Hormonski disbalans kao uzrok neplodnosti muškaraca

Hanulak, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:316570

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Josip Hanulak

HORMONSKI DISBALANS KAO UZROK NEPLODNOSTI MUŠKARACA

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Josip Hanulak

HORMONSKI DISBALANS KAO UZROK NEPLODNOSTI MUŠKARACA

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren u Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek
Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Josip Galić, dr. med.
Rad ima 24 lista i 6 tablica.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA II
1. UVOD 1
1.1. Uzroci muške neplodnosti 1
1.2. Evaluacija i dijagnostika muške neplodnosti 1
1.3. Hormoni u muškoj neplodnosti 3
1.3.1. Hormoni hipofize 3
1.3.2. Testosteron 3
1.3.3. Estradiol 4
1.3.4. Hormoni štitnjače 4
2. HIPOTEZA 5
3. CILJ 6
4. ISPITANICI I METODE 7
4.1. Ustroj studije 7
4.2. Ispitanici 7
4.3. Metode 7
4.4. Statističke metode 8
5. REZULTATI 10
6. RASPRAVA 14
7. ZAKLJUČAK 18
8. SAŽETAK 19
9. SUMMARY 20
10. LITERATURA 21
11. ŽIVOTOPIS 24

POPIS KRATICA

FSH – folikulostimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

TSH – tireotropin

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

GnRH – hormon koji oslobađa gonadotropine

TRH – hormon koji oslobađa tireotropin

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

KBC – Klinički bolnički centar

CMIA – engl. *chemiluminescent microparticle immunoassay*

1. UVOD

Neplodnost je definirana kao nemogućnost ostvarivanja trudnoće nakon jedne godine nezaštićenih spolnih odnosa (1). Obrada može biti započeta i prije kod pacijenata koji imaju rizične čimbenike za neplodnost ili je ženska osoba starija od 35 godina (2). Uzrok neplodnosti nalazimo kod muškaraca u 35 % slučajeva, kod žena u 35 % slučajeva, u oba partnera u 20 % slučajeva, a 10 % ostaje idiopatsko (3). Zbog toga u obradu neplodnosti najbolje je istovremeno uključiti oba partnera. Žensku neplodnost obrađuju ginekolozi, a mušku urolozi/andrologi.

1.1. Uzroci muške neplodnosti

Uzroci muške neplodnosti su brojni pa ih je najbolje kategorizirati u odnosu na koju razinu djeluju: pretestikularnu, testikularnu ili posttestikularnu. Pretestikularna razina obuhvaća bolesti i poremećaje na hipotalamusu (Kallmannov sindrom, deficijencije GnRH...) i hipofizi. U ovom radu obradit će se hormonski utjecaj na neplodnost, a tu najvažniju ulogu ima hipofiza. Hipofizni uzroci su, kao što je navedeno, pretestikularni. Do insuficijencije hipofize dolazi zbog primarnih tumora, metastaza, ozljeda, operacija ili zračenja. Osim do insuficijencije, tumori (npr. prolaktinom) mogu dovesti i do pretjeranog izlučivanja hormona. Prolaktin je u visokim razinama uzrok neplodnosti. Do promjena u radu hipofize dolazi i egzogenim unosom glukokortikoida, estrogena ili androgena kao i kod poremećaja štitne (hipertireoza, hipotireoza) i nadbubrežne žlijezde (1). Izravni endokrinološki uzroci muške neplodnosti kreću se u oko 3 % svih slučajeva (4). Testikularni uzroci su: varikokela, upale (orhitis), kriptorhizam, zračenje, kemoterapije, genetski uzroci, ozljede... Posttestikularni uzroci su: impotencija, retrogradna ejakulacija, kongenitalna bilateralna odsutnost vas deferensa, opstrukcije ejakulatornog kanala i ozljede živaca (5).

1.2. Evaluacija i dijagnostika muške neplodnosti

Anamneza je standard za obradu bilo kojeg medicinskog problema. Potrebno je saznati informacije o: spuštanju testisa i mogućem kriptorhizmu, greškama u razvoju spolnih organa, dječjim zaraznim bolestima (parotitis, ospice), dugotrajnim hipertermijama, ozljedama spolnih organa, kralježnične moždine i perifernih živaca, vremenu nastupa puberteta, konzumaciji alkohola i droga i izloženosti stresu (3). Važno je saznati i sve lijekove koje

pacijent uzima. Neki lijekovi koji imaju negativan utjecaj na neplodnost su: antidepresivi (imipramin, amitriptilin), antihipertenzivi (tijazidi), alfa blokatori (prazosin), antipsihotici (haloperidol, tioridazin), antagonist H2 receptora (cimetidin) i steroidi (6).

Sljedeći korak u dijagnostici opći je fizikalni pregled. Posebnu pozornost treba obratiti na: 1) pregled penisa i lokaciju meatusa uretre (hipospadija, epispadija); 2) palpaciju testisa i mjerenje njihove veličine; 3) prisutnost i konzistenciju oba vas deferensa i epididimisa; 4) prisutnost varikocele; 5) sekundarne spolne karakteristike koje uključuju građu tijela, dlakavost, dojke; 6) digitorektalni pregled (7).

Laboratorijska obrada počinje pregledom sjemena. Testisi daju 10 % sadržaja sjemene tekućine, prostata 13 – 33 %, a sjemeni mjehurići 46 – 80 % (3). Liječnici bi trebali informirati pacijenta o načinu uzimanja uzorka kao i o duljini apstinencije. Potrebna je apstinencija od seksualnih odnosa i masturbacije 2 – 5 dana. Sjeme se može prikupiti masturbacijom ili prekinutim snošajem u kondome koji ne sadržavaju spermaticide. Idealno prikupljanje sjemena je u laboratoriju (8). Parametri koji se prate su: volumen ejakulata, pH, koncentracija, vitalnost, broj, pokretljivost i oblik spermija te još neki parametri koji nisu u standardnoj uporabi, na primjer fruktoza, limunska kiselina, cink, magnezij, kisela prostatična fosfataza, prostaglandini, citrati. Potrebno je obraditi najmanje dva spermiograma prije dijagnoze muške neplodnosti (3). Vezikule su mjesto proizvodnje fruktoze, a manjim dijelom epididimis. Smanjene vrijednosti nalazimo kod upala i začepljenja puteva epididimisa i vezikula. Citrati sprječavaju nastanak kamenaca u prostati i indikator su upale. Cink je važan mikroelement koji je u interakcijama sa spolnim hormonima (8). Osnovne referentne vrijednosti spermiograma prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) navedene su u Tablici 1 (9).

