

# Hormoni štitnjače i antitireoidna protutijela utječu na liječenje neplodnosti, reproduksijski ishod i potrebu za liječenjem postupcima medicinski pomognute oplodnje

## Thyroid hormones and antithyroid antibodies influence infertility treatment, reproductive outcome and indications for assisted reproduction

Silvana Petretić Majnarić<sup>1</sup>, Neda Smiljan Severinski<sup>2\*</sup>, Svjetlana Grbac-Ivanković<sup>1</sup>, Ines Mrakovčić Šutić<sup>3</sup>, Maja Burić<sup>1</sup>, Tatjana Bogović Crnčić<sup>1</sup>, Tea Majnarić<sup>4</sup>

**Sažetak. Cilj:** Cilj istraživanja bio je utvrditi vrijednost rutinskog određivanja hormona štitnjače, autoprotutijela (antiperoksidazna – A-TPO, antitireoglobilinska A-Tg) u serumu te ultrazvučnog (UZ) pregleda štitnjače u procjeni ishoda liječenja neplodnih parova postupcima medicinski pomognute oplodnje. **Ispitanice i metode:** U istraživanje su uključene pacijentice (n = 222) s dijagnozom neplodnosti liječene u razdoblju od 2009. do 2015. godine postupcima medicinski pomognute oplodnje na Zavodu za humanu reprodukciju i Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra u Rijeci. Pacijenticama je uzeta anamneza, učinjen je klinički i ultrazvučni pregled štitnjače, a određene su i koncentracije hormona i protutijela u serumu. **Rezultati:** Udio spontanih pobačaja bio je 29 % kod pacijentica s urednom funkcijom štitnjače, a 52 % kod pacijentica s autoimunom ili supkliničkom bolesti štitnjače. **Zaključak:** Povišene vrijednosti serumskih mikrosomalnih protutijela povezane su s češćim spontanim pobačajima nakon postupka medicinski pomognute oplodnje i u pacijentica koje imaju normalne serumske vrijednosti hormona štitnjače. Rutinsko određivanje hormona štitnjače i antitireoidnih antitijela u serumu te UZ pregled štitnjače može pomoći u utvrđivanju uzroka neplodnosti, probiru pacijentica s rizikom za spontani pobačaj te praćenju i liječenju neplodnosti.

**Ključne riječi:** anitireoidna protutijela; hormoni štitnjače; medicinski pomognuta oplodnja; neplodnost; štitnjača

**Abstract. Aim:** To estimate if the serum concentration of thyroid hormones, antithyroid antibodies and ultrasonographic examination of thyroid gland influence conception and reproductive outcome in infertile couples treated with methods of assisted reproduction **Methods:** Two hundred and twenty two (222) patients with infertility diagnosis have undergone a research during 2009 – 2015 in Department of human reproduction and Clinical department of nuclear medicine, University hospital Rijeka. The patients have undergone the anamnesis, clinical examination, ultrasound examination and we determined the levels of thyroid hormones and autoantibodies in serum. **Results:** The percent of patients with normal thyroid function who had spontaneous miscarriage was 29 %, whereas on patients with autoimmune or subclinical thyroid gland disease was 52 %. **Conclusion:** Increased serum microsomal antibodies and increased incidence of miscarriage were observed also in infertile patients treated with methods of assisted reproduction with normal serum concentration of thyroid hormones. Routine determination of thyroid hormones, autoantibodies in serum and ultrasonographic examination of thyroid gland may be useful in infertility diagnosis, screening the patient with miscarriage risk, monitoring and treatment of infertility.

