

# Uzroci bračne neplodnosti

---

Piskač, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:336964>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-05**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Piskač**

# **Uzroci bračne neplodnosti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Dnevnoj bolnici za medicinski pomognutu 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 2019./2020.

## POPIS KRATICA

AMH	anti-Müllerov hormon
AZF	azoospermija faktor
BMI	indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
CBAVD	kongenitalna bilateralna odsutnost vas deferensa (engl. congenital bilateral absence of the vas deferens)
CFTR-gen	gen cistične fibroze koji regulira transmembransku provodljivost (eng. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene)
DAZ	izbrisan kod azoospermije (eng. deleted in azoospermia)
DES	dietilstilbestrol
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)
FSH	folikulostimulirajući hormon
GnRH	gonadotropin oslobađajući hormon (eng. gonadotropin releasing hormone)
ICSI	intracitoplazmatska injekcija spermija (eng. intracytoplasmic sperm injection)
IGFBP-1	Protein 1 koji veže faktor rasta sličan inzulinu (eng. insulin-like growth factor-binding protein 1)
IUI	intrauterina inseminacija
IVF	izvantjelesna oplodnja (eng. in vitro fertilisation)
LH	luteinizirajući hormon
mL	mililitar
OAT	oligoastenoteratozoospermija
PCD	primarna cilijarna diskinezija
PCOS	sindrom policističnih jajnika (eng. polycystic ovary syndrome)
PID	zdjelična upalna bolest (eng. pelvic inflammatory disease)
SHBG	globulin koji veže spolne hormone (eng. sex hormone binding globulin)
POI	prijevremeno zatajenje jajnika (eng. premature ovarian insufficiency)
TBARS	reaktivne tvari tiobarbiturne kiseline (eng. thiobarbituric acid reactive substances)
TNF- $\alpha$	faktor tumorske nekroze alfa (eng. tumor necrosis factor- $\alpha$ )
TSH	tiroidstimulirajući hormon
TDS	sindrom testikularne disgeneze (eng. testicular dysgenesis syndrome)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. UZROCI NEPLODNOSTI PAROVA.....	1
2.1. Uzroci neplodnosti žena.....	1
2.1.1. Poremećaji ovulacije.....	1
2.1.2. Abnormalnosti maternice.....	4
2.1.3. Oštećenja jajovoda.....	6
2.1.4. Peritonealni faktori.....	7
2.1.5. Ostali uzroci.....	7
2.2. Uzroci neplodnosti muškaraca.....	9
2.2.1. Predtestikularni uzroci.....	9
2.2.2. Testikularni uzroci.....	9
2.2.3. Posttestikularni uzroci.....	12
2.2.4. Ostali uzroci.....	13
2.3. Idiopatska neplodnost.....	14
3. DIJAGNOSTIKA NEPLODNOSTI PAROVA.....	14
4. LIJEČENJE NEPLODNOSTI PAROVA.....	16
5. ZAKLJUČAK.....	17
6. ZAHVALE.....	18
7. LITERATURA.....	19
8. ŽIVOTOPIS.....	22

## **SAŽETAK**

### **Uzroci bračne neplodnosti**

Tina Piskač

Neplodnost se definira kao nemogućnost zanošenja nakon 12 mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa. Zahvaća između 8 i 12% parova diljem svijeta. Ovisno o uzroku neplodnosti, dijelimo je na žensku, mušku i idiopatsku neplodnost. U 35% slučajeva uzrok neplodnosti je definiran ženskim faktorom, u 30% muškim, a u 20% parova riječ je o kombiniranom uzroku. U 15% slučajeva se ne nalazi jasan uzrok neplodnosti, odnosno riječ je o idiopatskoj neplodnosti. Uzroci ženske neplodnosti dijele se na poremećaje ovulacije, abnormalnosti maternice, oštećenja jajovoda, peritonealne faktore te ostale uzroke, a uzroci muške neplodnosti na pretestikularne, testikularne, posttestikularne i ostale uzroke. Obrada neplodnog para započinje s jednostavnijim i manje invazivnim dijagnostičkim metodama, a one složenije i invazivnije se ostavljaju za kasnije. Početak svakog uspješnog dijagnostičkog postupka krije se u dobro uzetoj anamnezi i temeljito obavljenom fizikalnom pregledu. Daljnji dijagnostički postupci uključuju hormonsku i radiološku obradu. Po potrebi se vrši i genetsko testiranje ili se uvode nešto invazivnije metode, kao što su laparoskopija, histeroskopija i biopsija testisa. Liječenje neplodnosti zahtijeva pristup koji treba biti što prirodniji i manje agresivan, a temelji se prvenstveno na otklanjanju uzroka. Ukoliko je etiološko liječenje konzervativnim i operacijskim pristupom neuspješno, poseže se za metodama potpomognute oplodnje.

Ključne riječi: neplodnost, uzroci, dijagnostika, liječenje

## **SUMMARY**

### **Cause of infertility in couples**

Tina Piskač

Infertility is defined as the inability to conceive after 12 months of regular, unprotected sexual intercourse. It affects around 8 to 12% couples worldwide. Depending on the cause, infertility is divided into female, male and idiopathic infertility. In 35% of cases the cause of infertility is determined by female factors, in 30% by male and in 20% of couples it is a combined cause. In 15% of cases, there is no clear cause of infertility, therefore defined as idiopathic infertility. The causes of female infertility are divided into ovulation disorders, uterine abnormalities, fallopian tube damage, peritoneal factors and other causes, and the causes of male infertility are divided into pretesticular, testicular, posttesticular and other causes. The investigation of infertility begins with simpler and less invasive diagnostic methods, and those more complex and invasive are left for later. The beginning of any successful diagnostic procedure lies in a well-taken medical history and a thorough physical examination. Further diagnostic procedures include hormonal and radiological treatment. Genetic testing may also be performed as well as some more invasive methods, like laparoscopy, hysteroscopy and testicular biopsy. Infertility treatment requires an approach as natural and less aggressive as possible and is based primarily on eliminating the cause. If the etiological treatment with a conservative and surgical approach is unsuccessful, assisted fertilization methods are used.

Key words: infertility, causes, diagnosis, treatment

## **1. UVOD**

Plodnost, odnosno fertilitet, je sposobnost uspostavljanja kliničke trudnoće. Suprotno tome, neplodnost ili infertilitet se definira kao nemogućnost zanošenja nakon 12 mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa. Zahvaća između 8 i 12% parova diljem svijeta. Dijelimo je na primarnu i sekundarnu neplodnost. Primarna se neplodnost odnosi na parove koji nikada nisu ostvarili trudnoću, dok je sekundarna neplodnost stanje u kojem je nemoguće postići trudnoću nakon barem jedne prethodne trudnoće (1,7).

Umanjena plodnost ili subfertilitet označava stanje pri kojem trudnoća može nastupiti, no nastupa nakon nešto dužeg razdoblja nego što je to slučaj u normalno plodnog para. Fekundabilnost je prosječna mogućnost zanošenja po ciklusu te u normalno plodnog para iznosi 20%. Nakon 12 neuspješnih ciklusa, oko 10% parova definira se kao neplodno, međutim gotovo 55% njih će spontano zanijeti u narednih 36 mjeseci (1,7).

Iako se u našem jeziku pojam neplodnost izjednačava sa sterilitetom, definicija neplodnosti se odnosi na ograničeno vremensko razdoblje, dok se sterilitet definira kao trajno stanje (1,7).

S obradom neplodnog para treba započeti nakon nemogućnosti zanošenja unutar jedne godine, a kod žena starijih od 35 godina ili parova s poznatim rizičnim čimbenicima obradu bi trebalo započeti i ranije, odnosno nakon 6 mjeseci (6).

## **2. UZROCI NEPLODNOSTI PAROVA**

Neplodnost parova može biti posljedica neplodnosti žene i/ili muškarca. U 35% slučajeva uzrok neplodnosti je definiran ženskim faktorom, u 30% muškim, a u 20% parova riječ je o kombiniranom uzroku. U 15% slučajeva se ne nalazi jasan uzrok neplodnosti, odnosno riječ je o idiopatskoj neplodnosti (25).

### **2.1. Uzroci neplodnosti žena**

Uzroci neplodnosti žena mogu se podijeliti na poremećaje ovulacije, abnormalnosti maternice, oštećenja jajovoda, peritonealne faktore te ostale uzroke (6).