Endokrina obrada neplodnog muškarca potrebna je nakon odstupanja parametara u spermiogramu, kod patologije testisa, oslabljene seksualne funkcije i sumnje na neku endokrinopatiju. Endokrinu obradu nije potrebno raditi ukoliko je već prije pronađen potencijalni uzrok neplodnosti. Inicijalno obrađuju se serumski testosteron, luteinizirajući hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH) i prolaktin (10). Osim njih važni su i estradiol, kortizol, tiroksin (T4), trijodtironin (T3) i tireotropin (TSH). Za istraživanje obrađene su vrijednosti FSH, LH, testosterona, estradiola, T3, T4, TSH i prolaktina. U Tablici 2 iskazane su referentne vrijednosti navedenih hormona.

U dijagnostici se još koriste transrektalni ultrazvuk, ultrazvuk skrotuma, dodatne analize sjemene tekućine, kariotipizacija i određivanje antitijela na spermije (ASA) (8).

1.3. Hormoni u muškoj neplodnosti

1.3.1. Hormoni hipofize

Hormoni hipofize važni u muškoj neplodnosti su gonadotropini (FSH, LH), prolaktin i TSH. Svi se oni izlučuju iz stanica adenohipofize. Gonadotropne stanice izlučuju gonadotropine, laktotropne stanice prolaktin, a tireotropne tiretropin. Lučenje u hipofizi kontrolirano je hipotalamusom preko živčanih i hormonskih poruka. Hipotalamus izlučuje oslobađajuće i inhibirajuće hormone. Hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) potiče lučenje TSH iz tireotropnih stanica, hormon koji oslobađa GnRH potiče lučenje FSH i LH iz gonadotropnih stanica, a hormon koji inhibira prolaktin (PIH) koči lučenje prolaktina iz laktotropnih stanica. Zbog toga kod oštećenja hipotalamusa dolazi do pada razine svih hormona osim prolaktina (11, 12). LH stimulira Leydigove intersticijske stanice na proizvodnju testosterona. FSH stimulira Sertolijeve stanice u testisu koje podržavaju diferencijaciju i maturaciju spermatogonija. Hipotalamo-hipofizno-gonadalna regulacija temelji se na negativnoj povratnoj sprezi. Porast razine testosterona dovodi do smanjenog izlučivanja GnRH u hipotalamusu i LH i FSH u hipofizi. Osim testosterona važan u povratnoj sprezi je estradiol koji nastaje u perifernim tkivima iz testosterona uz pomoć enzima aromataze (13). Najvažniji učinci prolaktina su u stimulaciji mliječnih žlijezda i laktaciji, ali ima važnu ulogu u neplodnosti i muškaraca i žena. Laktotropne stanice koje izlučuju prolaktin sadržavaju D2 receptore. Hipotalamus izlučuje dopamin koje se veže na D2 receptore i dovodi do inhibicije izlučivanja prolaktina. Patološka hiperprolaktinemija javlja se kod tumora koji izlučuje prolaktin (prolaktinom) i kod farmakoloških učinaka potaknutih lijekovima koji djeluju na dopaminergični sustav. Prolaktin povratnom spregom dovodi do promjena razina ostalih hormona pa tako utječe na neplodnost (14). TSH izlučen iz adenohipofize pozitivno djeluje na izlučivanje hormona u štitnjači, a jednako je tako podložan negativnoj povratnoj sprezi hormonima štitnjače (11).

1.3.2. Testosteron

Testosteron se stvara u intersticijskim Leydigovim stanicama potaknut djelovanjem LH iz hipofize. Testosteron je najvažniji androgen, ali se u ciljnim tkivima pretvara u aktivniji oblik, dihidrotestosteron. Osim u Leydigovim stanicama androgeni se u manjoj mjeri stvaraju u nadbubrežnoj žlijezdi. Postoje tumori nadbubrežne žlijezde koji proizvode androgene pa oni preuzimanju glavnu androgenu ulogu u tijelu. Uloge testosterona vidljive su već u fetalnom

razdoblju kada je važan u razvoju muškog spola. Djeluje na spuštanje testisa, raspodjelu dlaka po tijelu, glas, stvaranje proteina, razvoj mišića, povećanje bazalnog metabolizma itd. Uloga testosterona u neplodnosti najvažnija je u utjecaju na spermatogenezu. Za započinjanje spermatogeneze potrebni su i FSH i testosteron. Testosteron i dihidrotestosteron difundiraju iz Leydigovih stanica prema Sertolijevim stanicama na koje pozitivno utječu pa zajedno s FSH dovode do izlučivanja spermatogenih tvari (11).

1.3.3. Estradiol

Najvažniji estrogen muškaraca je estradiol. Proizvodi se u epitelu *ductula efferentes*, epididimisu te Leydigovim i Sertolijevim stanicama. Najveća količina proizvede se aromatizacijom testosterona pomoću enzima citokrom P450 aromataze u masnom tkivu. Budući da je pretilost u porastu u svjetskoj populaciji, ona je postala važan faktor u muškoj neplodnosti jer dovodi do smanjenih razina testosterona, a povišenih razina estradiola. U dijagnostici muške neplodnosti zbog toga na važnosti dobiva testosteron/estrogen omjer (15). U stanicama testisa estradiol regulira spermatogenezu djelujući na proliferaciju, diferencijaciju, preživljenje i apoptozu germinativnih stanica. Odgovoran je za inhibiciju proizvodnje testosterona u Leydigovim stanicama (16). Osim pretilosti, do povišenih vrijednosti estradiola dolazi kod bolesti jetre jer je smanjena razgradnja hormona. Povišen estradiol suprimira izlučivanje LH pa je posljedično i izlučivanje testosterona (17).

