

# Utjecaj dodatka prehrani na ishod liječenja neplodnosti

---

**Peraić, Pavla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:173219>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-24**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Pavla Peraić**

**Utjecaj dodataka prehrani na ishod liječenja neplodnosti**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Lane Škrgatić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS SKRAĆENICA

MPO - medicinski pomognuta oplodnja

IUI - intrauterina inseminacija (engl. *Intrauterine insemination*)

IVF - izvantjelesna oplodnja (engl. *In vitro fertilisation*)

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *Intracytoplasmatic sperm injection*)

OS - oksidativni stres

TNF  $\alpha$  - faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor  $\alpha$* )

c-AMP - ciklički adenzin monofosfat (engl. *Cyclic adenosin monophosphate*)

ALA -  $\alpha$ -linolenska kiselina (engl.  *$\alpha$ -linolenic acid*)

DHA - dokoheksaenska kiselina (engl. *Docosahexaenoic acid*)

EPA - eikozapentaenska kiselina (engl. *Eicosapentaenoic acid*)

MYO - mioinozitol (engl. *myoinositol*)

DCI - d-kiro-inozitol (engl. *d-chiro-inositol*)

## Sadržaj

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Metode.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Antioksidansi.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Podloga za terapiju antioksidansima u neplodnih muškaraca.....</b>	<b>5</b>
<b>3.2. Podloga za terapiju antioksidansima u neplodnih žena.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3. Karnitin.....</b>	<b>8</b>
<b>3.4 Vitamin E.....</b>	<b>9</b>
<b>3.5. Vitamin C.....</b>	<b>10</b>
<b>3.6. Karotenoidi.....</b>	<b>11</b>
<b>3.7. Pentoksifilin.....</b>	<b>12</b>
<b>3.8. Melatonin .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Vitamini.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1. Folna kiselina.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2. Vitamin B6.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Vitamin B12.....</b>	<b>16</b>
<b>4.4. Inozitol.....</b>	<b>18</b>
<b>4.5. Vitamin D.....</b>	<b>19</b>
<b>5. L-arginin.....</b>	<b>20</b>

<b>6. Omega 3 masne kiseline.....</b>	<b>24</b>
<b>7. Metali i elementi u tragovima.....</b>	<b>25</b>
<b>6.1. Cink.....</b>	<b>25</b>
<b>6.2. Selen.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Miješani suplementi i multivitaminski pripravci.....</b>	<b>27</b>
<b>9. Zaključak.....</b>	<b>28</b>
<b>10. Zahvale.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Literatura.....</b>	<b>32</b>
<b>12. Životopis.....</b>	<b>48</b>

## SAŽETAK

Utjecaj dodataka prehrani na ishod liječenja neplodnosti

Pavla Peraić

Znanstvena i liječnička zajednica diljem svijeta ulaže napore da pridonese smanjenju trenda rastućeg problema neplodnosti. Do sada su revoluciju u ovome području donijele nove tehnologije medicinski pomognute oplodnje koje neplodnim parovima daju nadu, a često i riješenje. Ove metode imaju svoja ograničenja te se traže dodatni načini kako povećati njihovu uspješnost te povećati plodnost u populaciji neplodnih parova.

Jedan od potencijalnih načina kako pospješiti rezultate liječenja neplodnosti jest upotreba dodataka prehrani.

U ovome radu pretragom više baza podataka rezimirani su dokazi o u utjecaju dodataka prehrani na ishod liječenja neplodnosti. Dodatci prehrani koji su obrađeni jesu antioksidansi (karnitin, vitamin E, vitamin C, pentoksifilin, karotenoidi i melatonin), vitamini (folna kiselina, vitamin B6, vitamin B12, inozitol, vitamin D), L-arginin, omega 3 masne kiseline, metali i elementi u tragovima (cink i selen) te miješani dodatci prehrani i multivitaminski pripravci. Za sve navedene postoje dokazi o njihovoj učinkovitosti, no oni nisu uvijek sasvim jasni i jednoznačni. Glavne zamjerke studijama analiziranim u ovome radu jesu slaba statistička snaga i heterogenost, što otežava donošenje jasnog i uniformnog zaključka. Potrebna su daljnja istraživanja, po mogućnosti usmjerena na pojedini dodatak prehrani i pojedine skupine pacijenata, kako bi se mogle oblikovati kliničke preporuke.