**Key words:** assisted reproduction; autoantibodies; infertility; thyroid gland; thyroid hormones

<sup>1</sup>Klinički zavod za nuklearnu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup>Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

**\*Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski  
Zavod za humanu reprodukciju  
Klinika za ginekologiju i porodništvo,  
KBC Rijeka  
Cambierijeva 6, 51 000 Rijeka  
e-mail: nedass@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Opće je poznati utjecaj štitnjače na fertilitet, tijekom trudnoće i poroda, zdravlje fetusa, te zdravlje novorođenčeta i majke nakon poroda<sup>1-3</sup>. Poremećaji rada štitnjače odražavaju se na funkciju drugih endokrinih žlijezda pa tako i spolnih žlijezda. Probir pacijentica s oboljenjem štitnjače obuhvaća sve žene starije od 30 godina, pacijentice s kliničkim simptomima hipofunkcije štitnjače, pacijentice s obiteljskom anamnezom bolesti štitnjače

Određivanje tiroidnog statusa u neplodnih pacijentica neophodno je jer liječenje poremećaja funkcije štitnjače ujedno pomaže sprječavanju i liječenju neplodnosti. Supklinički poremećaji rada štitnjače teže se dijagnosticirati, budući da je često nalaz hormona štitnjače u rasponu normalnih vrijednosti.

ili autoimunim poremećajima, pacijentice koje se liječe zbog neplodnosti, spontanog pobačaja, pacijentice koje su imale prijevremeni porod, pacijentice koje boluju od dijabetesa melitusa tip 1 ili autoimunih poremećaja, gušavosti ili pacijentice koje imaju čvor štitnjače. Bilo koja žena s dokazanim antitireoidnim peroksidaznim protutijelima, prethodnom operacijom štitnjače ili zračenjem regije glave i vrata također ulazi u probir<sup>4-5</sup>.

U pacijentica koje se liječe zbog neplodnosti (izostanak spontanog začeća uz nezaštićene spolne odnose u parova reproduktivne dobi tijekom godine dana), s neredovitim menstrualnim ciklusom ili anamnezom habitualnih pobačaja i blago povišenje tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH), bez kliničkih simptoma hipotireoze, opravdava terapijski pokušaj levotiroksinom<sup>6</sup>. Određivanje tiroidnog statusa u neplodnih pacijentica neophodno je jer liječenje poremećaja štitnjače ujedno pomaže sprječavanju i liječenju neplodnosti<sup>7</sup>. Nisu dovoljno jasne preporuke o liječenju pacijentica koje zbog neplodnosti trebaju postupke medicinski pomoćne oplodnje, te je ovo područje u tom smislu kontroverzno<sup>8-9</sup>.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi je li tiroidni status u neplodnih pacijentica – slobodna frakcija tiroksina (fT4), slobodna frakcija trijodtironina

(fT3), tiroidni stimulirajući hormon (TSH), antitireoidna protutijela (ATA) te nalaz kod ultrazvučnog pregleda štitnjače različit u odnosu na ishod liječenja neplodnosti postupcima medicinski pomoćne oplodnje (MPO).

## ISPITANICE I METODE

U istraživanje su uključene pacijentice (n = 222) koje su se u razdoblju od 2009. do 2015. godine zbog neplodnosti liječile u Zavodu za humanu reprodukciju i Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Rijeka. U svih pacijentica uzeta je iscrpna obiteljska i osobna anamneza, ginekološka anamneza, kao i anamneza trudnoća i poroda. Zabilježen je broj ukupno začelih trudnoća i poroda, kao i onih koje su začete uz liječenje neplodnosti. U dijagnostičkom postupku utvrđivanja uzroka neplodnosti svim su pacijenticama, pored anamneze i kliničkog pregleda, određene koncentracije TSH, fT4, fT3, mikrosomalnih (A-TPO) i tireoglobulinskih autoprotutijela (A-Tg). Svakoj pacijentici učinjen je UZ pregled štitnjače i vrata, a u nekih i aspiracijska punkcija čvorova. Četiri pacijentice su operirale štitnjaču, od kojih dvije zbog papilarnog karcinoma.

