

Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za kirurgiju
Zavod za dječju kirurgiju i urologiju

Očuvanje fertiliteta u dječjoj i adolescentnoj dobi

Tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije

5. prosinca 2025.

KBC Zagreb – Rebro

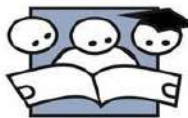
Knjiga sažetaka



Organizatori



Hrvatski liječnički zbor
HRVATSKO
DRUŠTVO ZA
ŠKOLSKU I
SVEUČILIŠNU
MEDICINU



CERM
CENTRE OF EXCELLENCE FOR
REPRODUCTIVE AND
REGENERATIVE MEDICINE



Hrvatsko društvo za
preventivnu i
socijalnu pedijatriju

Pokrovitelj



Sponzor



Zahvaljujemo se svim predavačima i sudionicima, Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske te sponzoru.

Sadržaj:

Uvod	4
Fiziologija i patofiziologija reproduktivnog sustava	5
Briga o reproduktivnom zdravlju započinje od najranije dobi	6
Spolno prenosive infekcije: epidemiologija, rizični čimbenici, posljedice na zdravlje	7
Model rada i prikaz pruženih usluga savjetovašta za spolno i reproduktivno zdravlje Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ u Gradu Zagrebu	13
Okolišni čimbenici u etiologiji muške neplodnosti: Potencijalni učinci plastifikatora i mikroplastike	16
Metaboličko-endokrinološki uzroci neplodnosti koji nastaju u pedijatrijskoj dobi	23
Kriptorhizam	26
Terminologija nespuštenog testisa	28
Retencija testisa ili mobilni testis?	30
Varikokela	31
Mikrokirurška varikokelektomija	33
Je li potrebno liječiti varikokelu u adolescenata ili se može pričekati odrasla dob?	37
Torzija jajnika	39
Spermiogram i fragmentacija DNK u spolnim stanicama	41
Banke tkiva predpubertetskog jajnika i testisa	42
Indikacije za krioprezervaciju tkiva jajnika i sjemenika u djece liječene od malignih bolesti	43
Krioprezervacija tkiva jajnika	48
Metode asistirane reprodukcije	49

Uvod

prof.dr.sc. Anko Antabak, doc.dr.sc. Dino Papeš
Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Zadnjih nekoliko desetljeća u cijelom razvijenom svijetu evidentan je pad fertiliteta koji se očituje sve manjim brojem rođene djece, porastom broja neplodnih parova, padom prosječnog broja spermija u ejakulatu i sve većim brojem djece koja se rađaju s prirođenim anomalijama. Na smanjenje broja rođene djece, osim društvenih i ekonomskih faktora poput financijske nesigurnosti, preopterećenosti na radnom mjestu i stambenog pitanja, utječu i čimbenici koji dovode do oštećenja fertiliteta. Fertilitet je najčešće oštećen multifaktorijalno - međudjelovanjem industrijskog zagađenja okoliša, nezdravih navika (pušenje, alkohol) te prirođenih i stečenih stanja (kriptorhizam, varikokela, debljina). Obzirom na trenutnu demografsku situaciju u Hrvatskoj i Europi, potreban je multidisciplinarni pristup ne samo liječenju, već i prevenciji infertiliteta. Prevencija infertiliteta počinje prenatalno, a nastavlja se tijekom dječje i adolescentne dobi zdravstvenim odgojem, preventivnim pregledima i pravovremenom ranom medicinskom intervencijom. Štetne okolišne čimbenike je teško izbjeći, no zajedničkim pristupom specijalista pedijatrije, školske medicine, obiteljske medicine, dječje kirurgije i ostalih struka, moguće je utjecati na smanjenje štetnih navika, te prepoznati i liječiti stanja koja oštećuju fertilitet.

U Hrvatskoj je neplodno oko 15% parova, njih oko 80000, od čega se godišnje liječi 10000.

Sterilitet je apsolutna nemogućnost začeća, dok je **infertilitet (neplodnost)** smanjena sposobnost začeća koja se može liječiti. Fertilitet opisuje kapacitet, a infertilitet stanje njegovog gubitka ili smanjenja.

Gotovo u 50% parova neplodnost je nepoznatog uzroka. Od poznatih uzroka u parovima neplodnost je posljedična ženskom faktoru u oko 30-40% slučajeva, dok je uzrok muški faktor u preostalim slučajevima.

Najčešći uzroci ženske neplodnosti su:

- Izostanak ovulacije (najčešći uzrok, 35% slučajeva) je najčešće povezan sa sindromom policističnih jajnika (PCOS), hormonskim poremećajima, ali i s drugim uzrocima poput poremećaja prehrane i intenzivne tjelesne aktivnosti.
- Posljedice zdjelične upale bolesti (npr. nakon klamidijske infekcije) uključuju priraslice i oštećenje jajovoda i čine oko 30% uzroka ženske neplodnosti. Također je povećan rizik izvanmaternične trudnoće.
- Endometrioza (15% slučajeva ženske neplodnosti) dovodi do smanjene kvalitete i rezerve jajnih stanica, te oštećenje jajovoda i maternice (ometana je implantacija zametka).

Muška neplodnost je u porastu posljednjih desetljeća, kako u razvijenom svijetu, tako i u Hrvatskoj. Udio muške neplodnosti u parovima se povećao s 25% u 1990-ima na 50-60% danas, što prati globalne trendove povezanosti s načinom života i okolišnim utjecajima. Najčešći uzroci muške neplodnosti su:

- Pretestikularni uzroci (5-10%) uključuju hormonske poremećaje hipotalamusa i hipofize.
- Testikularni uzroci (najčešći, 60-70%) uključuju različite poremećaje spermatogeneze uzrokovane prirođenim anomalijama (npr. Klinefelterov sindrom, kriptorhizam), stečenim stanjima (varikokela, epididimitis, orhitis) ili izloženosti okolišnim čimbenicima (ionizirajuće zračenje, kemoterapija, mikroplastika, pesticidi, hormoni)
- Posttestikularni uzroci (15-20%) nastaju kao posljedica oštećenja provodnih kanala uslijed kirurških zahvata, urođenih malformacija ili upale koje dovode do opstrukcija (npr. orhidopeksija, epididimitis).
- Ostali uzroci (debljina, pušenje, alkohol, opojne tvari, kronične bolesti, hormonski suplementi)
- Imunološki uzroci (antispermalna protutijela)

Fiziologija i patofiziologija reproduktivnog sustava

prof.dr.sc. Davor Ježek^{1,2,3}

¹*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za histologiju i embriologiju*

²*Znanstveni centar izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

³*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju*

Ljudski spolni sustavima nekoliko važnih uloga: proizvodnju spolnih stanica (gameta), oplodnju te potporu embrionalnom i fetalnom razvoju. Njegova fiziologija temelji se na preciznoj hormonalnoj signalizaciji te složenom i usklađenom parakrinom te autokrinom staničnom međudjelovanju. U žena hipotalamo-hipofizno-ovarijska os omogućuje cikličke promjene putem hormona oslobađanja gonadotropina (GnRH), folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH), koji reguliraju sazrijevanje folikula, ovulaciju i steroidogenezu. Estrogen i progesteron potiču proliferaciju i diferencijaciju endometrija, pripremajući maternicu za implantaciju. Jajovodi predstavljaju mjesto oplodnje, uz potporu kretanja cilija i aktivnosti glatkih mišića, dok cerviks modulira viskoznost cervikalne sluzi kako bi omogućio ili ograničio prolazak spermija. U muškaraca fiziologija reproduktivnog sustava ovisi o hipotalamo-hipofizno-testikularnoj osi, gdje FSH potiče spermatogenezu u sjemenskim kanalicima, a LH stimulira proizvodnju testosterona u Leydigovim stanicama. Pridružene žlijezde – uključujući prostatu i sjemenske mjehuriće – pridonose sekretima ključnima za održivost i transport spermija.

Patofiziološki poremećaji mogu nastati zbog hormonske disfunkcije, kongenitalnih anomalija, infekcija, poremećaja imunskog sustava ili neoplastične transformacije. U žena poremećaji poput sindroma policističnih jajnika (PCOS), endometrioze i primarne ovarijske insuficijencije narušavaju ovulacijsku funkciju i cikličku hormonalnu produkciju, često rezultirajući neplodnošću ili metaboličkim komplikacijama. Patologija jajovoda, primjerice nakon zdjelične upalne bolesti ili izvanmaternične trudnoće, ometa transport gameta i implantaciju. Anomalije maternice – uključujući miome, adenomiozu i endometrijsku hiperplaziju – utječu na reproduktivnu sposobnost i menstrualnu funkciju. Cervikalna patologija, osobito perzistentna infekcija HPV-om visokog rizika, može napredovati u displaziju ili karcinom, ugrožavajući reproduktivno i opće zdravlje. U muškaraca oštećena spermatogeneza može biti posljedica genetskih defekata, varikokele, endokrine neravnoteže, izloženosti okolišnim čimbenicima ili sistemskih bolesti. Bolesti prostate, uključujući benignu hiperplaziju i karcinom, mijenjaju funkciju reproduktivnog trakta te mogu dovesti do opstrukcije mokraćnih i ejakulacijskih putova.

Razumijevanje fiziologije i patofiziologije reproduktivnog trakta ključno je za rješavanje neplodnosti, upravljanje reproduktivnim poremećajima i unapređenje preventivnih i terapijskih strategija. Daljnja istraživanja molekularnih mehanizama, hormonskih međudjelovanja i tkivno specifičnih patologija obećavaju napredak u dijagnostici, ciljanoj terapiji i ishodima reproduktivnog zdravlja.

Briga o reproduktivnom zdravlju započinje od najranije dobi

dr. Mirjana Kolarek Karakaš, spec. pedijatar

Specijalistička pedijatrijska ordinacija Mirjana Kolarek Karakaš

Kolodvorska 20, 42000 Varaždin

Predsjednica Hrvatskog društva za preventivnu i socijalnu pedijatriju

Jedan od čimbenika koji može ugroziti reproduktivno zdravlje muške populacije je kriptorhizam, što podrazumijeva nespuštene testise, koji može biti kongenitalan, dijagnosticirani već pri rođenju ili stečeni ako se pojavi u kasnijoj dobi. U slučaju zakašnjele reakcije moguće su posljedice koje rezultiraju neplodnošću. Slijedom toga nedvojbeni je zaključak kako primarni pedijatri mogu doprinjeti očuvanju plodnosti odnosno spriječiti neplodnost odraslih muškaraca jer tijekom sistematskih pregleda djece obavezno se pregledavaju testisi. Učestalost nespuštenih testisa kod dječaka rođenih u terminu iznosi 1-4 %, a kod prijevremeno rođenih do 45%. Testisi se obično u potpunosti spuste do šestog mjeseca života. Moramo imati na umu da postojanje testisa u skrotumu ne garantira plodnost jer postoje i drugi faktori o kojima to ovisi.

Ukoliko se testis spustio u prvim mjesecima života a kasnije podigao, govorimo o stečenom kriptorhizmu. Ovaj rad upućuje na važnost i odgovornost pedijataru u očuvanju reproduktivnog zdravlja u slučaju nespuštenih testisa. Preporuke dječjih kirurga su jasne, nespuštene testise treba operirati najkasnije do 18 mjeseci života zbog prijetnje neplodnosti u odrasloj dobi, ali i moguće maligne alteracije. Postoji mogućnost hormonalnog liječenja, ali se ono u manjoj mjeri provodi zbog slabijih rezultata. U ovom radu prikazuju se primjeri iz pedijatrijske ordinacije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U prikupljanju podataka korištena je retrospektivna metoda i podatci iz arhive.

U prvom primjeru radi se o dječaku rođenom 2024. godine iz uredne trudnoće, urednog poroda. Već po porodu otkriveni je kriptorhizam lijevog testisa. Praćen do šestog mjeseca, tada je upućen dječjem kirurgu, u konačnici operiran s 15 mjeseci. No, nije uvijek tako jednostavno.

Drugačiji je tijek bolesti kod dječaka rođenog prije termina, u 36 tjednu, S.C., neupadne anamneze, po rođenju oba testisa u skrotumu. Redovitim sistematskim pregledima uredan nalaz. Sistematski pregled s pet godina: desni testis u skrotumu, lijevi testis mobilan. Upućeni dječjem kirurgu (9/2023). Nalaz dječjeg kirurga: lijevi testis se vraća u ingvinum, preporuka za operativnim zahvatom. Operiran (10/2023) u dobi od pet godina i 4 mjeseca (64 mjeseca). Iz literature vidljivo da je prosječna dob orhidopeksije u KBC Rebrow 57,8 mjeseci.

Navedeni primjer ukazuje da za pacijente sa stečenim kriptorhizmom nema uvijek indikacije za operacijom u ranoj dobi. Potrebno je kod statističke obrade podataka razdijeliti slučajeve kongenitalnog od stečenog kriptorhizma, kako bi rezultati bili vjerodostojniji te ujedno revidirati smjernice praćenja usklađene s vrstom kriptorhizma.

Spolno prenosive infekcije: epidemiologija, rizični čimbenici, posljedice na zdravlje

Neda Ferenčić Vrbani¹, Tatjana Petričević Vidović¹, Marija Posavec¹, Enida Sičaja¹, Tatjana Nemeth Blažić²

¹ Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“

² Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Uvod

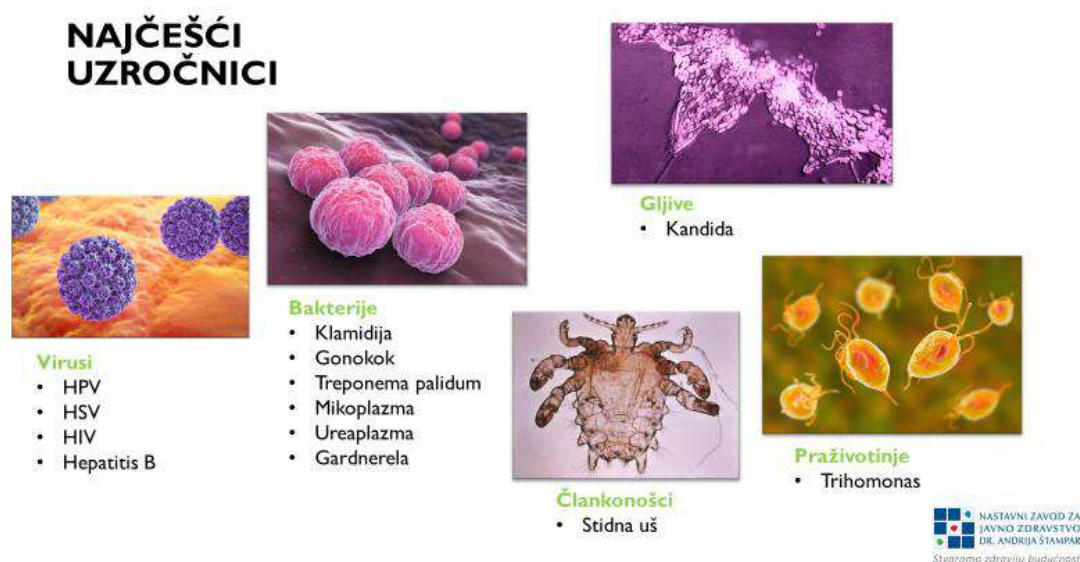
Spolno prenosive infekcije (SPI, eng. Sexually transmitted infections - STI) su jedan od ključnih javnozdravstvenih prioriteta u svijetu, a posebno su značajne za adolescente i mlade osobe. Pojmom spolno prenosivih infekcija obuhvaćeno je više od 30 različitih uzročnika (bakterija, virusa i parazita) koji se prenose primarno spolnim kontaktom (vaginalni, oralni i analni spolni odnos). Neki od uzročnika mogu se prenijeti i putem krvi i krvnih derivata, ali i s majke na dijete tijekom trudnoće, poroda i dojenja. Zaražena osoba često nema nikakve simptome bolesti ili su oni oskudni. Uoliko se simptome pojave, oni su najčešće vaginalni iscjedak (žene), iscjedak iz mokraćne cijevi i peckanje (muškarci). Bakterijske SPI su gotovo sve izlječive, dok se virusne infekcije kontroliraju simptomatski lijekovima koji sprječavaju napredovanje bolesti i komplikacije te smanjuju zaraznost. Za neke SPI postoji prevencija cijepljenjem, a to su infekcija HPV-om i hepatitis B. Za prevenciju je važna edukacija, primjena odgovornog spolnog ponašanja, te redoviti liječnički pregledi i testiranje u slučaju izlaganja riziku ili pojave simptoma.

Epidemiologija u svijetu

Jedna od najčešćih SPI uzrokovana bakterijama je klamidijaska infekcija, dok je najčešća virusna infekcija Humanim papiloma virusom (HPV). Iako u današnje vrijeme imaju manju pojavnost nego u prošlosti, sifilis i gonoreja su prisutne i u posljednjih nekoliko godina bilježe porast u svijetu i Europi. Među virusnim SPI značajne su hepatitis B, hepatitis C, infekcija HIV-om.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), godišnje se zabilježi više od 374 milijuna novih slučajeva četiri najčešćih izlječivih SPI: klamidije, gonoreje, sifilisa i trihomonijaze. Podaci Europskog centra za kontrolu bolesti (ECDC) pokazuju porast pojavnosti sifilisa i gonoreje u Europi posljednjih godina. Američki centri za kontrolu bolesti (CDC) u svojim izvješćima navode da se procjenjuje se da se čak jedna od dvije spolno aktivne osobe mlađe od 25 godina u nekom trenutku zarazi nekom SPI, najčešće bez da to zna.

Osnovne činjenice o spolno prenosivim infekcijama i epidemiološki podaci u Hrvatskoj



Slika 1. Najčešći uzročnici spolno prenosivih infekcija prema vrsti uzročnika

Rizični čimbenici

Rizik od zaraze povećavaju biološki (nedovoljna zrelost sluznice, tanja i osjetljivija sluznica), ponašajni (rizično spolno ponašanje), sociokulturni i psihološki čimbenici, među kojima je nedovoljno znanje i informiranost i nedosljedno korištenje zaštite (kondoma) značajno.

Zašto su mlad ugroženi?

- 50% novih SPB se pojavljuje u ljudi od 15-24 godine premda oni čine 27% spolno aktivne populacije
- Osjetljivija sluznica (djevojke su podložnije infekcijama)
- Često mijenjanje seksualnih partnera
- Spolni odnos bez zaštite (mehanička zaštita/kondomi)
- Spolni odnosi pod utjecajem alkohola i psihoaktivnih sredstava
- Nedovoljna educiranost

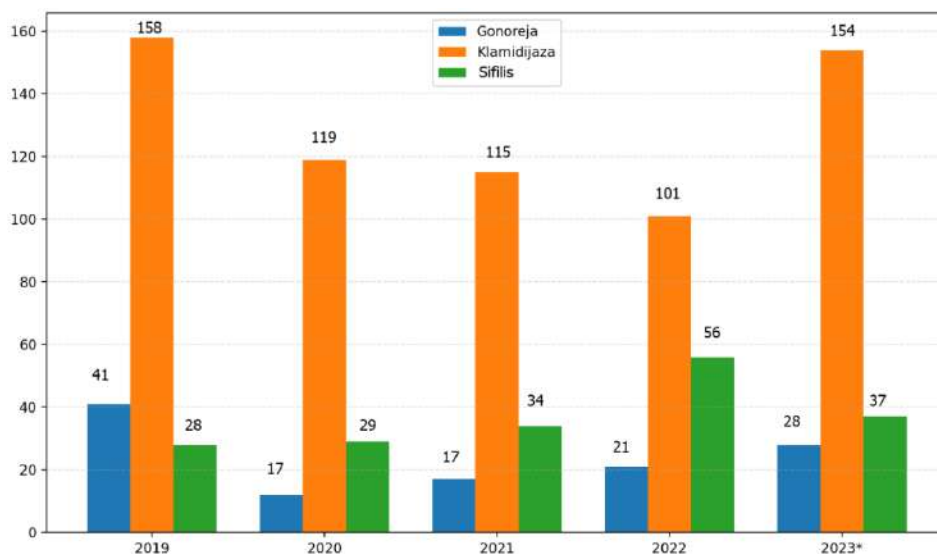
Epidemiologija SPI u Hrvatskoj

Najčešće SPI među mladima u Hrvatskoj uključuju infekciju HPV-om i klamidijsku infekciju, koja je najčešće prijavljivana bakterijska SPI. Gonoreja, sifilis i infekcija HIV-om imaju puno manju učestalost u općoj populaciji i uglavnom se bilježe u populacijama s povećanim rizikom za zarazu odnosno ključnim populacijama.