1.3.4. Hormoni štitnjače

T4 i T3 hormoni su hipofize koji imaju ulogu u neplodnosti. Za razliku od svih prethodno opisanih hormona koji su peptidi, hormoni štitnjače su amini i nastaju iz aminokiseline tirozina. T4 je zapravo prohormon i potreban je proces uklanjanja jednog joda da bi se pretvorio u aktivni oblik T3. U tom procesu važan je enzim dejodinaza koji se primarno nalazi u jetri i bubregu, ali i u testisima. Osim dejodinaze otkriveni su i transporteri za tiroidne hormone u testisima (18). Razvoj testisa visoko je ovisan o hormonima štitnjače. I hipotiroidizam i hipertiroidizam djeluju na veličinu testisa i na diferencijaciju i proliferaciju Sertolijevih, Leydigovih i germinativnih stanica posljedično djelujući na steroidogenezu, spermatogenezu i neplodnost (19).

2. HIPOTEZA

Odstupanja hormona (FSH, LH, TSH, prolaktin, testosteron, estradiol, T3, T4) od referentnih vrijednosti mogu dovesti do neplodnosti muškaraca.

3. CILJ

Ciljevi istraživanja su:

1. odrediti razine hormona ispitanika i ispitati u kojem su smjeru odstupanja u odnosu na referentne vrijednosti
2. usporediti nalaze spermiograma ispitanika sa suspektnim odstupanjima hormona s ostalim neplodnim muškarcima
3. pronaći korelaciju između razina hormona i razina parametara u spermiogramu.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija (20).

4.2. Ispitanici

Ispitanici su 49 muškaraca obrađivani pod dijagnozom muške neplodnosti na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek. Uključeni su u istraživanje po kriteriju dijagnoze muške neplodnosti i obrade u razdoblju od 1.1.2017. godine do 31.12.2017. godine. U razdoblju predviđenom za istraživanje (2017. godina) obrađeno je 59 pacijenata, ali je 10 zbog značajnog manjka podataka moralo biti isključeno iz istraživanja. Podatci o ispitanicima prikupljeni su u travnju 2018. godine. Tijekom istraživanja u potpunosti je zaštićena tajnost osobnih podataka ispitanika. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

4.3. Metode

Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti ispitanika na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek u travnju 2018. godine. Od podataka preuzeti su dob, nalazi spermiograma i nalazi hormona onih kojima su odrađeni. U radu su obrađeni hormoni hipofize (FSH, LH, prolaktin, TSH), testosteron i estradiol i hormoni štitnjače (T3 i T4). Razine hormona obrađene su iz uzorka krvi CMIA metodom. Vrijednosti hormona uspoređivane su odnosu na referentne vrijednosti prikazane u Tablici 2. Varijable spermiograma koje su preuzete za ovo istraživanje su: volumen ejakulata, pH, koncentracija, broj, vitalnost, motilitet i postotak normalnih oblika spermija te razine cinka, fruktoze i citrata. Spermiogram je obrađen iz uzorka ejakulata. Referentne vrijednosti za spermiogram određene su prema WHO preporukama iz 2010. godine (Tablica 1). Ispitanici su grupirani prema vrijednostima u odnosu na referentne vrijednosti, a zatim postavljeni u međuodnose.

Tablica 1. Referentne vrijednosti spermiograma (WHO, 2010.)

parametar	**referentna vrijednost**
volumen ejakulata (ml)	> 1,5
pH	≥ 7,2
koncentracija spermija (· 10^6/ml)	> 15
vitalnost (% živih)	> 58
broj spermija (· 10^6)	> 39
motilitet spermija (% pokretnih)	> 40
oblik spermija (% normalnog oblika)	> 4
cink (mmol/l)	1,2 – 3,5
fruktoza (mmol/l)	8,3 – 27,8
citrati (mmol/l)	10,4 – 41,6

Tablica 2. Referentne vrijednosti hormona

hormon	**referentna vrijednost**
FSH	1 – 12 IU/l
LH	1,1 – 8,8 IU/l
testosteron	8,67 – 38,14 nmol/l
estradiol	470 – 161 pmol/l
T3	3,8 – 6 pmol/l
T4	7,9 – 14,2 pmol/l
TSH	0,38 – 5,33 mIU/l
prolaktin	72,7 – 407,4 mIU/l

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih

varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli među skupinama određenih hormonalnim statusom testirane su Mann Whitneyevim U testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05 (21). Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 49 neplodnih muškaraca od kojih 15 (31 %) ima suspektno odstupanje hormona. Središnja dob ispitanika je 33 godine (interkvartilnog raspona od 30 do 37 godina) u rasponu od 21 do 44 godine.

Vrijednosti FSH, T4, TSH i prolaktina kod svih su ispitanika u referentnom rasponu. Vrijednost testosterona ili LH manju od referentne vrijednosti ima 1/15 ispitanik, a 2/15 ispitanika imaju vrijednost T3 ispod referentnog raspona. Vrijednost estradiola iznad referentnog raspona ima 2/15 ispitanika.

Nema značajnih razlika u vrijednostima hormona među ispitanicima s dokazanim hormonskim odstupanjem i ostalih ispitanika (Tablica 3).