Slobodna frakcija tiroksina u serumu mjerena je radioimunološkom metodom (RIA) na uređaju STRATEC SR-300 (Biomedical AG, Njemačka) i imunoluminometrijskom analizom (ILMA) na uređaju Immulite 1000 (Siemens, Njemačka). Normalne vrijednosti za RIA metodu su od 10 do 25 pmol/L. Normalne vrijednosti za ILMA metodu su od 11,5 do 22,7 pmol/L.

Slobodni trijodtironin u serumu mjerena je ILMA metodom na uređaju Immulite 1000 (Siemens, Njemačka). Normalne vrijednosti su od 2,3 do 6,3 pmol/L.

Tiroidni stimulirajući hormon u serumu mjerena je imunoradiometrijskom analizom (IRMA) na uređaju STRATEC SR-300 (Biomedical AG, Njemačka) i metodom ILMA (imunoluminometrijska analiza) na analizatoru Immulite 1000 (Siemens, Njemačka). Normalne vrijednosti za obje metode su od 0,3 do 5,0 mIU/L.

Tireoglobulinska autoprotutijela u serumu mjerena su ILMA metodom na uređaju Immulite 1000 (Siemens, Njemačka). Normalna vrijednost je do 60 IU/ml.

Mikrosomalna autoprotutijela u serumu mjerena su RIA metodom na uređaju STRATEC SR-300 (Biomedical AG, Njemačka). Normalna vrijednost je do 60 IU/ml. Ultrazvučni pregledi štitnjače i vrata učinjeni su na aparatu Aloca ProSound  $\alpha$  6 (Hitachi Aloca Medical America Inc.) s dvije linearne sonde visoke rezolucije, promjenjive frekvencije, a Power doplerom mjerena je prokrvljenost čvorova.

Na osnovi serumskih vrijednosti hormona štitnjače, mikrosomalnih i tireoglobulinskih autoprotutijela te ultrazvučnog pregleda štitnjače i vrata pacijentice su podijeljene u tri skupine:

1. Kontrolna skupina s normalnim vrijednostima hormona štitnjače (eutireozom). Indikacija za liječenje neplodnosti u ovoj skupini je najčešće bio muški ili tubarni čimbenik neplodnosti, prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB: N97.4, N97.1)
2. Skupina sa supkliničkom hipotireozom, supkliničkom hipertireozom ili urednim hormonskim statusom štitnjače, a povećanim mikrosomalnim i/ili tireoglobulinskim autoprotutijelima. Indikacija za liječenje neplodnosti su bili različiti uzroci neplodnosti (MKB: N97.0 – N97.9)
3. Skupina s manifestnom hipertireozom ili s manifestnom hipotireozom. Indikacija za liječenje neplodnosti su bili različiti uzroci (MKB: N97.0 – N97.9)

Hipotireoza je definirana kao stanje hipofunkcije štitne žlijezde koja ne izlučuje dovoljnu količinu hormona, a mehanizmom negativne povratne sprege TSH se povećava. Supklinička hipotireoza je stanje s urednim koncentracijama hormona štitnjače uz povišenu koncentraciju TSH-a u serumu. Hipertireoza je definirana kao stanje hiperfunkcije štitnjače koja izlučuje hormone u povišenim koncentracijama dok je TSH snižen.

Supklinička hipertireoza je stanje gdje je snižena koncentracija TSH-a, a hormoni štitnjače su u granicama normalnih vrijednosti<sup>10</sup>.

Povišena protutijela na tireoidnu peroksidazu i/ili protutijela na tireoglobulin, kao i ehostruktura štitnjače, koji upućuju na autoimunu bolest štitne žlijezde, čest su nalaz u pacijentica s autoimunim poremećajem koje su klinički u eutireozu.

Istraživanje je retrospektivno i obuhvaća prikupljanje i analiziranje podataka zabilježenih u me-

dicinskoj dokumentaciji pacijentica koje su liječene tijekom 7 godina zbog neplodnosti i udruženog oboljenja štitnjače u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci.

### Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci su statistički obrađeni programom SPSS inačica 17.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), a razlike među skupinama testirane Fisherovim egzaktnim testom, Hi-kvadrat testom uz Yatesovu korekciju i Studentovim t-testom za nezavisne uzorke uz nivo značajnosti  $P < 0,05$ .

## REZULTATI

Srednja životna dob ispitanica u eutireozu (skupina A) bila je  $31,34 \pm 4,62$  godina (20 – 40), što je biološki mlađa reprodukcijaska dob. Pacijentice s poremećajima rada štitnjače bile su značajno starije: skupina B –  $33,40 \pm 5,38$  (19 – 44) i skupina C –  $34,50 \pm 5,46$  (23 – 44) u odnosu na one s eutireozom. Dužina trajanja neplodnosti bila je značajno veća u pacijentica s poremećajima rada štitnjače (tablica 1).

Srednja vrijednost serumskog TSH-a bila je značajno veća u skupinama pacijentica s poremećajem funkcije štitnjače u odnosu na pacijentice s eutireozom (A vs. B,  $P < 0,001$ ; A vs. C,  $P = 0,004$ ). Samo u skupini pacijentica s manifestnim oboljenjem štitnjače (C) srednja vrijednost TSH-a bila je veća ( $7,34 \pm 17,07$  mIU/L) od gornje granice normalnih vrijednosti u serumu (0,3 do 5,0 mIU/L, tablica 2).

Srednja vrijednost fT3 bila je značajno manja u skupini pacijentica sa supkliničkim poremećajem rada štitnjače ( $P = 0,003$ ), a značajno veća u skupini s manifestnim oboljenjem štitnjače ( $P < 0,001$ ) u odnosu na pacijentice s eutireozom. No sve izračunate srednje vrijednosti bile su u granicama normalnih serumskih vrijednosti ovog hormona (2,3 do 6,3 pmol/L, tablica 2).

Srednja vrijednost fT4 bila je značajno veća samo u skupini pacijentica s manifestnim oboljenjem štitnjače ( $P < 0,001$ ), međutim sve izračunate srednje vrijednosti za tri skupine pacijentica bile su u granicama normalnih vrijednosti (11,5 do 22,7 pmol/L, tablica 2).

Pojavnost mikrosomalnih autoprotutijela bila je značajno češća u pacijentica sa supkliničkim po-

**Tablica 1.** Životna dob i trajanje neplodnosti u ispitanica (n = 222)

	A	B	C	A vs. B	A vs. C
	Eutireoza	Supklinički poremećaj Pozitivni ATA	Manifestno oboljenje štitnjače	P	P
Broj ispitanica (n)	112	84	26		
Životna dob (god.) SV ± SD	31,34 ± 4,62	33,40 ± 5,38	34,50 ± 5,46	0,004*	0,002*
Trajanje neplodnosti (mj.) SV ± SD	45,52 ± 39,77	60,18 ± 48,23	73,46 ± 61,01	0,020*	0,004*

ATA – antitireoidna antitijela (mikrosomalna i antitireoglobulinska)