#### **2.1.1. Poremećaji ovulacije**

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je poremećaje ovulacije kategorizirala u tri grupe. To su poremećaji hipotalamo-hipofizne osi, poremećaji hipotalamo-hipofizno-gonadne osi i poremećaji jajnika (2).



Mehanizam koji vodi do anovulacije u slučaju poremećene hipotalamo-hipofizne osi temelji se na supresiji lučenja gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRh) što posljedično ima izostanak pulsatilnog lučenja luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH). Izostaje stimulacija granulosa stanica u jajniku zbog čega nema proizvodnje estradiola, kao ni stvaranja zrelog folikula. Dolazi do anovulacije, a mjesečni ciklus prestaje zbog nedostatka cikličkih promjena razine estradiola i progesterona (3). Primjeri ove skupine poremećaja su hipogonadotropni hipogonadizam, hiperprolaktinemija i hipotalamička amenoreja (2).

Kod hipogonadotropnog hipogonadizma poremećaj rada hipotalamusa rezultira smanjenom sekrecijom GnRH ili njegovim potpunim izostankom što vodi do nedovoljne stimulacije gonada s gonadotropinima (LH, FSH). Insuficijencija u lučenju GnRH je povezana s anosmijom, odnosno gubitkom njuha (Kallmanov sindrom) ili s normosmijom (idiopatski hipotalamički hipogonadizam). Kallmanov sindrom je posljedica poremećene migracije sekretornih neurona u prednjem dijelu mozga. Nasljeđuje se X-vezano, autosomno dominantno ili autosomno recesivno (14). Incidencija kod žena je 1: 125 000. Manifestira se izostankom puberteta, odnosno manjkom sekundarnih spolnih karakteristika (rast dojki, pojava dlakavosti), usporenim rastom u visinu i primarnom amenorejom. Međutim, u pojedinih žena se mogu javiti znakovi djelomičnog puberteta, pa i sekundarna amenoreja (20). Poremećaj u lučenju LH i FSH može nastati i zbog kompromitiranog rada hipofize (1).

Anovulacija u slučaju hiperprolaktinemije je posljedica inhibicije gonadotropina povišenim razinama prolaktina (1). Najveća sekrecija prolaktina u fiziološkim uvjetima zabilježena je za vrijeme trudnoće, poroda i dojenja. Patološki čimbenici koji uzrokuju hiperprolaktinemiju uključuju stanja koja vode do oštećenja hipofize ili drugih struktura središnjeg živčanog sustava, kao što su upale i tumori hipofize, operacije, zračenja i ozljede hipofize ili infundibuluma. Povećano lučenje prolaktina veže se s nekim sistemskim bolestima (sindrom policističnih jajnika, Cushingova i Addisonova bolest) kao i s primjenom određenih lijekova. Jatrogena hiperprolaktinemiju može uzrokovati nepravilna ili dugotrajna primjena agonista kolinergičkih receptora, blokatora dopaminergičkih receptora, estrogena, oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogene, inhibitora sinteze dopamina, antihipertenziva, antidepresiva, antihistaminika, antipsihotika, antiemetika (metoklopramid), lijekova koji inhibiraju djelovanje kateholamina, neuroleptika, neuropeptida, opioida i njihovih antagonista (4).

Hipotalamička amenoreja je čest uzrok sekundarne amenoreje. Javlja se kao posljedica psihičkog stresa, prekomjernog vježbanja, poremećaja prehrane ili kao kombinacija navedenih čimbenika. Zahvaća više od 17 milijuna žena u dobi od 18 do 44 godine diljem svijeta. S obzirom da taj raspon obuhvaća vrhunac ženske plodnosti, jasno je da ima važnu ulogu u obradi neplodnosti. Ovo se posebno odnosi na žene čiji je indeks tjelesne mase manji od 18.5 (BMI < 18.5) koje, i u slučaju da zatrudne, imaju povećan rizik od pobačaja i prijevremenog poroda (3).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najbolji je primjer za disfunkciju hipotalamo-hipofizno-

gonadne osi (2). Radi se o najzastupljenijem endokrinološkom poremećaju koji zahvaća 5-10% ženske populacije (1). Dijagnostički kriteriji koji se primjenjuju u Hrvatskoj nazivaju se Rotterdamski kriteriji prema kojima se PCOS definira prisutnošću dvaju od tri navedena parametra: 1. oligoanovulacijom– i/ili anovulacijom s posljedičnom oligomenorejom ili amenorejom; 2. kliničkim i/ili biokemijskim znakovima hiperandrogenizma i/ili hiperandrogenemijom; 3. policističnim izgledom jajnika dokazanim ultrazvukom, a nakon isključenja bolesti koje se slično očituju (neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumori jajnika i nadbubrežne žlijezde koji luče androgene, poremećaj rada kore nadbubrežne žlijezde, primjena androgenih ili anaboličkih lijekova, endokrinološki poremećaji koji rezultiraju anovulacijom). Klinički se hiperandrogenizam manifestira u obliku hirsutizma, akni (pretežito mlađe žene) i androgene alopecije (pretežito starije žene). Ovi simptomi su često udruženi s debljinom i inzulinskom rezistencijom. Ono što je kod PCOS-a bitno za neplodnost su oligoanovulacije koje se obično klinički očituju kao oligomenoreje, a rjeđe kao amenoreje (5). Amenoreja (sekundarna) se definira kao izostanak menstruacije u trajanju tri bivša ciklusa ili 6 mjeseci, dok je oligomenoreja definirana kao produljeni (6 tjedana do 6 mjeseci) razmak između menstruacija (32). Redovit menstruacijski ciklus nije garancija postojanja ovulacije (5). Ono što dodatno pogoršava metaboličku i ovulatornu disfunkcionalnost je pretilost koja je čest pratitelj PCOS-a (1).

Na funkciju jajnika najviše utječe dob žene i prijevremeno zatajenje jajnika (2).

Unatoč produljenju životnog vijeka, sposobnost reprodukcije ostala je ograničena na mlađe životno razdoblje. Plodnost žena smanjuje se već od 30. godine života što se prvenstveno pripisuje funkciji jajnika. Posljedica starenja jajnika je smanjenje broja ovarijskih folikula i jajnih stanica. Preostale jajne stanice su i slabije kvalitete što vodi do povećane učestalosti kromosomskih abnormalnosti i spontanih prekida trudnoće (8). S porastom dobi, jajne stanice su lošije kvalitete zbog aneuploidija. Učestalost aneuploidnih jajnih stanica u dobi od 22 godine je do 24%. Između 35. i 39. godine života i viša od 50%, a nakon 40. godine čak 90% (18). U Hrvatskoj prosječna starost majke pri prvom porodu prema podacima iz 2017. iznosi 28,9 godina. Za usporedbu, ta dob je 1960. godina bila 23,5 godina (9). Dob žene je glavni razlog umanjene plodnosti.

Prijevremeno zatajenje jajnika (POI) zahvaća oko 1% žena. Definira se kao poremećaj menstruacijskog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja) u trajanju duljem od 4 mjeseca u dobi ispod 40 godina uz povišene razine FSH izmjerene u dva mjerenja u razmaku od 4 tjedan. Uzroci mogu biti genetski (Turnerov sindrom, sindrom lomljivog x kromosoma), okolišni ili metabolički (npr. biokemijska oštećenja kod galaktozemije). POI se javlja i kao posljedica autoimunih bolesti, zaraznih bolesti (npr. nakon zaušnjaka) ili terapije tumora. Ipak, u većini slučajeva uzrok ostaje nepoznat. Smanjen broj antralnih folikula tipičan je za prijevremeno zatajenje jajnika. Mjerenjem koncentracije cirkulirajućeg anti-Müllerovog (AMH), hormona kojeg luče granulosa stanice, odražava se broj antralnih i preantralnih folikula. Dakle, serumska koncentracija AMH proporcionalna je broju razvojnih folikula u jajniku zbog čega se AMH smatra markerom za proces starenja jajnika (1).