Tablica 3. Vrijednosti hormona kod ispitanika s poznatim razinama hormona

	referentni raspon	medijan (interkvartilni raspon) ispitanika		P*
		dokazano odstupanje (n = 5)	suspektno odstupanje (n = 10)	
FSH	1 do 12 IU/l	3,1 (1,9 – 5,35)	4,6 (3,3 – 7,8)	0,16
LH	1,1 do 8,8 IU/l	3,3 (1,55 – 4,6)	3,3 (2,6 – 5,1)	0,59
testosteron	8,67 – 38,14 nmol/l	11,98 (8,64 – 18,55)	18,3 (13,8 – 25,2)	0,07
estradiol	470 – 161 pmol/l	150 (82 – 184)	110 (77,3 – 123,8)	0,19
T3	3,8 – 6 pmol/l	5,5 (3,6 – 5,7)	5,4 (4,7 – 5,6)	0,81
T4	7,9 – 14,2 pmol/l	11,9 (9 – 13,3)	12,1 (10 – 12,8)	0,69
TSH	0,38 – 5,33 mIU/l	1,3 (0,8 – 2,3)	1,5 (1 – 3,7)	0,46
prolaktin	72,7 – 407,4 mIU/l	192,2 (129,5 – 239,2)	229,2 (174,1 – 337,5)	0,16

*Mann Whitney U test

Referentnu vrijednost koncentracije spermija (> 15 · 10^6/ml) ima 36 (73 %) ispitanika. Značajno više vrijednosti imaju ispitanici kojima nije postavljena sumnja na hormonski uzrokovanu neplodnost, njih 30 (88 %) (Fisherov egzaktni test, P = 0,001). Ispod referentne vrijednosti je 13 (27 %) ispitanika.

Broj ispitanika kojima je motilitet u referentnoj vrijednosti (> 40 % pokretnih) značajno je manji kod ispitanika sa suspektnim hormonalnim odstupanjem, dok je broj ispitanika s vrijednostima ispod referentne vrijednosti značajno veći (Fisherov egzaktni test, P = 0,03).

Ispitanika ispod referentne granice za broj normalnih spermija (> 4 %) ima značajno više, njih 6 (40 %), iz skupine sa suspektnim hormonalnim odstupanjem (Fisherov egzaktni test, P = 0,02) (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti spermiograma prema referentnim vrijednostima (Tablica 1) u odnosu na skupine prema hormonalnom statusu

	broj (%) ispitanika		P*
	suspektno odstupanje (n = 15)	ostali (n = 34)	
volumen			
ispod referentne vrijednosti	2 (13,3)	3 (9)	0,64
unutar referentne vrijednosti	13 (86,7)	31 (91)	
pH			
unutar referentne vrijednosti	15 (100)	34 (100)	–
koncentracija spermija			
ispod referentne vrijednosti	9 (60)	4 (12)	**0,001**
unutar referentne vrijednosti	6 (40)	30 (88)	
broj spermija			
ispod referentne vrijednosti	7 (46,7)	6 (18)	0,08
unutar referentne vrijednosti	8 (53,3)	28 (82)	
vitalnost			
ispod referentne vrijednosti	15 (100)	29 (85)	0,31
unutar referentne vrijednosti	0	5 (15)	
motilitet			
ispod referentne vrijednosti	12 (80)	15 (44)	**0,03**
unutar referentne vrijednosti	3 (20)	19 (56)	
normalni oblik			
ispod referentne vrijednosti	6 (40)	3 (9)	**0,02**
unutar referentne vrijednosti	9 (60)	31 (91)	
cink			
ispod referentne vrijednosti	2 (13,3)	8 (24)	
unutar referentne vrijednosti	9 (60)	22 (65)	0,41
iznad referentne vrijednosti	4 (26,7)	4 (11)	
fruktoza			
ispod referentne vrijednosti	5 (33,3)	9 (27)	0,74
unutar referentne vrijednosti	10 (66,7)	25 (73)	
citrati			
ispod referentne vrijednosti	10 (66,7)	27 (79)	0,47
unutar referentne vrijednosti	5 (33,3)	7 (21)	

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u spermiogramu prema referentnim vrijednostima u odnosu na skupine s dokazanim odstupanjem i ostalih (Tablica 7).

Tablica 5. Vrijednosti spermiograma prema referentnim vrijednostima (Tablica 1) u odnosu na skupine prema hormonalnom statusu

	broj (%) ispitanika u odnosu na hormonalni status		P*
	dokazano odstupanje (n = 5)	ostali (n = 44)	
volumen			
ispod referentne vrijednosti	1/5	4 (9)	0,43
unutar referentne vrijednosti	4/5	40 (91)	
pH			
unutar referentne vrijednosti	5/5	44 (100)	-
koncentracija spermija			
ispod referentne vrijednosti	3/5	10 (23)	0,11
unutar referentne vrijednosti	2/5	34 (77)	
broj spermija			
ispod referentne vrijednosti	3/5	10 (23)	0,11
unutar referentne vrijednosti	2/5	34 (77)	
vitalnost			
ispod referentne vrijednosti	5/5	39 (89)	>0,99
unutar referentne vrijednosti	0	5 (11)	
motilitet			
ispod referentne vrijednosti	4/5	23 (52)	0,36
unutar referentne vrijednosti	1/5	21 (47)	
normalni oblik			
ispod referentne vrijednosti	2/5	7 (16)	0,22
unutar referentne vrijednosti	3/5	37 (84)	
cink			
ispod referentne vrijednosti	0	10 (23)	
unutar referentne vrijednosti	4/5	27 (61)	0,65
iznad referentne vrijednosti	1/5	7 (16)	
fruktoza			
ispod referentne vrijednosti	0	14 (32)	0,30
unutar referentne vrijednosti	5/5	30 (68)	
citrati			
ispod referentne vrijednosti	4/5	23 (52)	>0,99
unutar referentne vrijednosti	1/5	21 (48)	

*Fisherov egzaktni test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjene su povezanost vrijednosti hormona sa vrijednostima spermiograma kod ispitanika sa suspektnim odstupanjem. Koncentracija spermija značajno je niža ukoliko su veće vrijednosti LH (Spearmanov koeficijent korelacije

ρ = – 0,716 P < 0,001) i testosterona (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = – 0,629 P = 0,01). Broj spermija značajno je manji ukoliko su veće vrijednosti LH (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = – 0,758 P < 0,001) i testosterona (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = – 0,669 P = 0,01). Vitalnost (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = – 0,551 P = 0,03) i motilitet (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = – 0,561 P = 0,03) značajno su veći ukoliko su niže vrijednosti testosterona. Ukoliko su vrijednosti LH niže, značajno je veći broj spermija normalnog oblika (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = – 0,743 P < 0,001) (Tablica 8).