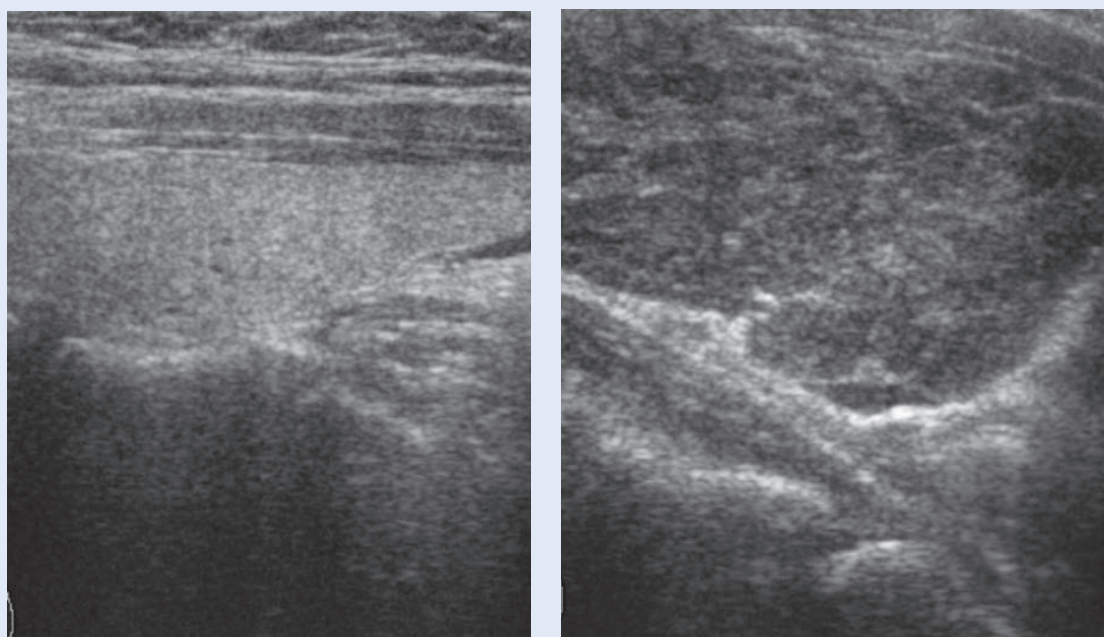
Studentov t-test, uspoređene su skupine pacijentica sa supkliničkim poremećajima ili manifestnom bolesti štitnjače u odnosu na skupinu s eutireozom (A vs. B; A vs. C); \* – statistički značajne razlike,  $P < 0,05$

**Tablica 2.** Hormoni štitnjače

	A	B	C	A vs. B	A vs. C
	Eutireoza	Supklinički poremećaj Pozitivni ATA	Manifestno oboljenje štitnjače	P	P
Broj ispitanica (n)	112	84	26		
TSH (SV ± SD) mIU/L	2,09 ± 0,99	5,01 ± 4,26	7,34 ± 17,07	< 0,001*	0,004*
fT3 (SV ± SD) pmol/L	4,79 ± 0,92	4,41 ± 0,85	6,44 ± 4,56	0,003*	< 0,001*
fT4 (SV ± SD) pmol/L	15,01 ± 2,34	16,47 ± 9,25	20,17 ± 12,82	NS	< 0,001*
Ab-TPO (n %)	2 (1,78)	60 (71,43)	22 (84,61)	< 0,001*	< 0,001*
Ab – Tg (n %)	4 (3,57)	26 (30,95)	7 (26,92)	< 0,001*	< 0,001*
UZ štitnjače (n %)	6 (5,35)	70 (83,33)	25 (96,15)	< 0,001*	< 0,001*

Studentov t-test, uspoređene su skupine pacijentica sa supkliničkim poremećajima ili manifestnom bolesti štitnjače u odnosu na skupinu s eutireozom (A vs. B; A vs. C); \* statistički značajne razlike,  $P < 0,05$ ; NS – bez statističke značajnosti

ATA – antitireoidna antitijela; A-Tg – tireoglobulinska autoprotutijela; A-TPO – mikrosomalna autoprotutijela; UZ – ultrazvučni nalaz štitnjače koji ukazuje na autoimuno oboljenje

**Slika 1.** Usporedni sonogram štitne žlijezde

Lijevo: izoehogena struktura štitnjače (uredan nalaz). Desno: hipoehogena struktura štitnjače (autoimuna bolest).

