječava komplikacije ove bolesti što posljedično povećava mogućnost začeca. Rad iznosi detalje o celijakiji, koja je kao bolest sve češća u današnjoj populaciji, kao i pregled nekolicine istraživanja koja su dokazala njezin utjecaj na (ne)plodnost.

Ključne riječi: glutenska enteropatija, celijakija, ženska neplodnost

Summary

The role of gluten enteropathy in female infertility

Ivana Mrkonjić

Infertility affects millions of people worldwide, with an estimated 8-12% of couples of reproductive age facing this issue. Since infertility is a multifactorial problem that requires a comprehensive approach, and a large proportion of female infertility has an unknown etiology, celiac disease has emerged as a potential cause of infertility. Celiac disease can manifest with common gastrointestinal symptoms such as abdominal pain and diarrhea, but also with atypical symptoms such as anemia, osteoporosis, and infertility. Extraintestinal manifestations include dermatitis herpetiformis, neurological symptoms, arthritis, and oral ulcers. The therapy consists of a lifelong and strict gluten-free diet, which leads to clinical improvement of symptoms and prevents complications of this disease, consequently increasing the likelihood of conception. The paper details celiac disease, which is becoming more common in today's population, as well as a review of several studies that have proven its impact on (in)fertility.

Key words: gluten enteropathy, celiac disease, female infertility

Uvod

Neploidnost je bolest koju označava nepostojanje kliničke trudnoće nakon 12 mjeseci redovitih i nezaštićenih spolnih odnosa (1). Procjenjuje se da zahvaća preko 186 milijuna ljudi diljem svijeta, a najveći broj ljudi koji su njome zahvaćeni nalazi se u zemljama u razvoju. Smatra se da neploidnost pogađa 8 – 12 % parova u reproduktivnoj dobi, a uzroci dolaze od strane oba spola (2). Faktori od strane muškaraca neploidnosti pridonose u 40 % slučajeva, a od strane žena u oko 50 % slučajeva. Neploidnost je multifaktorijalni problem čija incidencija raste diljem svijeta, kako u zemljama s visokim tako i u zemljama s niskim prihodima (3). Procjenjuje se da 15 – 30 % parova ima neploidnost neobjašnjivoga uzroka, a studije su pokazale da žene s neobjašnjenim uzrokom neploidnosti imaju veću šansu da je taj uzrok upravo neotkrivena glutenska enteropatija (4,5).

1. Neplodnost

1.1. Definicije i pojmovi

Neplodnost se može podijeliti na primarnu i sekundarnu, pri čemu primarna označava nemogućnost ostvarivanja trudnoće koja za rezultat ima rođenje živoga djeteta, kod para koji se nalazi u reproduktivnome razdoblju te ne koristi niti jednu metodu kontracepcije tijekom jedne godine. Sekundarna je neplodnost nemogućnost ponovnog postizanja trudnoće nakon prethodne gestacije (6). Subfertilitet je stanje u kojemu je potrebno dulje vrijeme za postizanje trudnoće u para koji ima održanu reproduktivnu sposobnost (7). Važan je i pojam fekundabilnosti koji označava vjerojatnost začeća tijekom jednog mjeseca ili menstrualnog ciklusa i iznosi 20 – 25 % (8, 9).

Neplodnost kao rastući i složeni zdravstveni problem nikako ne smijemo gledati jednodimenzionalno jer sa sobom nosi brojne poteškoće u svakodnevnome funkcioniranju koje djeluje na fizičke, psihosocijalne i ekonomske dimenzije pacijentova života (10).

S obzirom na globalni trend rasta stope neplodnosti te brojnih okolišnih čimbenika koji na nju utječu, važno je fokus postaviti na prevenciju i edukaciju populacije. Provođenje javnozdravstvenih akcija može imati veliku vrijednost u postizanju rane dijagnoze neplodnosti i poticanju odgovornoga spolnog ponašanja i cijepljenja.

1.2. Epidemiologija

Procjenjuje se da neplodnost zahvaća preko 186 milijuna ljudi diljem svijeta, a najveći broj ljudi koji su njome zahvaćeni nalazi se u zemljama u razvoju. Smatra se da neplodnost pogađa 8 – 12 % parova u reproduktivnoj dobi, a njezini uzroci dolaze od strane oba spola (2). Općenito se smatra da faktori od strane muškaraca neplodnosti pridonose u jednoj trećini slučajeva. U drugoj su trećini slučajeva faktori od strane žena, a u preostaloj trećini neplodnost dolazi od oba partnera (9).

1.3. Etiologija neplodnosti

Iako neplodnost zahvaća i muškarce i žene, kod žena se pojavljuje češće. Unatoč napretku dijagnostičkih postupaka u reproduktivnoj medicini, i dalje postoji određeni postotak nerazjašnjenih slučajeva neplodnosti. Temeljni je uzrok neplodnosti odgađanje prve trudnoće. Dob žene predstavlja značajan faktor koji utječe na vjerojatnost ostvarivanja uspješne trudnoće i rođenja živoga djeteta. Društvene okolnosti utjecale su na to da se danas žene odlučuju na trudnoću u sve kasnijoj životnoj dobi (11), što utječe na ishod trudnoće. Veća je učestalost aneuploidije i spontanoga pobačaja, ali i poremećaja koji mogu otežati začecje (12). Starenjem, dakle, dolazi do povećanoga rizika od razvoja ginekoloških bolesti kao što su endometrioza, upale spolnih organa i tumori. Također raste i broj žena koje su prošle ginekološke operacije te kemoterapiju i radioterapiju. Stoga žene koje su napunile 35 godina i planiraju trudnoću trebaju potražiti liječničku pomoć ako unutar 6 mjeseci nisu ostvarile trudnoću (11).

Poremećaji ovulacije uzrok su neplodnosti u 27 % slučajeva. Ovdje valja istaknuti sindrom policističnih jajnika (PCOS) koji je najčešći uzrok kronične anovulacije (9). Obilježen je oligoanovulacijama i hiperandrogenizmom, koji se klinički manifestira hirsutizmom te biokemijski prisutnom hiperandrogenemijom. Nalaz transvaginalnog ultrazvuka (UZV) u sindromu policističnih jajnika (PCOS) sastoji se od prisutnih 12 ili više folikula promjera između 2 i 9 mm u svakome jajniku. Volumen je jajnika iznad 10 mL, a za dijagnozu je dovoljno da se takav nalaz pronađe u samo jednome jajniku (13).

