

VZROKI IN ZDRAVLJENJE ŽENSKE NEPLODNOSTI

CAUSES AND TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.

*Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko
endokrinologijo*

*Klinika za ginekologijo in perinatologijo
UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vilma.kovac@ukc-mb.si

1 DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA ŽENSKE NEPLODNOSTI

O neplodnosti govorimo, ko pri paru po enem letu rednih in nezaščitenih spolnih odnosov ne pride do zanositve. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije ima težave z zanositvijo 15 % parov, ki so v reproduktivnem obdobju. Neplodnost prizadene približno 13 % žensk in 10 % moških v svetu. Natančnih podatkov za Slovenijo sicer ni, po ocenah pa je stanje pri nas enako kot v drugih evropskih državah, kjer je neplodnih 10–15 % parov, kar pomeni, da ima težave s plodnostjo vsak šesti do sedmi par. Ženski vzrok neplodnosti je vzrok za izostanek zanositve pri paru v 30 %, moški vzrok v 30 %, pri 20 % parov pa so vzroki za ne-

POVZETEK

Neplodnost je bolezensko stanje, ki ima lahko psihološke, socialne in ekonomske posledice ter prizadene približno 15 % parov, ki so v reproduktivnem obdobju. Med vzroki za neplodnost je ženski vzrok neplodnosti prisoten pri 30–50 % neplodnih parov. Najpogostejša vzroka za neplodnost pri ženskah sta tuboperitonealni vzrok in bolezni, ki vodijo v motnje ovulacije. Sledijo stanja, povezana z endometriozo, uterini vzroki in drugi manj pogosti vzroki. V zadnjih letih postaja vse pomembnejši dejavnik višja starost žensk, ki je posledica prelaganja zanositve na kasnejše reproduktivno obdobje. Vzroke za neplodnost pri ženski vedno poskušamo zdraviti vzročno bodisi z zdravlili ali z operativno terapijo. Če vzroka ne uspemo odpraviti ali ga ne odkrijemo, par vključimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo.

KLJUČNE BESEDE:

ženska neplodnost, tuboperitonealni vzrok, motnje ovulacije, endometriozo, zdravljenje

ABSTRACT

Infertility is a medical condition that might have psychological, social and economic consequences and affects about 15 % of couples in the reproductive period. Among the causes of infertility, the female cause is present in 30–50 % of infertile couples. The most common causes of female infertility are tuboperitoneal cause and diseases that lead to ovulation disorders. This is followed by conditions associated with endometriosis, uterine causes and other less common ones. In recent years, the increasing age of women has become an important factor and is a result of the postponement of pregnancy to a later reproductive period. We always try to treat female infertility causally-either with drugs or with surgical therapy. If the cause cannot be eliminated or is not detected, the couple is treated with medically assisted reproductive techniques.

KEY WORDS:

female infertility, tuboperitoneal cause, ovulation disorders, endometriosis, treatment

plodnost ugotovljeni pri obeh partnerjih; pri 15–25 % parov vzroka za neplodnost ne odkrijemo pri nobenem partnerju (1, 2).



2 VZROKI ZA ŽENSKO NEPLODNOST

Vzroki za neplodnost so med posamezniki in pari zelo različni. Lahko jih odkrijemo le pri ženski (**ženska neplodnost**), pri moškem (**moška neplodnost**) ali pri obeh partnerjih (**moška in ženska neplodnost hkrati**). Pri nekaterih parih pa vzroka za neplodnost z ustaljenimi diagnostičnimi metodami ne moremo odkriti, zato ta pojav imenujemo **nepojasnjena neplodnost**.

Najpogostejši vzroki za neplodnost pri ženskah so:

- okvarjenost jajcevodov in zarastline (~ 30 %),
- motnje ovulacije (25–35 %),
- endometrioza in adenomioza (15 %),
- nepravilnosti maternice (6 %),
- višja starost ženske (pozno reprodukativno obdobje).