### 2.1.2. Abnormalnosti maternice

Oko 2-3% žena ima kongenitalne malformacije maternice. Neke od njih imaju utjecaj na plodnost, a neke ne. U slučaju da do trudnoće dođe, mogu se javiti problemi poput ponavljajućih spontanih pobačaja u drugom trimestru ili pak prijevremenih poroda. Američko društvo za fertilitet klasificiralo je abnormalnosti maternice u sedam skupina. U prvu skupinu ubraja se ageneza ili hipoplazija maternice, odnosno potpuni nedostatak ili nepotpun razvoj maternice, proksimalne rodnice i u nekim slučajevima i jajovoda. Dijagnoza se postavlja uglavnom u vrijeme puberteta. Reprodukcijska je moguća isključivo uz primjenu metoda asistiranog oplodjenja i surogat-majke. Jednoroga maternica je najrjeđa od svih anomalija Müllerovih kanala i ubraja se u drugu skupinu. Kod žena s ovom malformacijom visoka je učestalost spontanih pobačaja (51%) i prijevremenog poroda (15%), a fetalno preživljenje iznosi 40%. Dvostruka maternica (treća skupina) nastaje kao posljedica izostanka fuzije Müllerovih kanala. Reprodukcijski ishod nešto je bolji u odnosu na ishod pri jednorogoj maternici. Učestalost spontanih pobačaja je 43%, prijevremenih poroda 38%, a fetalno preživljenje je 54%. Dvoroga maternica (skupina četiri) nastaje zbog nepotpunog spajanja Müllerovih kanala u visini fundusa maternice. Posljedično nastaju dvije odvojene maternične šupljine, jedan maternični vrat i jedna rodnica. Uterus bicornis zahtjeva kiruršku korekciju samo kod žena koje imaju ponavljane spontane pobačaje, kasne pobačaje, prijevremene porode, u slučaju da drugi etiološki čimbenici nisu utvrđeni. Peta skupina je uterus septus. Radi se o najčešćoj anomaliji Müllerovih kanala koja nastaje zbog nepotpune resorpcije uterovaginalnog septuma, a nakon kompletne fuzije Müllerovih kanala. Uterus septus ima najlošiju reprodukcijsku prognozu: učestalost ranih spontanih pobačaja (< 13. tjedana) iznosi 25,5-67%, a kasnih (14.-22. tjedna) 6,2%. Fetalno preživljenje iznosi 32%. Uterus arcuatus (skupina šest) klinički je benigna (10). Abnormalnosti koje se odnose na uporabu dietilstilbestrola (DES) čine skupinu sedam. DES je primjer endokrinog disruptora koji ima estrogene učinke. Od tridesetih do sedamdesetih godina 20. stoljeća sintetski estrogen propisivan je u kao sredstvo za prevenciju pobačaja. Kod 95% žena DES je uzrokovao disfunkciju reproduktivnih organa, smanjenu plodnost, abnormalne trudnoće i poremećaje imunološkog sustava (11).

Miomi (lejomomi, fibroidi, fibromiomi) najčešći su dobroćudni tumori maternice (prisutni su u oko 20 do 25% žena). Nastaju proliferacijom jednog klona glatkih mišićnih stanica. Etiologija mioma je nepoznata. Rastu pod utjecajem estrogena te se ne javljaju prije puberteta, a učestalost im opada s pojavom menopauze. Najčešće su multipli i asimetrični, različitih oblika, veličina i konzistencije. Simptomi se javljaju samo u 35-50% pacijentica te ovise o veličini mioma, njegovoj lokalizaciji, sekundarnim promjenama i o tome radi li se o trudnici ili ne. Nepravilna i obilna krvarenja koja se javljaju u obliku obilnih menstruacija (menoragija), predmenstruacijskog oskudnog krvarenja

(spotting), nepravilnih čestih krvarenja van menstruacijskog ciklusa (metroragija) vrlo su čest simptom. Posljedično se razvija sideropenična anemija. Bol i napetost u maloj zdjelici, kao i učestalo mokrenje te konstipacija također mogu biti simptomi mioma. Miomi na plodnost i ishod trudnoće utječu na više načina. U 2 do 10 % žena koje su u obradi zbog neplodnosti razlog su miomi. Cervikalni miomi te oni na peteljci mogu uzrokovati neplodnost zbog pritiska i opstrukcije cervikalnog kanala. Ako su miomi jedini razlog neplodnosti, nakon miomektomije u 40% žena dolazi do trudnoće. Spontani pobačaji javljaju se dva puta češće kod žena s miomima. Incidencija spontanih pobačaja prije miomektomije je oko 40%, a nakon oko 20%. Osim spontanih pobačaja, miomi mogu potaknuti i prijevremene porode (12).

Adenomioza je poremećaj koji karakterizira prisutnost endometrijskih žlijezda i strome unutar miometrija. Ektopičan endometrij inducira hipertrofiju i hiperplaziju okolnog miometrija, što vodi do difuzno uvećanog uterusa. Žarišta adenomioze mogu biti izolirana unutar miometrija ili se mogu stapati u difuznu leziju povezanu s endometrijem. Patogeneza adenomioze još uvijek je nepoznata. Adenomioza ne nastaje samo u kasnijoj reproduktivskoj dobi, već i u ranijoj, pa čak i u adolescenciji, iako je najveća učestalost u žena kasne reproduktivne dobi i u perimenopauzi. U kliničkoj slici dominiraju: smekšan i difuzno uvećan uterus, menoragija (40 – 50 %), dismenoreja (10 – 30 %), metroragija (10 – 12 %), dispareunija (7 %) i dishezija. Simptomatologija je nespecifična i može biti uzrokovana i drugim stanjima, poput disfunkcijskih metroragija, mioma i endometrioze. Također, adenomioza najčešće koegzistira s drugim bolestima, prije svega endometriozom, leiomiomima, endometrijskim polipima. Posljednjih godina prepoznata je kao mogući etiološki čimbenik neplodnosti. Iako do sada nema objavljenih relevantnih epidemioloških studija o incidenciji adenomioze u žena liječenih zbog neplodnosti, neke studije su pokazale kako je abnormalni nalaz uterotubalne histerosalpingografije češći u žena s difuznom adenomiozom, sugerirajući kako stupanj adenomioze oslabljuje transfer sjemena. Promatrajući zonu u kojoj se događa velika većina promjena u adenomiozi, a to je tzv. zona spajanja (engl. junctional zone) između endometrija i miometrija, uočena je promjena u receptivnosti endometrija u pacijentica koje pate od neplodnosti ili smanjene plodnosti. Kod tih pacijentica promijenjena je i faza proliferacije i sekrecije. Prisutne su i promjene u vaskularizaciji endometrija u kojem su pronađeni markeri abnormalnog upalnog odgovora, smanjena je koncentracija intrauterinih slobodnih radikala, decidualizacija je promijenjena, a poremećen je i imunološki odgovor, kao i ekspresija regulatornih proteina. Navedene spoznaje razjašnjavaju oštećenja na nivou fertilizacije, implantacije i razvoja embrija (7, 13).

Polipi endometrija su male nakupine endometrija koje na plodnost utječu na različite načine. Mogu biti mehanička zapreka začecu tako što ometaju transport sjemena ili implantaciju zametka. Također, mogu potaknuti abnormalnu ekspresiju markera implantacije što je dokazano činjenicom da nakon

polipektomije dolazi do povećanja endometrijske sekrecije IGFBP-1, TNF- $\alpha$  i osteopontina koji potpomažu implantaciju (14).

Iako se smanjenje plodnosti žene povezano s dobi prvenstveno pripisuje jajnicima, određenu ulogu ima i maternica. U starijoj dobi povišena je učestalost pojave patoloških stanja koja pridonose smanjenju plodnosti, kao što su miomi, polipi, kronične upale i maligne bolesti. Važan čimbenik je i slabljenje vaskularizacije maternice do koje dolazi u starijoj životnoj dobi zbog čega je teško osigurati sve što je rastućem plodu u toku trudnoće potrebno (8).

### 2.1.3. Oštećenja jajovoda

Uloga jajovoda u oplodnji je višestruka. Jajovod omogućuje prihvaćanje jajne stanice, kapacitaciju i prijenos spermija, oplodnju te razvoj i prijenos zametka (7). Sposobnost izvođenja tih zadataka ovisi o cilijarnoj aktivnosti koja može biti oštećena primarnim i sekundarnim uzrocima te kao takva postati predisponirajući faktor za ektopičnu trudnoću i neplodnost (14).