Ključne riječi: neplodnost, dodatci prehrani, antioksidansi, vitamini, elementi u tragovima

## SUMMARY

The effect of nutrients and food supplements on the outcome of infertility treatment

Pavla Peraić

Because of the severity of the growing problem of infertility, scientific communities around the world are putting in effort to solve this problem. So far the biggest revolution in the area have been new assisted reproductive technologies, which give infertile couples hope and, often, solutions. Nonetheless, because of the limitations of ART, there is a demand to increase success rate, and to increase fertility in general.

One of the possible approaches to increasing success of infertility treatment is the use of nutrients and food supplements.

In this paper literature search was conducted to review publications from several data bases to summarize evidence of effectiveness and safety of nutrients and food supplements on the outcome of infertility treatment. Nutrients and food supplements that are reviewed in this paper are antioxidants (carnitine, vitamin E, vitamin C, pentoxifylline, carotenoids, melatonin), vitamins (folic acid, vitamin B6, vitamin B12, inositol, vitamin D), L-arginine, omega 3 fatty acids, metals and trace elements (zinc and selenium) and mixed supplements and multivitamins. There is evidence of effectiveness of each supplement, but it is not always clear and uniform. The main shortcoming of the papers reviewed, is low power and heterogeneity, which makes it difficult to reach a clear and uniform conclusion. Further research is needed, if possible on single supplement and uniform patient group in order to form future clinical practice recommendations.

Key words: infertility, food supplements, nutrients, antioxidants, vitamins trace elements



## 1. UVOD

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, neplodnost je nemogućnost zanošenja para u reproduktivnoj dobi kroz godinu dana redovitih nezaštićenih spolnih odnosa. (1)

Razlikujemo primarnu i sekundarnu neplodnost. Primarna neplodnost jest nemogućnost ostvarivanja trudnoće bez ijedne prethodno ostvarene trudnoće, dok je sekundarna neplodnost ona gdje je prethodno uspješno ostvarena barem jedna klinička trudnoća. Procjenjuje se da je u svijetu oko 15% parova neplodno, s trendom u porastu. Subfertilitet je stanje smanjene plodnosti, gdje par ima šansu zanijeti bez liječenja, ali nakon vremenskog perioda duljeg od godinu dana.(2) Nakon što je uspostavljena dijagnoza neplodnosti, kreće se u obradu neplodnoga para kako bi se ustanovio uzrok, te kako bi se potom liječila neplodnost ovisno o uzroku. Uzroci neplodnosti su brojni, a djelimo ih na muške, ženske, kombinirane i idiopatske. Česti uzroci neplodnosti jesu starija dob partnerice, loša kvaliteta sperme, poremećaji ovulacije, bolesti jajovoda i endometrioza. Neplodnost liječimo etiološki kada je to moguće, primjerice liječenje upale ili histeroskopska resekcija submukoznog mioma. U slučajevima kada etiološko liječenje nije moguće ili se radi o idiopatskoj neplodnosti, neplodnost ćemo liječiti nekom od metoda medicinski pomognute oplodnje (MPO) (3)

Metode MPO jesu intrauterina inseminacija (IUI engl. *intrauterine insemination*), izvantjelesna oplodnja (IVF engl. *in vitro fertilization*), intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI, engl. *intracytoplasmatic sperm injection*). IUI podrazumijeva injiciranje prethodno pripremljenih spermija u kavum maternice u periovulacijskoj fazi ciklusa, koji može biti spontani ili stimuliran lijekovima. Homologna IUI jest ona u kojoj je sperma porijekla partnera, dok je donorska ona u kojoj je sperma porijekla donora.