Neplodnost kod prisutne hiperprolaktinemije nastaje zbog smanjenja izlučivanja gonadotropina, što rezultira poremećajem sazrijevanja jajnih stanica kod žena. To posljedično može poremetiti ili onemogućiti procese ovulacije, oplodnje i razvoja embrija. Hiperprolaktinemija može biti fiziološka, patološka ili pak može biti izazvana lijekovima. Neki su od fizioloških uzroka trudnoća, dojenje, stres te intenzivna tjelovježba. Lijekovi koji su dovedeni u vezu s hiperprolaktinemijom imaju djelovanje na dopaminski sustav ili receptore u hipotalamusu i hipofizi. Dopamin djeluje kao inhibitor prolaktina te uzrokuje smanjenje njegove sekrecije iz hipofize. Lijekovi kojima je mehanizam djelovanja blokiranje dopaminskih receptora dovode do smanjenja ili prekida dopaminergičkog inhibicijskog djelovanja na prolaktin, što uzrokuje povišenje razine prolaktina u krvi. Neke su od kategorija tih lijekova antipsihotici koji svoje

djelovanje ostvaruju putem blokade dopaminskih receptora. Također, neki su od lijekova koji dovode do povišene serumske razine prolaktina i antidepresivi, određeni antihipertenzivi, primjerice Verapamil, antiemetici i drugi. Od patoloških uzroka hiperprolaktinemije valja izdvojiti prolaktinom, najčešći funkcionalni benigni tumor hipofize koji dovodi do amenoreje, galaktoreje te neplodnosti (14, 15).

Bolesti jajovoda i abnormalnosti maternice uzrok su neplodnosti u 22 % slučajeva (9). Infekcije zdjelčnih organa često dovode do oštećenja jajovoda kojemu je funkcija transport i prehrambena podrška gameta. Infekcije spolnoga sustava žene klamidijom, gonorejom te zdjelčna upalna bolest (PID) imaju ulogu u neplodnosti. Izrazito je važno rano prepoznati infekciju spolnoga sustava i što prije započeti antimikrobno liječenje kako bi se spriječile komplikacije koje imaju dugoročne posljedice. Neke su od tih komplikacija kronični bolovi u zdjelici, razvijanje tuboovarijskog apscesa, nastanak ektopične trudnoće te neplodnost. Ponekad je rano prepoznavanje infekcije jako izazovno, kao što je u slučaju s infekcijom koju uzrokuje bakterija *Chlamydia trachomatis* koja je često asimptomatska, a razvijena upala jajovoda uzrokuje tihu upalu zdjelice. U određenim slučajevima potrebno je pristupiti kirurškome liječenju kako bi se interveniralo kod neposrednih ili dugotrajnih komplikacija (16).

Poremećaji maternice mogu biti stečeni i urođeni. Neki su od znakova prisutnosti ovih poremećaja bol u zdjelici, poremećaji u menstrualnome ciklusu, spontani pobačaji te neplodnost. U velikom se broju slučajeva dijagnosticiraju prilikom ginekološke i opstetričke obrade, a u slučaju odsustva simptoma, često znaju ostati nedijagnosticirani (9).

Zdjelične su priraslice fibrozne veze između susjednih organa ili tkiva koje nastaju kao rezultat upale ili traume. Najčešće nastaju nakon infekcije ili kirurškoga zahvata (17,18). Najveća je incidencija nastanka zdjelčnih priraslica nakon otvorene ginekološke operacije te iznosi i do 97 % (19). Vjeruje se da nastaju zbog ometenoga normalnog procesa cijeljenja jer dolazi do nesrazmjera između odlaganja fibrina i njegove razgradnje (20, 21, 22). Smatra se da priraslice ometaju normalno funkcioniranje reproduktivnih organa zato što smanjuju mobilnost i djelovanje organa, mišića, ligamenata te ostalih anatomskih struktura. Takvo ograničenje može dovesti do poremećaja anatomije zdjelice te smanjiti krvnu opskrbu zdjelčnoga tkiva, što dovodi i do poremećaja začeća (23, 24). Takve se adhezije mogu stvoriti na različitim lokacijama, primjerice unutar vrata maternice, na materničnim stijenkama i ligamentima. Na taj se način otežava

normalan put spermija prema maternici i jajovodima (17, 23). U slučaju formiranja priraslica na vanjskoj ili unutarnjoj strani jajovoda, potencijalno može doći do blokade jajovoda. Blokada može biti potpuna ili parcijalna te može dovesti do učestalije pojave ektopične trudnoće, ali i smanjene vjerojatnosti prirodnoga začeća (23, 25).

Ostali uzroci neplodnosti, među kojima je i endometrioza pridonose neplodnosti u 9 % slučajeva (9).

Endometrioza je kronična upalna bolest koja pretpostavlja prisutnost endometrijskoga tkiva izvan maternice (26). Pojavljuje se u 10 – 15 % žena reproduktivne dobi. Kod žena koje pate od bolova u zdjelici i/ili neplodnosti prisutna je u 35 – 50 % slučajeva (27). Pojavljuje se od nastupa adolescencije pa sve do menopauze s vrhuncem pojavnosti između 25. i 45. godine života (28). Laparoskopija je nekada bila zlatni standard u dijagnosticiranju ove bolesti, ali danas se koristi samo kod pacijentica s negativnim nalazima slikovnih pretraga i/ili u slučajevima neuspješnog ili neadekvatnog empirijskoga liječenja (ESHRE 2022).

Muška je neplodnost uzrok u 25 % slučajeva nemogućnosti ostvarivanja trudnoće, a u 17 % slučajeva uzroci su nepoznati (9).

2. Glutenska enteropatija

2.1. Definicije i pojmovi

Glutenska enteropatija ili celijakija kronični je malapsorpcijski sindrom autoimunoga podrijetla. Očituje se imunskim oštećenjem sluznice proksimalnoga dijela tankoga crijeva koja se aktivira konzumacijom glutena, proteina koji je prirodno prisutan u pšenici, ječmu, raži, piru i zobi (29).

Najčešće se dijagnosticira kod genetski predisponiranih osoba (29).

Celijakija je bolest kojoj se bilježi stalni porast broja slučajeva, čak i u starijoj populaciji, zbog čega je u posljednje vrijeme došlo do brojnih promjena u dijagnosticiranju, patogenezi i prirodnoj povijesti te bolesti (30).