Primarna cilijarna diskinezija (PCD) je heterogeni poremećaj koji obuhvaća razne strukturalne i funkcionalne defekte cilija povezane s još uvijek neidentificiranim genetičkim oštećenjima. PCD je povezana s rekurentnim infekcijama dišnih putova i potencijalno situs inversusom (14).

Sekundarni uzroci obuhvaćaju upale koje su posljedica ekstrinzične infekcije, salpingitisa ili nodoznog istmičnog salpingitisa (nodularno zadebljanje ili ožiljak istmusa jajovoda). Upalni odgovor oštetit će jajovod, uzrokovati njegovo začepljenje i inhibirati rada cilija. Najzastupljeniji uzrok sekundarnog oštećenja jajovoda je salpingitis, a on najčešće nastaje usred zdjelične upalne bolesti (PID) (14). PID je upala gornjeg dijela spolnog sustava žene koja najčešće nastaje ascendentnim širenjem mikroorganizama iz donjeg dijela spolnog sustava. U najvećem broju slučajeva uzročnici su spolno prenosive bolesti kao što su *Chlamydia trachomatis*, razni anaerobi, mikoplazma te gonokoki. Akutni oblik PID-a većina autora poistovjećuje sa salpingitisom koji je, kao i njegove posljedice, najčešći. U jajovodu se prvo stvara upalni eksudat koji može izlaziti kroz abdominalno ušće u zdjelicu, no uobičajeni mehanizam prirodne obrane je terminalno zatvaranje jajovoda i sprječavanje izlaska upalnog sadržaja u trbušnu šupljinu. Daljnjim razvojem upalnog procesa eksudat se pretvara u gnoj što se nakuplja u terminalno zatvorenom jajovodu (piosalpinks), da bi saniranjem upalnog procesa postupno došlo do njegove rezolucije, pa se gnojni sadržaj pretvara u transudat koji ostaje u trajno zatvorenom jajovodu (hidrosalpinks). Neliječeni ili neadekvatno liječeni salpingitis iz akutnog prelazi u kronični noseći sa sobom posljedice: ožiljke, okluzije jajovoda, zdjelične priraslice što provocira kronične tegobe s povremenim pogoršanjima, umanjenje plodnosti ili neplodnost te sindrom zdjelične boli (15).

Funkciju jajovoda mogu kompromitirati i operativni zahvati u abdomenu ili zdjelici što kao posljedicu može imati formiranja adhezija koje potom sljepljuju jajovode za okolne strukture ili vode

do pomaka jajovoda u odnosu na njihov anatomski smještaj. Stoga, operativne zahvate u abdomenu i zdjelici kod žena, treba izvoditi samo onda kad su strogo indicirani (10).

#### 2.1.4. Peritonealni faktori

Endometrioza je patološki zdjelični upalni proces povezan s neplodnošću (1). Očituje se nazočnošću ektopičnog endometrija koji ima histološke značajke normalnog endometrija (žlijezde, stroma, hemosiderinom ispunjeni makrofagi) uz dokaz stanične aktivnosti i razvoj lezija što se manifestira stvaranjem priraslica i ometanjem normalnih fizioloških procesa. Etiologija endometrioze nije u potpunosti razjašnjena. Najbolje je prihvaćena implantacijska teorija koja nastanak endometrioze tumači retrogradnim refluksom krvi i endometriotskih čestica tijekom menstruacije koje dopijevaju na zdjelični peritoneum. Ektopični endometrij može se naći na različitim lokalizacijama, kao što su tanko crijevo, sigmoidni kolon, cekum, mokraćovod, mokraćni mjehur, zdjelični peritoneum, jajnik, jajovod, ligamentum rotundum, maternica, vrat maternice, rodnica, stidnica, postoperativni ožiljak, itd. Simptomatologija ovisi o lokaciji, a kao najčešći simptomi navode se zdjelična bol i smetnje reprodukcije (16). Prevalencija u ženskoj populaciji iznosi od 0.8 do 6%, no kod neplodnih žena prevalencija je između 20 i 50% (1). Čimbenici koji vode do smanjene plodnosti su mehanički (tuboovarijski), imunološki, endokrinološki, ometanje u transportu spermija i interakcije gameta, usporeno brazdanje zigote, smanjena receptivnost endometrija te povećana stopa gubitka trudnoće. Najjasniji su mehanički činitelji koji kao posljedicu imaju poremećene tuboovarijske odnose, neprohodne jajovode i opstruktivne priraslice. Zbog porasta koncentracije opioda i citokina može posljedično doći do poremećenog lučenja GnRH što vodi do nepravilne folikulogeneze uz učestaliju luteinizaciju neprsnutog folikula i insuficijenciju žutog tijela (16).

#### 2.1.5. Ostali uzroci

Određene sistemske, endokrinološke, gastrointestinalne, autoimune i nasljedne bolesti mogu imati negativan utjecaj na sposobnost reprodukcije. Poznato je kako teške sistemske bolesti poput sepse i teške bubrežne bolesti mogu spriječiti implantaciju embrija. Snižena razina vitamina D u serumu, loše regulirani dijabetes i aktivna autoimuna bolest također su povezani s reduciranom šansom za začeće. U populaciji žena kod kojih su zabilježeni ponavljajući pobačaji i idiopatska neplodnost celijakija je pet puta češća nego u općoj populaciji. Meta-analiza pacijentica s celijakijom pokazala je kako je rizik od pobačaja 40% viši te da postoji i povećan rizik od poremećaja rasta ploda te prijevremenog poroda. Rizik je manji ukoliko se provodi bezglutenska dijeta. Dijagnosticirani poremećaji štitnjače trebaju se terapijom staviti pod kontrolu prije začeća. Međutim, na reprodukciju mogu utjecati i suptilniji

poremećaji štitnjače pa tako 1 od 25 žena ima subkliničku hipotireozu, a kod 1 od 8 žena su pronađena protutijela štitnjače. Smatra se da je prisustvo protutijela štitnjače kod žena čija je funkcija štitnjače normalna povezano s poteškoćama u ostvarivanju trudnoće, ponavljanim neuspješnim implantacijama embrija i ranim spontanim pobačajima zbog neprepoznatog manjka hormona ili potencijalnog autoimunog uzroka. Iako se smatra da liječenje subkliničke hipotireoze povećava šanse za ostvarivanje i uspješno iznošenje trudnoće, sporno je pitanje liječenja žene koja je eutiroidna unatoč prisustvu protutijela štitnjače (14).

Cistična fibroza je autosomno recesivna nasljedna bolest koja zahvaća brojne epitelne organe, osobito egzokrine žlijezde. Incidencija bolesti u sjeverozapadnoj Europi i SAD-u je oko 1:3200. Uzrok bolesti su mutacije CFTR-gena čiji je produkt protein s funkcijom kloridnog kanala koji sudjeluje i u reguliranju transporta iona natrija i bikarbonata. Poremećaj u transportu klorida u egzokrinim žlijezdama uzrokuje promjenu ionskog sastava sekreta koji bude pregust što vodi do začepjenja izvodnih kanalića uz fibroznu i cističnu pretvorbu i postupno razaranje žlijezdanog tkiva. Cističnom fibrozom zahvaćeni su brojni organi, poput pluća, gušterače, žučnih vodova, crijeva, pa i spolnih organa (17). Žene mogu imati problema sa začecem zbog guste cervikalne sluzi koja ometa prodor spermija. Manje je značajan utjecaj cistične fibroze na maternicu i jajovode, iako poremećaj u metabolizmu bikarbonata može dovesti do poremećaja u kapacitaciji spermija u jajovodu (1).

Način života i životne navike uvelike utječu na plodnost. Osim snižene tjelesne težine koja je spomenuta u sklopu obrade HA, na plodnost utječe i prekomjerna tjelesna težina. U svijetu se danas 21% žena smarta pretilima (BMI>30). Takve žene ne samo da imaju poremećenu ovulaciju već i u slučaju ostvarivanja trudnoće imaju povećan rizik za spontani pobačaj, kao i veće šanse za nepovoljan ishod trudnoće. Pušenje cigareta ugrožava žensko reproduktivno zdravlje na više načina. Dim cigareta sadrži teške metale, policiklične ugljikovodike, nitrozamine i aromatske amine koji utječu na folikulogenezu, sintezu hormona, transport embrija, receptivnost endometrija i njegovu angiogenezu te na protok krvi kroz maternicu koji je oslabljen. I pušenje marihuane ostavlja svoje posljedice na plodnost žene remeteći menstrualni ciklus i povećavajući rizik za preuranjeni porod. Zabilježen je i reduciran broj oocita prikupljenih prilikom IVF postupka. Alkohol je poznat kao teratogen, no njegov utjecaj na plodnost je manje jasan. Smatra se da je unos alkohola povezan s povećanjem razine estrogena što smanjuje produkciju FSH i tako remeti ovulaciju (1).