Tablica 6. Povezanost hormona s vrijednostima spermiograma kod ispitanika sa suspektnim odstupanjem

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)							
		FSH	LH	testosteron	estradiol	T3	T4	TSH	prolaktin
volumen	Rho	-0,086	0,052	-0,107	-0,375	-0,084	0,505	-0,543	0,379
	P	0,77	0,86	0,70	0,21	0,79	0,09	0,11	0,18
pH	Rho	0,187	-0,132	-0,187	0,031	-0,311	-0,054	0,185	-0,519
	P	0,52	0,65	0,51	0,92	0,32	0,87	0,61	0,06
koncentracija	Rho	-0,335	**-0,716**	**-0,629**	-0,497	0,049	-0,310	0,438	-0,118
	P	0,24	**<0,001**	**0,01**	0,08	0,88	0,33	0,21	0,69
broj spermija	Rho	-0,447	**-0,758**	**-0,669**	-0,536	0,148	-0,246	0,280	-0,100
	P	0,11	**<0,001**	**0,01**	0,06	0,65	0,44	0,43	0,73
vitalnost	Rho	-0,110	-0,541	**-0,551**	-0,206	-0,241	-0,177	0,197	-0,078
	P	0,71	0,05	**0,03**	0,50	0,45	0,58	0,59	0,79
motilitet	Rho	-0,119	-0,521	**-0,561**	-0,220	-0,245	-0,188	0,197	-0,076
	P	0,68	0,06	**0,03**	0,47	0,44	0,56	0,59	0,80
normalni oblici	Rho	-0,185	**-0,743**	-0,277	-0,327	-0,060	-0,099	0,591	0,102
	P	0,53	**<0,001**	0,32	0,28	0,85	0,76	0,07	0,73
cink	Rho	-0,155	0,259	0,169	0,399	0,409	-0,526	0,335	0,066
	P	0,60	0,37	0,55	0,18	0,19	0,08	0,34	0,82
fruktoza	Rho	-0,345	0,125	-0,232	-0,181	-0,559	0,021	-0,261	0,156
	P	0,23	0,67	0,41	0,55	0,06	0,95	0,47	0,59
citrati	Rho	-0,029	0,350	0,173	0,308	0,354	-0,445	0,224	0,185
	P	0,92	0,22	0,54	0,31	0,26	0,15	0,53	0,53

6. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno na uzorku od 49 neplodnih muškaraca koji su obrađeni na Zavodu za urologiju KBC-a Osijeku u razdoblju od 1.1.2017. godine do 31.12.2017. godine. Varijable važne u istraživanju su razine sljedećih hormona: FSH, LH, TSH, testosteron, estradiol, T3, T4 i prolaktin i razine u spermiogramu sljedećih vrijednosti: volumen ejakulata, pH, koncentracija, broj, vitalnost, motilitet i normalni oblici spermija, cink, fruktoza i citrati. Ispitanici su podijeljeni u skupine ovisno o stanju njihovih hormona. U procesu obrade kod 15 (31 %) ispitanika postavljena je sumnja na hormonski disbalans pa su ti ispitanici u ovom istaživanju skupina sa suspektnim odstupanjem. Kod ostala 34 (69 %) ispitanika u procesu obrade pronađen je neki drugi mogući uzrok neplodnosti pa nije bilo potrebe za obradom hormonskog statusa. Neki od ostalih mogućih uzroka su: varikocela, kronični prostatitis, orhidopeksija u djetinjstvu i drugi. Svi takvi ispitanici u ovom su istraživanju skupina nazvana „ostali“.

Središnja dob ispitanika je 33 godine (interkvartilnog raspona od 30 do 37 godina) u rasponu od 21 do 44 godine. U skupini ispitanika sa suspektnim odstupanjem hormona u odnosu na referente vrijednosti po jedan uzorak testosterona i LH ispod je referentne vrijednosti, dva su uzorka T3 ispod referentne vrijednosti, a dva su uzorka estradiola iznad referentne vrijednosti. Jedan je ispitanik imao odstupanja dva hormona. Ako pretpostavimo da hormonski disbalans nije čimbenik neplodnosti svim ispitanicima kojima je prethodno pronađen neki drugi potencijalni uzrok slijedi da 5 (10 %) ispitanika ima odstupanja bar jednog hormona. Kobayashi, Nagao i Nakajima u svom preglednom radu o muškoj neplodnosti navode da je endokrina disfunkcija u 3 % slučajeva izravan uzrok neplodnosti što je značajno manje od dobivenih 10 % u ovom istraživanju (4). Do značajne razlike je došlo jer u ovom istraživanju nije istraženo jesu li hormoni jedini čimbenik koji je mogao dovesti do neplodnosti. Nema značajne razlike u hormonskom statusu među onim ispitanicima kojima odstupaju hormoni i ostalih zbog premalog uzorka i odstupanja obično samo jednog hormona.

Budući da je spermiogram prva pretraga koja se odrađuje kod sumnje na neplodnost njegovi su parametri oni koji potencijalno liječnika mogu uputiti prema daljnjim postupcima. Svim je ispitanicima uključenim u istraživanje odrađen spermiogram. Volumen ejakulata ispod referentne vrijednost ima 5 (10 %) ispitanika i nema značajne razlike među suspektnih i ostalih. Tang i suradnici su na uzorku od 1213 ispitanika koji su ostvarili trudnoću u razdoblju od jedne godine zaključili da 5,8 % ispitanika ima razine volumena ejakulata u spermiogramu izvan referentnih vrijednosti (22). Budući da je u ovom istraživanju gotovo dvostruko više

ispitanika izvan referentnih vrijednosti može se zaključiti da je volumen ejakulata značajan parametar u muškoj neplodnosti. Nema značajne razlike u vrijednostima volumena ejakulata u odnosu skupine sa suspektnim odstupanjem hormona i ostalima. Volumen ejakulata nije u korelaciji niti s jednim ispitivanim hormonom. Rezultat ovog istraživanja jednak je kao što su ga dobili Keskin i suradnici istraživanjem utjecaja razina FSH, LH i testosterona na volumen ejakulata na uzorku od 382 ispitanika (23). Lotti i suradnici došli su do pozitivne korelacije razine prolaktina i volumena ejakulata. Navode da je to prvi rad s takvim rezultatima i da su potrebna daljnja istraživanja (24). Kod svih ispitanika (100 %) pH ejakulata je u referentnoj vrijednosti. Ne postoji korelacija između razina pH i razina istraživanih hormona jer na kiselost dokazano značajno djeluje upala i to najčešće kronični prostatistis (25).