IVF i ICSI najslabije su, najuspješnije i najskuplje metode MPO-a u liječenju neplodnosti. Primjenjuju se kad su indicirane i kad su svi drugi, jednostavniji oblici liječenja ostali bezuspješni. Načelno se ICSI koristi za liječenje muške neplodnosti. Metode MPO mogu također biti homologne i heterologne (4)

IVF je prepoznat kao jedno od najvećeg dostignuća u prošlom stoljeću za koju je Robert G. Edwards 2010.g. dobio Nobelovu nagradu. U Republici Hrvaskoj prvo dijete rođeno iz MPO IVF postupka rođeno je 1982. godine kao osmo u svijetu. Od početka njezine upotrebe do današnjega dana u svijetu je pomoću ove metode rođeno više od 5 milijuna djece. (5) Uspješnost ovih metoda razlikuje se od jednog do drugog pojedinog kliničkog slučaja, kao i među samim metodama. Dok je uspješnost IUI-a najviša u induciranom ciklusu, i tada iznosi 12,5% (6), uspješnost IVF-a i ICSI-ja donosi najveći uspjeh među metodama MPO-a sa stopom trudnoća po započetom ciklusu 27.1% nakon IVF-a te 24.3% nakon ICSI.(7) Usprkos razvoju MPO i revoluciji koje su one donijele, problem neplodnosti i dalje predstavlja veliko opterećenje za ljudsku populaciju. Osim destruktivnog i teškog psihičkog tereta kojeg snose partneri koji pate od navedenog problema dok priželjkuju potomstvo, postoji i financijski teret. Prema hrvatskom Zakonu o medicinski pomognutoj oplodnji iz 2012.g., žena do navršениh 42 godine starosti ima pravo na 10 postupaka MPO na teret HZZO-a, što podrazumijeva 4 IUI i 6 IVF postupka od kojih 2 moraju biti u prirodnom ciklusu.(8)

Kako bismo smanjili navedena opterećenja, te poboljšali plodnost i uspješnost metoda MPO, u zadnjih nekoliko desetljeća istraživane su brojne metode, lijekovi te dodatci prehrani, te njihov utjecaj na ishod liječenja neplodnosti.

Dodatci prehrani različito su definirani u različitim državama. U anglosaksonskim govornim područjima često se koristi izraz "nutraceuticals". Njih se definira kao bilo koju supstancu koja je hrana ili sastavni dio hrane, a pruža zdravstvene pogodnosti kao što su prevencija ili liječenje bolesti (9).

U RH prihvaćena je sljedeća definicija Ministarstva zdravstva: “Dodacima prehrani smatra se hrana čija je svrha dopuniti uobičajenu prehranu, a koja predstavlja koncentrirane izvore hranjivih tvari ili druge tvari prehranbenog ili fiziološkog učinka, pojedinačne ili u kombinaciji, na tržištu u doziranom obliku, to jest oblicima kao što su kapsule, pastile, tablete, pilule i slično, vrećice praha, ampule tekućine, bočice na kapaljku, te ostali slični oblici tekućine i praha smatraju se pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (vitamini i minerali) ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom. Na tržište se stavljaju isključivo zapakirani i to pojedinačno ili u kombinaciji.” (10)

U ovome radu cilj nam je osvrnuti se na utjecaj dodataka prehrani na ishod liječenja neplodnosti, kroz pregled rezultata do sada provedenih istraživanja koji opisuju njihovu učinkovitost te sigurnost njihove primjene ili nedostatak istih, kako bismo pružili cjeloviti uvid i eventualni temelj za njihovu buduću primjenu u kliničkoj praksi.

## **2. METODE**

Izvršena je pretraga literature od listopada 1999. godine do svibnja 2020. godine. Izvori su uključivali baze podataka Pubmed, ScienceDirect, ResearchGate, te Wageningen Academic Publishers.