**Tablica 3.** Postupci medicinski pomognute oplodnje, trudnoće i porodi

	A	B	C	A vs. B	A vs. C
	Eutireoza	Supklinički poremećaj Pozitivni ATA	Manifestno oboljenje štitnjače	P	P
Broj ispitanica (n)	112	84	26		
Porodi (n %)	46 (41,07)	38 (45,23)	16 (61,54)	NS	NS
Ukupno začete trudnoće (n)	85	90	38		
Spontani pobačaji (n %)	32 (37,64)	44 (48,89)	18 (47,37)	0,030*	0,019*
Broj pacijentica sa spontanim pobačajem (n %)	23 (20,53)	28 (33,33)	8 (30,77)	NS	NS
Broj spontanih pobačaja/Broj pacijentica (%)	28,57	52,38	69,23	0,025*	0,014*
Broj pacijentica s ponavljanim pobačajima <sup>a</sup> (n%)	8 (7,14)	13 (15,47)	3 (11,54)	NS	NS
Broj ponavljanih pobačaja (n %)	17 (15,17)	29 (34,52)	13 (50)	0,013*	0,004*
Broj MPO postupaka (IVF/IUI)	27 (24,11)	49 (58,33)	17 (65,38)	0,001*	0,013*
Muški čimbenik <sup>b</sup>	77 (68,75)	74 (88,09)	24 (92,30)	NS	NS

Hi-kvadrat test – uspoređene su skupine pacijentica sa supkliničkim poremećajima ili manifestnom bolesti štitnjače u odnosu na skupinu s eutireozom (A vs. B; A vs. C);

\* – statistički značajne razlika  $P < 0,05$ ; NS – bez statističke značajnosti

MPO – medicinski pomognuta oplodnja; ATA – antitireoidna protutijela; IVF – *in vitro* fertilizacija, IUI – intrauterina inseminacija

<sup>a</sup>dva ili više spontanih pobačaja

<sup>b</sup>muški čimbenik označava udio parova kod kojih je dijagnosticiran problem s kvalitetom sjemena i slabom oplodnom moći.

Raspodjela takvih parova i udio muškog čimbenika bio je podjednak u skupini A, B, C

remećajem funkcije štitnjače ( $P < 0,001$ ), kao i u skupini s manifestnom bolesti ( $P < 0,001$ ; više od dvije trećine pacijentica u obje skupine), dok su tireoglobulinska autoprotutijela bila dokazana u manje od trećine pacijentica sa supkliničkom i manifestnom bolesti (tablica 2).

Ultrazvučni nalaz pozitivan za autoimunu bolest štitnjače imale su gotovo sve pacijentice s manifestnom bolesti štitnjače (96,15 %) i više od dvije trećine pacijentica (83,33 %) sa supkliničkim poremećajem (tablica 2, slika 1).

Broj poroda nije se značajno razlikovao među pacijenticama s eutireozom ili u onih sa supkliničkim poremećajem funkcije štitnjače, odnosno manifestnom bolesti. Značajno češće su pacijentice liječene postupcima medicinski pomognute oplodnje ako imaju supklinički poremećaj funkcije štitnjače ( $P = 0,001$ ) ili manifestno oboljenje ( $P = 0,013$ ) u odnosu na one s eutireozom. Broj pacijentica koje su imale spontani pobačaj nije se značajno razlikovao među skupinama, kao niti broj pacijentica koje su imale ponavljane pobačaje. Značajno je veći ukupni broj spontanih pobačaja u pacijentica s poremećajima rada štitnjače

(A vs. B,  $P = 0,030$ ; A vs. C,  $P = 0,019$ ), kao što su i ponavljani pobačaji značajno češći u skupini pacijentica sa supkliničkom poremećajem štitnjače ( $P = 0,013$ ) ili manifestnim oboljenjem ( $P = 0,004$ ; tablica 3).

#### RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju značajnu povezanost poremećaja rada štitnjače i ishoda liječenja pacijentica s neplodnošću, uključujući i one koji imaju indikaciju za postupke medicinski pomognute oplodnje. U pacijentica sa supkliničkim poremećajem rada štitnjače serumske vrijednosti većine hormona bile su u rasponu normalnih vrijednosti ili prema gornjoj granici normalnog. U iste skupine pacijentica zamijećena su češće antitireoidna protutijela i to posebno mikrosomalna koja su pozitivna u više od dvije trećine pacijentica. Reprodukcijska ovih pacijentica bila je opterećena češćim gubitkom trudnoće, uključujući i one začete postupcima medicinski pomognute oplodnje. Prema dosadašnjim istraživanjima i preporukama TSH se koristi kao najosjetljiviji indikator bolesti štitnjače i koristi se u



dijagnostici uzroka neplodnosti<sup>11</sup>. Prema našim rezultatima dijagnostička korisnost serumskog tireotropina u skupini pacijentica sa supkliničkim poremećajem rada štitnjače je upitna jer su srednje vrijednosti ovog hormona na gornjoj granici normalnog raspona.

U ranijim istraživanjima pokazano je da su mikrosomalna protutijela u serumu u neplodnih pacijentica značajno viša u usporedbi s plodnim ženama slične dobi. To je posebno izraženo u žena s endometriozom i policističnim jajnicima, što po-

U prvom tromjesečju trudnoće žene s povišenim tireoidnim autoprotutijelima imaju značajno povišen rizik za spontani pobačaj, čak i ako su prije trudnoće bile eutireoidne. Nisu dovoljno jasne preporuke o probiru i liječenju pacijentica sa supkliničkim poremećajem funkcije štitnjače, a koje zbog neplodnosti trebaju postupke medicinski pomognute oplodnje.

kazuje i naše istraživanje<sup>12</sup>. Objavljeni su radovi koji upućuju da je liječenje IVF-om bilo uspješnije ako su pacijentice uzimale terapiju zbog supkliničke hipotireoze<sup>13-16</sup>. Navodi se i važnost mjerenja tiroidnih autoprotutijela kod pacijentica prije postupka IVF-a zbog identificiranja žena s povećanim rizikom za spontani pobačaj<sup>17</sup>. U prvom tromjesečju trudnoće žene s povišenim tireoidnim protutijelima imaju značajno povišen rizik za spontani pobačaj, čak i ako su prije trudnoće bile eutireoidne<sup>18-23</sup>. Rezultati našeg istraživanja dokazuju također povećanu incidenciju spontanih pobačaja u pacijentica sa supkliničkom bolesti štitnjače u odnosu na eutireotične. Ima vrlo malo istraživanja koja povezuju povišena antitireoidna protutijela u serumu neplodnih pacijentica te promijenjeni ultrazvučni prikaz (ehostrukturu) štitnjače. U našem istraživanju pozitivni ultrazvučni prikaz na autoimunu bolest štitnjače imalo je više od dvije trećine pacijentica sa supkliničkim poremećajem rada štitnjače, što upućuje na vrijednost ultrazvuka kao dijagnostičkog kriterija. Prema smjernicama Hrvatskog društva za štitnjaču rutinska kontrola TSH-a, mikrosomalnih protutijela u serumu ili UZ pregled štitnjače ne obuhvaća neplodne pacijentice, a ni one koje se liječe postupcima medicinski pomognute oplodnje<sup>10</sup>.