Na plodnost ženske pomembno vplivajo tudi način življenja in različne navade oziroma razvade. Prenizka ali previsoka telesna teža, pretirano pitje alkohola, kajenje in premalo telesne aktivnosti oziroma rekreacije pomembno znižujejo naravno sposobnost zanositve. Dolgotrajni stres negativno vpliva na spolno moč in pogostost spolnih odnosov, uživanje nedovoljenih substanc ali mamil pa prav tako škodljivo vpliva na nastajanje in kakovost spolnih celic (1, 2).

2.1 OKVARJENI JAJCEVODI (TUBOPERITONEALNA NEPLODNOST)

Moteno delovanje jajcevodov je posledica poškodbe sluznice v notranjosti in nastanka zarastlin v jajcevodih ter ob njih. Tako stanje lahko povzroči celo popolno zaprtje in neprehodnost jajcevodov. Takšne spremembe na jajcevodih in zarastline v mali medenici motijo normalen transport jajčne celice in semenčic skozi jajcevode. Najpogostejši vzrok za takšno okvarjenost jajcevodov je vnetje v mali medenici, ki ga povzročajo spolno prenosljivi povzročitelji, napogosteje *Chlamydia trachomatis* (klamidijska okužba) in *Neisseria gonorrhoe* (gonoreja). Večina žensk, ki imajo klamidijsko okužbo, ne kaže jasnih kliničnih znakov bolezni in nima izrazitejših težav, zato sta prepoznavanje in pravočasno zdravljenje te okužbe otežena, a zelo pomembna. Okvaro jajcevodov lahko povzročijo tudi vnetja, ki se razširijo iz drugih organov v trebušni votlini (npr. vnetje slepiča, vnetna črevesna bolezen, predhodna operacija v mali medenici), in napredovala endometrioza (3).

2.2 MOTNJE OVULACIJE

Ovulacija je posledica natančno usklajenega delovanja osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik in pomeni sprostitve zrele jajčne celice iz jajčnega mešička (folikla) v sredini menstrualnega ciklusa. Vzroki za motnje ovulacije so številni, saj lahko izhajajo iz vseh ravni, ki so vpletene v regulacijo reproduktivne sposobnosti ženske.

Najpogostejši vzrok za odsotnost ali redke ovulacije je **sindrom policističnih jajčnikov (PCOS)**. Zaradi nepravilnega izločanja gonadoliberina (GnRH) iz hipotalamusa in posledično gonadotropinov LH (luteinizirajoči hormon) ter FSH (folikel stimulirajoči hormon) iz hipofize ne pride do rasti in dozorevanja jajčnih foliklov, kar vodi v motnje in/ali odsotnost ovulacij. Nepravilno potekajo tudi procesi sinteze hormonov v jajčniku, saj je pri tem zvišana sinteza moških spolnih hormonov oziroma androgenov. Pri mnogih ženskah so prisotne tudi metabolične nepravilnosti, kot sta slabša odzivnost tkiv na hormon inzulin in njegova povišana vrednost v krvi. Pri PCOS je jajčnik običajno povečan in ima debelejšo ovojnico, v kateri pa so številni majhni, do 10 mm veliki folikli. Pri klinični sliki, ki se lahko od ženske do ženske razlikuje, opazimo odsotnost ali izostanke menstruacij, pojavi se lahko redka menstruacija (oligomenoreja), poraščenost po moškem tipu (hirsutizem), akne, plešavost in debelost. PCOS je verjetno genetsko pogojen, saj se v določenih družinah pojavlja pogostejše (4).

Prolaktin je hormon, ki ga izloča hipofiza in ki ima pomembno vlogo pri spolni ter reproduktivni funkciji ženske in moškega. **Povišana vrednost prolaktina (hiperprolaktinemija)** povzroča motnje v menstrualnem ciklusu in odsotnost ovulacij, saj negativno vpliva na izločanje GnRH, FSH in LH. Najpogostejši vzroki za povišano vrednost prolaktina v krvi so benigni tumorji hipofize, ki izločajo prolaktin, ter jemanje nekaterih zdravil ali bolezni ščitnice (5).

Dolgotrajen stres in izrazita ter hitra izguba telesne teže privedeta do nepravilnega izločanja GnRH iz hipotalamusa, kar povzroča motnje menstrualnega ciklusa in odsotnost ovulacij.