Koncentraciju spermija ispod referentne vrijednosti ukupno ima 13 (27 %) ispitanika što upućuje na važnost ovog parametra što su i pokazali ostali rezultati. Značajnije niže vrijednosti imaju ispitanici kojima je postavljena sumnja na hormonski disbalans u odnosu na ostale. Čak 3/5 ispitanika s odstupanjem hormona ima sniženu koncentraciju spermija. Sve u konačnici potvrđuje Spearmanov koeficijent korelacije koji pokazuje negativnu korelaciju između razina LH i koncentracije spermija kao i negativnu korelaciju između testosterona i koncentracije spermija. Postoje studije koje su istraživale utjecaj hormona na koncentraciju spermija pa su tako Meeker i suradnici pokazali značajnu negativnu korelaciju između LH i koncentracije spermija što je jednako rezultatima ovog istraživanja (26). Osim njih, i Kumanov i suradnici pokazali su jednaku statističku značajnost za LH (27). Kao ni prethodna dva istraživanja tako ni Keskin i suradnici nisu pronašli korelaciju između razine testosterona i koncentracije spermija, ali su pokazali negativnu korelaciju FSH i koncentracije spermija što ovdje nije slučaj. (23, 26, 27). 27 % ispitanika ispod referentne vrijednosti u ovom istraživanju, nasuprot Tangovih 2,6 % u zdravoj populaciji, jasno pokazuje da je koncentracija spermija važan parametar u muškoj neplodnosti i da utjecaj hormona (LH i testosterona) ima značajnu ulogu (22).

Broj spermija u ejakulatu ispod referentne vrijednosti ima 3/5 ispitanika s dokazanim odstupanjem hormona, a u ukupnom broju njih 13 (27 %). U zdravoj se populaciji taj broj kreće oko 5 % što znači da je i broj spermija, kao i prethodno opisana koncentracija spermija, važan faktor u muškoj neplodnosti (22). Budući da je koncentracija spermija omjer broja spermija i volumena slijedi da su koncentracija i broj proporcionalne varijable. Za volumen pokazalo se da nije pod utjecajem hormona što znači da je on konstantna varijabla. Prije u radu prikazan je utjecaj hormona na koncentraciju spermija pa se zbog prethodno objašnjenog očekuje da je tako i sa brojem spermija. Da je tako potvrđuje Spearmanov koeficijent koji

pokazuje negativnu korelaciju broja spermija s razinama LH i testosterona. Prethodne studije koje su istraživale utjecaj hormona na paramatre u spermiogramu pokazale su jednake rezultate u vezi LH i broja spermija, ali za testosteron nisu pokazale nikakvu statističku značajnost (23, 27). Različiti rezultati kod testosterona bi se mogli objasniti time da je zapravo slobodna frakcija testosterona ona koja je aktivna u ljudskom organizmu pa su potrebne studije koje bi istražile taj aktivni dio.

Za očekivati je (prema WHO) da je vitalnost spermija preko 59 % što u ovom istraživanju ne ispunjava čak 44 (90 %) ispitanika te se tako vitalnost nameće kao parametar s najvećim odstupanjem. Objašnjenje tolikog postotka ispod referentne vrijednosti potencijalno leži u strogom kriteriju WHO. U tom su smjeru rađena istraživanja pa su tako u Poljskoj pokazali na nasumičnom uzorku da se 65,7 % ispitanika nalazi unutar kriterija što je puno manje od očekivanog (28). Spearmanov koeficijent pokazuje negativnu korelaciju između vitalnosti spermija i testosterona dok za ostale hormone nema povezanosti. Istraživanja koja su radila usporedbu hormona i parametara spermiograma nisu uzimala vitalnost kao parametar pa su potrebna istraživanja na većem uzorku da bi se mogla potpuno pokazati povezanost.

Motilitet spermija ispod referentne vrijednosti ima 27 (55 %) ispitanika, a značajno ih je više (80 %) iz skupine suspektnih na hormonsko odstupanje. Je li hormonsko odstupanje čimbenik u motilitetu spermija poprilično različito objašnjavaju istraživanja. U ovom istraživanju Spearmanov koeficijent korelacije pokazuje značajnu negativnu korelaciju između testosterona i motiliteta spermija. Kumanov i suradnici ne pronalaze nikakvu povezanost testosterona kao ni bilo kojeg drugog hormona s motilitetom. Jednake su rezultate 2003. godine dobili Uhler i suradnici u svome istraživanju (27, 29). Meeker i suradnici kao i Keskin i suradnici pronalaze značajnu pozitivnu korelaciju između razina testosterona i motiliteta spermija, ali u svome zaključku navode da je za potvrdu takvih zaključaka potrebno napraviti veliko randomizirano istraživanje (23, 26).

Kao referentna vrijednost za morfologiju spermija potrebno je više od 4 % spermija normalnog oblika i u tu vrijednost u uvom istraživanju uklapa se 40 (78 %) ispitanika. Iz skupine suspektnih na odstupanje hormona ta je brojka nešto manja (60 %) što navodi da hormonska odstupanja utječu na morfologiju spermija što potvrđuje i Spearmanov koeficijent korelacije koji navodi da postoji značajna negativna korelacija između razina LH i morfologije spermija. Jensen i suradnici u Danskoj, kao i Meeker i suradnici u Sjedinjenim Američkim Državama, u svojim su istraživanjima dobili jednaku negativnu korelaciju (26, 30).