Endokrini disruptori su egzogene tvari koje remete rad endokrinološkog sustava. Najčešće se spominju bisfenol A, ftalati, razni pesticidi i insekticidi. Iako pokusi provedeni na životinjama pokazuju znatan negativan utjecaj egzogenih disruptora na plodnost žene (smanjenje broja folikula, poremećaji ovulacije, mejoze i implantacije), kod ljudi su dokazi nedostatni ili kontradiktorni što bi se trebalo razjasniti daljnjim epidemiološkim istraživanjima (1).

## 2.2. Uzroci neplodnosti muškaraca

Uzroci neplodnosti muškaraca mogu se podijeliti na predtestikularne, testikularne, posttestikularne te na ostale uzroke (7).

### 2.2.1. Predtestikularni uzroci

Predtestikularni uzroci su endokrine naravi. Poremećaj je najčešće u središnjem živčanom sustavu, odnosno na području hipotalamičko-hipofizne osi, a očituje se sniženom razinom gonadotropina, što kao posljedicu ima neadekvatno lučenje testosterona (7).

Izolirani nedostatak GnRH je genetski i klinički heterogeni nasljedni poremećaj koji se većinom nasljeđuje x-vezano, autosomno recesivno i autosomno dominantno. Unatoč genetskoj kompleksnosti, poremećaj je dobro proučen te je otkriveno više od 30 gena koje obuhvaća. Incidencija kod muškaraca je 1: 30 000. Najteži oblici ovog poremećaja su Kallmanov sindrom, odnosno hipogonadotropni hipogonadizam s anosmijom i njegova varijacija s normosmijom, odnosno normosmički idiopatski hipogonadotropni hipogonadizam. S obzirom da pulsatilno lučenje GnRH izostaje, nema ni poticaja za lučenje LH i FSH, pa ni poticaja gonadama za lučenje testosterona i razvoj sekundarnih spolnih karakteristika. Izostaje i razvoj spolnih stanica. Posljedično, Kallmanov sindrom se manifestira izostankom početka puberteta i neplodnošću. Pacijenti se žale na izostanak pojave sekundarnih spolnih karakteristika (rast testisa, penisa i dlaka) i usporeni rast u odnosu na vršnjake. Ginekomastija, nizak libido i seksualna disfunkcija također mogu biti prisutni (20).

Brojna fiziološka, patološka i farmakološka stanja mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju. Najčešći uzrok je tumor koji luči prolaktin (prolaktinom) na koje otpada 40% adenoma hipofize. Prosječna prevalencija prolaktinoma se procjenjuje na oko 10 na 100 000 muškaraca (21). Mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju lučenja GnRH velikim količinama prolaktina koja kod muškaraca vodi do snižene razine testosterona, neplodnosti i erektilne disfunkcije (1).

Osim poremećaja u središnjem živčanom sustavu, u predtestikularne uzroke ubrajaju se i druge endokrinopatije, poput hipotireoze koja nepovoljno utječe na erektilnu funkciju kao i na broj, morfologiju i pokretljivost spermija (22).

### 2.2.2. Testikularni uzroci

Testikularni uzroci obuhvaćaju činitelje koji štetno djeluju na spermatogenezu, a očituju se umanjnjem broja i kakvoće sjemenih stanica (7). Dalje se testikularni uzroci dijele na kongenitalne, stečene i idiopatske.

Kongenitalni uzroci mogu se manifestirati kao anorhija, sindrom testikularne disgeneze i kriptorhizam ili kao genetske abnormalnosti (1).



Anorhija je odsustvo testisa kod 46, XY dječaka. Vrlo je rijetko stanje za koje se smatra da tkivo testisa nestaje u toku trudnoće kao posljedica vaskularnog incidenta povezanog s torzijom ili je posljedica nekog genetskog uzroka (23).

Sindrom testikularne disgeneze obuhvaća više različitih, međusobno povezanih poremećaja čiji su uzrok genetski ili okolišni čimbenici ili njihova kombinacija. Sindrom obuhvaća hipospadiju, kriptorhizam, poremećaj spermatogeneze i zloćudnu bolest testisa. Ovisno o zastupljenosti poremećaja, TDS se dijeli u tri stupnja. Blagi stupanj označava samo poremećenu spermatogenezu, srednji stupanj uz poremećaj spermatogeneze obuhvaća i kriptorhizam, dok se u teški stupanj uz poremećenu spermatogenezu i kriptorhizam ubraja i hipospadija. Svi stupnjevi TDS-a povezani su s povećanim rizikom za pojavu zloćudne bolesti testisa. Učestalost za razvoj tumora raste od najblažeg prema najtežem stupnju (24).

Kriptorhizam je kongenitalna anomalija u kojoj testis nije u svom fiziološkom položaju u skrotumu već je zaostao negdje na svom putu za vrijeme spuštanja iz retroperitoneuma što se događa za vrijeme zadnjeg tromjesečja trudnoće. Kriptorhizam obuhvaća i retenciju testisa, kao i ektopiju testisa. U slučaju retencije, testis je zaostao negdje na normalnom razvojnom putu prilikom spuštanja te se na osnovu položaja testisa retencija dijeli na abdominalnu, ingvinalnu i supraskrotalnu. Kod ektopije testis je tijekom spuštanja skrenuo na krivu putanju te se zaustavio na atipičnoj lokaciji (bedro, mala zdjelica, itd.). Prevalencija kriptorhizma ovisi o dobi. Kod novorođenčadi iznosi 2-9%, kod tromjesečnog djeteta 1-3%, a u dobi od godinu dana 0.7-1% što ide u prilog činjenici o naknadnom spuštanju testisa u skrotum. U prijevremeno rođene djece prevalencija seže čak do 30%. Operacija se najčešće izvodi u prvim godinama života, odnosno ako se testis nakon godinu dana nije spustio u skrotum, u svrhu što boljeg očuvanja sazrijevanja zametnih stanica. Naime, neonatalne gonocite se transformiraju u spermatogonije tipa A u dobi od 3. do 12. mjeseca što se smatra ključnim događajem bitnim za plodnost u kasnijim fazama života. U vrijeme rođenja testisi pacijenata s kriptorhizmom sadrže zametne stanice, no od 15. mjeseca pa nadalje zametne stanice mogu nedostajati. Zaključno, što je dijete za vrijeme kirurškog zahvata starije, to je veća šansa da se zametne stanice neće pronaći kod biopsije testisa. Također bitno je iznijeti činjenicu da više od 90% dječaka s obostranim neliječenim kriptorhizmom razvija azospermiju. Taj postotak u zdravoj populaciji iznosi 0,4 – 0,5% (17, 25).

Od genetskih abnormalnosti koje imaju utjecaj na fertilitet muškaraca ističu se Klinefelterov sindrom, mikrodelecije Y kromosoma, Downov sindrom te sindrom Noonan.

Klinefelterov sindrom je jedan od češćih uzroka neplodnosti muškaraca. Njegova prevalencija iznosi od 1 na 1000 do 1 na 500 muške novorođenčadi. Kariotip 47, XXY ima jedan X kromosom viška, iako postoji i kariotip s više od dva X kromosoma. Što je broj X kromosoma veći, klinička slika je izraženija i teža. Klinički je sindrom obilježen visokim rastom, ginekomastijom, hiperplazijom Leydigovih stanica i atrofijom testisa, a u manjeg broja bolesnika javlja se mentalna zaostalost. Nije prepoznatljiv do puberteta i većinom se otkriva kod muškaraca koji su u obradi radi neplodnosti. Odrasle muškarce s Klinefelterovim sindromom karakterizira hipergonadotropni hipogonadizam kojeg obilježava niska do

normalna razina testosterona, visoki FSH i LH i nemjerljiva razina serumskog inhibina B. Analiza sjemena takvih muškaraca obično otkriva azospermiju, neki muškarci mogu imati pojedinačna žarišta spermatogeneze te se smatra da je spermatogeneza, iako oskudna, ipak moguća (1, 17). Geni uključeni u spermatogenezu nalaze se na proksimalnom dijelu dugog kraka Y kromosoma na području nazvanom AZF regija. Ta regija se dijeli na AZFa, AZFb i AZFc podregiju. Mikrodelecije Y kromosoma nalaze u 5-10% neplodnih muškaraca te se odnose na mikrodelecije navedenih regija. Najčešća je mikrodelecija AZFc regije koja je udružena s delecijom DAZ gena i umjerenom do teškom oligozoospermijom. Azoospermija je povezana s mikrodelecijama AFZa i AZFb podregije (1).