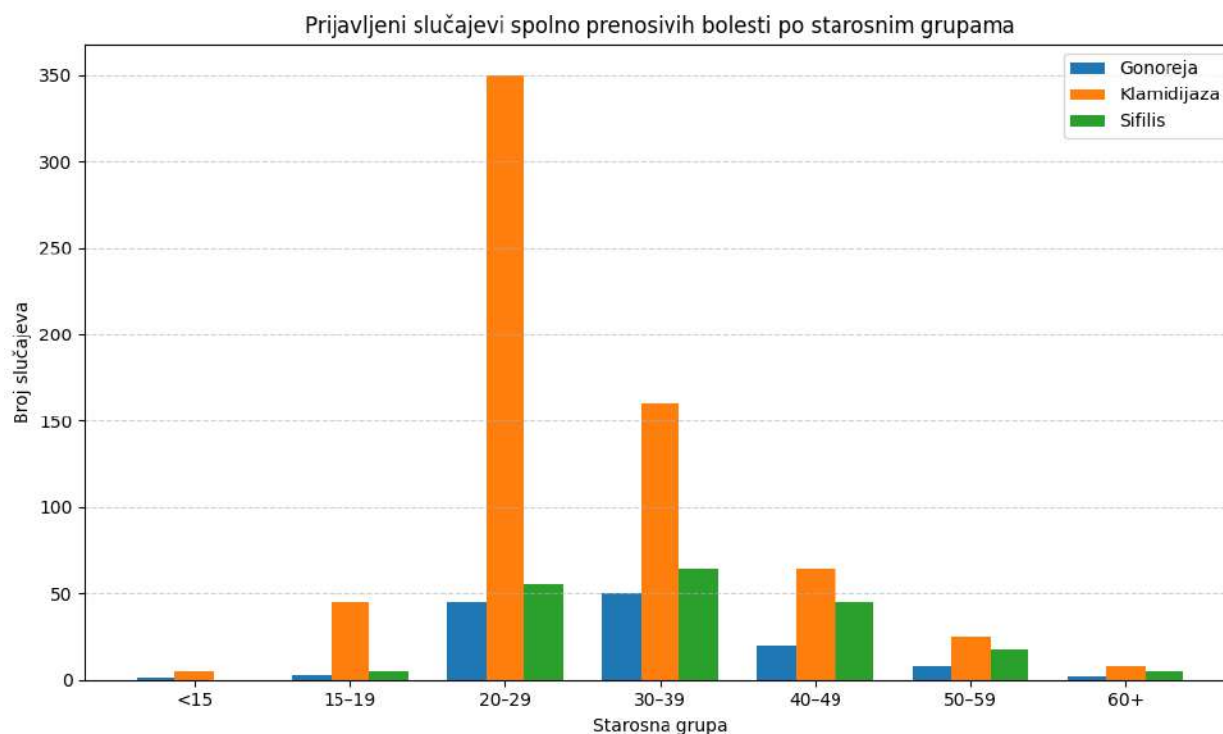
U razdoblju od 2019. do 2023. godine broj oboljelih od gonoreje bio je 119. Najviše oboljelih prijavljeno je u 2019. godini (41), a najmanje u 2020. godini (12). Najveći broj oboljelih nalazi se u dobnoj skupini od 30 do 39 godina (46). Oboljelo je 100 muškaraca i 19 žena.

U istom razdoblju broj oboljelih od klamidijaze je 647. Najveći broj oboljelih bio je u 2019. (158), a najmanji u 2022. (101). Najveći broj oboljelih nalazi se u dobnoj skupini od 20 do 29 godina (347). Oboljelo je 164 muškaraca i 483 žena.

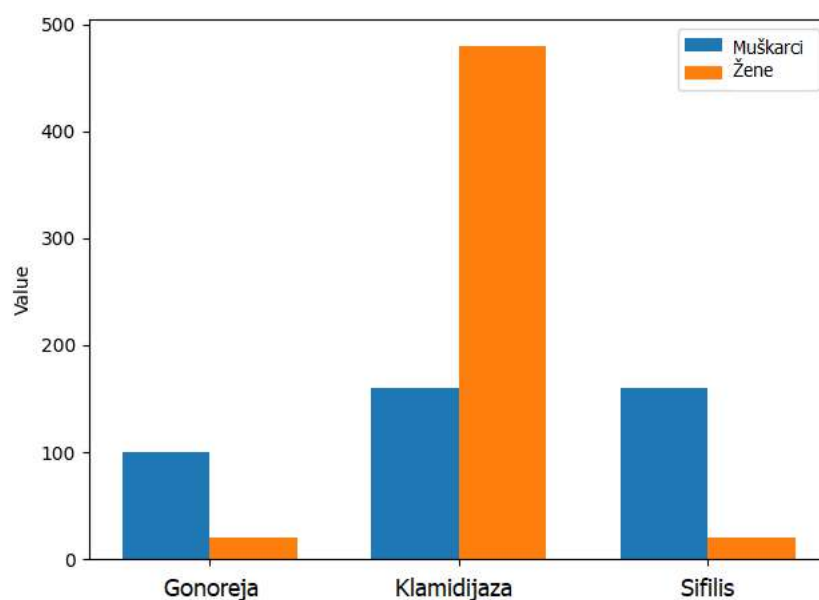
Broj oboljelih od sifilisa u promatranom razdoblju je 184. Najveći broj oboljelih je u 2022. (56), a najmanji u 2019. (28). Najveći broj oboljelih je u dobnoj skupini od 30 do 39 godina (63). Oboljelo je 163 muškaraca i 21 žena. (Slika 2-4).



Slika 2. Broj prijava gonoreje, klamidijske infekcije i sifilisa u Hrvatskoj po godinama, 2019.-2023.



Slika 3. Oboljeli od gonoreje, klamidijske infekcije i sifilisa prema dobi, Hrvatska, 2019.-2023.



Slika 4. Oboljeli od gonoreje, klamidijske infekcije i sifilisa prema spolu, Hrvatska, 2019.-2023.

Klamidijska infekcija često ne daje znakove bolesti ali kao posljedice mogu se širiti na **upale zdjeličnih organa**, maternicu, jajovode, jajnike i okolno tkivo s mogućim posljedicama na opće i reproduktivno zdravlje sve do izvanmaternične trudnoće i/ili neplodnosti. To je najčešća bakterijska spolno prenosiva infekcija u Hrvatskoj. Procjenjuje se da mnogi slučajevi prolaze nedijagnosticirani, budući da su infekcije često asimptomatske, posebno kod žena. Uspoređujući se s drugim EU zemljama, Hrvatska bilježi smanjenje stope prijavljenih slučajeva, ali to može odražavati nedovoljno testiranje i prijavljivanje, a ne nužno smanjenje stvarne prevalencije.

Infekcije Humanim papilloma virusom (HPV), su najčešće virusne SPI. Poznato je više 200 tipova virusa HPV-a, od kojih 40-tak uzrokuje bolesti kože i sluznice anogenitalnih regija u žena i muškaraca. Infekcija se širi osim svim oblicima spolnog odnosa, intimnim dodirima kože i sluznice. Cijepljenje protiv HPV-a kao jedina metoda prevencije u spolno aktivnih osoba uvršteno je u Nacionalni program cijepljenja 2015. g., a preporučuje se djevojčicama i dječacima. Prevencija sa vrlo visokom učinkovitosti i dugotrajnosti zaštite obavlja se cijepljenjem od 5-8. razreda u dvije doze a nakon 15. rođendana s tri doze. Cijepljenje je besplatno i savjetuje se uključivanje se catch- up programdo 25 godine života. Cijepi se devetovalentnim cjepivom. Nakon 25 godine, nema dobnog ograničenja, a cijepljenje se vrši prema medicinskim indikacijama. Iako precizni podaci o prevalenciji HPV-a u općoj populaciji Hrvatske nisu uvijek lako dostupni u statistici HZJZ-a, HPV je široko rasprostranjen. Vjerojatnost izloženosti HPV-u do 45. godine je veća od 80%.

Nespecifični uretritis, najčešća upala mokraćne cijevi koja se pojavljuje kod muškaraca i žena. Izraz „nespecifičan“ razlikuje tu infekciju od gonoreje. Nespecifičnu upalu najčešće uzrokuje jedan od mikroorganizama kao Ureaplasma, Klamidija, Mycoplasma, Gardenela vaginalis i Trihomonas vaginalis. Posljedice kod muškarca mogu doći do patološkog suženja (strikture) mokraćne cijevi te do upale epididimisa (pasjemenika). Kod žena postoji opasnost širenja infekcije na druge dijelove urogenitalnog trakta te mogući sterilitet. Liječenje je uspješno antibioticima, oba partnera istodobno.

Genitalni herpes, uzrokuje virus herpes simplex tip 2 a prenosi se zaraženim dijelom tijela, a može se prenijeti i na dijete tijekom vaginalnog porođaja. Simptomi su crvenilo peckanje, svrbež, mjehurići koji nestaju nakon 2-3 tjedna ali virus trajno ostaje u tijelu te se bolest može ponovo pojaviti. Nema specifičnog lijeka. Antivirusni lijekovi ublažuju simptome bolesti

Infekcija HIV-om i AIDS je SPI koja u Hrvatskoj ima nisku učestalost (incidencijom) u usporedbi s većinom zemalja EU/EEA i prosjekom zemalja EU. Prema podacima Registra za HIV/AIDS, u razdoblju od 1985. godine, kad su zabilježeni prvi slučajevi zaraze HIV-om u Hrvatskoj, pa do kraja 2024. godine zabilježeno je ukupno 2209 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, od čega ih je 652 oboljelo od AIDS-a. U istom razdoblju 275 osoba umrlo je od AIDS-a (395 osoba od HIV-a/AIDS-a). U 2024. godini evidentirane su 92 osobe s dijagnosticiranom HIV infekcijom, od čega 17 novooboljelih osoba od AIDS-a, dok je od posljedica AIDS-a preminulo 5 osoba. Stopa novih dijagnoza infekcije HIV-om u 2023. godini bila je 2,5 na 100 000 stanovnika. U posljednjih pet godina prosječan broj godišnjih novodijagnosticiranih slučajeva HIV-a/AIDS-a bio je 91 (raspon 75-113), što stopom od oko 2,5 na 100.000 stanovnika Hrvatsku svrstava među zemlje s niskom učestalošću HIV infekcije (5,3/100.000 je bio prosjek za zemlje EU/EEA u 2023. godini). Većina zaraženih HIV-om su muškarci (88%), a glavni put prijenosa je spolni kontakt (89%), najčešći prijavljeni put prijenosa je spolni odnos između muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) ili biseksualni kontakt. Udio zaraženih putem injektiranja droga je 4 %.

Uspoređujući se s drugim EU zemljama, Hrvatska bilježi smanjenje stope prijavljenih novih dijagnoza, što se dijelom može tumačiti sustavnim i kontinuiranim mjerama prevencije, uključujući i nove metode poput PrEP-a za osobe u jako visokom riziku za zarazu (uglavnom MSM) te dostupnošću liječenja, brzim uključivanju i dobrom zadržavanju u skrbi.

Gonoreja, poznata i kao triper ili kapavac, je spolno prenosiva bakterijska infekcija uzrokovana bakterijom Neisseria gonorrhoeae. Prenosi se vaginalnim, analnim i oralnim seksom, a kod majki i na novorođenče tijekom poroda. Simptomi uključuju bolno mokrenje i gnojni iscjedak, ali infekcija često prolazi bez simptoma, što može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput neplodnosti ako se ne liječi. Liječenje se provodi antibioticima oba partnera. Gonoreja se prema podacima iz 2008. godine, godišnje se u Hrvatskoj prijavljivala oko 100 do 150 slučajeva. Posljednjih godina uočava se trend porasta broja oboljelih. Prema podacima HZJZ-a, od gonoreje češće obolijevaju muškarci.

Sifilis ili **lues**, je spolno prenosiva bolest uzrokovana bakterijom Treponema pallidum. Širi se spolnim kontaktom (vaginalnim, analnim ili oralnim) i može se prenijeti s majke na dijete tijekom trudnoće. Sifilis prolazi kroz različite stadije, uključujući primarni (bezbolna ranica ili "šankr"), sekundarni (osip, natečeni limfni čvorovi), latentni (bez simptoma) i tercijarni (ozbiljna oštećenja organa). Učinkovito se liječi

antibioticima, poput penicilina, i ključno je započeti liječenje što ranije. Sifilis je SPI koja je u novijem razdoblju primijećen značajan rast broja oboljelih. Slično gonoreji, i kod sifilisa su najviše pogođeni muškarci.

Podcijenjenost i neprijavlivanje govori nam da stvarni broj slučajeva SPI-a u Hrvatskoj vjerojatno je veći od službeno prijavljenog zbog nedovoljnog testiranja, asimptomatskih infekcija i nedostatka prijavljivanja. Trend porasta općenito se bilježi trend porasta broja SPI-a, a za neke bolesti (poput sifilisa) porast je izraženiji. Prevencija je kontinuirano provođenje aktivnosti prevencije i edukacije, uključujući besplatno i anonimno testiranje. Najviše prijava gonoreje, sifilisa i klamidijaze bilo je u Gradu Zagrebu (209) i Varaždinskoj županiji (197), a Ličko senjska županija nije imala niti jednu prijavu navedenih spolno prenosivih bolesti.

Utjecaj spolno prenosivih infekcija na zdravlje

Spolno prenosive infekcije javnozdravstveni su izazov današnjice zbog velikog i rastućeg broja inficiranih osoba, potencijalnih komplikacija i dugoročnih posljedica za zdravlje koje mogu uzrokovati u slučaju neliječenja ili kasnog liječenja, te za sada još uvijek nemogućnosti potpunog izlječenja virusnih spolno prenosivih bolesti kao što je infekcija HPV-om, infekcija HIV-om, hepatitis B, infekcija virusom Herpes simplex. Bakterijske SPI poput klamidijske infekcije, ureaplazme i ureaplazme izlječive su uz pomoć antibiotika, no ako se ne liječe pravovremeno mogu uzrokovati širenje infekcije i ozbiljne komplikacije i oštećenja unutarnjih spolnih organa te dugoročne posljedice na zdravlje poput zdjelične upalne bolesti (engl. PID), poteškoće sa zanošenjem ili neplodnosti.

Spolno prenosive infekcije mogu uzrokovati ozbiljne komplikacije i nepovoljan utjecaj na zdravlje, jer ako se pravodobno ne liječe mogu imati posljedice kao što su rak vrata maternice, rodnice, anusa, usne šupljine i ždrijela, spolne bradavice- kod žena, rak penisa, rak anusa, usne šupljine i ždrijela, spolne bradavice- kod muškaraca, također mogu izazvati neplodnost, izvan materničnu trudnoću, spontani pobačaj, upale i oštećenja drugih organa, oštećenja ili smrt nerođenog djeteta, smrt.

Kontinuirane društvene i sociološke promjene (liberalizacija spolnosti u kulturama zapadnog svijeta, promjene u dinamici spolnih partnera, recesija i dr.) dovele su do porasta broja osoba koje su tijekom svoga života izložene spolno prenosivim bolestima. Sve navedeno može imati velike učinke na spolno i reproduktivno zdravlje, zdravlje djece, ali i kvalitetu života općenito. Spolno prenosive infekcije također olakšavaju prijenos HIV infekcije (2-3 puta) i dovode do promjena stanica u zahvaćenim sluznicama koje prethode razvitku karcinoma. Osim tjelesnih posljedica, spolno prenosive bolesti često su povezane sa stigmom i diskriminacijom oboljelih.

Zaključak

Unatoč relativno povoljnoj epidemiološkoj situaciji, SPI uključujući i HIV infekciju i AIDS, predstavljaju jedan od javnozdravstvenih prioriteta u našoj zemlji te je važno kontinuirano i sustavno provođenje mjera epidemiološkog praćenja, prevencije, ranog otkrivanja i liječenja, kao i unaprjeđivanje kvalitete istih u cilju zaštite i unapređenja spolnog i reproduktivnog zdravlja populacije te poboljšanja demografske situacije u zemlji. SPI su jedan od javnozdravstvenih izazova, naročito među mladima, koji su u većem riziku od zaraze. Iako se velika većina SPI može izliječiti, većina virusnih infekcija se mogu lijekovima liječiti i kontrolirati. Stoga je prevencija važna, a njen važan dio je znanje i zdravstvena pismenost. Odgovornim ponašanjem, znatno se smanjuju rizici za zdravlje i mladi trebaju pravovremeno dobiti i usvojiti informacije koja sredstva i mjere stoje na raspolaganju za zaštitu kako bi mogli donositi pravilne odluke za zdravlje.

Literatura

1. World Health Organization [WHO]. (2022). Sexually transmitted infections (STIs). Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
2. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). (2022). Surveillance report on sexually transmitted infections in Europe. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data>

3. WHO. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021 Towards Ending STIs. 2016
4. Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Sexually transmitted diseases surveillance. <https://www.cdc.gov/std/statistics>
5. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/neki-pokazatelji-rizicnih-ponasanja-za-krvlju-i-spolno-prenosive-infekcije-u-hrvatskoj/>
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj. HZJZ, 2025. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/>
7. <https://hrcak.srce.hr/file/43665>
8. <https://hrcak.srce.hr/file/422767>
9. <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2023-g-tablicni-podaci/>
10. <https://www.hzjz.hr/cat/periodicne-publikacije/>
11. https://www.stampar.hr/sites/default/files/sto_roditelji_trebaju_znati_o_hpv_infekcijama.pdf Landri pet i sur., 2011, Handanagić i sur., 2016.)



Model rada i prikaz pruženih usluga savjetovališta za spolno i reproduktivno zdravlje Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ u Gradu Zagrebu

Neda Ferenčić Vrban¹, Marija Posavec¹, Tatjana Petričević Vidović¹, Enida Sičaja¹, Mirna Talajić¹, Tatjana Nemeth Blažić²

¹ *Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar*

² *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*

Uvod

Savjetovališta za reproduktivno zdravlje djeluju u sklopu Službe za školske i adolescentne medicinu pri županijskim zavodima za javno zdravstvo (ZZJZ), kao jedno od savjetovališta za mlade. Savjetovališta pružaju podršku i informacije vezane uz različite aspekte seksualnog i reproduktivnog zdravlja. Najčešće se pružaju savjeti o planiranju obitelji, kontracepciji, seksualno prenosivim infekcijama, trudnoći, menstrualnim problemima i mnogim drugim pitanjima vezanim uz zdravlje reproduktivnog sustava. Osim toga, mogu pružiti i psihološku podršku u vezi s problemima plodnosti i spolno prenosivih infekcija i njihovih posljedica. U Savjetovalištim za reproduktivno zdravlje u ZZJZ u školskoj godini 2022./2023. je bilo 3553 posjeta učenika osnovnih škola, te 811 posjeta učenika srednjih škola, što čini 13,8% posto u osnovnim i 10,2% u srednjim školama svih posjeta za sve teme savjetovanja koja se pružaju u ZZJZ. U Zagrebu je u istoj godini bilo 591 (11,5%) posjeta za teme reproduktivnog zdravlja u osnovnoj školi i 196 (12,6%) u srednjoj školi. U Hrvatskoj, takva savjetovališta djeluju i unutar drugih zdravstvenih ustanova, kao što su bolnice, domovi zdravlja ili specijalizirane organizacije koje se bave pitanjima zdravlja žena i muškaraca, uključujući i organizacije civilnog društva (udruge) koje pružaju usluge u zajednici. Osim savjetovanja, pojedina savjetovališta, prema mogućnostima, pružaju i druge preventivne usluge poput ginekoloških pregleda, cijepljenja protiv HPV-a ili testiranja na HIV ili spolno prenosive infekcije. Pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo već više od 25 g. aktivno radi Savjetovalište za prevenciju bolesti uzrokovanih Humanim papiloma virusom (HPV u daljnjem tekstu) i ostalih spolno prenosivih infekcija te očuvanje reproduktivnog zdravlja adolescenata. Savjetovalište radi na dvije lokacije i uz potporu Grada Zagreba, u cilju pružanja nadstandarda brige za reproduktivno zdravlje mladih.