2.2. Epidemiologija

Celijakija je bolest koja je raširena diljem svijeta. Prijavljena prevalencija celijakije u općoj populaciji iznosi 1 % (31). Češća je među bliskim srođnicima oboljelih (10-15 %), a pojavnost je česta u pacijenata s dijabetesom tipa 1, Downovim sindromom te u onih koji imaju selektivni manjak imunoglobulina A (IgA). Kao i kod mnogih drugih autoimunih bolesti, bilježi se porast slučajeva celijakije. To u pitanje dovodi uvjerenje da je gluten jedini presudni čimbenik nastanka bolesti kod ljudi u kojih je prisutna genetska sklonost za celijakiju (29, 32). Celijakija se češće dijagnosticira u žena pa tako serološka testiranja pokazuju da je omjer žena i muškaraca 1.5 : 1 (33). Može se dijagnosticirati u bilo kojoj životnoj dobi, ali dva su razdoblja najčešća. Jedno je u prvoj godini života kada se počinje konzumirati hrana koja sadrži gluten, a drugo je najčešće razdoblje treće ili četvrto desetljeće života. Primijećeno je kasnije postavljanje dijagnoze kod celijakije jer simptomi mogu dulje vrijeme ostati nedijagnosticirani (34).

2.3. Etiopatogeneza

Genetika ima značajan utjecaj na nastanak celijakije. Razvija se samo u ljudi koji imaju HLA-DQ2 (95 %) i HLA-DQ8 (5%) haplotip (35). HLA-DQ2/HLA-DQ8 prisutan je u 25 – 35 % populacije, ali sama prisutnost tih haplotipova ne znači nužno i razvoj bolesti, što sugerira da i drugi faktori, osim genetike, igraju važnu ulogu u patogenezi celijakije. Od tih predisponiranih osoba, samo će oko 3 % njih razviti bolest (36). Glijadin, najvažniji glutenski peptid, podliježe djelovanju enzima tkivne transglutaminaze (tTG) unutar subepitelnog sloja sluznice tankoga crijeva. Taj proces uzrokuje deaminaciju glutenskih peptida čime se stvaraju modificirane strukture proteina. Nakon stvaranja deaminiranih peptida, antigen-prezentirajuće stanice (APC), kao što su dendritične stanice, makrofagi ili B limfociti, preuzimaju ove peptide i izlažu ih na svojoj površini kako bi ih prepoznali CD4+ limfociti. Kada dođe do aktivacije CD4+ limfocita, dolazi do oslobađanja protupalnih citokina poput interleukina-1 (IL-1), interferona-gama (IFN- γ) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α). Ovi citokini potiču infiltraciju limfocita u sluznicu tankoga crijeva i pokreću upalne procese. To može rezultirati oštećenjem crijevne stijenke i poremećajem apsorpcije hranjivih tvari što nazivamo malapsorpcijom (35, 37). Česta je posljedica takvoga stanja atrofija resice crijeva i hipertrofija crijevnih kripti. Važno je napomenuti da se najizraženije promjene u celijakiji odvijaju u proksimalnome dijelu tankoga crijeva (38, 39).

2.4. Klinička slika

Klinička slika celijakije vrlo je raznolika te obuhvaća širok spektar gastrointestinalnih i izvancrijevnih manifestacija. Kada se pojavi prije druge godine života, moguća je tipična klinička slika. Simptomi uključuju abdominalnu distenziju i bol, kronične proljeve te gubitak tjelesne težine (40). Karakteristična klinička slika celijakije može se prezentirati postupno, pri čemu simptomi napreduju tijekom vremena ili može započeti naglo, pojavljujući se kao akutni proljev koji se nakon nekog vremena može povući. Stolica su često učestale, obilne i masne (steatoreične). Tipično je da su mišići trbušne stijenke hipotonični dok fermentacija u crijevima može uzrokovati nadutost i distenziju trbuha. Tijelo i ekstremiteti često se čine mršavima. Djeca s celijakijom često su razdražljiva, a njihov apetit može biti promjenjiv (41).

Bolest mogu pratiti anemija, hipovitaminoza i hipoproteinemija a nepravovremena dijagnoza bolesti sa sobom nosi potencijalno dugoročne posljedice (35, 41).

Atipična se klinička slika pojavljuje u kasnijem djetinjstvu te u odrasloj dobi. Uobičajeno se prezentira blažim simptomima vezanima za probavni sustav kao što su dugotrajni proljev ili dispepsija. Dominiraju izvancrijevni simptomi, koji se mogu manifestirati kao opći osjećaj iscrpljenosti, malaksalost ili depresivno raspoloženje. Također se mogu pojaviti simptomi koji su posljedica sideropenične anemije (35). Pacijenti s celijakijom mogu imati nisku mineralnu gustoću kostiju te osteoporozu što ih čini podložnima frakturama (42). Pacijenti s atipičnom kliničkom slikom celijakije često su nižega rasta. Osim toga, mogu razviti različite endokrinološke komplikacije među kojima su zakašnjeli pubertet, primarna ili sekundarna amenoreja te smanjena sposobnost začeća (35).

Izvancrijevne su manifestacije celijakije mnogobrojne. Kožna je manifestacija herpetiformni dermatitis koji je praćen svrbežom i osipom s mjehurićima, obično na laktovima, koljenima i stražnjici. Najčešće se otkriva u odrasloj dobi, te je češća u muškaraca nego u žena (43).

Neurološke su manifestacije rijetke u djece, ali su prisutne u čak 36 % odraslih (44). Obuhvaćaju neurološke i psihijatrijske simptome, poput cerebelarne ataksije, periferne neuropatije, epilepsije, glavobolje, oštećenja kognitivnih funkcija i depresije (45). Zaostajanje u tjelesnome i spolnome razvoju predstavlja ozbiljan problem kod celijakije, naročito kod djece i adolescenata. Neliječena celijakija može dovesti do sporijega rasta i kasnijega ulaska u pubertet zbog malapsorpcijskoga sindroma (41, 46). Među ostalima, česte su i mišićno-koštane manifestacije kao što su artritis, osteoporoza i osteomalacija (41,47). U mnogim je slučajevima upravo artritis prvi znak bolesti. Studija u kojoj je provedeno ispitivanje na 200 pacijenata s celijakijom dovela je do zaključka da je u ispitanika s celijakijom artritis bio prisutan u 26 % slučajeva, dok je u kontrolnoj skupini samo 7.5 % ispitanika imalo artritis (48).

Od oralnih manifestacija bolesti valja istaknuti aftozne ulceracije usne šupljine. Pojavljuju se u rasponu od 10 % do 40 % slučajeva (49).

U ovih se pacijenata uočavaju abnormalni jetreni krvni nalazi koji se očituju povišenim aktivnostima jetrenih transaminaza. Takav se nalaz može pojaviti u oko 40 % odraslih i djece, a pokazuje normalizaciju nakon uvođenja bezglutenske prehrane (50).