Cink, fruktoza i citrati ne pokazuju nikakvu korelaciju s hormonima obrađenima u ovom istraživanju, ali mogu biti važan parametar u muškoj neplodnosti jer cink odstupa od referentnih vrijednosti u 18 (37 %), fruktoza u 14 (29 %), a citrati čak u 37 (76 %) ispitanika. Cink povećava motilitet i koncentraciju spermija, a fruktoza i citrati znak su upalnog procesa (31-33).

TSH, T3 i T4 nisu pokazali nikakvu statističku značajnost prema parametrima u spermiogramu. Objašnjenje za takvim rezultatima stoji u tome da su hormoni vezani za štitnjaču važan čimbenik u razvoju testisa, a ne i u spermatogenezi odrasle osobe. Nikakvu povezanost hormona štitnjače i parametara spermiograma nisu pronašli ni istraživači u Italiji i predlažu izbacivanje hormona štitnjače iz dijagnostike muške neplodnosti (34). Potrebna su puno veća i brojnija istraživanja da bi se apsolutno pokazala nepovezanost hormona štitnjače i muške neplodnosti.

Estradiol u ovom istraživanju nije pokazao statističku značajnost prema parametrima u spermiogramu, ali unatoč malom uzorku 2/5 ispitanika s odstupanjem bilo kojeg hormona imala su baš estradiol iznad referentne vrijednosti. Moguće objašnjenje povišenog estradiola u neplodnih muškaraca leži u činjenici da je populacija u Hrvatskoj pretila, a pretilost je povezana s povišenim razinama estradiola zbog pretvorbe testosterona u estradiol u bijelom masnom tkivu.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- 5/15 ispitanika ima odstupanje bar jednog hormona od referentnih vrijednosti
- testosteron ili LH u jednom su slučaju sniženi, T3 snižen je u dva slučaja, a estradiol povišen u dva slučaja
- ispitanici sa suspektnim odstupanjem hormona značajno odstupaju u koncentraciji, motilitetu i normalnim oblicima spermija u odnosu na ostale neplodne muškarce
- LH pokazuje statistički značajnu negativnu korelaciju s brojem, koncentracijom i postotkom spermija normalnog oblika
- testosteron pokazuje statistički značajnu negativnu korelaciju s brojem, koncentracijom, vitalnosti i motilitetom spermija
- FSH, TSH, T3, T4, estradiol i prolaktin ne pokazuju statističku značajnost prema parametrima spermiograma.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Istražiti razine hormona ispitanika i njihov utjecaj na mušku neplodnost te provjeriti postoji li korelacija između razina hormona i razina parametara spermiograma.

Nacrt studije: presječna studija.

Ispitanici i metode: Ispitanici su muškaraci obrađivani pod dijagnozom muške neplodnosti na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek u 2017. godini. Podatci o ispitanicima prikupljeni su u travnju 2018. godine iz povijesti bolesti ispitanika. Hormoni obrađeni u istraživanju su FSH, LH, prolaktin, TSH, testosteron, estradiol, T3 i T4. Razine hormona obrađene su iz uzorka krvi CMIA metodom. Varijable spermiograma za ovo istraživanje su: volumen ejakulata, pH, koncentracija, broj, vitalnost, motilitet i morfologija spermija te razine cinka, fruktoze i citrata. Spermiogram je obrađen iz uzorka ejakulata. Ispitanici su grupirani u odnosu na referentne vrijednosti, a zatim postavljeni u međuodnose.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 49 neplodnih muškaraca od kojih 15 (31 %) ima suspektno odstupanje hormona. Središnja dob ispitanika je 33 godine (interkvartilnog raspona od 30 do 37 godina) u rasponu od 21 do 44 godine. Vrijednosti FSH, T4, TSH i prolaktina kod svih su ispitanika unutar referentnih vrijednosti. Snižene vrijednosti testosterona ili LH ima po jedan ispitanik, dva T3, a dva povišen estradiol. Postoji negativna korelacija između LH i koncentracije, broja i morfologije spermija, kao i negativna korelacija testosterona prema koncentraciji, broju, vitalnosti i morfologiji spermija.

Zaključak: Odstupanja razina hormona od referentnih vrijednosti čimbenik su u muškoj neplodnosti. Najveći značaj pokazuju LH i testosteron negativnom korelacijom prema nekim parametrima spermiograma.

Ključne riječi: hormonski disbalans; LH; muška neplodnost; spermiogram; testosteron

9. SUMMARY

HORMONAL IMBALANCE AS THE CAUSE OF MALE INFERTILITY

Objective: The objective of this research is to examine hormonal levels of participants and their influence on male infertility, and to examine if there is a correlation between hormonal levels and levels of parameters of spermiogram.

Study design: This study is designed as a cross-sectional study.

Participants and methods: The study included patients who have been treated under diagnose of male infertility in the Department of Urology in Clinical Hospital Osijek in 2017. The data were collected in April 2018 from database of Department of Urology. Hormones examined in research are follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, thyroid-stimulating hormone, testosterone, estradiol, triiodothyronine and thyroxine. Hormone levels were determined from blood samples by CMIA method. Variables of spermiogram in this research are volume, pH, concentration, number, vitality, motility and morphology of sperms and levels of zinc, fructose and citrates. Spermiogram was processed from ejaculate samples. Participants were classified in relation to reference values and then set in interrelations.

Results: The study included 49 infertile males. 15 (31 %) of them were suspect for deviation of hormone levels. The median age of participants was 33 (interquartile range from 30 to 37 years) in range from 21 to 44 years. Values of follicle-stimulating hormone, thyroxine, thyroid-stimulating hormone and prolactin were in all cases in reference range. One participant had decreased level of testosterone, one decreased level of luteinizing hormone, two had decreased level of thyroid-stimulating hormone and two had increased level of estradiol. There was a negative correlation between luteinizing hormone and concentration, number and morphology of sperms, and there was also a negative correlation between testosterone and concentration, number, vitality and morphology of sperms.