Prezgodnja odpoved delovanja jajčnikov je sindrom, ki pomeni izgubo aktivnosti jajčnika pred 40. letom (prezgodnja menopavza). Jajčnik je izčrpan, pojavijo se motnje menstrualnega ciklusa (amenoreja, oligomenoreja), poviša se serumska vrednost gonadotropinov (FSH, LH) in zniža se serumska vrednost estradiola (6).

2.3 STAROST ŽENSKA

Eden od dejavnikov, ki v zadnjih desetletjih pomembno prispevajo k neplodnosti, je prelaganje zanositve na kas-

nejše obdobje. S starostjo ženske njena plodnost pada in je po 35. letu skoraj polovico slabša kot pri 25. letih. Vzrok leži v jajčniku, saj se število foliklov in kakovost jajčnih celic zaradi številnih dejavnikov z leti zmanjšujeta, te spremembe pa po 35. letu postanejo še izrazitejše. Dejavniki, ki dodatno pospešujejo propadanje foliklov, so: kajenje, kemoterapija, radioterapija in avtoimune bolezni.

Ženska ima po 35. letu že manj jajčnih celic, ki so tudi manj kakovostne (zmanjšana rezerva jajčnika), kar povečuje tveganje za spontani splav in rojstvo otrok s kromosomskimi nepravilnostmi. Čeprav je menstrualni cikel v tem obdobju lahko še reden, obstaja možnost nerednih ovulacij in zmanjšane plodnosti (7).

2.4 ENDOMETRIOZA

Endometrioza je stanje, pri katerem se maternična sluznica (endometriji) nahaja zunaj maternične votline, npr. na jajčnikih, jajcevodih, trebušnici (peritoneju) male medenice, na sečnem mehurju ali v njem in na črevesju, včasih pa se vrašča tudi globoko v maternično steno (adenomioza). V žariščih endometrioze potekajo podobne ciklične spremembe kot v maternični sluznici. Endometrioza lahko povzroča bolečine v predelu male medenice in neplodnost. Bolečina je lahko stalno prisotna (kronična pelvična bolečina) ali pa je povezana z menstrualnim ciklusom (dismenoreja) in spolnimi odnosi (disparevnija). Nekatere obolenje ženske pa nimajo nikakršnih težav, zato endometriozo pri njih odkrijemo naključno.

Mehanizem vpliva endometrioze na plodnost še ni v celoti pojasnjen, odvisen pa je od razširjenosti oziroma stadija endometrioze. Še vedno ni povsem trdnih dokazov o negativnem vplivu zgodnjih stadijev na plodnost ženske. Po za zdaj še nepotrjeni teoriji naj bi se iz endometriotičnih žarišč sproščale aktivne substance, ki naj bi s procesom vnetja negativno vplivale na razvoj foliklov, oploditev in ugnezditev zarodkov. Napredovala endometrioza povzroča tvorbo zarastlin in okvarjenost jajcevodov, moteno pa je tudi sproščanje jajčnih celic iz jajčnika. Neplodnost pa lahko nastane tudi zaradi prezgodnjega zmanjšanja števila jajčnih foliklov (po operaciji endometrioze) in njihovega nepravilnega razvoja ter zmanjšane oploditvene sposobnosti jajčnih celic (8).

2.5 NEPRAVILNOSTI MATERNICE

Stanja, ki spreminjajo obliko maternične votline, so lahko prirojena (npr. maternična pregrada) ali pridobljena (miomi ali zarastline v maternični votlini) in lahko vodijo k motnjam vgnezditev, ki se kažejo kot spontani splavi ali neplodnost. Raziskave potrjujejo, da nekatere razvojne nepravilnosti

maternice pomembno negativno vplivajo na donositev in povzročajo porodniške zaplete, lahko pa tudi zmanjšajo sposobnost spontane zanositve. Najpogostejša prirojena nepravilnost maternice je pregrada v maternični votlini (septum uteri), pri kateri je tveganje za spontani splav pomembno povečano (9).