Važno je također spomenuti činjenicu da je znatno povećana učestalost upalnih bolesti crijeva kao što su Chronova bolest i ulcerozni kolitis (51). Nipošto se ne smije zanemariti ni povećana učestalost pojave autoimunih bolesti u oboljelih od celijakije, koja je tri do deset puta češća nego u općoj populaciji.. Neke su od njih bolesti štitnjače, Sjögrenov sindrom, psorijaza, dijabetes melitus tipa 1 te autoimuni hepatitis i kolangitis (52, 53). Veza između celijakije i navedenih autoimunih bolesti posljedica je zajedničkih HLA alela, sličnih imunoloških mehanizama i prisutnosti same celijakije (52).

Zanimljivo je da se većina povezanih autoimunih bolesti neće poboljšati nakon uvođenja bezglutenske prehrane (52, 53).

Kao najvažnije komplikacije bolesti smatra se pojava neoplazmi u tankome crijevu, i van njega. U odnosu na opću populaciju, pacijenti s glutenskom enteropatijom imaju čak osam puta veću incidenciju nastanka adenokarcinoma. Kod njih također češće dolazi i do nastanka T-staničnih limfoma tankoga crijeva (55).

Celijakična kriza predstavlja ozbiljnu, po život opasnu, komplikaciju celijakije (41). Najčešće se javlja nakon crijevne infekcije u djece mlađe od dvije godine. Obično se smatra komplikacijom prethodno neotkrivene celijakije, dok je rijetko posljedica nepoštivanja preporučene bezglutenske prehrane. Karakterizira je nagli početak ili brzo napredovanje gastrointestinalnih simptoma poput obilnog vodenog proljeva praćenoga povraćanjem, što dovodi do brze dehidracije i hipotenzije. Ovo stanje rezultira disbalansom elektrolita i hipoalbuminemijom te je povezano s neurološkom i bubrežnom disfunkcijom. Celijakična kriza predstavlja hitno stanje koje zahtijeva neposrednu medicinsku intervenciju kako bi se spriječile teške posljedice ili smrt (41).

2.5. Dijagnoza

Kao i svaki početak dijagnostičkoga procesa anamneza i fizikalni pregled prvi su koraci u otkrivanju ove bolesti. Njih nadopunjavaju laboratorijski nalazi, a potvrda bolesti je patohistološka analiza uzorka sluznice dvanaesnika koji je dobiven endoskopskom pretragom, koja je zlatni standard u dijagnozi celijakije (53).

Laboratorijski nalazi kod celijakije često pokazuju abnormalnosti. Bolesnici učestalo imaju različite stupnjeve anemije koja može biti sideropenična zbog nedostatka željeza, ili

megaloblastična, zbog nedostatka vitamina B12 ili folne kiseline. Također, mogu imati hipokalcijemiju zbog malapsorpcije te povišene razine alkalne fosfataze, što je povezano s osteoporozom. Među ostalim abnormalnostima, laboratorijski nalazi mogu otkriti hipoproteinemiju i hipoalbuminemiju (35).

Laboratorijski nalazi specifični za celijakiju obuhvaćaju određene serološke pretrage kao što su određivanje imunoglobulin A (IgA) antitijela na tkivnu transglutaminazu (IgA-tTG) koja imaju visoku osjetljivost i specifičnost. S obzirom na to da 1 od 700 bijelaca (54) ima vrstu imunodeficijencije poznatu kao selektivni manjak imunoglobulina A, u slučaju negativnosti antitijela na tkivnu transglutaminazu (IgA-tTG) potrebno je odrediti ukupnu razinu IgA antitijela kako bismo isključili navedenu nedostatnost. Na taj se način izbjegava lažno negativan serološki nalaz u pacijenata s prisutnom celijakijom. Kod pacijenata sa spomenutom najčešćom imunodeficijencijom za potvrdu bolesti koriste se alternativni testovi koji mjere prisutnost IgG antitijela. Radi se o određivanju IgG antitijela protiv tkivne transglutaminaze (IgG-tTG) i IgG antitijela protiv deaminiranih gliadinskih peptida (anti-DGP IgG). Važno je napomenuti da je ključno da pacijenti ne smanjuju ili izbjegavaju gluten prije dijagnostičkih testova jer to može umanjiti osjetljivost kako seroloških tako i biopsijskih nalaza (35, 54).

Endoskopski pregled dvanaesnika i tankog crijeva podrazumijeva uzimanje bioptičkih uzoraka sluznice s dva različita mjesta, iz proksimalnog i distalnog dijela dvanaesnika (35).

U proksimalnome dijelu tankoga crijeva, gdje je izloženost glutenu najveća, abnormalnosti sluznice su najizraženije, dok su distalno manje izražene, a ileum ostaje gotovo nepromijenjen (55).

Karakterističan bioptički uzorak sluznice proksimalnoga dijela tankoga crijeva otkriva gotovo potpunu atrofiju resica, izduživanje kripte i povećani broj CD8+ citotoksičnih T-limfocita u epitelnom sloju resica. Vremenom sluznica postaje potpuno ravna (55).

2.6. Liječenje

Liječenje celijakije prvenstveno se sastoji od stroge i doživotne bezglutenske dijeta, a simptomi se uobičajeno počinju povlačiti unutar nekoliko tjedana. To ne mora biti slučaj za pacijente kojima je celijakija dijagnosticirana u odrasloj dobi u kojih se poboljšanje simptoma može očekivati kasnije (56).

Važno je naglasiti da se pacijenti moraju educirati o takvoj vrsti dijeta te ih je nužno redovito pratiti. Na početku terapije pacijentima se može preporučiti dodatak mikronutrijenata kao što su željezo, folati, kalcij i vitamin D. Kod maloga broja pacijenata mogu se pojaviti teški simptomi koji ne reagiraju na bezglutensku dijetu. U tim slučajevima mogu se primijeniti kortikosteroidi tijekom dva ili više tjedana kako bi se simptomi smirili (35).

3. Utjecaj glutenske enteropatije na žensku neplodnost

3.1. Utjecaj glutenske enteropatije na žensku reproduktivnu funkciju

Glutenska enteropatija ima veću učestalost među ženama, osobito za vrijeme reproduktivnoga razdoblja (57). Pacijentice s celijakijom često se prezentiraju s kasnom menarhom, ranim ulaskom u menopauzu, te se kod njih češće javlja amenoreja. Također, podložnije su neplodnosti i spontanim pobačajima (58). Unatoč tome, često je zanemarena dijagnoza pri obradi neplodnosti (59). Procjenjuje se da je celijakija prisutna u 4 % – 8 % žena u kojih je uzrok neplodnosti nepoznat (60). Dijagnoza se vrlo često postavlja u žena koje nemaju uobičajene simptome malapsorpcije. Asimptomatski oblik bolesti često uzrokuje odgodu u postavljanju dijagnoze što može skratiti plodno razdoblje ženina života (61, 62).