Downov sindrom ili trisomiju 21 uz zaostajanje u mentalnom i tjelesnom razvoju i rastu, obilježava i neplodnost kod dječaka nakon puberteta (1).

Noonan sindrom je sindrom s normalnim kariogramom koji zahvaća djecu oba spola. Nasljeđuje se autosomno dominantno ili se javlja sporadično. Uzrokovan je mutacijom barem četiri gena, a ponekad uzrok ni nije utvrđen. Fenotipski bolesnici imaju obilježja Turnerovog sindroma (kratak vrat, vrat s naborima, očni rasporci niži prema lateralno, česte anomalije prsnog koša i bolesti srca, mentalna zaostalost). Pubertet kasni prosječno dvije godine, dosegnuta visina je na donjoj granici normale, a većina djece s ovim sindromom je fertilna (1).

Stečeni uzroci mogu biti posljedica torzije testisa, traume, orhitisa, utjecaja endogenih (npr. varikokela) i egzogenih (npr. lijekovi) faktora ili posljedica kirurškog zahvata (1).

Varikokela je proširenje spermatičnog venskog pleksusa (plexus pampiniformis). Najčešće je asimptomatska, iako se može javiti osjećaj boli i nelagode. Procjenjuje se da je kod adolescenata prevalencija 5-30%. Ubraja se u najčešće ispravljive uzroke muške neplodnosti. Pronađena je kod 40% muškaraca s primarnom neplodnošću te u oko 80% muškaraca sa sekundarnom. Na mušku plodnost varikokela utječe na više načina. Kao glavni razlog lošije aktivnosti testisa oduvijek se navodila povišena temperatura testisa. U posljednje vrijeme kao važan patofiziološki faktor se ističe oksidativni stres, odnosno nitrotirozin kao marker oksidativnog stresa uzrokovanog slobodnim NO-radikalima i TBARS. Uočeno je kako su nitrotirozin i TBARS povišeni kod adolescenata s varikokelom, a da njeno podvezivanje rezultira smanjenjem koncentracije ova dva markera. Naznake o povezanosti između varikokele i negativnog utjecaja na stvaranje testosterona predmet su pojedinih istraživanja (25).

Jedna od bolesti koja kao komplikaciju ima orhitis su zaušnjaci. To je akutna sustavna bolest uzrokovana virusom mumpsa. Najčešće se javlja u školske djece i adolescenata, a najprepoznatljivija klinička manifestacija je otok slinovnica, prvenstveno upalom zahvaćene parotide. Orhitis se javlja u 30% oboljelih postpubertalnih muškaraca, najčešće u dobi od 25 do 30 godina. Neplodnost je rijetka posljedica orhitisa jer je on uglavnom unilateralan, a i u slučaju da su upalom zahvaćena oba testisa neplodnost je isto rijetka jer su promjene koje dovode do gubitka zametnog epitela žarišnog karaktera tako da dio tkiva ostaje sačuvan. Uvođenjem cijepljenja, zaušnjaci se danas javljaju jako rijetko (17, 26).

### 2.2.3. Posttestikularni uzroci

Posttestikularni uzroci obuhvaćaju opstrukciju, odnosno oštećenja provodnih kanala kojima se spermiji odvođuju od testisa, poremećaje kakvoće i količine sjemene tekućine te ejakulatornu disfunkciju (7).

Opstrukcija može biti kongenitalna ili stečena te se nalazi na području epididimisa, vas deferensa ili ejakulatornog duktusa (1).

Epididimitis je najčešći stečeni uzrok posttestikularne opstrukcije (1). Akuta upala epididimisa očituje se edemom, bolnošću i povišenom temperaturom. Najčešće se infekcije šire ascendentnim putem iz uretre ili prostate, iako je moguć i hematogeni i limfogeni put širenja. Kod mlađih muškaraca najčešći su uzročnici *Chlamydia trachomatis* i gonokok, dok su kod starijih to *Escherichia coli* te ostali uzročnici infekcija mokraćnog sustava. Liječenje je antibiotsko te se njime, osim rješavanja simptoma, prevenira i nastanak kronične upale. Akutni epididimitis vodi do pada broja i pokretljivosti spermija te stvaranje antitijela na vlastite spermije koji se javljaju zbog oštećenja hematotestikularne barijere i imunskog odgovora. U slučaju kroničnog epididimitisa kao posljedica se javlja pad koncentracije L-karnitina i alfa-glukozidaze što negativno utječe na fertilitet ejakulata, a najteža je opstrukcija na repu epididimisa. U slučaju da je jednostrana, javlja se oligoastenozoospermija, a ako je obostrana, azoospermija (27). Kongenitalna bilateralna odsutnost vas deferensa (CVABD) zabilježena je u 1-2% neplodnih muškaraca te je prisutna u 6% slučajeva opstruktivne azoospermije. Dijagnoza CVABD se temelji na normalnim ili neznatno smanjenim testisima, nepalpabilnom vas deferensu, normalnoj razini FSH i smanjenom volumenu ejakulata. Analiza sjemena otkriva azoospermiju, kiseli pH, nisku ili nemjerljivu razinu fruktoze te nisku razinu alfa-glukozidaze i L-karnitina. Spermatogeneza je uredna pa se uz metode medicinski potpomognute oplodnje može ostvariti potomstvo. Gotovo 95% muškaraca s cističnom fibrozom ima CBAVD te se smatra da između ta dva stanja postoji određena genetska veza (28). Stečena opstrukcija vas deferensa može biti posljedica infekcije, vazektomije ili kirurškog liječenja hernije (1).

Opstrukcija ejakulatornog duktusa odgovorna je za 1-3% posttestikularnih uzroka neplodnosti. Kongenitalna opstrukcija obično je vezana za cistične promjene prostate, dok je stečena posljedica upala (1). Prostatitis je jedna od najzastupljenijih uroloških dijagnoza. Najčešći uzročnici su *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Proteus*, *Klebsiella*, enterokoki i urogenitalne mikoplazme, a put infekcije je ascendentni te rjeđe limfogeni i hematogeni. Akutni i kronični prostatitis vode do poremećaja u sekretornoj aktivnosti prostate, a ako se radi i o istodobnoj upali sjemenih mjehurića, dolazi i do disfunkcije njihove sekrecije. Posljedično se smanjuje volumen i kiselost ejakulata i koncentracija fruktoze čija je razina snižena ili nemjerljiva što vodi do smanjenja broja i pokretljivosti spermija te stvaranja antitijela na spermije. Kronični prostatovezikulitis uzrokuje fibrozu što vodi do opstruktivne azoospermije. Antibiotičkim liječenjem se vrši eradikacija uzročnika, poboljšava nalaz spermograma i sprječava nastanak kronične upale (27).

Uretritis se očituje učestalim, bolnim mokrenjem, iscjetkom iz uretre i ejakulatornim tegobama. Uzrokovan je najčešće *Chlamydom trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i gonokokom. Liječi se antibioticima kako bi se spriječilo već opisano ascendentno širenje infekcije i kronični uretritis koji često dovodi do strikture uretre (27).

Od poremećaja funkcije spermija valja spomenuti primarnu cilijarnu diskineziju koja ja već obrađena prilikom obrade tubarnih uzroka neplodnosti žene. Radi se o rijetkom autosomno recesivnom poremećaju koji kod muškaraca djeluje na bičeve spermija te ih čini nepokretnima. PCD je povezana i s rekurentnim infekcijama dišnih putova te potencijalno situs inversusom (1,14).