Organizacija rada Savjetovališta za reproduktivno zdravlje Grada Zagreba

Područja (teme) savjetovanja

Neka od glavnih područja koja obuhvaćaju savjetovališta za reproduktivno zdravlje su:

1. Kontracepcija – Informacije o različitim metodama kontracepcije, njihovim prednostima i nedostacima, te pomoć u odabiru najučinkovitije opcije za pojedinca.
2. Planiranje obitelji – Savjeti za parove koji žele imati djecu, uključujući preporuke u vezi s plodnim razdobljima i pripremom za trudnoću.
3. Plodnost i sterilitet – Podrška i savjeti parovima koji se suočavaju s poteškoćama u trudnoći, uključujući savjete o tretmanima i procedurama poput IVF-a.
4. Seksualno zdravlje i prevencija – Savjeti o zaštiti od seksualno prenosivih bolesti, testiranjima na infekcije te educiranje o zdravom seksualnom ponašanju.
5. Menstrualni problemi – Rješenja za neredovite ili bolne menstruacije, hormonske disbalanse ili druge smetnje.

Djelatnici Savjetovališta

O mladima koji se jave u Savjetovalište skrbi multidisciplinarni tim, koji uključuje: specijalist školske i adolescentne medicine, specijalist ginekologije, psihoterapeut u superviziji, viša medicinska sestra, specijalist kliničke mikrobiologije, specijalist epidemiologije, psiholog i drugi stručnjaci prema potrebi.

Korisnici

Tko se sve može javiti?

- studentice i učenice srednjih škola grada Zagreba koje nisu prijavljene kod primarnog ginekologa ili im se ginekolog nalazi izvan mjesta studiranja; studenti i učenici srednjih škola grada Zagreba;
- djevojke i mladići pojedinačno ili s partnerom/partnericom;
- provodimo i zdravstveno odgojne radionice za grupe učenika i studenata (teme: spolno prenosive bolesti i zaštita, metode i sredstva kontracepcije, samopregled dojke i sjemenika, partnerski odnos i dr.).

Kada se javiti?

- kad spolno aktivna djevojka nikad nije bila na ginekološkom pregledu;
- kad je od ginekološkog pregleda proteklo više od godinu dana;
- kad djevojka treba učiniti redoviti godišnji PAPA test;
- kad djevojke ili mladići imaju tegobe u anogenitalnom i/ili urogenitalnom području;
- kad djevojke ili mladići sumnjaju na spolno prenosivu infekciju;
- kad se djevojke ili mladići žele testirati na spolno prenosive infekcije;
- kad mladići trebaju pregled zbog sumnje na kilu, varikokelu, izraslinu na testisu i dr.;
- kad se mladi žele savjetovati o kontracepcijskim sredstvima i/ili metodama;
- kad djevojke žele uzimati oralne kontraceptive;
- kad postoji sumnja na trudnoću;
- kad djevojke žele pomoć zbog neredovitih, bolnih ili obilnih menstruacija;
- kad postoji potreba za hitnom postkoitalnom kontracepcijom („pilula za jutro poslije“); kad se djevojke i mladići žele cijepiti protiv HPV-a;
- kad se mladi žele savjetovati o unapređenju partnerskog odnosa;
- kad mladi žele znati više o spolnom i reproduktivnom zdravlju.

Radno vrijeme Savjetovališta

Radno vrijeme Savjetovališta je ponedjeljkom i četvrtkom od 15:00 do 20:00 sati. Potrebno se naručiti telefonom na 01 46 96 281 ili elektroničkom poštom na adresu skolska@stampar.hr.

Rezultati korištenja usluga savjetovališta

U razdoblju od siječnja do prosinca 2024. godine savjetovalište je pružilo ukupno više od 3000 usluga za gotovo 2950 korisnika, od čega su velika većina bile djevojke (85%). Detaljan prikaz broja usluga prema području i lokaciji prikazuju Tablice 1. i 2.

Tablica 1. Broj usluga savjetovališta za reproduktivno zdravlje NZZJZ Dr. A. Štampar, prema vrsti usluge i lokaciji, u razdoblju od 1.1.2024. do 31.12.2024. godine.

BROJ AKTIVNOSTI (usluga)	LOKACIJA MIROGOJSKA	LOKACIJA HEINZELOVA	UKUPNO
Ginekološki pregledi i konzultacije	293	752	1045
Savjetovanje s liječnikom školske medicine (pojedinačno, par)	135	319	454
Dodatna obrada spolno aktivnih studenata i srednjoškolaca	153	49	129
Cijepljenje protiv HPV-a	0	798	798
Telefonsko savjetovanje, ambulantna terapija	209	383	592
Ukupno usluga	790	2301	3018

Tablica 2. Broj korisnika savjetovališta za reproduktivno zdravlje NZZJZ Dr. A. Štampar, prema vrsti usluge i lokaciji, u razdoblju od 1.1.2024. do 31.12.2024. godine.

KORISNICI	LOKACIJA MIROGOJSKA		LOKACIJA HEINZELOVA		UKUPNO
	M	Ž	M	Ž	
Ginekolog	0	287	0	777	1064
Savjetovanje s liječnikom školske medicine (pojedinačno, par)	22	122	70	273	487
Cijepljenje protiv HPV-a	0	0	126	672	798
Telefonsko savjetovanje, ambulantna terapija	84	125	143	240	592
Ukupno korisnika	106	534	339	1962	2941



Literatura

1. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research (SRH) [Internet]. Dostupno na: [https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-\(srh\)/overview](https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-(srh)/overview) [Pristupljeno 19. studenog 2025.]
2. Savjetovalište za reproduktivno zdravlje mladih, Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb. [Internet]. Dostupno na: <https://stampar.hr/hr/savjetovalista>
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2023. g.; 2025:121. [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2022-g-2/> [Pristupljeno 18. studenog 2025.]
4. Odjel za promicanje spolnog i reproduktivnog zdravlja, Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/odjel-za-promicanje-odgovornog-spolnog-ponasanja/> [Pristupljeno 19. studenog 2025.]
5. HUHIV-Savjetovalište za spolno i reproduktivno zdravlje, CheckPoint Zagreb. [Internet]. Dostupno na: <https://huhiv.hr/> [Pristupljeno 19. studenog 2025.]
6. Centar za zdravlje mladih Zagreb. Zaštita spolnog i reproduktivnog zdravlja. [Internet]. Dostupno na: <https://www.czm.hr/zastita-spolnog-i-reproduktivnog-zdravlja> [Pristupljeno 18. studenog 2025.]

Okolišni čimbenici u etiologiji muške neplodnosti: Potencijalni učinci plastifikatora i mikroplastike

dr.sc. Blanka Tariba Lovaković

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada

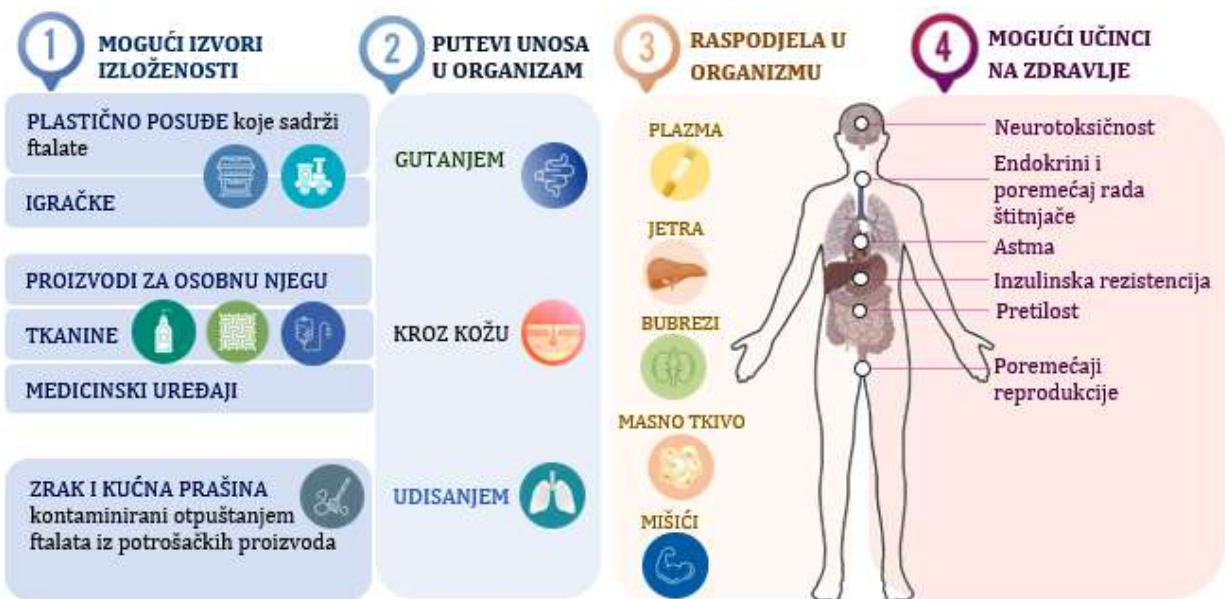
Literaturni podaci ukazuju na pogoršanje reproduktivnog zdravlja u mnogim zemljama te se procjenjuje da oko 7 % muškaraca reproduktivne dobi pati od neplodnosti^{1,2}. Muški faktor neplodnosti identificiran je kod oko polovice neplodnih parova, a isključivo je odgovoran za otprilike 30 % slučajeva³. Iako su do sada identificirane brojne etiologije muške neplodnosti (npr. endokrini i imunološki poremećaji, anatomske i genetske abnormalnosti, infekcije genitalnog trakta)^{4,5}, kod određenog postotka slučajeva točan uzrok može ostati nejasan unatoč sveobuhvatnom dijagnostičkom pregledu^{6,7} što jasno ističe važnost istraživanja usmjerenih na identifikaciju etiologije naizgled idiopatske neplodnosti.

Zbog povećanja industrijalizacije, znanstvenog i tehnološkog napretka, okoliš se u posljednjih nekoliko desetljeća drastično izmijenio u pogledu razina onečišćivača i izloženosti kemikalijama sa svojstvima ometača endokrinog sustava (tzv. endokrini disruptori). U ljudskom okolišu prisutne su smjese mnogobrojnih kemijskih tvari i drugih vrsta onečišćivača kojima su ljudi neizbježno i svakodnevno izloženi zrakom, vodom i hranom. Za neke od njih postoje znanstveni dokazi o štetnom utjecaju na reprodukciju (npr. Cd, Pb, organofosfatni pesticidi) dok se neki nalaze u širokoj upotrebi iako njihovo djelovanje još nije dovoljno istraženo. Među takve spojeve ubrajamo i razne klase plastifikatora, prvenstveno **ftalatne estere** i bisfenol A (BPA), te u novije vrijeme organofosfatne estere i **mikroplastiku**.

Ftalatni esteri (diesteri 1,2-benzendikarboksilne kiseline) su u brojnim studijama identificirani kao jedni od najopasnijih kemijskih dodataka plastici u kontekstu utjecaja na ljudsko zdravlje. Ova skupina kemikalija dobila je značajnu medijsku pažnju s obzirom na opseg njihove upotrebe u plastici te na činjenicu da su prepoznati kao endokrini i metabolički disruptori. Koriste se kao plastifikatori i omekšivači u potrošačkim i industrijskim proizvodima, uglavnom u proizvodnji PVC plastike za pakiranje hrane, građevinskih materijala i medicinskih uređaja, ali i u proizvodima za osobnu njegu (uključujući parfeme, losione za tijelo, kozmetiku, šampone, itd.), bojama i ljepilima.

Za većinu ftalata glavni put izloženosti je unos (konzumacija) hrane i pića. Neki ftalati su pronađeni u višim razinama u masnoj hrani kao što su mliječni proizvodi, riba, plodovi mora i ulja. Ftalati u tijelu majke mogu dospjeti u majčino mlijeko što može doprinijeti izloženosti dojenčadi ftalatima, a djeca mogu biti izložena i ako stavljaju usta plastične igračke ili proizvode koji sadrže ftalate. Drugi važan način izloženosti je apsorpcija kroz kožu uslijed korištenja proizvoda za osobnu njegu koji sadrže ftalate (npr. proizvodi za kosu, kozmetika, losioni). Izloženost je moguća i kontaktom s tkaninama i medicinskim uređajima koji sadrže te tvari. U manjoj mjeri, ljudi mogu udisati male količine ftalata u zraku u zatvorenom prostoru ili u prašini oslobođenoj iz plastičnih proizvoda u domu ili na radnom mjestu.

Nakon što uđu u ljudsko tijelo, razgrađuju se na metabolite i relativno brzo izlučuju urinom te se mogu izmjeriti kako bi se razumjela izloženost ljudi. U dosadašnjim studijama ljudskog biomonitoringa izmjereni su metaboliti ftalata u krvi ili urinu u vrlo visokom postotku ispitanih populacija, što sugerira da je velika većina ljudi kontinuirano izložena niskim dozama ftalata. Izloženost ftalatima, procijenjena na temelju koncentracija metabolita ftalata u urinu, pokazala se višom kod djece u usporedbi s adolescentima i odraslima. Nekoliko objavljenih studija pokazalo je da su razine metabolita ftalata u urinu djece više nego kod odraslih i da se smanjuju s dobi (tj. mlađa djeca imala su više metabolita ftalata u urinu nego starija djeca).⁸⁻¹⁰ Osim u urinu i krvi, određeni ftalati izmjereni su u tkivu posteljice, kosi, sjemenoj tekućini i majčinom mlijeku.¹¹⁻¹⁵ Detekcija ftalata u biološkom materijalu pojedinca ne znači nužno da je njegovo zdravlje narušeno. To ovisi o koncentraciji spoja, trajanju izloženosti te dobi i zdravstvenom stanju osobe.



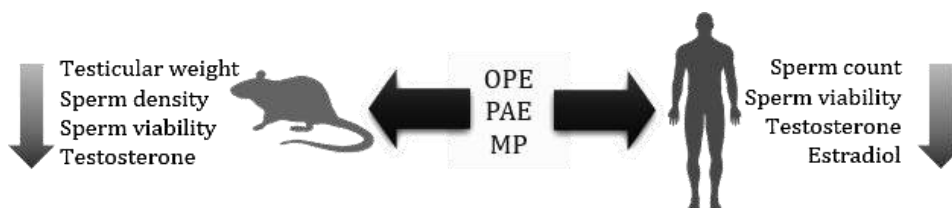
Pojam **mikroplastika** obuhvaća plastične čestice veličine od 1µm do 5 mm, sveprisutne u vodi, tlu i zraku, što ukazuje na to da im ljudi mogu biti izloženi unosom vode i hrane te udisanjem. Globalni porast plastičnih proizvoda za jednokratnu upotrebu izazvao je golem porast izloženosti ljudi mikroplastici. Jednom kada dospiju u organizam, čestice mikroplastike se šire krvotokom i talože u tkivima. Izloženost ljudi mikroplastici potvrđena je detekcijom i kvantifikacijom čestica mikroplastike u različitim biološkim uzorcima humanog porijekla uključujući krv, urin, stolicu, majčino mlijeko, sjemenu tekućinu i placentu, ali i u tkivutestisa i epididimisa,¹⁶⁻¹⁹ što sugerira da mogu predstavljati potencijalnu zdravstvenu opasnost.²⁰ Mogući patogeni mehanizmi povezani s izlaganjem mikroplastici uključuju oksidativni stres, upalu i apoptozu, oštećenje mitohondrija te poremećaje spolnih hormona.²¹⁻²³

Poznati učinci plastifikatora i mikroplastike na reproduktivno zdravlje

Budući da smo neizbježno izloženi ftalatima iz različitih izvora, ovi se spojevi nalaze među najviše istraživanim kemijskim tvarima koje moguće zdravstvene i ekološke učinke. U znanstvenim studijama provedenim na životinjskim modelima utvrđeno je da određeni ftalati utječu na reproduktivni sustav te su stoga klasificirani kao toksični za reprodukciju. Studije navode da su mušjaci laboratorijskih životinja izloženi visokim dozama nekih ftalata pokazivali znakove "ftalatnog sindroma" (engl. *phthalate syndrome*), koji uključuje neplodnost, smanjen broj spermija, kriptorhizam, hipospadiju te druge malformacije reproduktivnog trakta.²⁴ Rezultati brojnih studija na životinjama pokazali su povezanost između izloženosti određenim ftalatima i promjena u razinama muških spolnih hormona.²⁵⁻²⁹ Iako se u studijama na životinjama obično primjenjuju doze mnogo više od onih kojima je opća populacija izložena, primijećeni učinci su relevantni i za ljude, zbog čega je Europska unija klasificirala određene ftalate kao tvari koje utječu na hormonski sustav, poznate kao endokrini disruptori.^{30,31} Endokrini disruptori djeluju tako da ometaju biosintezu, izlučivanje, djelovanje ili metabolizam prirodno prisutnih hormona.^{32,33} S obzirom na važnost hormona u ljudskoj fiziologiji, postoji zabrinutost u znanstvenoj zajednici zbog potencijalnog štetnog djelovanja endokrinih disruptora na zdravlje. Osim štetnog djelovanja na reprodukciju, epidemiološke studije utvrdile su da je izloženost određenim ftalatima povezana i s pretilošću, inzulinskom rezistencijom, astmom i poremećajem pažnje u djece.³⁴⁻³⁷

Odnos između izloženosti ftalatima i hormonalnih te reproduktivnih promjena u ljudi istražen je dosad u malom broju studija. U jednoj je studiji prenatalna izloženost nekim ftalatima, pri razinama tipičnim za populaciju SAD-a, bila povezana s promjenama u fizičkim mjerama udaljenosti između anusa i spolovila (anogenitalna udaljenost) kod muških dojenčadi.^{38,39} Druga studija izvijestila je o povezanosti između povećanih koncentracija metabolita ftalata u majčinom mlijeku i razina reproduktivnih hormona u

novorođenih dječaka. S druge strane, ista studija nije pronašla povezanost između koncentracija metabolita ftalata u majčinom mlijeku i kriptorhizma.⁴⁰ Nekoliko epidemioloških studija učinaka izloženosti ftalatima na reproduktivno zdravlje muškaraca navelo je povezanost između razina metabolita ftalata i smanjene koncentracije spermija, manje gustoće i smanjene pokretljivosti spermija,⁴¹⁻⁴⁵ čak i pri razinama ftalata ispod referentnih doza propisanih od US EPA.⁴⁶ U istraživanju koje su proveli Pan i sur.⁴⁷ utvrđeno je da su razine mono(2-etilheksil) ftalata, monobutil ftalata i mono-izobutilftalata obrnuto povezane s razinama ukupnog i slobodnog testosterona, indeksom slobodnih androgena i razinama LH, dok je pozitivna korelacija utvrđena s indeksom fragmentacije DNA.



Toksični učinci ftalatnih (PAE) i organofosfatnih estera (OPE) i mikroplastike (MP) na mušku reproduktivnu funkciju uočeni u dosadašnjim in vivo i epidemiološkim istraživanjima.