Conclusion: Deviations from reference values in hormonal levels are a factor in male infertility. The most significant are luteinizing hormone and testosterone with their negative correlation to certain parameters of spermiogram.

Keywords: hormonal imbalance, luteinizing hormone, male infertility, spermiogram, testosterone

10. LITERATURA

1. McAninch J, Lue T. Smith & Tanagho's General Urology. 18. izd. New York: The McGraw-Hill Companies; 2013.
2. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. Am Fam Physician. 2015;91(5):308–14.
3. Šitum M, Gotovac J i sur. Urologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Kobayashi H, Nagao K, Nakajima K. Focus Issue on Male Infertility. Adv Urol. 2012;2012:823582.
5. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility - The other side of the equation.
6. Aust Fam Physician. 2017 Sep;46(9):641-646.
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Akporiaye ET, Aminoff MJ, Basbaum AI i sur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
8. American Urological Association Education and Research. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. Linthicum: AUA, 2010.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 Mar;103(3):e18-25
10. World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva: WHO, 2010. Dostupno na adresi: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/ Datum pristupa: 25.4.2018.
11. Sikka SC, Hellstrom WJG. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure. Asian J Androl. 2016 May-Jun;18(3):392-401.
12. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
13. Rudolph LM, Bentley GE, Calandra RS, et al. Peripheral and Central Mechanisms Involved in the Hormonal Control of Male and Female Reproduction. Journal of neuroendocrinology. 2016;28(7):10.1111/jne.12405.
14. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. Asian Journal of Andrology. 2016;18(3):373-380.

15. Donato J Jr, Frazao R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. Arch Endocrinol Metab. 2016 Nov-Dec;60(6):587-595.
16. Keskin MZ, Budak S, Aksoy EE, Yücel C, Karamazak S, Ilbey YO, Kozacıoğlu Z. Investigation of the effect of body mass index (BMI) on semen parameters and male reproductive system hormones. Arch Ital Urol Androl. 2017 Oct 3;89(3):219-221.
17. Leavy M, Trottmann M, Liedl B, et al. Effects of Elevated β-Estradiol Levels on the Functional Morphology of the Testis - New Insights. Scientific Reports. 2017;7:39931
18. Vandeven HA, Pensler JM. Gynecomastia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan. Dostupno na adresi https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430812/. Datum pristupa: 25.4.2018.
19. Gao Y, Lee WM, Cheng CY. Thyroid Hormone Function in the Rat Testis. Frontiers in Endocrinology. 2014;5:188.
20. Hernandez A. Thyroid Hormone Role and Economy in the Developing Testis. Vitam Horm. 2018;106:473-500
21. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
22. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
23. Tang Y-G, Tang L-X, Wang Q-L, et al. The reference values for semen parameters of 1213 fertile men in Guangdong Province in China. Asian Journal of Andrology. 2015;17(2):298-303.
24. Keskin MZ, Budak S, Zeyrek T, Çelik O, Mertoglu O, Yoldas M. The relationship between serum hormone levels (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone) and semen parameters. Arch Ital Urol Androl. 2015 Sep 30;87(3):194-7.
25. Lotti F. i sur. Clinical implications of measuring prolactin levels in males of infertile couples. Andrology. 2013 Sep; 1(5): 764–771.
26. Schuppe H-C, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. Deutsches Ärzteblatt International. 2017;114(19):339-346.
27. Meeker JD, Bailey LG, Russ Hauser. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertilityclinic. J Androl. 2007; 28:397-406.)
28. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. Fertil Steril. 2006; 86:332-338.

29. Jóźków P i sur. The quality of semen among a sample of young, healthy men from Lower Silesia (AndroLS). Endokrynol Pol. 2017;68(6):668-675.
30. Uhler ML, Zinaman MJ, Brown CC, Clegg ED. Relationship between sperm characteristics and hormonal parameters in normal couples. Fertil Steril. 2003; 79:1535-1542.
31. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertil Steril. 2004; 82:863-870.
32. Kasperczyk A, Dobrakowski M, Czuba Z. P, Kapka-Skrzypczak L, Kasperczyk S. Environmental exposure to zinc and copper influences sperm quality in fertile males. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2016;23(1):138-143.
33. Andrade-Rocha F. T. Seminal fructose levels in male infertility: relationship with sperm characteristics. Int Urol Nephrol. 1999; 31(1): 107–111.
34. Wang YX, Wang P, Feng W, Liu C, Yang P, Chen YJ. Relationships between seminal plasma metals/metalloids and semen quality, sperm apoptosis and DNA integrity. Environ Pollut. 2017 May;224:224-234.
35. Lotti F, Maseroli E, Fralassi N, Degl'Innocenti S, Boni L, Baldi E. Is thyroid hormones evaluation of clinical value in the work-up of males of infertile couples? Hum Reprod. 2016 Mar;31(3):518-29.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci

Ime i prezime: Josip Hanulak
Datum i mjesto rođenja: 13. travnja 1993. godine, Đakovo
Adresa stanovanja: Medenica 21, 31 417 Piškorevci
Kontakt: 091 979 4366
E-mail: josiphanulak@gmail.com

Obrazovanje

2000. – 2008. Osnovna škola Matija Gubec, Piškorevci
2008. – 2012. Gimnazija Antuna Gustava Matoša, Đakovo
2012. – 2018. Medicinski fakultet Osijek (Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine)

Aktivnosti

2012. – 2018. član CroMSIC-a (*Croatian Medical Students International Comittee*)
2014. – 2017. član EMSA-e (*European Medical Students Association*)
2014. – 2018. član Studentske športske udruge SportMEFOS
2014. – 2018. Sveučilišno prvenstvo u odbojci
2016. – 2018. Međunarodni sportsko-edukacijski susret biomedicinskih fakulteta Humanijada
2014. demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Osijek
2017. II. simpoziju Primarna i sekundarna prevencija bolesti suvremenog čovjeka – pasivno sudjelovanje
2018. Znanje i vještine – promicanje i vježbanje osnovnih medicinskih i kliničkih vještina