Miomi so benigni tumorji miometrija, ki se pojavljajo pri 20–50 % žensk v reproduktivnem obdobju. Podsluznični in verjetno tudi večji miomi, ki ležijo v steni maternice, negativno vplivajo na sposobnost spontane zanositve pri ženskah, na uspešnost postopkov *in vitro* fertilizacije (IVF) in večajo tveganje za spontane splave (10, 11).

Zarastline v maternični votlini lahko delno ali popolnoma zaprejo maternično votlino, kar lahko privede do šibkih menstruacijskih krvavitev (hipomenoreje), izostankov menstruacij (amenoreje) in zmanjšane plodnosti.

3 ZDRAVLJENJE ŽENSKÉ NEPLODNOSTI

Pri obravnavi neplodnega para je pomembno, da par obravnavamo kot celoto. Ko odkrijemo vzroke za neplodnost, jih vedno poskušamo ciljano odpraviti in s tem paru povečati možnost za zanositev po naravni poti. Paru svetujemo tudi določene spremembe v načinu življenja, ki lahko izboljšajo naravno plodnost, kot so prenehanje kajenja, prekomernega uživanja kofeina, pitja alkohola, zmanjšanje prekomerne telesne teže, spremembe prehrabnih navad, vključitev telesne aktivnosti in svetovanje o pogostosti spolnih odnosov. Če ne pride do zanositve v obdobju od 6 do 12 mesecev (odvisno od vzroka) ali če vzroka za neplodnost ne uspemo odpraviti ali ga ne odkrijemo, zdravljenje nadaljujemo ali pa par takoj vključimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP).

Neplodnost zdravimo z zdravili, operativnimi posegi ali s postopki OBMP. Izbira zdravljenja je odvisna od številnih dejavnikov. Trudimo se izbrati obliko zdravljenja, ki je za par najprimernejša ter najbolj varna in sprejemljiva.

3.1 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Pri PCOS, pri katerem gre za neplodnost zaradi moten ovulacije, sprožamo ovulacijo z različnimi zdravili. Medikamentozno zdravljenje pričnemo z **letrozolom** (aromatizni inhibitor), ki je bolj učinkovit v primerjavi s **klomifen citratom**, saj zagotavlja pomembno višjo kumulativno stopnjo

ovulacij, stopnjo živorojenih otrok in manj dvoplojnih nosečnosti. Če po šestih mesecih zdravljenja ne pride do zanositve ali če z letrozolom ne uspemo zagotoviti ovulacije, lahko nadaljujemo s spodbujanjem ovulacije z nizkimi odmerki **gonadotropinov** (FSH). Pri pacientkah s PCOS, ki imajo prekomerno telesno težo, pride v poštev tudi sočasno jemanje **metformina** (12).

Pri hiperprolaktinemiji znižujemo vrednost prolaktina z **bromokriptinom** ali s **kabergolinom** (agonisti dopamina na dopaminskih receptorjih D2) (5).

Pri drugih motnjah ovulacije, kjer gre za hipogonadotropni hipogonadizem zaradi večje izgube teže (anoreksija, bulimija) ali gre za prirojene motnje (hipopituitarizem), priporočamo spodbujanje ovulacije z injekcijami **gonadotropinov**, če z drugimi ukrepi pred tem ne odpravimo vzroka za osnovno motnjo (13).

Neželeni učinki letrozola so pri zdravljenju motenj ovulacij pri ženskah s PCOS redki, saj je zdravljenje kratko in traja le pet dni v mesecu ter največ tri do šest mesecev. V klinični praksi se pri pacientkah najpogosteje pojavljata utrujenost in omotica (12–22 %), možne pa so tudi boleče ovulacije, ki se kažejo kot bolečine v spodnjem delu trebuha, ki nastopijo običajno sedem dni po zdravljenju in spontano izzvenijo (14).