Istraživanja učinaka izloženosti mikroplastici i utjecaja na reproduktivno zdravlje zasad su malobrojna. Dosadašnje *in vivo* studije pokazale su da izloženost česticama mikroplastike može štetno utjecati na reproduktivno zdravlje. U mužjaka miševa/štakora uočena je niža koncentracija testosterona u serumu, poremećaj integriteta krvno-testisne barijere i smanjena kvaliteta spermija.^{48,49} Uočeno je nakupljanje čestica mikroplastike u intersticijskom odjeljku koji okružuje sjemene tubule miševa uslijed oralnog unosa mikroplastike, što je bilo povezano sa smanjenjem koncentracije testosterona u serumu.⁵⁰ Nedavno istraživanje pokazalo je da adsorpcija poliamidne mikroplastike u miševa smanjuje bioraspodjelu testosterona i uzrokuje pad kvalitete spermija.⁵¹ Osim toga, pokazalo se da kombinirana izloženost česticama mikro(nano)plastike i plastifikatorima ili heterogenim česticama mikro(nano)plastikemože dodatno doprinijeti oštećenju reproduktivnog sustava u mužjaka miševa, koje se očituje kao smanjenje koncentracije spermija, pokretljivosti spermija i razine testosterona, iako točni mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti poznati.⁵² Zbog svega navedenog, istraživanje toksičnosti čestica mikroplastike na ljudsko reproduktivno zdravlje privlači sve više pozornosti.

EU regulatorni okvir

Prema uredbi REACH (engl. *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) Europske unije donesenoj radi bolje zaštite ljudskog zdravlja i okoliša od rizika koji mogu predstavljati kemikalije, mnogi ftalati koji su klasificirani kao toksični za reprodukciju ograničeni su sami po sebi i u mješavinama namijenjenim potrošačkoj upotrebi.^{30,31} Zbog njihove klasifikacije kao reprotoksičnih tvari i kao endokrinih disruptora, ftalati su identificirani kao tvari od vrlo visoke zabrinutosti.

- upotreba ftalata DiPeP, DPeP, PIPP i DMEP zabranjena je u proizvodima širokepotrošnje na tržištu EU od srpnja 2020.
 - DEHP, BBP, DiBP i DBP ne smiju se upotrebljavati u EU bez odobrenja za njihove specifične upotrebe
 - DEHP, DBP, DiBP i BBP zabranjeni su u svim igračkama i proizvodima za njegu djece
 - DiNP, DiDP i DOP zabranjeni su u proizvodima koje djeca mogu staviti u usta
 - ftalati koji su prepoznati kao toksični za reprodukciju zabranjeni su u kozmetičkim proizvodima (DEHP, BBP, DBP, DiBP, DCHP, DPeP, DiPeP, DMEP, PIPP, DnHP)
 - upotreba organofosfatnih estera TCEP, TCPP, TDCPP ograničena je u proizvodnji dječjih igračaka
- Iako su neki ftalati zabranjeni u Europi, nisu regulirani na isti način izvan EU zbog različitih primjena. Stoga se proizvodi koji sadrže ove ftalate i dalje mogu naći na tržištu EU. Jedan od primjera je DEHP, koji se još uvijek široko proizvodi i koristi u Kini, Indiji i drugim dijelovima Azije, Bliskog Istoka, Afrike i Latinske Amerike te može biti u sastavu artikala uvezenih u Europu. Osim toga, stariji predmeti koji se koriste u

domovima i na radnim mjestima, proizvedeni prije stupanja na snagu navedenih regulativa, mogu sadržavati ftalate koji su trenutno zabranjeni.

Kako možemo smanjiti svakodnevnu izloženost plastifikatorima?

- imajte na umu da proizvodi široke potrošnje izrađeni s fleksibilnim PVC-om vjerojatno sadrže ftalate
- birajte **svježe proizvode** radije nego pakiranu i obrađenu hranu
- zamijenite plastične posude za hranu **spremnici od stakla ili nehrđajućeg čelika**
- zamijenite plastično posuđe za kuhanje **nehrđajućim čelikom ili drvetom**
- **redovito čistite svoj dom** kako biste uklonili prašinu koja može sadržavati plastifikatore oslobođene iz predmeta i namještaja
- birajte **proizvode** za osobnu njegu i čišćenje te deterdžente za pranje rublja **bez dodanih mirisa**
- **koristite proizvode s transparentnim označavanjem koje sadrži sastav proizvoda na osnovu kojeg možemo procijeniti je li u skladu s regulativom i siguran za upotrebu**

Literatura

1. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, i sur. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2009;16:231–246.
2. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;127:271–285.
3. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:37.
4. Stouffs K, Seneca S, Lissens W. Genetic causes of male infertility. Ann Endocrinol 2014;75:109–111.
5. Cannarella R, Calogero AE. Male infertility: from etiology to management. Minerva Endocrinol (Torino) 2022;47(1):1–3.
6. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladv R, Korrovits P, Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. Hum Reprod 2017;32(1):18–31.
7. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis: perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. Med Genet 2018;30(1):12–20.
8. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA et al. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. Environmental Health Perspectives 2004;112(3):331-8.
9. Becker K, Seiwert M, Angerer J et al. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2004;207(5):409-17.
10. Koch HM, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). International Journal of Hygiene and Environmental Health 2004;207(1):15-22.
11. Arbuckle TE, Fisher M, MacPherson S, Lang C, Provencher G, LeBlanc A et al. Maternal and early life exposure to phthalates: the Plastics and Personal-care Products use in Pregnancy (P4) study. Sci Total Environ 2016;551–552:344–356.
12. Buckley JP, Kuiper JR, Bennett DH, Barrett ES, Bastain T, Breton CV, Chinthakindi S et al. Exposure to contemporary and emerging chemicals in commerce among pregnant women in the United States: the environmental influences on child health outcome (ECHO) program. Environ Sci Technol 2022;56:6560–6573.
13. Caporossi L, Alteri A, Campo G, Paci E, Tranfo G, Capanna S et al. Cross Sectional Study on Exposure to BPA and Phthalates and Semen Parameters in Men Attending a Fertility Center. Int J Environ Res Public Health 2020;17:489.

14. Dodge LE, Williams PL, Williams, Missmer SA, Souter I, Calafat AM, Hauser R. Associations between paternal urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among couples seeking fertility treatment. *Reproductive Toxicology* 2015;58:184-193.
15. Enke U, Schleussner E, Palmke C, Seyfarth L, Koch HM. Phthalate exposure in pregnant women and newborns - the urinary metabolite excretion pattern differs distinctly. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:735–742.
16. Pironti C, Notarstefano V, Ricciardi M, Motta O, Giorgini E, Montano L. First Evidence of Microplastics in Human Urine, a Preliminary Study of Intake in the Human Body. *Toxics* 2023;11:40.
17. Rotchell JM, Austin C, Chapman E, Atherall CA, Liddle CR, Dunstan TS, et al. Microplastics in human urine: Characterisation using μ FTIR and sampling challenges using healthy donors and endometriosis participants. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2024;274:116208.
18. Zuri G, Karanasiou A, Lacorte S. Human biomonitoring of microplastics and health implications: A review. *Environmental Research* 2023;237:116966.
19. Yang W, Wu L, Li G et al. Atlas and source of the microplastics of male reproductive system in human and mice. *Environmental Science and Pollution Research* 2024;31:25046–25058
20. Kutralam-Muniasamy G, Shruti VC et al. Microplastic diagnostics in humans: “The 3Ps” Progress, problems, and prospects. *Sci Total Environ* 2023,856(Pt 2):159164
21. Xie X, Deng T et al. Exposure to polystyrene microplastics causes reproductive toxicity through oxidative stress and activation of the p38 MAPK signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020;190:110133
22. Wei Y, Zhou Y et al. Polystyrene microplastics disrupt the blood-testis barrier integrity through ROS-Mediated imbalance of mTORC1 and mTORC2. *Environ Pollut (Barking, Essex)* 2021;289:117904
23. Jin H, Ma T et al. Polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity in mice. *J Hazard Mater* 2021;401:123430
24. National Research Council. *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead*. 2008, Washington, DC: The National Academies Press.
25. Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzдорff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reproductive Toxicology* 2010;30(2):313-21.
26. Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicological Sciences* 2008;105(1):153-65.
27. Lehmann KP, Phillips S, Sar M, Foster PM, and Gaido KW. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. *Toxicological Sciences* 2004;81(1):60-8.
28. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci*. 2000;58(2):339-349.
29. Sharpe RM. “Additional” effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicol Sci*. 2008;105(1):1-4.
30. Commission Regulation (EU) 2018/2005 of 17 December 2018 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), benzyl butyl phthalate (BBP), and diisobutyl phthalate (DIBP).
31. European Food Safety Authority (EFSA). Update of the risk assessment of di-butyl phthalate (DBP), butyl-benzyl phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-isononyl phthalate (DINP), and diisodecyl phthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA J*. 2019;17:e05838.
32. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293-342.

33. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996;104(suppl 4):715-740.
34. Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environ Health Perspect.* 2010;118(7):1027-1032.
35. Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry.* 2009;66(10):958-963.
36. Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2008;116(7):845-853.
37. Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2004;112(14):1393-1397.
38. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res.* 2008;108(2):177-184.
39. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1056-1061.
40. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi AM, Virtanen HE, Petersen DV et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environmental Health Perspectives* 2006;114(2):270-6.
41. Bloom MS, Whitcomb BW, Chen Z, Ye A, Kannan K, Buck Louis GM. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Reprod Epidemiol* 2015;30:2645–2657.
42. Cai H, Zheng W, Zheng P, Wang S, Tan H, He G, Qu W. Human urinary/seminal phthalates or their metabolites levels and semen quality: A meta-analysis. *Environ Res* 2015;142:486–494.
43. Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Jönsson BAG, Lindh CH, Giwercman A. Phthalate exposure and reproductive parameters in young men from the general Swedish population. *Environ Int* 2015;85:54–60.
44. Han X, Cui Z, Zhou N, Ma M, Li L, Li Y et al. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:271–278.
45. Thurston SW, Mendiola J, Bellamy AR, Levine H, Wang C, Sparks A et al. Phthalate exposure and semen quality in fertile US men. *Andrology* 2016;4:632–638.
46. Chen Q, Yang H, Zhou N, Sun L, Bao H, Tan L et al. Phthalate exposure, even below US EPA reference doses, was associated with semen quality and reproductive hormones: Prospective MARHCS study in general population. *Environ Int* 2017;104:58–68.
47. Pan Y, Jing J, Dong F, Yao Q, Zhang W, Zhang H, Yao B, Dai J. Association between phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in 1066 Chinese men of reproductive age. *J Hazard Mater* 2015;300:729–736.
48. Jin H, Ma T, Sha X, Liu Z, Zhou Y, Meng X et al. Polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity in mice. *Journal of Hazardous Materials* 2021;401:123430.
49. Jin H, Yan M, Pan C, Liu Z, Sha X, Jiang C et al. Chronic exposure to polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity and decreased testosterone levels via the LH-mediated LHR/cAMP/PKA/StAR pathway. *Particle and Fibre Toxicology* 2022;19:13.

50. Nikolic S, Gazdic-Jankovic M, Rosic G, Miletic-Kovacevic M, Jovicic N, Nestorovic N et al. Orally administered fluorescent nanosized polystyrene particles affect cell viability, hormonal and inflammatory profile, and behavior in treated mice. *Environ Pollut* 2022;305:119206.
51. Zhang P, Zhang Y, Li P, Tu D, Zheng X. Effects of the adsorption behavior of polyamide microplastics on male reproductive health by reduction of testosterone bioavailability. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2024;269:115747.
52. Deng Y, Yan Z, Shen R, Huang Y, Ren H, Zhang Y. Enhanced reproductive toxicities induced by phthalates contaminated microplastics in male mice (*Mus musculus*). *J Hazard Mater* 2021;406:124644.

Metaboličko-endokrinološki uzroci neplodnosti koji nastaju u pedijatrijskoj dobi

doc.dr.sc. Katja Dumić Kubat

Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Referentni centar za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes Ministarstva zdravstva RH

Neplodnost pogađa približno 15% parova širom svijeta, pri čemu endokrini poremećaji čine značajan udio uzroka u oba spola. Iako se često doživljava kao problem odrasle dobi, mnogi endokrini uzroci neplodnosti nastaju tijekom djetinjstva ili se mogu identificirati i liječiti već u pedijatrijskim godinama. Pedijatri, ginekolozi, dječji kirurzi i liječnici primarne zdravstvene zaštite imaju ključnu ulogu u ranom prepoznavanju, pravovremenom liječenju i očuvanju plodnosti prije nego što dođe do ireverzibilnog oštećenja.

Endokrini uzroci neplodnosti mogu se podijeliti u tri glavne skupine:

1. Hipogonadotropni hipogonadizam (centralni uzroci)
2. Hipergonadotropni hipogonadizam (primarna gonadna insuficijencija)
3. Drugi endokrini poremećaji koji sekundarno utječu na reproduktivnu funkciju

Hipogonadotropni hipogonadizam nastaje zbog nemogućnosti hipotalamusa i/ili hipofize da proizvede adekvatne koncentracije gonadotropina, dok su gonade strukturalno i funkcionalno očuvane. Najčešći prirođeni uzroci su kongenitalni panhipopituitarizam, Kallmannov sindrom te različite anomalije hipotalamo-hipofizne regije. Najčešći stečeni uzrok čine tumori CNS-a smješteni u području hipotalamo-hipofizne regije. Dio djece i adolescenata može imati i tzv. funkcionalni hipogonadotropni hipogonadizam, najčešće kao posljedicu kroničnih bolesti, anoreksije nervoze ili funkcionalne amenoreje u adolescentica. U ove je skupine bolesnika, uz odgovarajuće hormonsko liječenje, plodnost često moguće postići, što čini ranu dijagnozu ključnom.

Hipergonadotropni hipogonadizam uključuje primarnu insuficijenciju gonada. Etiologija se razlikuje u djevojčica i dječaka. U djevojčica je jedan od češćih uzroka Turnerov sindrom, karakteriziran disgenezom gonada s posljedičnom neplodnošću, usporenim rastom te pridruženim kongenitalnim anomalijama. Klinefelterov sindrom (47,XXY) najčešća je gonosomna kromosomopatija u muškaraca, koja dovodi do progresivne testikularne disfunkcije i neplodnosti. Posebnu skupinu čine bolesnici s poremećajima diferencijacije spola, koji se prezentiraju širokim rasponom kliničkih fenotipova te zahtijevaju individualiziran, multidisciplinarni pristup koji uravnotežuje rizik maligne alteracije gonada i potencijal očuvanja plodnosti. Liječenje malignih bolesti u dječjoj dobi, osobito primjena alkilirajućih kemoterapijskih lijekova i zračenja gonada, može uzrokovati dugotrajno oštećenje gonadalne funkcije ovisno o dozi, zbog čega je razgovor o očuvanju plodnosti prije liječenja nužan.

Drugi endokrini poremećaji koji posredno utječu na plodnost uključuju kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, kod koje loša metabolička kontrola uzrokuje kroničnu anovulaciju u žena te testikularne adrenal-rest tumore u muškaraca, što može dovesti do ireverzibilne neplodnosti. Poremećaji štitnjače, osobito teška hipotireoza, mogu odgoditi pubertet i narušiti menstrualne cikluse, ali su u pravilu potpuno reverzibilni uz liječenje. Pretilost i inzulinska rezistencija doprinose razvoju sindroma policističnih jajnika već u adolescenciji, uzrokujući kroničnu anovulaciju i metaboličke komplikacije. Hiperprolaktinemija, koja se u pedijatrijskoj dobi češće prezentira makroadenomom, suzbija pulsno lučenje GnRH-a i uzrokuje hipogonadotropni hipogonadizam.

Evaluacija i upućivanje pedijatrijskom endokrinologu potrebni su u djece koja imaju odsutnost znakova puberteta u dobi od 13–14 godina, zastoje u pubertetskom razvoju, primarnu amenoreju do 15. godine, anosmiju uz kašnjenje puberteta te u slučajevima nesrazmjera razvoja vanjskom spolovila i rasta gonada u dječaka. Početna obrada, osim detaljne anamneze i kliničkog pregleda, najčešće uključuje mjerenje koncentracija gonadotropina, spolnih hormona, prolaktina, funkcije štitnjače te određivanje kariotipa kada je indicirano. Rano upućivanje omogućuje pravovremenu dijagnozu, adekvatno liječenje, savjetovanje o plodnosti te pravovremene intervencije za njezino očuvanje.

Potencijal plodnosti uspostavlja se tijekom djetinjstva, a liječnici različitih specijalnosti koji skrbe o djeci imaju jedinstvenu priliku očuvati reproduktivne mogućnosti kroz rano prepoznavanje poremećaja pubertetskog razvoja, optimalno liječenje kroničnih endokrinih bolesti i proaktivne pristupe očuvanju plodnosti. Pravovremena intervencija tijekom ključnih razvojnih razdoblja može biti presudna za kasniju mogućnost biološkog roditeljstva.

Tablica 1. Klasifikacija endokrinih uzroka neplodnosti prema razini poremećaja

Kategorija	Konc. FSH/LH	Stanje gonada	Glavni uzroci	Potencijal plodnosti uz liječenje
Hipogonadotropni hipogonadizam	Niske/ normalne	Strukturno normalne	Kallmannov sindrom, kongenitalni panhipopituitarizam, tumori CNS-a mozga, funkcionalna hipotalamička amenoreja	Dobar
Hipergonadotropni hipogonadizam	Visoke (>10-20x normala)	Oštećene/ disfunkcionalne	Turnerov sindrom, Klinefelterov sindrom, kemoterapija, radijacija, DSD	Ograničen - potrebne asistiranje reproduktivne tehnologije ili donacija gameta
Drugi endokrini poremećaji	Varijabilne	Sekundarno pogođene	KAH, poremećaji štitnjače, PCOS, hiperprolaktinemija	Dobar do odličan uz pravovremeno liječenje osnovnog poremećaja

Tablica 2. Koga uputiti na obradu endokrinologu zbog potencijalne neplodnosti

Dob	Ženski spol	Muški spol
Do 13 godina	• Odsutan razvoj dojki	• Odsutno povećanje testisa
	• Anosmija	
	• Niski rast (<-2 SD) ili pad na krivulji rasta	
13-15 godina	Primarna amenoreja do 15. godine	• Odsutno povećanje testisa (>4 mL) do 14. godine
	Primarna amenoreja do 13. godine bez drugih znakova puberteta	• Mali, čvrsti testisi (rast spolovila ne prati rast gonada) +/- ginekomastija
	• Zaustavljeni pubertet	
	• Visoka konc. FSH	
15+ godina	• Sekundarna amenoreja >3 mjeseca	• Nedostatak sekundarnih spolnih karakteristika
	• Oligomenoreja s hiperandrogenizmom	• Mikropenis s malim testisima
	• Galaktoreja	• Ginekomastija koja perzistira
Svi uzrasti	• Niski rast + bilo koji poremećaj puberteta (Turnerov sindrom)	• Nespušteni testisi obostrano
	• Kronične bolesti, kemoterapija, radijacija u anamnezi • Pozitivna obiteljska anamneza na genetske sindrome	

Kriptorhizam

prof.dr.sc. Anko Antabak
Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Kriptorhizam (nespušten testis), izostanak jednog ili obaju testisa u normalnom skrotalnom položaju, može biti kongenitalan ili stečen. Kongenitalni, primjetljiv već pri rođenju, nastao je zastojeom (intraabdominalno, ingvinalno ili visoko skrotalno) testisa na njegovom normalnom putu spuštanja. Kongenitalni kriptorhizam jedna je od najčešćih kongenitalnih anomalija (4% zdrave terminske novorođenčadi i oko 45% nedonoščadi). Kriptorhični testisi, ako dugo ostanu (više od 6-12 mjeseci) u abnormalnom položaju, prolaze kroz određene histološke promjene, a koje dovode do smanjene plodnosti i povećanog rizika za razvoj malignih tumora testisa. Stoga je preporuka kirurško liječenje završiti do navršanih 12, najkasnije 18 mjeseci života. Kasnije liječenje povećava rizik trajnog oštećenja plodnosti. **Uspješnost ostvarenja biološkog očinstva kod muškaraca s unilateralnim kriptorhizmom iznosi oko 90%, a kod bilateralnog oko 65%, u odnosu na oko 93% kod opće populacije.** Zato je rana dijagnostika i pravovremena kirurška intervencija ključna za očuvanje fertiliteta dječaka s kriptorhizmom. Kod analize kirurški liječene djece na Klinici za kirurgiju KBC Zagreb, za razdoblje od 2011. do 2020. godine, istraživali smo dob djece koja su liječena zbog kriptorhizma. U istraživanje je uključeno 598-ero djece, a koja su u vrijeme operacije bila u dobi od 0 do 18 godina života. Jednostrano nespušteni testis imalo je 413-ero (69,1%) djece, od čega 245 desno, a 168 lijevo. Bilateralni kriptorhizam je imalo 158-ero (26,4%) djece koja su operirana u istom aktu i još 27-ero (4,5%) djece, kod kojih je prvo operirana jedna strana, a naknadno i druga. U prvih 18 mjeseci života operirano je 110 (18,4 %) djece. U prve tri godine života operirano je 279 (46,7%) djece, a do polaska u školu 431 (72%) djeteta.