Eretilna disfunkcija definira se kao nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije prikladne za zadovoljavajuću spolnu aktivnost. Uzrok je organske ili psihogene prirode. Za postizanje erekcije potrebno je usklađeno djelovanje vaskularnog, endokrinološkog, centralnog i perifernog živčanog sustava. Poremećaj nastaje ukoliko na nekoj od navedenih razina dođe do disbalansa. Terapija erektilne disfunkcije uključuje inhibitore fosfodiesteraze tipa 5 (sildenafil, tadalafil), vakuum naprave, konstriktorske prstenove, intrakavernozne injekcije i intrauretralni pripravke i penilne proteze. Stanja koja dovode do denervacije (ozljede kralježnične moždine, dijabetes melitus, multipla skleroza, kirurški zahvati u retroperitoneumu) kao posljedicu imaju funkcijsko oštećenje peristaltike vas deferensa i smanjenog tonusa unutarnjeg sfinktera uretre što u konačnici rezultira neuspješnom emisijom ili retrogradnom ejakulacijom. Uzrok neplodnosti može ležati i u drugim koitalnim poremećajima poput anorgazmije, inhibirane ejakulacije i smanjenog libida (29).

#### 2.2.4. Ostali uzroci

Brojna patološka stanja utječu na mušku plodnost djelujući na razine hormona, remećući spermatogenezu, funkciju testisa ili seksualnu funkciju. Najčešće se radi o bubrežnim bolestima, zatajenju jetre, hemokromatozi, kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti i multiploj sklerozi (30). Loše kontroliran dijabetes ( $HbA1c \geq 7\%$ ) povezuje se sa smetnjama pokretljivosti spermija i morfološkim abnormalnostima (duple glave, okrugle i izdužene spermatide). Metabolički sindrom je složeni poremećaj koji obuhvaća inzulinsku rezistenciju, centralni tip pretilosti, dislipidemiju, disfunkciju endotela, aterosklerozu te upalu niskog stupnja, a na mušku plodnost može utjecati preko broja, pokretljivosti i morfologije spermija. Eretilna disfunkcija se javlja kao direktna posljedica hipertenzije ili kao posljedica nuspojava lijekova za hipertenziju (1).

Sportska aktivnost ima dvostruki učinak na kvalitetu sjemena. Pozitivan ili neutralan učinak je očit kod rekreativaca, dok profesionalni sportaši moraju biti svjesni rizika koji sa sobom nosi intenzivan trening. Naime, ima negativan utjecaj na broj, pokretljivost i morfologiju spermija. Također, upotreba anaboličkih steroida je često povezana sa sportskim aktivnostima. Takva sredstva inhibiraju

hipotalamo-hipofizno-gonadnu os, čime potencijalno uzrokuju hipogonadotropni hipogonadizam što rezultira potpunom ili djelomičnom inhibicijom spermatogeneze (1).

Pretilost je s muškom neplodnošću povezana zbog hormonskih promjena koje su posljedica viška masnog tkiva (30).

Kod muškaraca s teškom depresijom uočena je niska razina testosterona što pokazuje i da stres ima utjecaj na plodnost (1).

Pušenje cigareta negativno utječe na proizvodnju, pokretljivost i morfologiju spermija te je povezano s povećanim rizikom za oštećenje DNA. Konzumiranje kanabisa također ostavlja posljedice na plodnost muškarca. Naime, pušenje marihuane više puta tjedno u vremenskom intervalu od pet godina vodi do reduciranog volumena ejakulata i broja spermija, kao i do promjena u morfologiji i pokretljivosti spermija u vidu njihove hiperaktivnosti. Za razliku od prigodnog, kod kronične konzumacije alkohola spermatogeneza, broj spermija te razina testosterona su poremećeni (1).

Izloženosti endokrinim disruptorima veže se s reproduktivnom sposobnosti muškarca te nizom poremećaja koji na istu utječu. Takvi poremećaji su kriptorhizam, hipospadija, loša kvaliteta sjemena i povećani rizik od raka testisa (1).

### **2.3. Idiopatska neplodnost**

Idiopatska neplodnost je zaseban segment u obradi neplodnosti parova i označava nemogućnost zanošenja nakon 12 mjeseci pokušavanja i temeljne dijagnostičke obrade bez utvrđenih etioloških čimbenika. Standardna dijagnostička obrada uključuje ispitivanje ovulacije, prohodnosti maternice i jajovoda, ovarijske rezerve i spermogram. Prosječna učestalost idiopatske neplodnosti parova je oko 15%, od čega su u 25-30% slučajeva uzrok žene, a u 40-50% slučajeva muškarci, iako ove vrijednosti variraju ovisno o dijagnostičkim mogućnostima i pokazuju vremensku tendenciju opadanja napredovanjem dijagnostičkih mogućnosti. Često se iza idiopatske neplodnosti krije neprepoznata blaga endometrioza, oštećenje jajovoda, prijevremena insuficijencija jajnika ili neka autoimuna bolest. Dakle, unatoč provedenoj dijagnostici, postavljena dijagnoza idiopatske neplodnosti je subjektivna i podložna revizijama (19).

## **3. DIJAGNOSTIKA NEPLODNOSTI PAROVA**

Prilikom obrade neplodnog para počinje se s jednostavnijim i neinvazivnim pretragama, a složenije se ostavljaju za kasnije (7).

Anamneza je početak svakog pregleda, pa tako i ovog u sklopu obrade ženske neplodnosti. Potrebno je znati kompletnu povijest vezano za pubertetski razvoj i menstrualni ciklus, uključujući

dob prve menstruacije te prosječno trajanje i redovitost ciklusa. Vrijeme koje je par proveo u pokušavanju realiziranja trudnoće i frekvencija odnosa su jako bitni. Također, važno je zabilježiti obiteljsku anamnezu, dosadašnje bolesti, sadašnje tegobe, eventualne prethodne trudnoće i njene ishode, operacijske zahvate na reproduktivnim organima i infekcije istih, lijekove koje žena uzima, profesionalnu izloženost štetnim čimbenicima, životne navike. Obrada se nastavlja kompletnim ginekološkim pregledom i uzimanjem citološkog obriska uz fizikalni pregled za vrijeme kojeg je pažnja usmjerena na sekundarne spolne karakteristike, prisustvo akni, hirsutizma i tjelesnu težinu. Hormonska obrada je opsežna te se provodi u svrhu utvrđivanja ovulacije, hormonskih poremećaja i ovarijske rezerve. Obuhvaća analizu brojnih hormona (progesterona, LH, FSH, AMH, TSH, SHBG, prolaktina, estradiola, androgena) u različitim fazama menstrualnog ciklusa. Prohodnost jajovoda se utvrđuje različitim metodama, kao što su histerosalpingografija, kontrastna histerosalpingografija, laparoskopija, a stanje maternice se procjenjuje histeroskopijom i ultrazvukom kojim možemo evaluirati brojna druga ginekološka stanja. Po potrebi se radi i kariotip (2,6,7)

Kao i kod obrade žena, obrada muške neplodnosti kreće od dobro uzete anamneze s fokusom na pubertetski razvoj, prethodnu plodnost, infekcije, ozljede i zahvate u području zdjelice i prepona, dosadašnje bolesti, izloženost toksinima, uporabu lijekova te životne navike. Nakon toga slijedi fizikalni pregled za vrijeme kojeg je pažnja usmjerena na sekundarne spolne karakteristike, postojanje ginekomastije, volumen i konzistenciju testisa. Laboratorijska obrada započinje analizom ejakulata. Uzorak je potrebno uzeti nakon 48-72 sata apstinencije od ejakulacije, a za potvrdu abnormalnog rezultata potrebna su barem dva nalaza koja se ponavljaju nakon razmaka od 12 tjedana. Normalan uzorak prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2010. prikazan je u tablici 1.

TABLICA 1: Referentne vrijednosti analize ejakulata prema WHO, 2010

Parametar	Referentna vrijednost
morfologija-normalni oblici	4%
ukupna pokretljivost	40%
progresivna pokretljivost	32%
broj spermija	39 milijuna po ejakulatu/15 milijuna po mL
vitalnost	58%
volumen ejakulata	minimalno 1.5 mL

Prilikom tumačenja nalaza spermograma, potrebno je razlikovati nekoliko osnovnih pojmova. Oligozoospermija označava broj spermija manji od 15 milijuna po mililitru (mL), astenozoospermija manje od 40% pokretnih spermija, a teratozoospermija manje od 4% spermija normalnog oblika. Ukoliko su prisutna sva tri stanja, to nazivamo oligoastenoteratozoospermija (OAT). Azoospermija je potpuni nedostatak spermija. Abnormalan spermogram nalaže daljnju laboratorijsku obradu u vidu analize hormona (testosteron, LH, FSH, SHBG, albumin, prolaktin, itd.). Ovisno o nalazima do sada navedenih pretraga, obrada muške neplodnosti može zahtijevati i biopsiju testisa, genetsko testiranje i neke slikovne metode (skrotalni ultrazvuk, transrektalni ultrazvuk, itd.) (2,6,7).