Neželeni učinki zdravljenja s klomifen citratom so redki in blagi ter so posledica odtegnitve estrogenov. Pacientke najpogosteje tožijo za vročinskimi valovi (10–20 %), občutljivostjo in napetostjo v spodnjem delu trebuha (5 %) in napetostjo dojk (2 %). Glavobol in motnje vida sta možna, a redka neželena učinka (1,5 %), ki tudi spontano izzvenita po prenehanju zdravljenja (15).

Neželeni učinki rabe gonadotropinov, o katerih najpogosteje poročajo, so glavobol, bolečina, oteklina in rdečina na mestu injiciranja ter bolečine v spodnjem delu trebuha zaradi rasti jajčnih foliklov. Hujši zapleti, npr. tromboembolizem, so zelo redki (<1/10.000).

Zelo pogosti (>1/10) neželeni učinki zdravljenja z metforminom so slabost, siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki se pojavijo ob začetku zdravljenja in kasneje običajno izzvenijo. Zelo redek neželen učinek (<1/10.000) je pojav laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva hospitalizacijo (16).

Med pogoste neželene učinke zdravljenja hiperprolaktinemije z dopaminskimi agonisti sodijo slabost, bruhanje, zaspanost in omotičnost. Slabost je pogostejša pri zdravljenju z bromokriptinom v primerjavi s karbergolinom, pojavlja se na začetku zdravljenja in je odvisna od odmerka zdravila. Pojavnost neželenih učinkov zmanjšamo, če zdravljenje pričnemo z nižjimi odmerki in če zdravilo vzamemo med jedjo ali takoj po njej, v klinični praksi pa svetujemo jemanje zdravila zvečer pred spanjem (17).

3.2 OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Kirurške posege pri neplodnosti izvajamo z **laparoskopskim, laparotomijskim ali histeroskopskim** pristopom. Z laparoskopskim posegom lahko odstranujemo:

- zarastline v mali medenici, okrog jajcevodov in jajčnikov ter
- odpravimo neprehodnost jajcevodov in jih poskušamo obnoviti.

Uspešnost operativnih postopkov, katerih namen je povrniti normalno anatomijo in prehodnost jajcevodov, je različna. Odvisna je od tipa in mesta operacije, obsežnosti patološkega procesa in od centra kjer se poseg izvaja (18).

Laparoskopsko lahko odstranujemo tudi miome, endometriome in druga žarišča endometrioze. Kirurški poseg z laparotomijo pride v poštev pri odstranitvi večjega števila miomov ali večjih miomov ter pri napredovali endometriozii in neuspelem laparoskopskem kirurškem posegu.

Pri pacientkah s PCOS, pri katerih nam z zdravili ni uspelo sprožiti ovulacije, lahko opravimo laparoskopsko "navrtanje" (angl. *drilling*) jajčnikov, ki ga izvajamo z električno iglo. S tem posegom povzročimo zmanjšanje tkiva, ki proizvaja androgene hormone. Padec androgenov in LH v krvi ima za posledico dvig FSH, kar pa je le eden od mehanizmov delovanja navrtanja jajčnikov (12).

S histeroskopskim posegom uspešno odstranimo prirojene in pridobljene nepravilnosti v maternični votlini. Poseg lahko poteka v splošni narkozi ali brez nje, kar je odvisno predvsem od velikosti in obsežnosti patološkega procesa. Z njim odstranimo maternično pregrado, podsluznične miome maternice, polipe maternične sluznice in zarastline znotraj maternične votline (18).

3.3 POSTOPKI OPLODITVE Z BIOMEDICINSKO POMOČJO

Med postopki OBMP ločimo znotrajtelesno oploditev, to je vnos semenčic v maternično votlino (**intrauterina inseminacija – IUI**), in zunajtelesno oploditev (**in vitro fertilizacija – IVF**), pri kateri opravimo združitve jajčnih celic s semenčicami zunaj telesa ženske – v laboratoriju (*in vitro*) in nato tako nastale zarodke prenašamo v maternico.