Ovim istraživanjem pokazano je da u neplodnih pacijentica s urednom funkcijom štitnjače povišena koncentracija antitireoidnih antitijela (prvenstveno A-TPO) u serumu te autoimuna ehostruktura štitnjače mogu upućivati na latentnu bolest štitnjače autoimune etiologije koja može biti uzrok nepovoljnog reproduktivnog ishoda nakon liječene neplodnosti<sup>24,25</sup>. Dobiveni rezultati pokazuju vrijednost rutinskog određivanja TSH-a, autoprotutijela u serumu ili UZ pregleda štitnjače u utvrđivanju uzroka te praćenju i liječenju neplodnosti. Najveće ograničenje prikazanog istraživanja je najčešće multifaktorijalnost uzroka neplodnosti kod pojedine pacijentice, kao i teška procjena jedinstvenog ili najmoćnijeg čimbenika koji ima za posljedicu reproduktivski neuspjeh ili nepovoljan tijek liječenja neplodnosti. Pacijentice koje trebaju postupke medicinski pomognute oplodnje svakako su izazov u daljnjim istraživanjima koja povezuju neplodnosti i poremećenu funkciju štitnjače, budući da zbog posebnosti ovih metoda liječenja postoji mogućnost istraživanja utjecaja poremećaja štitnjače i autoimunosti na funkciju jajnika, oocita i zametaka, kao i na moguće terapijske intervencije koje će pomoći uspješnom začeću i tijeku trudnoće.

#### ZAKLJUČAK

Serumske vrijednosti hormona štitnjače u neplodnih pacijentica često su u granicama normalnih vrijednosti čak i kada se radi o supkliničkom poremećaju rada štitnjače. Ponavljani spontani pobačaji češći su u pacijentica koje se zbog neplodnosti liječe postupcima medicinski pomognute oplodnje ako istovremeno imaju supklinički poremećaj rada štitnjače ili manifestnu bolest. Povišena koncentracija antitireoidnih antitijela (prvenstveno A-TPO) u serumu te autoimuna ehostruktura štitnjače ukazuje na latentnu bolest štitnjače autoimune etiologije te se može koristiti za probir pacijentica s rizikom spontanog pobačaja i nepovoljnog reproduktivnog ishoda nakon liječenja neplodnosti postupcima MPO.

#### ZAHVALA

Istraživanje je pomognulo i financijski podržalo stipendijom Sveučilište u Rijeci, Hrvatska (projekt No: 13.06.1.1.14).

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. Bukovec-Megla Ž, Posavec Lj. Štitnjača i trudnoća. *In: Bolesti štitnjače – racionalna dijagnostika*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010;85:41-4.
2. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol* 2003;64:45-50.
3. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Up* 2003;9:149-61.
4. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
5. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women; universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* 2012;59:547-60.
6. Solter M. Hipotireoza. *In: Bolesti štitnjače. Klinička tireoidologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2007;212:47.
7. Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:446-51.
8. Mintzioti G, Goulis DG, Toulis KA, Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review. *Fertil Steril* 2011;96:780-5.
9. Revelli A, Casano S, Delle Piane L, Grassi G, Gennarolli G, Guidetti D et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:11.
10. Kusić Z, Jukić T, Franceschi M, Dabelić N, Rončević S, Lukinac LJ et al. Croatian Thyroid Society Guidelines For Rational Detection Of Thyroid Dysfunction. *Liječ Vjesn* 2009;131:328-38.
11. Magri F, Capelli V, Gaiti M, Brambilla E, Montesion L, Rotondi M et al. Impaired outcome of controlled ovarian hyperstimulation in women with thyroid autoimmune disease. *Thyroid* 2013;23:1312-8.
12. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract* 2010;16:792-7.
13. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:127-31.
14. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, Machado Hda C, Fernandes A. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol [Internet]* 2014;2014:982705.
15. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999;44:455-7.
16. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Haentjens P et al. Thyroid autoimmunity and female infertility. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2006;68:357-77.
17. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid and infertility. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2002;64:389-99.
18. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:389-96.
19. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, Ruggiero M et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:36-41.
20. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.
21. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007;66:309-21.
22. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2011;95:1650-4.
23. Scoccia B, Demir H, Kang Y, Fierro MA, Winston NJ. In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders. *Thyroid* 2012;22:631-6.
24. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12:997-1001.
25. Elahi S, Tasneem A, Nazir I, Nagra SA, Hyder SW. Thyroid dysfunction in infertile women. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17:191-4.