Tablica 1. Starost operirane djece zbog kriptorhizma u mjesecima života, u periodu 2011.-2020. godine na KBC Zagreb

Godina	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2011-2020
Broj djece	37	53	47	59	72	62	77	66	63	62	598
Dob Prosjek(mjeseci)	56,8	53,5	57,9	65,8	44,2	60,9	58,7	63,0	61,4	57,0	57,8
Dob Medijan (mjeseci)	39,5	39	47	63	30,5	38,5	46	50,5	45	39	43

Prosječna dob djece pri obavljanju orhidopeksije bila je 57,8 mjeseci. Nema značajne razlike bilo da se radilo o jednostranom ili obostranom kriptorhizmu. Kroz čitavo razdoblje praćenja (deset godina) nema razlike prosječne starosti djece, niti se zamijećuje tendencija pada. Valja zaključiti kako se tek mali broj djece operira unutar prvih 18 mjeseci života, a zabrinjava izostanak tendencije smanjenja životne dobi u vrijeme zahvata u promatranom razdoblju. Kasnija orhidopeksija (nakon 18 mjeseci života) povezana je sa značajnim smanjenjem broja i kvalitete zametnih stanica, kao i oštećenjem Sertolijevih stanica, što direktno smanjuje reproduktivni kapacitet u odrasloj dobi. Kod operacije provedene pravovremeno, veća je šansa za očuvanje plodnosti i smanjenje rizika od maligniteta testisa. Nažalost, u praksi velik broj djece još uvijek se operira kasnije nego što je idealno, zbog čega postoji povećan rizik trajnog oštećenja fertiliteta. U našoj studiji svako peto dijete koje smo operirali je bilo u dobi koja je optimalna za uspješnost ostvarenja biološkog očinstva u odrasloj dobi. Ograničenja našeg istraživanja je izostanak

analize uzroka kasnog obavljanja orhidopeksije, odnosno kasnog upućivanja dječjem kirurgiju (ascendirajući i mobilni testisi, zanemarivanje djeteta, promakla dijagnoza), no to planiramo otkloniti u skoroj novoj detaljnijoj analizi.

Zapamtimo:

Rana dijagnostika – kriptorhizam i drugi poremećaji reproduktivnih organa trebaju se prepoznati već pri rođenju i tijekom rutinskih pedijatrijskih pregleda. Testisi se palpacijom provjeravaju na njihovu prisutnost u skrotumu.

Praćenje i procjena – u prvih 6 mjeseci života testisi se mogu spontano spustiti, stoga se kod nespuštenih testisa prati razvoj, a ako se do 6. mjeseca ne realizira spuštanje, nužna je daljnja dijagnostika i liječenje.

Instrumentalne pretrage – ultrazvuk, a kod potrebe i laparoskopija, koriste se za lociranje nespuštenog testisa, naročito ako nije opipljiv (kriptorhizam).

Pravovremena orhidopeksija – kirurško spuštanje testisa obavlja se idealno između 6 i 18 mjeseci života, čime se smanjuje rizik od trajnog oštećenja spermatogeneze i očuva plodnost.

Praćenje nakon zahvata – dugoročni nadzor funkcije testisa, praćenje mogućih komplikacija i edukacija roditelja za pravilan razvoj i rano prepoznavanje potencijalnih problema.

Multidisciplinarni pristup – kod obostranog kriptorhizma ili izražene debljine potrebno je uključivanje pedijatra, dječjeg kirurga, endokrinologa, genetičara i drugih specijalista prema potrebi za optimalnu dijagnostiku, liječenje i edukaciju.

Edukacija i prevencija – informiranje roditelja i adolescenata o važnosti ranog prepoznavanja i liječenja kako bi se osigurala maksimalna šansa za očuvanje fertiliteta.

Ovi koraci su temeljni u zaštiti reproduktivnog zdravlja djece i adolescenata, s posebnim naglaskom na pravovremenost i kvalitetu dijagnostike i liječenja, što direktno utječe na buduću plodnost.

Terminologija nespuštenog testisa

doc.dr.sc. Dino Papeš

Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Kriptorhizam (od grč. skriven testis) je naziv za stanje pri kojem se testis ne može palpirati nakon rođenja u skrotumu ili preponi. Može biti da je smješten unutar retroperitoneuma (tzv. intraabdominalni testis), da je u preponi, ali ga nismo uspjeli napipati, ili da ga uopće nema (zbog npr. aplazije ili atrofije posljedično perinatalnoj torziji). Potrebna je operacija u dobi oko 12 mjeseci života, a kod obostranog kriptorhizam se operacija preporuča i ranije, već sa 6 mjeseci.

Retencija testisa označava testis koji je po rođenju palpabilan u preponi, ali se ne može spustiti u skrotum manipulacijom. Liječi se po istom principu kao i kriptorhizam

Ektopija testisa je retencija testis izvan uobičajenog puta spuštanja (npr. u potkožnom tkivu ingvinalne regije).

Mobilan testis je testis s izraženim kremasteričnim refleksom zbog čega se prilikom pregleda ili napinjanja povlači prema preponi, ali se ubrzo spontano spušta. Operacija nije potrebna, osim ako se mobilni testis sa rastom djeteta pretvori u retenciju testisa. Operacija se indicirana kada se to dogodi.

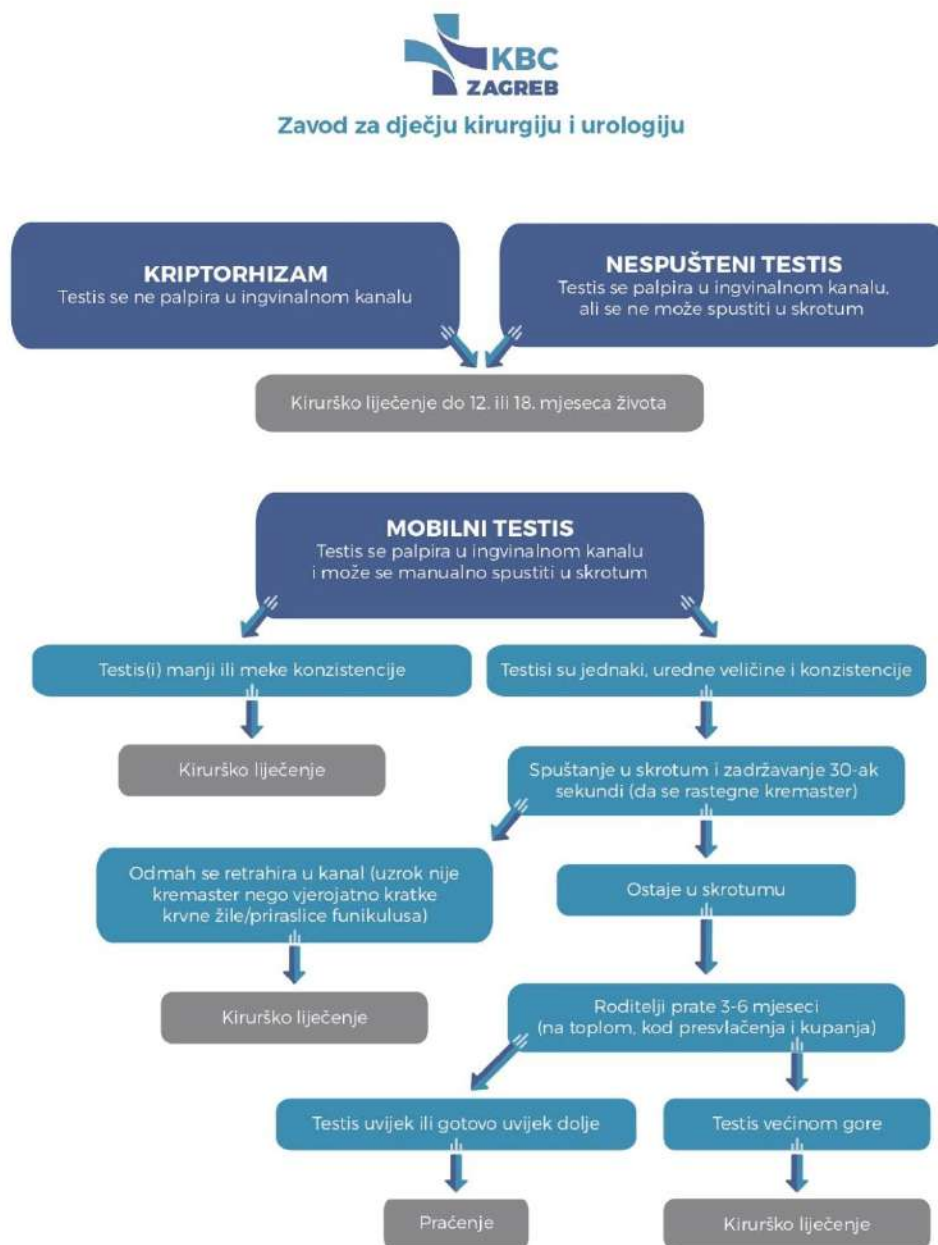
Retraktilan testis je testis koji se većinom nalazi u skrotumu, ali se kod pregleda nalazi u preponi i ne spušta se spontano, već nakon 10 čučnjeva ili ga je potrebno manualno spustiti povlačenjem. Nakon spuštanja ostaje u skrotumu. Ukoliko se nakon spuštanja odmah povlači u preponu naziva se **visoki retraktilni testis**. Kod retraktilnog testisa se roditelje upućuje da prate položaj testis i ako zamijete da testis uglavnom nije spušten ili je kod pregleda hipotrofičan, indicira se operacija. Visoki retraktilni testis je indikacija za operaciju. Dijagnoza se najčešće postavlja u predškolskoj ili školskoj dobi.

Ascendirajući testis (stečena retencija ili stečeni kriptorhizam), ovisno palpira li se testis ili ne) je testis koji je po rođenju bio u skrotumu, a potom se tijekom rasta djeteta povukao u preponu. Nastaje prilikom spontanog povlačenja ingvinalne kile (procesusa vaginalisa) koja sa sobom povuče i testis, ili kada krvne žile testisa ne prate somatski rast u visinu pa postanu relativno prekratke. Ascendirajući testis je također indikacija za operaciju.

Sekundarna retencija testisa (ili sekundarni kriptorhizam) je naziv za retenciju testis u preponi koja nastaje nakon operacije ingvinalne kile ili nespuštenog testisa kada ožiljkavanje ili retrakcija podvezanog procesusa vaginalisa povuče testis u preponu. Češće nastaje nakon operacija uklještene kile kod vrlo male djece. Kirurški se liječi s odgodom od 6 mjeseci nakon incijalne operacije.

Algoritam liječenja nepuštenog testisa

Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb



The European Association of Urology (EAU) Paediatric Urology Guidelines
Thomas D. F. M., Essentials of Paediatric Urology, 2nd Edition, Informa Healthcare

Retencija testisa ili mobilni testis?

prof.dr.sc. Tomislav Luetić
Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Retraktilni, odnosno testisi koji se povlače, su općenito dobroćudno stanje koje se poboljšava i nestaje bez potrebe za liječenjem. Retraktilni testis se može spustiti u skrotum bez napetosti, ali se i može vratiti u višu poziciju zbog preaktivnog kremasternog refleksa. Testis koji se povlači nije trajno izvan skrotuma. Najviše ih se vidi u dječaka prije puberteta i procijenjene je prevalencije od 2-4% dječaka do 14. godine starosti^{1,2}. Glavnina retraktilnih testisa se spusti spontano do adolescencije i u većini slučajeva ne utječe na volumen testisa ili fertilitet. Iako je retraktilni testis obično samo-izlječivo stanje, nužni su redoviti kontrolni pregledi zbog ugroze da se takav testis trajno uzdigne izvan skrotuma i postane nespušteni testis. Značajna manjina retraktilnih testisa (2-45%) kojima se to dogodi zahtijevaju orhidopeksiju^{3,4}. Kirurško liječenje je potrebno i u slučajevima rijetkih komplikacija retraktilnih testisa kao što su testikularna atrofija, torzija ili tumor. Rana kirurška operacija ne poboljšava ishod u većine dječaka sa retraktilnim testisom, i može biti uzrokom nepotrebnih kirurških operacija.

Literatura

1. Jae J B, Bum S K, Sung K C. Long-Term Outcomes of Retractable Testis. Korean J Urol 2012;53:649-653.
2. AA Stec, J C Thomas, R T DeMarco et al. Incidence of testicular ascent in boys with retractile testes. J Urology 2007;178:1724-5.
3. GC La Scala, SH Ein. Retractable testes: an outcome analysis on 150 patients. J Pediatr Surg. 2004 Jul;39(7):1014-7.
4. Cynthia A. Sharadin et al. The natural history of retractile testes and progression to orchiopexy. J Urology 2023;209,Supp.:e223

Varikokela

doc. dr. sc. Stanko Čavar
Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Varikokela je dilatacija testikularne vene i pampiniformnog venskog pleksusa unutar funikulus spermaticus. Češće se javlja na lijevoj strani, u 85–95% pacijenata. Lijeva unutarnja spermatična vena je jedna od najdužih vena u tijelu. Ona se ulijeva u lijevu renalnu venu pod pravim kutem. Intravaskularni tlak u lijevoj renalnoj veni je viši nego u desnoj zato što je ona stisnuta između aorte i arterije mezenterike superior što dovodi do dilatacije i inkompentencije venskih valvula u samoj veni sa retrogradnim venskim protokom prema testisu, a što uzrokuje tortuotičnu dilataciju vena pampiniformnog pleksusa. Tijekom vremena varikokela progredira, može spriječiti rast i funkciju testisa. Pojavnost varikokele u adolescentnoj dobi je oko 15% što je slično pojavnosti u odrasloj populaciji.

Otprilike 10–25% muških adolescenata i najmanje jedna trećina odraslih muškaraca koji su pregledavani zbog neplodnosti imaju varikokelu. Varikokela je najčešći korektibilni uzrok muške neplodnosti. Oko 40% muškaraca sa primarnom neplodnosti ima varikokelu, a taj se postotak podiže na 75–81% kod muškaraca sa sekundarnom neplodnosti.¹ Više od polovice odraslih muškaraca ima poboljšanje u spermogramu nakon varikocektomije. Samo 10–20% muškaraca sa varikokelom je neplodno.² Postoje brojni uzroci kojima se nastoji objasniti neplodnost muškaraca sa varikokelom. Vjerojatno se radi o više uzroka od kojih su najznačajniji povećanje testikularne/skrotalne temperature zbog refluksa krvi, oksidativni stres, refluks katekolamina iz nadbubrežne žlijezde i deprivacija androgena.^{3,4} Odluka o liječenju adolescenata sa varikokelom je kontroverzna. Većina liječnika se slaže kako je nepotrebno, skupo i etički upitno liječiti sve adolescente sa varikokelom jer bi smo nepotrebno operirali njih 80%, ali također je podjednako neprihvatljivo čekati mogući razvoj ireverzibilne neplodnosti u odrasloj dobi zbog čega je bitno probati one adolescente koji trebaju liječenje. Kada bi se pratili adolescenti sa varikokelama u odraslu dob i operirali samo oni neplodni, poboljšanje u spermogramu nakon operacije javilo bi se u dvije trećine ili manje tj. oko 40%, a postotak očinstva bio bi samo blaže poboljšan u odnosu na one koji nisu operirani dok je postotak poboljšanja spermograma nakon operacije varikokele skoro 100% u adolescenata shodno čemu je i veći postotak očinstva kad je varikokela operirana ranije.⁵ Varikokela može biti asimptomatska ili se može prezentirati osjećajem punoće, nelagode ili bolova na strani varikokele što se karakteristično pojačava u stojećem položaju, a smanjuje u ležećem položaju. Također se mogu prezentirati smanjenim fertilitetom i atrofijom testisa za što se vjeruje kako je uzrokovano gubitkom zametnih stanica zbog apoptoze. Varikokela se dijagnosticira fizikalnim pregledom na kojem se vide ili palpiraju proširene vene u skrotalnoj vreći sa ili bez Valsavina pokusa. Stupnjevanje varikokele (pregled u stojećem položaju): 1. stupanj (mala), ne vidi se u stojećem položaju, palpabilna samo pri Valsavinu manevru u stojećem stavu; 2. stupanj (srednja) ne vidi se u ležećem položaju, palpabilna u stojećem stavu bez Valsavina manevra; 3. stupanj (velika), vidljiva kroz kožu skrotuma u stojećem stavu bez Valsavina manevra. Nakon pregleda u stojećem stavu treba učiniti pregled u ležećem položaju jer idiopatske varikokele su izraženije u stojećem položaju dok se povlače u ležećem položaju. Ako varikokela perzistira u ležećem položaju, naglo je nastala, prisutna je u predpubertetskog dječaka ili se nalazi na desnoj strani mora se isključiti opstrukcija lijeve bubrežne ili donje šuplje vene (sekundarna varikokela) Doppler ultrazvukom testisa i abdomena.⁶ Varikokele, posebno na desnoj strani mogu biti uzrokovane trombom u donjoj šupljom veni ili trombozom desne renalne vene sa propagacijom tromba u donju šuplju venu, tumorima ili limfadenopatijom. Važno je procijeniti konzistenciju i volumen testisa. Ako se fizikalnim pregledom ne može sa sigurnošću postaviti dijagnoza varikokele može se napraviti kolor Doppler testisa kako bi potvrdila dijagnoza. U analizama nije nađena značajna razlika u učestalosti oštećenja spermograma kod muškaraca s varikokelom 2. i 3. stupnja, ali je nađena veća učestalost ipsilateralne hipotrofije testisa u adolescenata s varikokelom 3. stupnja. Većina (oko 2/3) varikokela ne zahtjeva liječenje. Za one muškarce kojima treba liječenje postoji spektar intervencija od prekutane venske embolizacije do kirurških tehnika koje se sastoje od ligiranja samo unutarnje spermatične vene sa ili bez ligiranja unutarnje spermatične arterije. Ligiranje se izvodi na

ingvinalnoj, subingvinalnoj ili retroperitonealnoj razini, klasično, mikroskopski ili laparoskopski. Indikacije za operacijsko liječenje u adolescentnoj dobi su: 1) razlika u testikularnom volumenu za više od 10 - 15 % ili >2 ml. procijenjeno ultrazvučno, 2) bolovi ili osjećaj punoće u testisu, 3) obostrana varikokela (zbog nepostojanja normalnog kontralateralnog testisa za usporedbu), 4) abnormalan nalaz spermiograma, 5) brzina retrogradnog protoka više od 38 cm/s uz smanjen volumen testisa. Najbolja operacijska tehnika za liječenje varikokele još nije utvrđena. Najčešće komplikacije nakon varikokelektomije su recidiv i hidrokela. Subingvinalni mikrokirurški pristup kod odraslih je metoda izbora sa najmanje recidiva i komplikacija. Laparoskopska varikokelektomija po Palomi je najčešća operacijska tehnika u adolescenata u SAD-u.⁷

Slika 1. Razine podvezivanja refluksnih vena koje uzrokuju varikokelu



Literatura:

1. Ligouri G, Trombetta C, Garaffa G, i sur. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. World J Urol 2004;22:378.
2. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, Pryor JL. The adolescent varicocele: what's new with and old problem in young patients? Pediatrics 1997;100:112.
3. Marmar JL. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. Hum Reprod Update 2001;7:461.
4. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. Andrologia 2007;39:203.
5. Glassberg KI. My indications for treatment of the adolescent varicocele (and why). Transl Androl Urol 2014;3(4):402-412.
6. Pilla SB, Besner Ge. Pediatric testicular problems. Pediatr Clin North Am 1998;45:813.
7. Harel M, i sur. Practice patterns in the surgical approach for adolescent varicocelectomy. SpringerPlus 2015;4:772.