#### **4. LIJEČENJE NEPLODNOSTI PAROVA**

Liječenje neplodnosti zahtijeva pristup koji treba biti što prirodiji i manje invazivan. Temelji se na otklanjanju uzroka. Ukoliko se obradom nađe neka sistemska, endokrinološka ili autoimuna bolest, pacijente liječi specijalist za otkrivenu bolest te se smatra da će isto razriješiti problem neplodnosti. U slučaju ženske neplodnosti, najčešće se tretiraju anovulacije, endometrioze, patologije jajovoda.

U prvom redu terapija anovulacije se liječi njenom indukcijom, najčešće klomifen citratom, no u obzir dolaze i injekcije gonadotropina. Prilikom ovog procesa važno je ultrazvukom pratiti razvoj folikula kako bi se tempiralo vrijeme odnosa ili punkcije folikula te ocijenio rizik razvoja sindroma hiperstimulacije. Uz stimulaciju jajnika, ženama s prekomjernom težinom se savjetuje i redukcija iste, a povremeno se koriste i lijekovi za regulaciju glikemije (metformin). Terapija neprohodnosti jajovoda i endometrioze je u prvom redu operacijska (31).

Liječenje muške neplodnosti temelji se, ovisno o uzroku, na nekirurškim (hormonska nadomjesna terapija) i kirurškim metodama (varikokela, kriptorhizam) (29).

Ukoliko je etiološko liječenje konzervativnom i operacijskim pristupom neuspješno, poseže se za metodama potpomognute oplodnje. Najčešće se koriste intrauterina inseminacija (IUI), izvantjelesna oplodnja (IVF), intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija (ICSI) (31).

## **5. ZAKLJUČAK**

Neploidnost zahvaća 8-12% parova diljem svijeta što ju čini značajnim javnozdravstvenim problemom, pogotovo ako se u obzir uzmu današnji način života te lošije, nekvalitetnije prehrambene i životne navike. Broj uzroka neplodnosti je velik, a njihova patofiziologija je nerijetko kompleksna. Kao dominantni razlog neplodnosti ističe se dob majke, odnosno prosječna starost majke pri prvom porodu koja se povećava što je razumljivo s obzirom da se većina žena danas majčinstvu okreće nakon završetka obrazovanja i uspostavljanja financijske stabilnosti. Prilikom provođenja dijagnostičkih i terapijskih procesa treba se težiti tome da postupak bude što blaži i ugodniji te da se do cilja, odnosno liječenja neplodnosti i uspostavljanja trudnoće dođe najkraćim mogućim putem. Također, bitno je ne zaboraviti na psihičku zahtjevnost ovog procesa za parove koji se bore s neplodnošću te im kao takvima čitav liječnički tim koji radi na njihovom problemu treba pružiti podršku i pokazati razumijevanje.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Doroteji Pavan Jukić koja mi je svojim stručnim vodstvom, savjetima i susretljivošću uvelike olakšala i uljepšala pisanje diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji, osobito roditeljima, te prijateljima na ljubavi, potpori i bezuvjetnoj podršci za vrijeme trajanja fakultetskog obrazovanja.

## 7. LITERATURA

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2-10.
2. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. Investigation and management of subfertility. J Clin Pathol. 2019 Sep;72(9):579-587.
3. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. Semin Reprod Med. 2017;35(3):256–262.
4. Palubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. Menopause Rev. 2017;16(1):1-7.
5. Pavičić Baldani D. Sindrom policističnih jajnika (PCOS). Medix [Internet]. 2013 [pristupljeno 05.04.2020.];19(104/105):124-130. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/106586>
6. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. Am Fam Physician. 2015 Mar 1;91(5):308-14.
7. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 349-57.
8. Randić Lj. Značenje prirodnog snižavanja plodnosti tijekom reproduktivnog razdoblja života. Gynaecologia et perinatologia [Internet]. 2009 [pristupljeno 05.04.2020.];18(3):113-117. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/65953>
9. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Žene i muškarci u Hrvatskoj 2019. Vesna L, Maja P, ur. [Internet] Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2019 [pristupljeno 05.04.2020.]. dostupno na [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/menandwomen/men\\_and\\_women\\_2019.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2019.pdf)
10. Renić A. Analiza uzroka neplodnosti i postupaka liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom u Centru za medicinski potpomognutu oplodnju KBC-a Split u 2016. godini [Internet]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 05.04.2020.]. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/mefst%3A445/datastream/PDF/view>
11. Grbavac F. Utjecaj okolišnih faktora na reproduktivni sustav čovjeka [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno – matematički fakultet biološki odsjek; 2012 [pristupljeno

06.04.2020.]. Dostupno na:

<https://repositorij.pmf.unizg.hr/islandora/object/pmf%3A4304/datastream/PDF/view>

12. Orešković S. Dobročudni tumori maternice – miom. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 441-45.

13. Marton I, Marton U. Adenomioza – misteriozna dijagnoza. Medicina Fluminensis [Internet]. 2016 [pristupljeno 06.04.2020.];52(2):196-202. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/158508>

14. R.J. Hart, Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics, *Physiol. Rev.* 96 (3) (2016) 873–909.

15. Ciglar S. Upale gornjeg dijela spolnog sustava žene. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 259-68.

16. Ciglar S. Endometrioza. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Ljevak; 2001. str. 241-47.

17. Mardešić D i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

18. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 119-40.

19. Kasum M. Idiopatska neplodnost. *Gynaecologia et perinatologia* [Internet]. 2007 [pristupljeno 16.04.2020.];16(4):181-184. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/23512>

20. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism.* 2018 Sep;86:124-134.

21. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. [Updated 2020 Jan 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/>

22. Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehri AR, Biniiaz F, Karjalainen MA. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urol J.* 2012;9(1):405–9.

23. Fouatih K, Belin F, Lambert AS, Bouligand J, Bouvattier C. Pubertal growth spurt in patients with bilateral anorchia after testosterone replacement therapy. *Arch Pediatr.* 2019 Sep;26(6):320-323.

24. Davor T , Lada S , Jakov M , Ivo J , Zenon P , Klaudio PM i sur. Nove spoznaje u liječenju nespuštenih testisa. *Paediatr Croat.* 2015; 59 (Supl 1): 109-115.
25. Bahtijarević Z, Štampalija F, Lesjak N, Sović Lj, Petračić I, Bastić M i sur. Važnost suradnje pedijatra i dječjeg kirurga u očuvanju seksualnog zdravlja muškarca. *Paediatr Croat.* 2016;60 (Suppl 3):25-34.
26. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija.* Zagreb: Profil; 2006.
27. Parazajder J. Muška neplodnost povezana s urogenitalnim infekcijama. *Medicus* [Internet]. 2006 [pristupljeno 23.04.2020.];15(2\_UG infekcije):299-302. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18157>
28. de Souza DAS, Fauz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. *Andrology.* 2018;6(1):127–135.
29. Kefelja L. Muška neplodnost [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2019 [pristupljeno 24.04.2020.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:132874>
30. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019 May 16;8.
31. Bauman R. Obrada i terapija neplodnosti. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2009 [pristupljeno 07.06.2020.];45(4):300-312. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/45848>
32. Šimunić V. Poremećaji menstruacijskoga ciklusa (amenoreja, oligomenoreja i kronične anovulacije). U: Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Ljevak; 2001. str. 195-222.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Splitu 1991. godine. Osnovnu i srednju školu (gimnazija, opći smjer) sam završila u Pločama gdje sam i živjela sve do upisa na studij medicine u Zagrebu. U toku studiranja sam sudjelovala u provedenju akcija i projekata udruge studenata medicine CroMSIC, kao i u aktivnostima pojedinih studentskih sekcija. Kao članica Student servisa, obavljala sam više studentskih poslova, među kojima bih istaknula revidiranje i pisanje članaka medicinske tematike za jedan zdravstveni i lifestyle web portal.