Neplodnost i celijakija prvi su put povezane u studiji iz 1970. godine s tri pacijentice s neliječenom celijakijom i neplodnošću. Nakon prelaska na bezglutensku prehranu, sve tri žene uspjele su zatrudnjeti i roditi (60).

Istraživanje o učincima bezglutenske prehrane na tijek trudnoće i dojenje kod žena s celijakijom provedeno 1996. godine bilo je koncipirano kao studija slučaj – kontrola i studija prije – poslije (63). U dijelu studije slučaja i kontrolne skupine sudjelovalo je 125 žena s celijakijom. 94 žene konzumirale su gluten u svojoj prehrani, dok je preostala 31 žena bila na strogoj bezglutenskoj prehrani. Rezultati su pokazali da su neliječene žene imale 8,9 puta veći relativni rizik od pobačaja u usporedbi s pacijenticama koje su se pridržavale bezglutenske dijeta (63). Također, utvrđeno je kako je relativni rizik od rađanja djeteta s niskom porođajnom težinom bio 5,84 puta veći u neliječenih žena. Trajanje dojenja također je bilo analizirano, pri čemu su rezultati pokazali da je trajanje dojenja bilo 2,54 puta kraće kod žena koje nisu bile na bezglutenskoj dijeti (63).

U drugome dijelu studije, koja je pratila trudnice prije i nakon početka liječenja, sudjelovalo je 12 žena s glutenskom enteropatijom (63). Taj je dio istraživanja pokazao da pridržavanje bezglutenske dijeta smanjuje relativni rizik od pobačaja za 9, 18 puta. Također, postotak djece rođene s niskom porođajnom težinom smanjen je s 29, 4 % na 0 %, a trajanje dojenja kod žena na bezglutenskoj dijeti povećalo se 2, 38 puta (63).

Studija u kojoj su praćene 54 žene kojima je tek ustanovljena glutenska enteropatija i 54 zdrave žene pokazala je da je prosječna dob pojave prve menstruacije (menarhe) bila kasnija kod pacijentica s celijakijom (64). Menarha je u njih nastupila s prosječno 13, 5 godina, dok je u zdravih žena u prosjeku nastupila s 12, 1 godinu. Također, kod čak 38 % pacijentica s celijakijom zabilježena je i pojava amenoreje, dok je u zdravih žena njezina pojava zabilježena u 9, 2 %. 38 praćenih žena s celijakijom bilo je u reproduktivnoj dobi jednako kao i 38 zdravih žena. Utvrđeno je da je pet pacijentica s celijakijom imalo ponavljane pobačaje, dok niti jedan pobačaj nije zabilježen kod zdravih žena (64).

Studija provedena u Švedskoj pokazala je da neliječena celijakija povećava incidenciju intrauterinoga zastoja u rastu ploda (IUGR), rađanja djeteta s niskom i vrlo niskom porođajnom težinom te prijevremenoga porođaja. Također je povećana potreba za izvođenjem carskoga reza. Nasuprot tomu, žene koje su imale dijagnosticiranu i liječenu celijakiju prije trudnoće nisu pokazale povećani rizik za navedene komplikacije tijekom trudnoće (65).

Studija koja je istraživala utjecaj glutenske enteropatije u muškaraca na nepovoljne ishode trudnoće u obzir je uzela muškarce koji su imali dijagnozu celijakije prije začeća i one kojima je dijagnoza postavljena nakon rođenja djeteta. Zaključeno je da celijakija u oca ne predstavlja bitan čimbenik koji povećava rizik od lošega ishoda trudnoće (66).

Naposljetku je nužno istaknuti da nekoliko provedenih studija nije pronašlo povezanost između glutenske enteropatije i neplodnosti u žena te se primjećuje nekonzistentnost i raznolikost u rezultatima. Međutim, to bi se potencijalno moglo protumačiti činjenicom da su u takvim studijama promatrane pacijentice kojima je već dijagnosticirana glutenska enteropatija te se smatra da su već bile na prehrani koja nije uključivala gluten. Ovdje se može shvatiti važnost same terapije u ovoj bolesti, a ona predstavlja strogo pridržavanje bezglutenske dijeta. Upravo strogo izbjegavanje glutena praktično poništava njegove negativne učinke na plodnost (67).

Jednu od takvih studija proveli su Zugna i suradnici, a zaključili su da među ženama dijagnosticiranim s glutenskom enteropatijom nije primijećen povećan rizik od neplodnosti (68). Dakle, ovi rezultati se razlikuju od onih studija koje su istraživale ovu tematiku kod žena s nedijagnosticiranom celijakijom (67).

3.2. Patološki mehanizmi povezanosti glutenske enteropatije na žensku neplodnost i trudnoću

Celijakija raznim mehanizmima utječe na plodnost žena i trudnoću. Među njima se ponajprije ističe malapsorpcija koja je rezultat oštećene i upaljene sluznice tankoga crijeva. Zbog prisutne steatoreje u takvih je pacijenata zamijećen manjak vitamina topljivih u mastima, a to su vitamini A, D, E i K. Također, prisutna je i deficijencija željeza, cinka, vitamina B12, kalcija i folne kiseline (69, 70).

Cink je esencijalni element u tragovima koji je neophodan za normalno funkcioniranje organizma, poglavito zbog toga što je potreban za sintezu molekule DNA, diobu stanica i sintezu proteina. Također, procjenjuje se da čak oko 300 enzima u našem tijelu treba cink za svoj rad (71). U osoba s čak i blago sniženim vrijednostima cinka dolazi do veće podložnosti patogenima te do promjena u imunološkome sustavu. Naime, nedostatak cinka može utjecati na stanično posredovani imunitet tako što ga smanjuje (72). Usto, nedostatak cinka ima utjecaj i na proizvodnju i sekreciju folikulostimulirajućeg hormona (FSH) te luteinizirajućeg hormona (LH). To će dovesti do promjena u hipotalamo-hipofizno-ovarijskoj osi (HPO) i posljedično do amenoreje i spontanih pobačaja (73).

Folna kiselina, poznata i kao vitamin B9, uključena je u metabolizam nukleinskih kiselina, aminokiselina te proteina. Njezina deficijencija može negativno utjecati na brzo rastuće tkivo u embriju, a posebno na neurone (74-76).