Mikrokirurška varikokelektomija

doc.dr.sc. Dino Papeš

Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Uvod

Danas više nema sumnje da varikokela oštećuje spermiogenezu zbog oksidativnog stresa koji nastaje zbog zagrijavanja testisa, venske hipertenzije i posljedične hipoksije, refluksom metabolita iz bubrega i nadbubrežne žlijezde, otežane eliminacije/zadržavanja nusprodukata metabolizma u testisu i molekula nastalih raspadanjem krvnih stanica.

Osim neplodnosti, varikokela oštećuje i stvaranje testosterona, a kod parova u kojima muškaraca ima varikokelu su češći spontani pobačaji. Varikokelu ima 15% adolescenata, ali je prisutna u 40% neplodnih muškaraca. Liječenje je indicirano kada postoje simptomi, obostrana varikokela, hipotrofija testisa (najčešća indikacije) ili oštećenje spermiograma (oligospermija) u starijih adolescenata. Liječenje treba ponuditi i adolescentima koji nemaju navedeno, no imaju oštećenje drugog testisa zbog prethodne torzije ili kriptorhizma.

Oštećenje spermiogeneze je operacijom često reverzibilno, no kod duljeg trajanja varikokele može nastati nepovratno oštećenje spermatičnih matičnih stanica koje se ne mogu oporaviti. Oštećenje stanica nastaje na razini stanične membrane i same molekule DNK. Zbog zadržavanja i onemogućene eliminacije molekula s oksidativnim djelovanjem dolazi do pucanja molekule DNK (fragmentacija) koja nadmašuje sposobnosti mehanizama popravka DNK koje posjeduje svaka stanica. Zbog toga je varikokela, uz pretilost i pušenje, glavni nezavisni rizični faktor za mušku neplodnost.

Od metoda za liječenje varikokele se najviše koriste laparoskopska i mikrokirurška metoda, dok se radiološka metoda embolizacije napušta zbog najveće stope recidiva i izlaganja ionizirajućem zračenju. Mikrokirurška operacija varikokele je danas postala zlatni standard za liječenje varikokele. U odnosu na laparoskopsku i robotsku metodu (koje se rade kroz trbušnu šupljinu), ima manju stopu komplikacija i recidiva, i dovodi do boljeg oporavka spermiograma. Osim toga, mikrokirurška operacija se ne izvodi kroz trbušnu šupljinu, već kroz rez u preponi, pa se može raditi i u lokalnoj ili spinalnoj anesteziji. Povratak na sve aktivnosti je u prosjeku 10-14 dana.

Tablica 1. Usporedba laparoskopske i mikrokirurške metode (prema smjernicama Europske udruge urologa, EAU)

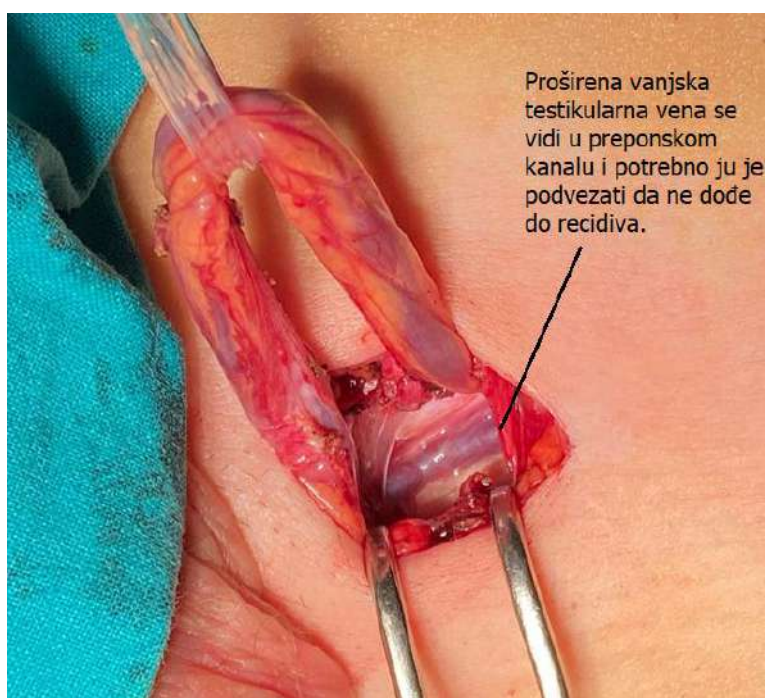
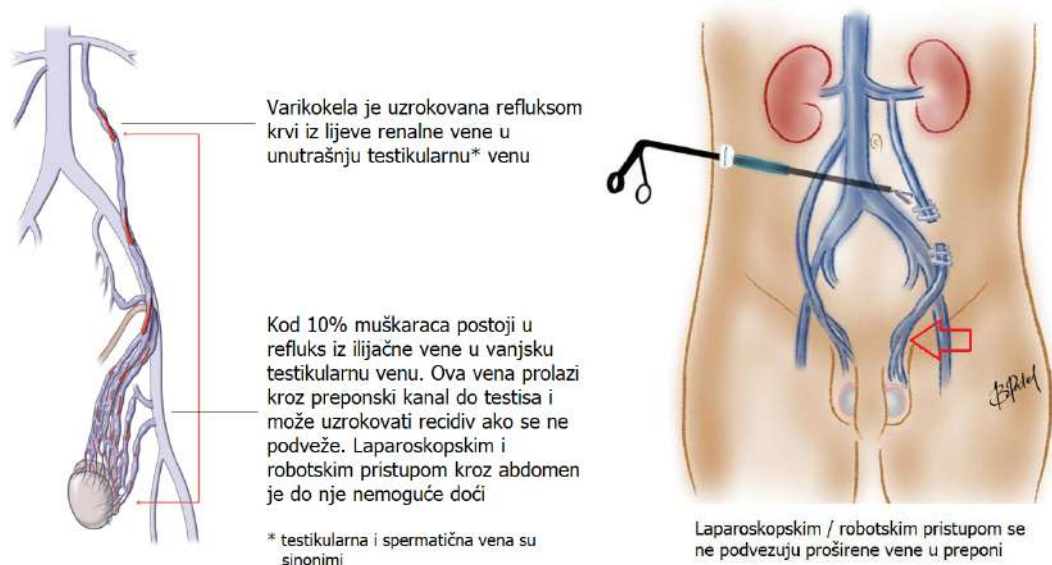
	Laparoskopska ili robotska varikokelektomija	Mikrokirurška varikokelektomija
Komplikacije (hidrokela, atrofija)	5-10%	1%
Recidiv	5-8%	1-2%
Oporavak spermiograma	60%	99%

Prednosti mikrokirurške operacije varikokele

Postoji nekoliko prednosti mikrokirurške varikokelektomije pred laparoskopskom i robotskom metodom (Slika 1): 1) pristupom kroz preponu se mogu podvezati vanjske spermatične vene koje su uzrok varikokele ili recidiva u 5-10% adolescenata; 2) operacijski mikroskop omogućava vizualizaciju arterije, koju treba sačuvati da ne dođe do atrofije testisa, i limfnih žila, koje je potrebno očuvati da ne nastane hidrokela. Također se mogu podvezati sve vene spermatičnog snopa koje bi mogle dovesti do recidiva; 3) mikrokirurška metoda omogućava bolji oporavak spermiogeneze i hipotrofije testisa ukoliko se uspostavi venska drenaža venskom prenosnicom (bypass-om) kojim se krv iz testisa skreće prema sustavu vene

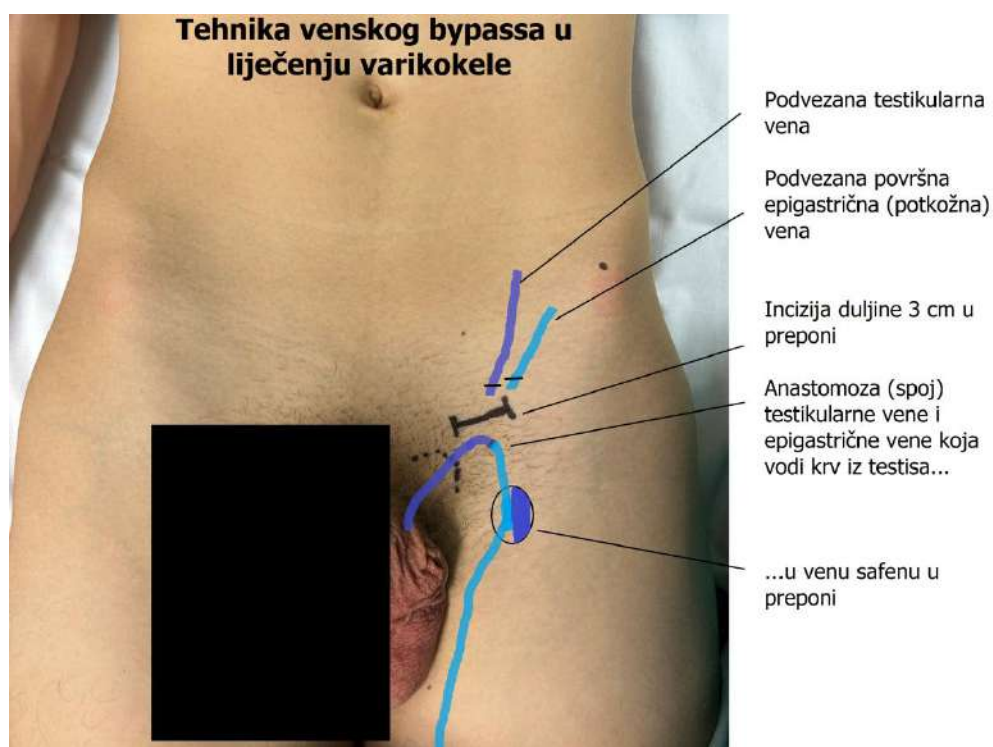
safene. Stopa uspješnog začeća je značajno veća nakon mikrokirurške u odnosu na laparoskopsku metodu.

Slika 1. Prednosti mikrokirurške operacije varikokele u odnosu na laparoskopsku/robotsku operaciju





Očuvane arterija (na koncu) i limfni vodovi (tri prozirna kanalića), vene su ligirane. U slučaju da varikokela uzrokuje bol, potrebno je podvezati i živčane ogranke u spermatičnom snopu.



Rezultati

Od siječnja 2020. do rujna 2025. operirano je 209 dječaka i adolescenata. Prosječna dob je 15.5 godina (raspon 12-21 godina). Najčešća indikacija je bila hipotrofija lijevog testisa (150/209), potom oštećenje spermograma (44/209) i simptomi (15/209). Svi su otpušteni iz bolnice unutar 16 sati od operacije. Svima je ponuđen izbor lokalne, spinalne ili opće anestezije: 90% je izabralo opću, 9% spinalnu, a 1% lokalnu anesteziju. Prosječno vrijeme povratka u školu je bilo 5 dana. 203 se vratilo sportskim aktivnostima i

tjelesnom odgoju unutar 2 tjedna, a 6 unutar 3 tjedna. Učestalost hidrokele je bila 0%, atrofije 0%, a recidiva 1.9% (4 pacijenta). Od 4 pacijenta s recidivom 2 su operirana, dok 2 čekaju operaciju. Dva od 4 pacijenata s recidivom koji su ponovno operirano su osim recidiva lijevo razvili i desnostranu varikokelu te varikozitete na donjim ekstremitetima. Kod njih je učinjena reoperacija lijeve strane, desna mikrokirurška varikokelektomija i corssectomia/stripping VSM i mikroflebektomija. Nakon operacija obojica su bez varikokele, urednih spermograma.

Oporavak hipotrofije testisa (volumna razlika D/L manja od 20%) nakon operacije je 80%, a oporavak spermograma 100% (44/44). Simptomi su se povukli u svih pacijenata (15/15), ali su dvojice navodila nelagodu još 6 mjeseci nakon operacije.

Zaključak

Mikrokirurška operacija varikokele je sigurna i, ukoliko se uspostavi venska drenaža testisa formiranjem prenosnice, nudi odličan oporavak spermogeneze.

Literatura

1. EAU/ESPU guidelines on pediatric urology in EAU guidelines. Paper presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
2. Szabó A, Váncsa S, Hegyi P, Váradi A, Forintos A, Filipov T, Ács J, Ács N, Szarvas T, Nyirády P, Kopa Z. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):5. doi: 10.1186/s12958-023-01054-0.
3. Papes D, Cavar S, Sabolic I, Pasini M, Jurca I, Antabak A, Luetic T. Internal Spermatic Vein to Superficial Epigastric Vein Microsurgical Bypass in Varicocele Treatment. *Eur J Pediatr Surg.* 2023 Apr;33(2):138-143. doi: 10.1055/s-0042-1750053
4. Petrella F, Raymo A, Sadri I, et al. Adolescent microsurgical varicocelectomy and changes in sperm parameters: A matched cohort analysis. *Andrology.* 2024 Nov 5
5. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl.* 2009; 30: 33-40

Je li potrebno liječiti varikokelu u adolescenata ili se može pričekati odrasla dob?

doc.dr.sc. Dino Papeš

Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb

Otprilike jedna četvrtina adolescenata s varikokelom će biti neplodni ukoliko se ne liječe. Tu podskupinu dječaka/adolescenata/muškaraca s varikokelom čine gotovo isključivo oni muškarci koji imaju varikokelu 3. stupnja. Pitanje koje se ponekad postavlja u literaturi je kada treba predložiti operaciju? Je li potrebno operaciju predložiti kada se zamijete znakovi oštećenja testis ili se operacija može dogoditi u odraslu dob? Najčešća indikacija za operaciju u dječaka i adolescenata je hipotrofija lijevog testisa, i ona je pouzdani prediktor kasnije neplodnosti.

Od 2020. do 2025. godine je u ambulantu za dječju kirurgiju pregledano 550 dječaka i adolescenata s varikokelom, a operirano je njih 210 (38%). Velika većina, preko 90% su upućeni sa sistematskih pregleda. Određen broj dječaka koji imaju varikokelu 1. stupnja vjerojatno nije niti upućen na pregled, što je i razumljivo jer oni gotovo nikad nemaju simptome ili hipotrofiju i stoga je vrlo rijetko potrebno liječenje. Uostalom, takvo blago proširenje vena je ponekad teško i prepoznati.

Za varikokelu se danas nepobitno zna¹⁻⁶:

- 1) varikokela je uz pušenje i debljinu najčešći nezavisni rizični faktor za mušku neplodnost,
- 2) učestalost varikokele u općoj populaciji je 15%, ali je oko 40% u neplodnim parovima
- 3) mogućnost za spontano začeće i uspješnost metoda umjetne oplodnje su veće što je oštećenje spermograma (oligospermija) zbog varikokele blaže
- 4) dulje trajanje varikokele dovodi do progresivnog pogoršanja spermograma, a oštećenje spermatogonijskih matičnih stanica je ireverzibilno
- 5) učestalost spontanog pobačaja je veća u parovima u kojima muškarac ima varikokelu, čak i kada nije poremećen spermogram, vjerojatno zbog povećanog stupnja fragmentacije molekule DNK

Dvije studije su analizirale dugoročni ishod u pacijenata kojima je postavljena dijagnoza varikokele i indikacija za operaciju zbog hipotrofije lijevog testisa, te im je ponuđen izbor: operacija ili praćenje. Potom je analizirano koliko je dječaka postalo očevima nakon 10 ili više godina praćenja. Izbor očinstva kao mjere učinkovitosti uspjeha liječenja je dvojen iz više razloga.

U studiji iz Belgije⁷ je praćeno preko 600 dječaka kojima je zbog jednostrane hipotrofije testisa ponuđeno kirurško liječenje. Nešto više od polovice je odabralo operaciju, dok su ostali praćeni. Postotak dječaka koji u kasnije postali očevi je bio 79% u operiranoj skupini, a 85% u neoperiranoj skupini, bez statistički značajne razlike, no ova studija je imala više metodoloških nedostataka. Jedini kriterij za operaciju je bila volumna razlika od 2 ml mjerena orhidometrom prilikom prvog pregleda, što predstavlja najširi kriterij za hipotrofiju testisa (a mjerenje orhidometrom je nepouzđano), pa je vjerojatno značajan postotak dječaka operiran bez prave indikacije, što može objasniti i visok postotak očinstva u neoperiranoj skupini. Drugo, samo 50% pacijenata je odgovorilo na završnu anketu, a od tih 50% je manje od pola pokušavalo začeti dijete. Konačno, svi dječaci su operirani tehnikom antegradne sklerozacije koja uključuje kirurško prepariranje testikularnih vena kroz skrotalni pristup i potom sklerozaciju pod kontrolom rentgena. Ta metoda spada u metode s višim postotkom neuspjeha i danas se vrlo rijetko radi, a potvrda izliječenja varikokele kontrolnim Dopplerom nije rađena⁸, niti je učestalost recidiva objavljena u studiji. Zaključak studije je bio da liječenje varikokele u adolescentnoj dobi nema učinka na kasniju učestalost očinstva, što je pogrešno, jer se takav zaključak iz navedenih rezultata ne može izvući. U navedenoj studiji je prisutna tipična greška u zaključivanju na temelju negativnih rezultata, a to je zamjena *dokazane neučinkovitosti* i *nedokazane učinkovitosti*. Dokazati neučinkovitost može biti vrlo složeno ukoliko se kao mjera ishoda odabere stopa očinstva, jer na nju utječu mnogi drugi faktori. S druge strane nedokazana učinkovitost je mnogo češća i posljedica je metodologije (malog uzorka i neprikladnog odabira pacijenata). U belgijskoj studiji se dakle radi o nedokazanoj (ili nejasnoj) učinkovitosti, a ne o dokazanoj neučinkovitosti kako je navedeno u naslovu.

U studiji iz Turske⁹ je praćeno 400 dječaka i adolescenata s varikokelom kod kojih je bila postavljena indikacija za kirurško liječenje zbog jednostrane ili obostrane hipotrofije testisa ili poremećenog spermograma. Dvije trećine dječaka su liječeni mikrokirurškom operacijom, a trećina su praćeni bez liječenja. Postotak dječaka koji su kasnije pokušavali postati očevi i uspjeli je bio 77% u operiranoj skupini, što je bilo statistički značajno više nego 48% u neoperiranoj skupini. Zanimljivost ove studije je da je čak 60% dječaka operirano zbog obostrane varikokele, što je značajno više nego u drugim studijama (i u našem centru) u kojima se ta brojka kreće između 5 i 10%.

Zaključno, očinstvo nije dobra mjera uspjeha operacije varikokele iz više razloga od kojih se najviše ističe potreba za dugotrajnim praćenjem (što dovodi do gubitka pacijenata), te činjenica da na fertilitet utječu mnogi faktori osim varikokele, među ostalima i ženski faktor.