IUI je med postopki OBMP najmanj invazivna metoda in je zato metoda prve izbire pred prehodom na zunajtelesno oploditev. Primerna je pri zdravljenju nepojasnjene neplodnosti, pri blagih oblikah endometrioze in blagi obliki moške neplodnosti. Uspešnost IUI se giblje med 10–15 % na cikel, večplodnih nosečnosti pa je ob strogih kriterijih glede števila rastočih foliklov med 13–20 %. Dejavniki, ki pomembno ugodno vplivajo na uspešnost IUI, so nižja starost bolnice, krajše trajanje neplodnosti in prehodnost obeh jajcevodov.

IVF je postopek pri katerem pri ženski z eksogenimi gona-dotropini spodbujamo rast večjega števila jajčnih foliklov, ki jih nato punktiramo in pridobimo na ta način jajčne celice. Le-te nato oplodimo s semenom partnerja *in vitro*, tako pridobljene zarodke (enega ali dva) pa nato vstavimo v maternično votlino.

Postopke zunajtelesne oploditve običajno priporočamo, ko so vse druge metode zdravljenja izčrpane ali neuspešne. Metoda IVF pa je metoda prvega izbora pri težjem tubo-peritonealnem vzroku neplodnosti in pri pacientkah v poz-nem reproduktivnem obdobju. Pri sočasni težki obliki moške neplodnosti uporabimo različico ICSI (angl. *Intracytoplasmic Sperm Injection*), pri kateri zagotovimo oploditev z neposrednim vnosom semenčice v citoplazmo jajčne celice. Stopnja zanositve na postopek zunajtelesne oploditve (IVF, ICSI) se povprečno giblje med 25–35 % in je odvisna predvsem od starosti ženske in rezerve jajčnikov (19).

4 ZAKLJUČEK

Neplodnost lahko predstavlja veliko psihološko in socialno breme za par, kar moramo pri obravnavi upoštevati. Soo-čanje z neplodnostjo je običajno težavno in je odvisno od lastne sposobnosti premagovanja ovir in od pomoči oko-lice. Zdravljenje je lahko dolgotrajno in nemalokrat zahteva tudi strokovno psihološko podporo. Ženski vzrok neplod-nosti predstavlja pomemben delež med vzroki za neplod-nost pri pari. Če vzrokov za neplodnost ne uspemo od-praviti, par vključimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo, s katerimi paru omogočimo zanositev in rojstvo otroka, čeprav vzroka ne odpravimo.

5 LITERATURA

1. WHO. Sexual and reproductive care. Multiple definition of infertility. Available on: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1
2. National Institute of Health and Clinical Excellence. Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 2013.
3. Reljič M. Pelvična bolečina. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 113–119.
4. Kovač V, Geršak K. Sindrom policističnih jajčnikov. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 42–48.
5. Pfeifer M. Bolezni endokrinih žlez. Prolaktinomi in hiperprolaktinemija. In: Košnik M, Mrtevlje F, Štajer D, Černelc P, Koželj M. *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 871–877.
6. ESHRE POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE, 2015.
7. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 465–493.
8. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Management of women with endometriosis; Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE, 2013.
9. ASRM pages. Uterine septum: a guideline. *Fertil & Steril* 2016; 106 (3): 530–540.
10. Pritts EA, Parker WH in Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1215–1223.
11. Campo S, Campo V in Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 35–46.
12. Centre for Research Excellence in PCOS, ESHRE, ASRM, Monach University. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE, 2018.
13. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017; 102:1413–1139.
14. Casper RF and Mitwally MFM. Ovulation induction with letrozole. Available on: https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole?search=letrozole%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=3~69&usage_type=default&display_rank=2
15. Seli E and Arici A. Ovulation induction with clomiphene citrate. Available on: https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate?search=clomiphene%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=2~61&usage_type=default&display_rank=1
16. Barbieri RL and Ehrmann DA. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. Available on: https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome?search=metformin&source=search_result&selectedTitle=6~148&usage_type=default&display_rank=3
17. Snyder PJ. Management of hyperprolactinemia. Available on: https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperprolactinemia?search=bromocriptin%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=2~68&usage_type=default&display_rank=1
18. Tomažević T. Operativno zdravljenje ženske neplodnosti. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 188–195.
19. Kovačič B. Oploditev z biomedicinsko pomočjo – laboratorijski del. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 196–205.