Najčešća je izvancrijevena manifestacija celijakije anemija uzrokovana deficijencijom željeza. Apsorpcija se željeza primarno odvija u proksimalnome dijelu dvanaesnika koji je uobičajeno zahvaćen kod celijakije (77).

Naime, anemija je u glutenskoj enteropatiji najčešće uzrokovana upravo manjkom folne kiseline i željeza, a posljedice anemije najbolje se vide za vrijeme trudnoće kada je potreba za tim elementima povećana. Tada je njihov nedostatak povezan sa smanjenim kapacitetom prijenosa kisika krvlju. To posljedično može uzrokovati veću mogućnost mortaliteta i morbiditeta kako majke tako i fetusa (78).

Također su zabilježene promjene u koagulaciji, koje su mogući uzrok spontanoga pobačaja u ranim fazama trudnoće budući da se smatra da 4G varijanta gena inhibitora aktivatora plazminogena-1 potencijalno ima utjecaj na funkciju placente i/ili mikrovaskularnu funkciju fetusa (79).

Konzumacija glutena u bolesnika s glutenskom enteropatijom dovodi do stvaranja specifičnih antitijela na tkivnu transglutaminazu (IgA-tTG) (35). Upravo se za ta autoantitijela smatra da imaju ulogu u komplikacijama vezanima za trudnoću i plodnost kod celijakije (80).

Transglutaminaza je enzim koji se nalazi u brojnim tkivima, pa tako i u stanicama endometrija. Trofoblastne i stromalne stanice posteljice također sadrže ovaj enzim (81). Prema tome, antitijela na tkivnu transglutaminazu (IgA-tTG) nošena krvlju mogu se vezati upravo na stanične membrane endometrija i posteljice te na taj način onemogućiti proces implantacije embrija. Posteljica može biti zahvaćena ovim antitijelima jer se ona mogu izravno vezati za sincicijsku površinu posteljice te na taj način smanjiti djelovanje tkivne transglutaminaze (82).

U jednoj od in vitro studija dokazano je da se anti-tTG klase IgG vežu za trofoblast što dovodi do smanjene invazivnosti, smanjene aktivnosti staničnih matriksnih metaloproteinaza i izazivanja apoptoze stanica (80). Neoangiogeneza je endometrija neophodan proces za odgovarajuću placentaciju (83). Dokazano je kako anti-tTG antitijela imaju nepovoljan učinak na angiogenezu endometrija (84).

3.3. Dijagnostički i terapijski pristupi i prepoznavanje glutenske enteropatije u kontekstu ženske neplodnosti

Celijakija se sve više prepoznaje kao bolest s neupadljivom kliničkom prezentacijom, poput blažega proljeva, a nerijetko se događa da žene s reproduktivnim problemima za vrijeme trudnoće ne pokazuju očite znakove bolesti. Najčešće pate od umora uzrokovanoga anemijom. Stoga, smanjena plodnost u žena, kasna pojava prve menstruacije, amenoreja te preuranjena menopauza mogu biti prvi pokazatelji dijagnoze glutenske enteropatije (85). Također, ponekad su opstetričke komplikacije jedini znak bolesti (84).

Studija koja je provela serološko testiranje na celijakiju kod 188 neplodnih žena pokazala je da je 51 žena imala neobjašnjen uzrok neplodnosti (86). Čak 5,9 % žena koje imaju neplodnost nepoznatoga uzroka zapravo boluje od nedijagnosticirane celijakije. Nije pronađena veća učestalost glutenske enteropatije u ostalih 137 neplodnih žena kod kojih se uzrok neplodnosti mogao otkriti dijagnostičkim postupcima (86). Takvi rezultati ukazuju na moguću korist od probira za glutensku enteropatiju u žena s neplodnošću, a posebno onih s neobjašnjenim uzrokom neplodnosti.

Pridržavanje bezglutenske dijeta izuzetno je važno u žena s glutenskom enteropatijom koje se suočavaju s neplodnošću jer je upravo takva prehrana jedina terapija za tu bolest. Uočeno je da se komplikacije vezane uz reproduktivni sustav, kao što su primjerice povećan rizik spontanih pobačaja i preuranjena menopauza, smanjuju upravo nakon uvođenja bezglutenske dijeta. Istraživanja su pokazala kako strogo pridržavanje bezglutenske dijeta ima povoljan učinak na reproduktivnu funkciju žena (87).

Zaključak

Glutenska enteropatija ili celijakija jedna je od najučestalijih autoimunih bolesti koja ne pogađa samo probavni sustav, gdje je glavno mjesto patogeneze, već i druge organe i sustave, uključujući reproduktivni sustav.

Sve je više istraživanja koja se bave ispitivanjem celijakije kao jednog od mogućih etioloških čimbenika neobjašnjene neplodnosti. Trenutni podatci pokazuju da čak 5, 9 % žena s neobjašnjenom neplodnošću ima neprepoznatu dijagnozu celijakije te se smatra da bi upravo ta bolest mogla biti uzrok neobjašnjene neplodnosti.

U brojnim je studijama dokazana povezanost između glutenske enteropatije i ženske neplodnosti. U žena s celijakijom primjećuju se različite komplikacije vezane za reproduktivni sustav, uključujući ponavljane spontane pobačaje, amenoreju, kasniju pojavu menarhe, raniji ulazak u menopauzu te neplodnost. Takve bi komplikacije u žena reproduktivne dobi u kojih su isključeni drugi uzroci neplodnosti trebale izazvati potrebu liječnika za testiranjem na glutensku enteropatiju.

Zaključno, celijakija može imati značajnu ulogu u neplodnosti u žena, ponajprije onih kojima bolest nije dijagnosticirana. To potvrđuju studije koje su pokazale da se nakon uvođenja stroge bezglutenske dijeta značajno poboljšala reproduktivna funkcija žena, a plodnost se često vratila na normalne razine. Iako mnoga istraživanja ukazuju na vezu između glutenske enteropatije i ženske neplodnosti, u medicinskoj je zajednici potrebno podizanje svijesti o važnosti istraživanja celijakije kao uzroka neplodnosti i opstetričkih komplikacija kod žena.

Zahvale

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Doroteji Pavan Jukić na savjetima i pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem članicama povjerenstva na evaluaciji ovog diplomskog rada.

Hvala svim kolegama i prijateljima koji su mi uljepšali studiranje.

Zahvaljujem svim profesorima koji su tijekom mojeg gimnazijskog obrazovanja u meni probudili želju za znanjem i vjeru u sebe, posebno profesoru filozofije Martinu Mesariću.