Literatura

1. Szabó A, Váncsa S, Hegyi P, Váradi A, Forintos A, Filipov T, Ács J, Ács N, Szarvas T, Nyirády P, Kopa Z. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):5. doi: 10.1186/s12958-023-01054-0.
2. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, Castro A. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006;21:986-93.
3. Masterson TA, Greer AB, Ramasamy R. Time to improvement in semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men with severe oligospermia. *Can Urol Assoc J* 2019;13:E66-E69.
4. Enatsu N, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M. Clinical outcome of microsurgical varicocelectomy in infertile men with severe oligozoospermia. *Urology* 2014;83:1071-4.
5. Morini D, Spaggiari G, Daolio J, i sur. Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair. *Andrology* 2021;9:1176-84
6. Petrella F, Raymo A, Sadri I, et al. Adolescent microsurgical varicocelectomy and changes in sperm parameters: A matched cohort analysis. *Andrology*. 2024 Nov 5
7. Bogaert G, Orye C, De Win G. Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult. *J Urol* 2013;189:2298-303.
8. D'Andrea S, Barbonetti A, Castellini C, i sur. Left spermatic vein reflux after varicocele repair predicts pregnancies and live births in subfertile couples. *J Endocrinol Invest* 2019;42:1215-21.
9. Çayan S, Şahin S, Akbay E. Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients. *J Urol* 2017;198:195-201.

Torzija jajnika

prim.dr.sc. Magdalena Karadža

Odjel za bračnu neplodnost, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

Torzija jajnika je stanje koje podrazumijeva djelomičnu ili potpunu rotaciju jajnika oko središnje linije, koja se sastoji od njegove vaskularne peteljke, što ometa protok kroz krvne žile. Torzija može zahvatiti samo jajnik ili jajnik s jajovodom. Torzija jajnika može pogoditi žene svih dobnih skupina, najčešće prosječne dobi oko 30 godina. Incidencija je uglavnom nepoznata, podaci sugeriraju da čini 2,7% kirurških hitnih slučajeva. Incidencija kod žena mlađih od 20 godina procjenjuje se na 4,9 na 100 000, a do 52% slučajeva torzije kod djece javlja se u dobi između 9 i 14 godina, s prosječnom dobi od 11 godina. Torzija se češće javlja ukoliko su prisutne benigne mase na jajnicima (ciste) – u 51% do 84% slučajeva torzije adneksa u djece javlja se zbog patologije adneksa (cistični teratomi ili dermoidi (31%), folikularne ili hemoragične ciste jajnika (23%–33%), paraovarijalne/paratubalne ciste, cistadenomi ili hidrosalpinksi), no 25% pedijatrijskih pacijenata s torzijom adneksa može imati normalne jajnike. Tek u 2% slučajeva u podlozi torzije može biti maligni tumor. Povećana sklonost torziji adneksa u pedijatrijskoj populaciji može biti posljedica male veličine maternice kod pedijatrijskih pacijenata i relativno dugih utero-ovarijalnih ligamenata koji dovode do hiperomobilnosti adneksa. Zbog nejasnog profila simptoma ovog stanja, mogu se postaviti višestruke diferencijalne dijagnoze, što često rezultira propustom u pravovremenom postavljanju dijagnoze. Za ispravno i pravovremeno postavljanje dijagnoze, potrebno je razumjeti mehanizam nastanka torzije. Naime, kod torzije, jajnik se rotira oko infundibulopelvičnog i/ili uteroovarijalnog ligamenta. To može komprimirati vaskularnu mrežu jajnika, smanjujući limfni i venski odljev, kao i arterijski dotok. Limfni i venski odljev su prvo ugroženi zbog tanjih, kompresivnijih stijenki krvnih žila. Arterijska perfuzija s blokiranim venskim odljevom rezultira edemom i povećanjem jajnika, što dodatno pogoršava kompresiju vaskularne mreže i dovodi do smanjenog arterijskog dotoka, ishemije i nekroze. Bol koja se javlja u kontekstu torzije jajnika javlja se sekundarno zbog okluzije vaskularne peteljke. Iako je to obično povezano s akutnom boli u trbuhu koja se širi u ingvinalno ili bočno područje s mučninom i povraćanjem, samo 50% pacijenata će osjetiti iznenadnu, jaku bol u trbuhu. Opis i vrsta boli uvelike variraju, ali 90% osjeća neki oblik boli koja može biti akutna, kronična ili epizodna. Ovo otkriće također naglašava da će najmanje 10% pacijenata s torzijom imati bezbolnu torziju. Mučnina i povraćanje prisutni su kod do 70% pacijenata, ali do 30% nema ove simptome. Kod 2-20% pacijenata može biti prisutna vrućica, što dodatno otežava dijagnostički izazov. Općenito, torzija jajnika često se manifestira nespecifičnim simptomima i bez objektivnih nalaza pri kliničkom pregledu. U dijagnostici torzije jajnika transvaginalni ultrazvuk predstavlja metodu prve linije kod odraslih, a transabdominalni ultrazvuk kod pedijatrijskih pacijenata. Pregled Dopplerom može pokazati smanjen ili odsutan vaskularni protok. Normalni vaskularni protok na ultrazvuku ne isključuje torziju jajnika zbog dvostruke opskrbe jajnika krvlju. Najčešći znak torzije na ultrazvuku je povećanje jajnika uslijed edema. Ultrazvuk može pomoći u dijagnozi, ali normalan ultrazvučni pregled ne može isključiti dijagnozu. Osjetljivost transabdominalnog ultrazvuka u pedijatrijskih i adolescentnih pacijentica je 92-93%, sa specifičnošću od 96-100%. Ako se tijekom radioloških pretraga uočava kompleksna masa jajnika, serumski tumorski markeri: HCG, AFP, CA125 i LDH mogu biti korisni u procjeni rizika od maligniteta. Za liječenje torzije jajnika vrijeme je od krucijalnog značenja. Pravovremena dijagnostička laparoskopija, detorzija adneksa i cistektomiju gdje je indicirano, predstavlja zlatni standard u liječenju. Vrijeme do detorzije je ključno - utječe na rizik od nekroze i održivost jajnika (ako do detorzije dođe za >10 sati veći je rizik od nekroze). I pedijatrijski i odrasli pacijenti s torzijom jajnika imaju dobre dugoročne ishode nakon detorzije hemoragičnih ili jajnika koji se doimaju ishemičnim, njih 90-94% proizvode normalne folikule i nakon detorzije. Važno je prepoznati da makroskopski izgled torkviranog jajnika, koji se često tumači kao nekrotičan, ne korelira s budućom

sposobnošću jajnika da razvije folikule. Vrlo je niska prevalencija malignih neoplazmi u pedijatrijskoj populaciji, a to znači da je rizik od maligniteta u osnovi torkviranog jajnika izuzetno mali. S obzirom na to, rutinska ooforektomija nije opravdana. Konzervativno liječenje s očuvanjem jajnika čak i u slučaju nekrotičnog jajnika, važno je za održavanje funkcije jajnika kod mladih žena u smislu pubertetskog rasta i razvoja, ali i u očuvanju buduće plodnosti. Potreban je dugotrajni nadzor pacijentica nakon detorzije jajnika. Pacijenticama s menstruacijom i podlogom funkcionalne ciste kao uzroka torzije na jajnicima može se ponuditi hormonska terapija kako bi se blokirala ovulacija i ponovna pojava cista na jajnicima, čime se smanjuje rizik od naknadne torzije adneksa. Hormonska terapija ne smanjuje ponovnu pojavu paraovarijalnih/paratubalnih cista ili dermoidnih cista na jajnicima jer se one ne formiraju kao posljedica ovulacije. Iako je incidencija torzije jajnika kod djevojčica slična incidenciji torzije testisa kod dječaka, stopa ooforektomije je otprilike jedan i pol puta veća od orhidektomije. Stoga, je konzervativno liječenje s očuvanjem jajnika čak i u slučaju nekrotičnog jajnika važno za održavanje funkcije jajnika kod ovih mladih žena kako bi se pomoglo u pubertetu i očuvanju buduće plodnosti.

Literatura

1. Scheier E. Diagnosis and Management of Pediatric Ovarian Torsion in the Emergency Department: Current Insights. *Open Access Emerg Med.* 2022;23;14:283-291. doi: 10.2147/OAEM.S342725.
2. Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Ovarian torsion. *Am J Emerg Med.* 2022;56:145-150. doi: 10.1016/j.ajem.2022.03.046.
3. Soh PQ, Cheng C, Reddington C, Dior UP, Healey M. Oophorectomy for ovarian torsion – should this be abandoned? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022;62(4):548-552. doi: 10.1111/ajo.13506.

Spermigram i fragmentacija DNK u spolnim stanicama

prof.dr.sc. Davor Ježek^{1,2,3}

¹*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za histologiju i embriologiju*

²*Znanstveni centar izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

³*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju*

Analiza sjemena temeljni je dijagnostički alat u procjeni muške plodnosti, pružajući kvantitativnu i kvalitativnu procjenu parametara ejakulata poput volumena, koncentracije, pokretljivosti, morfologije i vitalnosti spermija. Standardizirana prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), ova pretraga daje uvid u funkciju sjemenika, odnosno spermatogenezu i proizvodnju spermija. Međutim, konvencionalna analiza sjemena procjenjuje samo osnovna obilježja spermija te može propustiti otkriti molekularna oštećenja. Sve veći broj istraživanja ističe fragmentaciju DNA spermija (SDF) kao ključan biomarker kvalitete spermija, odražavajući integritet očinske genetske sastavnice embrija. SDF nastaje zbog nepravilnog pakiranja kromatina, oksidativnog stresa, apoptoze te utjecaja okolišnih i životnih čimbenika. Povišena razina SDF-a povezana je sa smanjenom stopom prirodnog začeća, narušenim embrionalnim razvojem, povećanim rizikom od spontanog pobačaja i lošijim ishodima u postupcima medicinski potpomognute oplodnje, osobito intrauterine inseminacije i izvantjelesne oplodnje. Različiti testovi — uključujući TUNEL, SCSA, Comet i SCD — omogućuju kvantifikaciju prekida DNA lanaca, a svaki od njih ima svoje metodološke prednosti i ograničenja. Iako još uvijek postoje rasprave o optimalnim pragovima i kliničkim indikacijama, testiranje SDF-a sve se više prepoznaje kao komplementarna metoda koja poboljšava dijagnostičku vrijednost tradicionalne analize sperme. Uključivanje procjene SDF-a u obradu muške neplodnosti može unaprijediti stratifikaciju pacijenata, usmjeriti terapijske odluke te potaknuti ciljane intervencije poput primjene antioksidansa, promjene životnih navika, liječenja varikokele ili prilagodbe strategija medicinski potpomognute oplodnje. Daljnja istraživanja ključna su za usavršavanje protokola testiranja, standardizaciju interpretacije te bolje razumijevanje prognostičkog značaja integriteta DNA spermija u reproduktivnoj medicini.

Banke tkiva prepubertetskog jajnika i testisa

prof.dr.sc. Davor Ježek^{1,2,3}

¹*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za histologiju i embriologiju*

²*Znanstveni centar izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

³*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju*

Napredak u pedijatrijskoj onkološkoj skrbi značajno je poboljšao stope preživljenja, čime se sve više naglasak stavlja na dugoročnu kvalitetu života i očuvanje buduće plodnosti. Budući da prepubertalna djeca nemaju zrele spolne stanice, uobičajene metode očuvanja plodnosti — poput krioprezervacije spermija ili jajnih stanica — nisu izvedive. Stoga se kriopohrana nezrelog tkiva sjemenika i jajnika nameće kao ključna eksperimentalna strategija u području onkofertilnosti. Krioprezervacija tkiva sjemenika nastoji očuvati matične stanice spermatogonija koje bi se u budućnosti mogle koristiti za obnovu plodnosti putem autotransplantacije, *in vitro* maturacije ili tehnologija temeljenih na matičnim stanicama. Slično tome, krioprezervacija ovarijskog tkiva omogućuje pohranu primordijalnih folikula sposobnih za buduću hormonsku i reproduktivnu funkciju, uz sve veći uspjeh u postpubertalnih pacijentica te obećavajući potencijal u mlađih djevojčica.

Značaj ovih biobanki leži u pružanju mogućnosti očuvanja plodnosti djeci koja se suočavaju s gonadotoksičnim tretmanima poput kemoterapije, radioterapije ili transplantacije hematopoetskih matičnih stanica. One također stvaraju vrijedan izvor za istraživanja usmjerena k razvoju sigurnih i učinkovitih metoda za sazrijevanje gameta izvan tijela, poboljšanje preživljenja transplantata te sprječavanje ponovnog unošenja malignih stanica tijekom transplantacije. Iako su kliničke primjene u prepubertalnih pacijenata još uvijek uglavnom eksperimentalne, napredak znanosti i rastući broj znanstvenih dokaza podupiru njihovu buduću izvedivost. Uspostava programa kriopohrane tkiva tkiva, uz odgovarajuće etičke, psihološke i kliničke okvire, ključna je za osiguravanje onkofertilitetnog pristupa i informiranog donošenja odluka za obitelji. Očuvanje tkiva sjemenika i jajnika u prepubertetu nudi nadu za biološko roditeljstvo preživjelim bolesnicima iz djetinjstva.

Indikacije za krioprezervaciju tkiva jajnika i sjemenika u djece liječene od malignih bolesti

dr. Lucija Mucavac, prof.dr.sc. Ernest Bilić

*Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica
KBC Zagreb*

Uvod

Zahvaljujući napretku u dijagnostici i liječenju, petogodišnje preživljenje djece oboljele od malignih bolesti prelazi 80%, što znači da sve više njih doživi odraslu dob i razmišlja o vlastitoj reproduktivnoj budućnosti.¹ Brojni oblici liječenja mogu trajno oštetiti plodnost, a rizik ovisi o vrsti liječenja, dozi i dobi pacijenta.² Najvažniji čimbenici rizika uključuju: alkilirajuće kemoterapijske lijekove, zračenje gonada, transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica te genetsku predispoziciju. U zadnje vrijeme naglašava se i važnost farmakogenomike u predviđanju rizika za neplodnost.¹⁰ Razlike između spolova ključne su u procjeni rizika: muškarci stalno stvaraju nove zametne stanice pa mogu povratiti plodnost ako preživi dovoljno spermatogonija; žene se rađaju s ograničenim brojem jajnih stanica, pa terapija može uzrokovati trajni gubitak plodnosti ili preranu menopauzu.³ Velik broj pacijenata i dalje nije dovoljno informiran o mogućim posljedicama liječenja na plodnost niti su pravovremeno upućeni stručnjacima za očuvanje plodnosti. Neizvjesnost o plodnosti negativno utječe na kvalitetu života.¹ Očuvanje plodnosti važno je za kvalitetu života preživjelih i treba ga uklopiti u rutinsku onkološku skrb djece.⁷

Ženska gonadalna toksičnost, plodnost i reproduktivne komplikacije

Liječenje malignih bolesti u djevojčica i adolescentica može narušiti funkciju reproduktivnog sustava, što ponekad rezultira preranim zatajenjem jajnika i neplodnošću. Vjerojatnost trudnoće kod njih je smanjena za 38% u odnosu na opću populaciju. Kod djevojčica u predpubertetu ili pubertetu može doći do zastoja u rastu, zakašnjelog pubertetskog razvoja i znatno narušenog samopouzdanja. Osim gubitka plodnosti, manjak estrogena može uzrokovati niz zdravstvenih poteškoća poput poremećaja rasta maternice, osteoporoze, kardiovaskularnih tegoba, kognitivnih smetnji te negativnog utjecaja na opće i seksualno zdravlje.^{2,6}

Prerano zatajenje jajnika (*POI- engl. premature ovarian insufficiency*) definira se kao izostanak menstruacije ≥ 4 mjeseca prije 40. godine života uz povišenu razinu FSH. Smatra se da kumulativni rizik razvoja POI kod žena preživjelih raka u djetinjstvu iznosi oko 8%.

Jajnici su izuzetno osjetljivi na citotoksične agense. Alkilirajući lijekovi koji se koriste u pedijatrijskoj onkologiji su: ciklofosamid, ifosfamid, busulfan, klorambucil, melfalan i tiotepa. Busulfan i melfalan imaju najvišu stopu rizika oštećenja, a koriste se tijekom mijeloablativnog kondicioniranja za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Veliki rizik predstavljaju i triazeni (prokarbazin, dakarbazin, temozolomid), pripravci nitrozoureje (karmustin, lomustin) te pripravci platine (karboplatin, cisplatin).^{1,2} Rizik POI raste s većom kumulativnom dozom citostatika. CED (*engl. cyclophosphamide equivalent dose*) koristi se za procjenu ukupnog izlaganja alkilirajućim agensima.⁶ Visok rizik neplodnosti u smatra se CED $\geq 6000-8000$ mg/m².² Varijabilnost u fertilitetu među preživjelim je posljedica utjecaja genetike. Farmakogenomske studije identificirale su varijante u genima kao što su CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, BRSK1, FANCI, MCM8, NPY2R, koje mogu biti povezane s povećanim ili smanjenim rizikom od neplodnosti nakon terapije.¹⁰ Izuzetno je važna činjenica da se metabolizam ciklofosfamida značajno razlikuje između pojedinaca zbog polimorfizama CYP sustava. Primjerice, 3% Europljana i 20% Japanaca nosi nefunkcionalne varijante CYP2C19, što ih čini „slabim metabolizatorima“ i potencijalno sklonijima toksičnim učincima na gonade.⁹ Radioterapija je jedan od glavnih čimbenika rizika za oštećenje jajnika i maternice. Veličina učinka ovisi o dozi, frakcioniranju i dobi u trenutku izlaganja. Što je pacijentica starija, potrebna je niža doza zračenja da se iscrpi rezerva folikula i izazove POI.² Granične doze za razvoj POI su: dojenčad: 20,3 Gy, djeca do 10 godina: 18,4 Gy, adolescenti do 20 godina: 16,5 Gy. Zračenje zdjelice prije puberteta uzrokuje trajnu nerazvijenost maternice. Ugrožene su i pacijentice koje u sklopu kondicioniranja za transplantaciju

krvotvornih matičnih stanica primaju TBI (*engl. total body irradiation*). Zračenje kranija može uzrokovati neplodnost oštećujući hipotalamusno-hipofiznu os, iako same gonade nisu izravno oštećene.¹ Standardni pristupi očuvanja plodnosti kod žena su hormonska stimulacija i zamrzavanje jajnih stanica, dok je kriopohrana ovarijskog tkiva (OTC) alternativa koja ne zahtijeva odgodu liječenja, ali ima ograničene podatke o uspješnosti kod djevojčica prije puberteta i potencijalni rizik ponovnog unošenja malignih stanica.³ Kriopohrana ovarijskog tkiva jedina je mogućnost za djevojčice prije puberteta, a može se provesti i u adolescentskoj i odrasloj dobi.^{2,8} Povrat menstrualne funkcije očekuje se u >95% slučajeva nakon transplantacije. Do sada je u svijetu opisano više od 130 živorođene djece ovom metodom liječenja.⁴ Budući da postojeće kliničke smjernice za očuvanje plodnosti znatno variraju i često nisu izrađene prema najvišim standardima, međunarodna skupina stručnjaka putem projekta *PanCareLIFE* i *International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG)* razvila je transparentne, na dokazima utemeljene smjernice za očuvanje plodnosti u djece, adolescenata i mladih odraslih oboljelih od malignih bolesti.^{8,9}

Female patients with CAYA cancer									
Strong recommendation to inform all patients with CAYA cancer and their parents, caregivers, and partners about the expected risk of infertility									
Counseling and methods for preservation of female reproductive fertility	At potential risk for infertility						Not at risk for infertility		
	High-dose alkylating agents ^a , ovarian radiotherapy, or HSCT		Low-dose alkylating agents ^a or cranial radiotherapy		Unilateral oophorectomy		Other treatment groups		
	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Prepubertal
	Counseling about options for fertility preservation and alternative family planning	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Moderate recommendation only if requested	Moderate recommendation only if requested	
	Oocyte or embryo cryopreservation	Strong recommendation only if cancer prognosis is not compromised by delay		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence	
	Harvesting of ovarian tissue for cryopreservation	Moderate recommendation	Moderate recommendation	Not recommended	Not recommended	No recommendation can be formulated (i.e., insufficient evidence)	No recommendation can be formulated (i.e., insufficient evidence)	Not recommended	Not recommended
	Oophorectomy (before radiotherapy to ovaries)	Moderate recommendation	Moderate recommendation						
	Hormone suppression during chemotherapy with alkylating agent	No recommendation can be formulated for clinical care (i.e., insufficient evidence); recommended only in research settings		No recommendation can be formulated for clinical care (i.e., insufficient evidence); recommended only in research settings					

Preuzeto iz : Mulder R et al.⁹

Muška gonadalna toksičnost, plodnost i reproduktivne komplikacije

U muškoj populaciji bolesnika, određene vrste liječenja mogu značajno povećati rizik od hipogonadizma i neplodnosti, privremeno ili trajno. Gonadotoksična kemoterapija, zračenje koje zahvaća testise ili područje hipotalamusa i hipofize, kao i neke abdominalne operacije, mogu narušiti spermatogenezu i

uzrokovati nedostatak androgena.^{1,6} Posljedica može biti smanjena sposobnost začeća ili potpuna neplodnost. Budući da većina mladih muškaraca i njihovih obitelji želi zadržati mogućnost biološkog roditeljstva, plodnost često postaje jedno od najvažnijih životnih pitanja u odrasloj dobi.⁵

Primarni mehanizmi oštećenja plodnosti uključuju poremećenu spermatogenezu, hipogonadizam (primarni ili sekundarni zbog disfunkcije hipotalamusa ili hipofize) te strukturne ili funkcionalne abnormalnosti mokraćno-spolnog sustava.⁵ Važno je napomenuti da tumori mozga, neurokirurški zahvati, kranijalno zračenje i protokoli kondicioniranja za TKMS (transplantaciju matičnih krvotvornih staniva) mogu narušiti funkciju hipotalamo-hipofiznogonadne osi.