Zahvaljujem svojim roditeljima na ljubavi i podršci tijekom cijelog školovanja.

Posebno zahvaljujem svojoj sestri Ani koja mi je bila najveći oslonac i podrška tijekom studija.

Literatura

1. Balen AH, Rutherford AJ. Management of infertility. *BMJ*. 2007 Sep 22;335(7620):608-11. doi: 10.1136/bmj.39324.662049.80. PMID: 17884905; PMCID: PMC1988991.
2. Marcia C. Inhorn, Pasquale Patrizio, Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century, *Human Reproduction Update*, Volume 21, Issue 4, July/August 2015, Pages 411–426
3. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Dec;123 Suppl 2:S4-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.005. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24112745.
4. Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Spring;1(2):69-76. PMID: 18769664; PMCID: PMC2505167.
5. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, Green PH. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med*. 2011 May-Jun;56(5-6):199-203. PMID: 21682114; PMCID: PMC3122153.
6. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? *Fertil Steril*. 2005 Apr;83(4):846-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.033. PMID: 15820788.
7. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1144-7. doi: 10.1093/humrep/deh870. Epub 2005 Mar 31. PMID: 15802321.
8. Konishi S, Kariya F, Hamasaki K, Takayasu L, Ohtsuki H. Fecundability and Sterility by Age: Estimates Using Time to Pregnancy Data of Japanese Couples Trying to Conceive Their First Child with and without Fertility Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 20;18(10):5486. doi: 10.3390/ijerph18105486. PMID: 34065492; PMCID: PMC8161326.
9. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.

10. Benyamini Y, Gozlan M, Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):275-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.014. PMID: 15705363.
11. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):486-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.006. PMID: 18847603.
12. Newcomb WW, Rodriguez M, Johnson JW. Reproduction in the older gravida. A literature review. *J Reprod Med*. 1991 Dec;36(12):839-45. PMID: 1816394.
13. Pavičić Baldani, D. (2013) Sindrom policističnih jajnika. *Medix*, 104/105, 138-144.
14. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*. 1999 Dec;44(12 Suppl):1085-90. PMID: 10649815.
15. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Jul;6(3):168-75. doi: 10.4103/0974-1208.121400. PMID: 24347930; PMCID: PMC3853872.
16. Rhoton-Vlasak A. Infections and infertility. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000 Sep 1;7(5):200-206. doi: 10.1016/s1068-607x(00)00047-0. PMID: 11025272.
17. Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Nov;107(44):769-75. doi: 10.3238/arztebl.2010.0769. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21116396; PMCID: PMC2992017.
18. Nahirniak P, Tuma F. Adhesiolysis. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563219/>
19. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Recent advances in prevention and management*. *Dig Surg*. 2001;18(4):260-73. doi: 10.1159/000050149. PMID: 11528133.

20. Han ES, Scheib SA, Patzkowsky KE, Simpson K, Wang KC. The sticky business of adhesion prevention in minimally invasive gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Aug;29(4):266-275. doi: 10.1097/GCO.0000000000000372. PMID: 28582326.
21. Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg.* 2011 Nov;98(11):1503-16. doi: 10.1002/bjs.7657. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21877324.
22. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 7;17(41):4545-53. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4545. PMID: 22147959; PMCID: PMC3225091.
23. Wurn BF, Wurn LJ, King CR, Heuer MA, Roscow AS, Scharf ES, Shuster JJ. Treating female infertility and improving IVF pregnancy rates with a manual physical therapy technique. *MedGenMed.* 2004 Jun 18;6(2):51. PMID: 15266276; PMCID: PMC1395760.
24. Erel CT, Senturk LM. Is laparoscopy necessary before assisted reproductive technology? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Jun;17(3):243-8. doi: 10.1097/01.gco.0000169100.75719.62. PMID: 15870557.
25. Zarei A, Al-Ghafri W, Tulandi T. Tubal surgery. *Clin Obstet Gynecol.* 2009 Sep;52(3):344-50. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181b08b5f. PMID: 19661750.
26. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):1-9. doi: 10.1159/000358919. Epub 2014 May 16. PMID: 24853333.
27. Defrère S, Lousse JC, González-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonck A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2008 Jul;14(7):377-85. doi: 10.1093/molehr/gan033. Epub 2008 May 28. PMID: 18508952.
28. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8. PMID: 9163765.
29. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2419-26. doi: 10.1056/NEJMcp1113994. PMID: 23252527.

30. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:194. doi: 10.1186/s12876-014-0194-x. PMID: 25404189; PMCID: PMC4236812.
31. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012 Oct;107(10):1538-44; quiz 1537, 1545. doi: 10.1038/ajg.2012.219. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22850429.
32. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010 Apr;160(1):1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x. PMID: 20415844; PMCID: PMC2841828.
33. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, Camilleri MJ, Rajkumar SV, Landgren O, Everhart JE, Murray JA. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol.* 2015 Mar;110(3):455-61. doi: 10.1038/ajg.2015.8. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25665935.
34. Fasano A. Celiac disease--how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2568-70. doi: 10.1056/NEJMe030050. PMID: 12815143
35. Mihić, D., Mirat, J., Včev, A. (2021). *Interna medicina: udžbenik za studente medicine* (str. 704-706). Osijek: Medicinski fakultet Osijek.
36. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petronzelli F, Triglione P, Bonamico M. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol.* 1992 Feb;33(2):133-9. doi: 10.1016/0198-8859(92)90064-t. PMID: 1563982.
37. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). *Stanična i molekularna imunologija* (str. 109). Zagreb: Medicinska naklada.
38. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002 Sep;2(9):647-55. doi: 10.1038/nri885. PMID: 12209133.

39. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22345659; PMCID: PMC3440559.
40. Paul SP, Kirkham EN, Pidgeon S, Sandmann S. Coeliac disease in children. *Nurs Stand*. 2015 Aug 5;29(49):36-41. doi: 10.7748/ns.29.49.36.e10022. PMID: 26243121.
41. Mardešić, D., i sur. (2016). *Pedijatrija* (str. 841-843). Školska knjiga.
42. Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R, Caio G. Osteoporosis and Celiac Disease: Updates and Hidden Pitfalls. *Nutrients*. 2023 Feb 22;15(5):1089. doi: 10.3390/nu15051089. PMID: 36904090; PMCID: PMC10005679.
43. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):728-731. doi: 10.1111/ced.13992. Epub 2019 May 15. PMID: 31093998.
44. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol*. 2012;11(2):59-64. PMID: 24250863; PMCID: PMC3829244.
45. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C, Moretti R. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24):15564. doi: 10.3390/ijms232415564. PMID: 36555205; PMCID: PMC9779232.
46. Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Aug;16(4):445-9. doi: 10.1097/01.mop.0000133637.64414.20. PMID: 15273508.
47. Dos Santos S, Lioté F. Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):263-266. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.007. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27825568.

48. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol.* 1996 Dec;35(12):1314-8. doi: 10.1093/rheumatology/35.12.1314. PMID: 9010064.
49. Patinen P, Aine L, Collin P, Hietanen J, Korpela M, Enckell G, Kautiainen H, Kontinen YT, Reunala T. Oral findings in coeliac disease and Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2004 Nov;10(6):330-4. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01048.x. PMID: 15533207.
50. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance, and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol.* 1995 Jun;20(4):290-2. PMID: 7665816.
51. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PH. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Jun;11(6):528-32. doi: 10.1097/01.mib.0000161308.65951.db. PMID: 15905699.
52. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut.* 2001 Oct;49(4):502-5. doi: 10.1136/gut.49.4.502. PMID: 11559646; PMCID: PMC1728461.
53. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006 Oct;8(5):383-9. doi: 10.1007/s11894-006-0023-7. PMID: 16968605.
54. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). Stanična i molekularna imunologija (str. 446, 447). Zagreb: Medicinska naklada.
55. Ivan Damjanov, Sven Seiwerth, Stanko Jukić, Marin Nola, *Patologija, peto preuređeno i dopunjeno izdanje*, 2018. godina, Zagreb: Medicinska naklada, str. 446-447.
56. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31210940; PMCID: PMC6545713.

57. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, Boerr L, Bai JC. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Jan;8(1):63-89. doi: 10.1097/00042737-199601000-00012. PMID: 8900911.
58. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):399-400. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02535-6. PMID: 10972376.
59. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, Baldini V, Bassotti G. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Fall;9(4):241-249. PMID: 27895849; PMCID: PMC5118848.
60. Morris JS, Adjuikiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction? *Lancet*. 1970 Jan 31;1(7640):213-4. doi: 10.1016/s0140-6736(70)90572-6. PMID: 4189008.
61. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, Green PH. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med*. 2011 May-Jun;56(5-6):199-203. PMID: 21682114; PMCID: PMC3122153.
62. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenberg D, DiMarino AJ. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):236-240. PMID: 25831067; PMCID: PMC4367213.
63. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol*. 1996 Apr;91(4):718-22. PMID: 8677936.
64. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol*. 1990 Feb;12(1):37-9. doi: 10.1097/00004836-199002000-00010. PMID: 2303686.

65. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):454-63. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.065. PMID: 16083702.
66. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Coeliac disease in the father and risk of adverse pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Feb;41(2):178-85. doi: 10.1080/00365520510024124. PMID: 16484123.
67. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. 2014 Apr-Jun;51(2):144-50. doi: 10.1590/s0004-28032014000200014. PMID: 25003268.
68. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut*. 2010 Nov;59(11):1471-5. doi: 10.1136/gut.2010.219030. PMID: 20947882.
69. Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease and pregnancy outcomes. *Obstet Med*. 2011 Sep;4(3):95-8. doi: 10.1258/om.2011.110007. Epub 2011 Jun 22. PMID: 27579100; PMCID: PMC4989603.
70. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 1999 Mar;69(3):354-65. doi: 10.1093/ajcn/69.3.354. PMID: 10075317.
71. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition*. 1995 Jan-Feb;11(1 Suppl):93-9. PMID: 7749260.
72. Prasad AS. Zinc and immunity. *Mol Cell Biochem*. 1998 Nov;188(1-2):63-9. PMID: 9823012.
73. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 1994 Jul 15;50(7):626-40. doi: 10.1007/BF01952862. PMID: 8033970.
74. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? *Nutrients*. 2021 Nov 12;13(11):4036. doi: 10.3390/nu13114036. PMID: 34836291; PMCID: PMC8618862.

75. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul-Aug;20(4):582-93. doi: 10.1093/humupd/dmu007. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24619876.
76. Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease and pregnancy outcomes. *Obstet Med*. 2011 Sep;4(3):95-8. doi: 10.1258/om.2011.110007. Epub 2011 Jun 22. PMID: 27579100; PMCID: PMC4989603.
77. Shahriari M, Honar N, Yousefi A, Javaherizadeh H. Association of potential celiac disease and refractory iron deficiency anemia in children and adolescents. *Arq Gastroenterol*. 2018 Jan-Mar;55(1):78-81. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-15. PMID: 29561983.
78. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Jun;96(2):146-9. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00457-7. PMID: 11384797.
79. Ciacci C, Tortora R, Scudiero O, Di Fiore R, Salvatore F, Castaldo G. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):717-20. doi: 10.1016/j.dld.2009.02.050. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19395327.
80. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone AM, Tersigni C, Gasbarrini G, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini A. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2254-61. doi: 10.1038/ajg.2010.233. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20571491.
81. Robinson NJ, Glazier JD, Greenwood SL, Baker PN, Aplin JD. Tissue transglutaminase expression and activity in placenta. *Placenta*. 2006 Feb-Mar;27(2-3):148-57. doi: 10.1016/j.placenta.2005.01.008. PMID: 16338459.

82. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Feb 19;7:16. doi: 10.1186/1477-7827-7-16. PMID: 19228395; PMCID: PMC2649929.
83. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005;8(2):157-67. doi: 10.1007/s10456-005-9007-8. Epub 2005 Oct 7. PMID: 16211358.
84. Di Simone N, De Spirito M, Di Nicuolo F, Tersigni C, Castellani R, Silano M, Maulucci G, Papi M, Marana R, Scambia G, Gasbarrini A. Potential new mechanisms of placental damage in celiac disease: anti-transglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod*. 2013 Oct 17;89(4):88. doi: 10.1095/biolreprod.113.109637. PMID: 23966323.
85. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 14;16(46):5810-4. doi: 10.3748/wjg.v16.i46.5810. PMID: 21155001; PMCID: PMC3001971.
86. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, Green PH. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med*. 2011 May-Jun;56(5-6):199-203. PMID: 21682114; PMCID: PMC3122153.
87. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. 2014 Apr-Jun;51(2):144-50. doi: 10.1590/s0004-28032014000200014. PMID: 25003268.

Životopis

Rođena sam 1997. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i VII. gimnaziju.

Akadske godine 2017/2018. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim, a pasivno španjolskim i njemačkim jezikom.