Za razliku od Leydigovih stanica, koje su relativno radiootporne, germinativni epitel testisa izrazito je osjetljiv na citotoksična oštećenja. Poremećena spermatogeneza može se javiti i u odsutnosti nedostatka testosterona. Proces stvaranja spermija se odvija unutar sjemenih kanalića pod nadzorom Sertolijevih stanica te je regulirana folikulostimulirajućim hormonom (FSH), luteinizirajućim hormonom (LH) i testosteronom koji proizvode Leydigove stanice.¹

Suprotno ranijem uvjerenju, tkivo testisa je aktivno tijekom dojenačke i dječje dobi. Sertolijeve i Leydigove stanice proliferiraju, a volumen testisa raste. Citotoksična terapija provedena tijekom ranog djetinjstva dječaka stoga može imati značajne i trajne posljedice na mušku reproduktivnu sposobnost.²

Poremećena spermatogeneza obuhvaća čitav niz stanja, među kojima su: azoospermija - potpuni izostanak spermija u ejakulatu; oligozoospermija- smanjen broj spermija; astenozoospermija- smanjena pokretljivost spermija; te teratozoospermija - poremećena morfologija spermija.

Visoke doze kemoterapije često dovode do poremećaja spermatogeneze (npr. ciklofosamid, prokarbazin, ifosfamid, busulfan, fludarabin i melfalan)³. Protokoli kondicioniranja za TKMS te zračenje koje zahvaća testise također nose visoki rizik za neplodnost. Zračenje ima snažno gonadotoksično djelovanje. Već 0,1 Gy može akutno smanjiti spermatogenezu, dok doze >4–6 Gy obično uzrokuju trajnu azoospermiju. Iako je oporavak spermatogeneze nakon onkološkog liječenja moguć, ograničeni podaci za pedijatrijske bolesnike ističu važnost nastavka istraživanja radi boljeg razumijevanja vremenskog tijeka i prediktora povratka plodnosti.²

Leydigove stanice, odgovorne za proizvodnju testosterona, otpornije su na kemoterapiju i zračenje od zametnih stanica. Disfunkcija Leydigovih stanica (LCD) ili njihov potpuni gubitak funkcije (LCF) može se javiti osobito nakon testikularnog zračenja ≥ 12 Gy ili zračenja cijelog tijela (TBI). Visoke kumulativne ekvivalentne doze ciklofosfamida ($CED \geq 4000$ mg/m²) su neovisan čimbenik rizika za slabljenje funkcije Leydigovih stanica². Manjak testosterona može biti prolazan ili trajan te utječe na početak puberteta u prepubertetskih dječaka, te na seksualnu funkciju i tjelesno zdravlje u postpubertetskih osoba. ¹Simptomi uključuju smanjeni libido, poremećene sekundarne spolne karakteristike, umor i metaboličke promjene poput inzulinske rezistencije i pretilosti. Seksualna disfunkcije u muških preživjelih može također biti posljedica strukturnih oštećenja - zbog operacija zdjelice ili kralježnice, radioterapije zdjelice ili oštećenja simpatičkog živčanog sustava. Za postpubertetske muškarce standardni način očuvanja plodnosti je zamrzavanje sjemena. Za predpubertetske dječake jedina opcija je eksperimentalna kriopohrana testikularnog tkiva.^{2,9}

Male patients with CAYA cancer									
Strong recommendation to inform all patients with CAYA cancer and their parents, caregivers, and partners about the expected risk of infertility									
Counseling and methods for preservation of male reproductive fertility	At potential risk for infertility						Not at risk for infertility		
	High-dose alkylating agents ^a , testicular radiotherapy, or HSCT		Low-dose alkylating agents ^b , cisplatin, or orchiectomy		Cranial radiotherapy		Other treatment groups		
	Pubertal or postpubertal	Prepubertal	Pubertal or postpubertal	Prepubertal	Pubertal or postpubertal	Prepubertal	Pubertal or postpubertal	Prepubertal	
	Counseling about options for fertility preservation and alternative family planning	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Moderate recommendation only if requested	Moderate recommendation only if requested	
	Sperm cryopreservation via masturbation or penile vibration	Strong recommendation		Strong recommendation		Strong recommendation	Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence or if requested		
	Sperm cryopreservation via electroejaculation or TESE	Strong recommendation		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence	Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		
	Harvesting of testicular tissue for cryopreservation	Moderate recommendation only as part of clinical trials or approved protocol	Moderate recommendation only as part of clinical trials or approved protocol	No recommendation can be formulated (ie, insufficient evidence)	No recommendation can be formulated (ie, insufficient evidence)	Not recommended	Not recommended	Not recommended	
	Hormone suppression during chemotherapy with alkylating agent	Not recommended		Not recommended					

Preuzeto iz : Mulder R et al.¹⁰

Zaključak

Očuvanje plodnosti važno je za kvalitetu života preživjelih i treba biti sastavni dio rutinske pedijatrijske onkološke skrbi. Mnogi preživjeli uspješno postaju roditelji, a daljnji napredak u metodama očuvanja plodnosti predstavlja bitan korak prema individualiziranoj skrbi u pedijatrijskoj onkologiji. Metode očuvanja plodnosti, uključujući krioprezervaciju sjemena, oocita ili ovarijskog tkiva, značajno poboljšavaju izgleda za roditeljstvo, no njihova dostupnost i primjena još su neujednačene⁵. Standardizirane smjernice, rana identifikacija rizičnih pacijenata i multidisciplinarni pristup ključni su za optimizaciju reproduktivnih ishoda. Savjetovanje o plodnosti ne bi smjelo ovisiti o specijalizaciji stručnjaka, već o njegovu znanju, kliničkom stanju pacijenta i dostupnosti stručnjaka za reproduktivnu medicinu. Tu ulogu mogu preuzeti pedijatrijski onkolog, (pedijatrijski) endokrinolog, specijalist za plodnost ili drugi zdravstveni djelatnik. U svakoj ustanovi mora postojati jasan sustav koji definira tko je odgovoran za pružanje informacija o riziku neplodnosti, mogućnostima očuvanja plodnosti, troškovima i logistici – odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Literatura

1. Rahman S, Sesenna V, Osorio Arce D, Maugeri E, Esposito S. From Survival to Parenthood: The Fertility Journey After Childhood Cancer. *Biomedicines*. 2025;13(8):1859. doi: 10.3390/biomedicines13081859.
2. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209-18. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70092-9. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2005;6(12):922.
3. van Santen HM, van de Wetering MD, Bos AME, Vd Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, Wallace WH. Reproductive Complications in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(6):1187-1202. doi: 10.1016/j.pcl.2020.08.003.
4. Yang EH, Strohl HB, Su HI. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults. *Cancer*. 2024;130(3):344-355. doi: 10.1002/cncr.35108.
5. Drechsel KCE, Pilon MCF, Stoutjesdijk F, Meivis S, Schoonmade LJ, Wallace WHB, van Dulmen-den Broeder E, Beishuizen A, Kaspers GJL, Broer SL, Veening MA. Reproductive ability in survivors of childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma: a review. *Hum Reprod Update*. 2023;29(4):486-517. doi: 10.1093/humupd/dmad002.
6. Marco A, Gargallo M, Ciriza J, Shikanov A, Baquedano L, García Pérez-Llantada J, Malo C. Current Fertility Preservation Steps in Young Women Suffering from Cancer and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4360. doi: 10.3390/ijms25084360.
7. Holmer P, Ospelt M, Michel G, Lehmann V, Schulte FSM. Fertility-Related Concerns in Survivors of Childhood Cancer: A Systematic Review. *Cancer Med*. 2025;14(13):e71045. doi: 10.1002/cam4.71045.
8. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, Quinn GP, van Dulmen-den Broeder E, Byrne J, Haupt R, Wallace WH, van den Heuvel-Eibrink MM, Anazodo A, Anderson RA, Barnbrock A, Beck JD, Bos AME, Demeestere I, Denzer C, Di Iorgi N, Hoefgen HR, Kebudi R, Lambalk C, Langer T, Meacham LR, Rodriguez-Wallberg K, Stern C, Stutz-Grunder E, van Dorp W, Veening M, Veldkamp S, van der Meulen E, Constine LS, Kenney LB, van de Wetering MD, Kremer LCM, Levine J, Tissing WJE; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):e45-e56. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30594-5.
9. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, Yu R, Ginsberg JP, Mitchell RT, Byrne J, Skinner R, Anazodo A, Constine LS, de Vries A, Jahnukainen K, Lorenzo A, Meissner A, Nahata L, Dinkelman-Smit M, Tournaye H, Haupt R, van den Heuvel-Eibrink MM, van Santen HM, van Pelt AMM, Dirksen U, den Hartogh J, van Dulmen-den Broeder E, Wallace WH, Levine J, Tissing WJE, Kremer LCM, Kenney LB, van de Wetering MD; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):e57-e67. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30582-9.
10. Stenta T, Assis M, Ayers K, Tucker EJ, Halman A, Gook D, Sinclair AH, Elliott DA, Jayasinghe Y, Conyers R. Pharmacogenomic studies of fertility outcomes in pediatric cancer survivors - A systematic review. *Clin Transl Sci*. 2024;17(6):e13827. doi: 10.1111/cts.13827. PMID: 38924306.

Krioprezervacija tkiva jajnika

prim.dr.sc. Magdalena Karadža

Odjel za bračnu neplodnost, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

Žene se rađaju s 1-2 milijuna folikula, u pubertetu ih ostaje 400 000 do 500 000. Nakon menarhe gubi se oko 1000 folikula mjesečno. Nakon 35 godina starosti stopa gubitka se povećava. Primarna insuficijencija jajnika (POI) je bolest koja pogađa žene mlađe od 40 godina. Prezentira se amenorejom, niskom razinom E2 i povišenom razinom FSH. POI negativno utječe na fertilitet i općenito na zdravlje i kvalitetu života, uzrokuje brojne tegobe. POI može biti uzrokovana primjenom kemoterapije. Kemoterapeutici djeluju štetno na jajnik zbog gubitka primordijalnih folikula procesom apoptoze ili ubrzane aktivacije folikula u stadiju rasta. Ciklofosfamid je alkilirajuće sredstvo koje uzrokuje najviše oštećenja oocita. Gonadotoksičnost je ovisna o dozi i o dobi. Prva linija liječenja raka ne ugrožava rezervu jajnika za više od 10% kod djevojčica mlađih od 10 godina, djevojčice u dobi od 12 godina imaju smanjenje rezerve jajnika za 30%. Nemoguće je predvidjeti tko će imati POI nakon kemoterapije. Radioterapija zdjelice također uzrokuje POI, izloženost dozi od 5 do 10 Gy toksična je za oocite. Metode očuvanja plodnosti su vitifikacija zrelih oocita ili embrija i krioprezervacija tkiva jajnika. Krioprezervacija embrija je poželjna opcija u postpubertetskih pacijenata. Potrebna je kratka odgoda kemoterapije nakon koje slijedi „random start“ stimulacija. Potrebno je krioprezervirati barem 8-10 oocita metafaze II za postizanje razumnog uspjeha. Stopa živorođene djece bila je viša u žena ≤ 35 godina nego ≥ 36 godina (50% [95% CI 32,7-67,3] naspram 22,9% [95% CI 14,9-30,9]). CLBR je bio viši i brže se povećavao u mlađih žena. Krioprezervacija tkiva jajnika jedina je opcija u pretpubertetskih bolesnica i odraslih žena kod kojih se gonadotoksična terapija ne može odgoditi i treba se provesti prije početka kemoterapije u bolesnica starijih od 15 godina. Kriteriji odabira: 35 godina, rizik za razvoj POI $\geq 50\%$ i stopa 5-godišnjeg preživljenja $\geq 50\%$. Reimplantacija tkiva jajnika može biti ortotopna i heterotopna. Sva živorođena djeca su rođena nakon ortotopne reimplantacije. Heterotopna reimplantacija je prikladnija ako se želi ponovno uspostavljanje proizvodnje hormona, a ne trudnoća. Oporavak funkcije jajnika traje 3,5-6,5 mjeseci. Funkcija jajnika obnovljena u 95% slučajeva, prosječni vijek presatka 4-5 godina, čak 7 u nekim slučajevima. Iako je 7800 žena imalo krioprezervaciju tkiva jajnika u pet europskih centara, kliničko iskustvo s transplantacijom tkiva jajnika još uvijek je prilično ograničeno. Točan broj transplantacija ostaje nepoznat. Najveći rizik kod reimplantacije tkiva jajnika ostaje i mogućnost reimplantacije malignih stanica zajedno s tkivom jajnika zbog čega treba biti oprezan kod postavljanja indikacija za krioprezervaciju tkiva jajnika.

Literatura

1. Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L. Fertility Preservation: The Challenge of Freezing and Transplanting Ovarian Tissue. *Trends Mol Med*. 2021;27(8):777-791. doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.003.
2. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, Liebenthron J, Pellicer A, Donnez J, Andersen CY. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1102-1115. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008.
3. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMr1614676.

Metode asistirane reprodukcije

doc.dr.sc. Dinko Hauptman
Klinika za urologiju, KBC Zagreb

Neplodnost se prema SZO (svjetskoj zdravstvenoj organizaciji) definira kao neuspjelo začeće djeteta unutar godine dana prilikom redovitih nezaštićenih spolnih odnosa. Statistika pokazuje kako je svaki šesti par neplodan. Muški faktor je odgovoran u 50% slučajeva.

Azoospermija je najteži oblik muške neplodnosti te se javlja u 1-2% muškaraca u općoj populaciji, dok se u neplodnih muškaraca javlja do 15%.

Dijagnostika se provodi u skladu s modernim smjernicama europskog udruženja urologa.

Kirurške metode dobivanja spermija koriste se kod muškaraca s azoospermijom, koja može biti opstruktivna (proizvodnja spermija je normalna, ali postoji blokada u izlaznim kanalima) ili neopstruktivna (smanjena ili nepostojeća proizvodnja spermija). Za opstruktivnu azoospermiju primjenjuju se metode poput TESA i cTESE, dok se kod neopstruktivne najčešće koristi mikrokirurška metoda mTESE zbog bolje učinkovitosti.

Metoda cTESE (konvencionalna testikularna ekstrakcija spermija) podrazumijeva uzimanje više uzoraka testikularnog tkiva kirurški, dok mTESE (mikroskopska testikularna ekstrakcija spermija) koristi mikroskop za ciljanu selekciju tkiva s potencijalno većim brojem pogodnih spermija. Meta-analize pokazuju da je stopa uspjeha dobivanja spermija (SRR) kod mTESE oko 51,9%, dok kod cTESE iznosi oko 40,1%, što znači da mTESE donosi oko 11,8% veću uspješnost u pronalasku spermija. SRR varira i ovisi o čimbenicima poput razine FSH; na primjer, normalni FSH daju SRR do 57,1% za cTESE, dok povišeni FSH smanjuju taj postotak. Iako, recentnije studije su pokazale kako su ove dvije metode usporedne u učinkovitosti.

PESA i MESA su metode aspiracije spermija iz epididimisa, primarno kod opstruktivne azoospermije, često korištene kao manje invazivne opcije za dobivanje spermija za ICSI postupak. MESA zahtijeva mikroskopsku kirurgiju i omogućuje dobivanje veće količine spermija u usporedbi s PESA. TESA i TESE su metode dobivanja spermija iz testis aspiracijom ili kirurški i koriste se za dobivanje spermija ako aspiracija epididimisa nije uspješna ili nije moguća.

Stopa uspjeha dobivanja spermija kirurškim metodama u liječenju opstruktivne azoospermije je visoka, oko 80-90%. Također, mikrokirurška rekonstrukcija može rezultirati povratkom ejakulata sa spermijima, što omogućuje prirodnu plodnost, dok tehnike aspiracije i ekstrakcije spermija služe za MPO.

Ponekad se u liječenju može kombinirati i korekcija varikokele te hormonska terapija ovisno o etiologiji i stanju pacijenta. Kirurško liječenje opstruktivne azoospermije značajno povećava šanse za začeće bilo prirodnim putem ili MPO metodama.

Kriptorhizam, odnosno nespušteni testis, može značajno utjecati na plodnost jer je testis u trbušnoj šupljini izložen višim temperaturama što oštećuje funkciju proizvodnje spermija. Muškarci s obostranim kriptorhizmom imaju smanjenu stopu uspješnosti postizanja očinstva (oko 65%) u odnosu na jednostrani (oko 89%) i zdravu populaciju (oko 93%). Ne smije se zaboraviti niti povećana pojavnost raka testisa u bolesnika koji su imali kriptorhizam.

Kirurške metode za dobivanje spermija uključuju TESA (testikularna aspiracija), koja je manje invazivna i primarno se koristi kod opstruktivne azoospermije, dok su cTESE i mTESE indicirani kod neopstruktivne azoospermije, gdje je problem u smanjenoj ili nepostojećoj spermatogenezi.

mTESE je danas metoda izbora kod neopstruktivne azoospermije zbog bolje uspješnosti i manjeg oštećenja testikularnog tkiva.

Suvremeni pristup i moderna tehnološka dostignuća poput mTESE i IVF/ICSI postupaka omogućavaju parovima ostvarivanje potomstva što ranije nije bilo moguće, pa tako ovim metodama oko 70% parova uspije u konačnici postati roditelji.

Kratice:

TESA — Testicular Sperm Aspiration

TESE — Testicular Sperm Extraction

cTESE — Conventional Testicular Sperm Extraction

mTESE — Microdissection Testicular Sperm Extraction

PESA — Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration

PESE — Percutaneous Epididymal Sperm Extraction

MESA — Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration



Slika 1. Postupak mTESE