Pretraga je provedena pomoću ključnih riječi “nutraceuticals”, “nutrients”, “antioxidant”, “vitamins”, “metals”, “trace elements”, “supplements”, “fertility”, “infertility”, “pregnancy rate”, “implantation rate”, “ART”. Uključeni su i izvori pronađeni u referancama među odabranim člancima. Na poslijetku su odabrane studije i pregledni članci koje obrađuju zadanu temu ili sadrže relevantne informacije.

### **3. ANTIOKSIDANSI**

#### **3.1. PODLOGA ZA TERAPIJU ANTIOKSIDANSIMA U NEPLODNIH MUŠKARACA**

Uzrok neplodnosti u neplodnog para možemo pripisati muškome faktoru u potpunosti ili djelomično u oko 50% slučajeva (11). Muški faktor očituje se kao promjena u koncentraciji i/ili pokretljivosti i/ili morfologiji spermija u barem jednom od dva uzoraka sjemena, sakupljenim sa jedan do četiri tjedana vremenskoga razmaka. (12) Uzroci muške neplodnosti mogu biti primarne patologije muškog reproduktivnog sustava poput varikokele, infekcija, nezrelih ili abnormalnih spermatozoa. Druga skupina uzroka su okolišni čimbenici i životni stil, te u ovu skupinu spadaju konzumacija droga, pušenje duhanskih proizvoda, zagađenje okoliša i radioaktivno zračenje. Pored navedenoga, neplodnost mogu uzrokovati i sistavne bolesti poput dijabetesa, malignih bolesti i sustavnih infekcija. Mnoga od navedenih stanja podižu koncentraciju slobodnih kisikovih radikala u muškome reproduktivnom sustavu. Slobodni radikali doprinose patogenezi muške neplodnosti (13). Gotovo trenutnom reakcijom s molekulama u svojoj okolini okidaju lančanu reakciju koja dovodi do staničnog oštećenja (14). Slobodni radikali u životinjskoj plazmi javljaju se u obliku superoksidnog aniona, vodikovog peroksida i hidroksilnog radikala (13). Male fiziološke količine slobodnih kisikovih radikala potrebne su za regulaciju akrosomalne reakcije, kapacitacije spermija te fuzije spermija i oocite (15). Suvišak slobodnih kisikovih radikala treba biti kontinuirano deaktiviran antioksidansima kako bi se postigla zdrava ravnoteža i optimalna fiziološka koncentracija slobodnih kisikovih radikala (13). Ukoliko slobodni radikali nadjačaju obranu antioksidansima u muškome reproduktivnom sustavu, doći će do pojave oksidativnog stresa (OS) (16). Oksidativni stres ima nepovoljan utjecaj na muške spolne stanice putem nekoliko patofizioloških mehanizama: lipidna peroksidacija, oštećenje DNA te indukcija apoptoze. Stanična membrana spermija sastoji se od nezasićenih masnih kiselina koje su podložne oksidaciji. U dodiru sa slobodnim kisikovim radikalima, tj. pod utje-

cajem OS-a, dolazi do lipidne peroksidacije stanične membrane koja smanjuje fluidnost membrane, te remeti funkciju membranskih enzima i ionskih kanala, što sve na poslijetku negativno utječe na mehanizme nužne za proces oplodnje. (13) Smatra se da slobodni kisikovi radikali mogu oštetiti DNA muških spolnih stanica inducirajući puteve kaspaza i endonukleaza (17). Pokazalo se kako visoki parametri OS-a u sjemenoj tekućini pozitivno koreliraju sa oštećenjima DNA (18). Duru i sur. iskazuju također kako izloženost slobodnim kisikovim radikalima može rezultirati modifikacijom baza, delecijama, mutacijama pomaka okvira čitanja, delecijama i kromosomalnim aberacijama (16). Također se smatra kako OS može potaknuti apoptozu (19). Svi navedeni procesi dovode do disfunkcije spermija, te posljedično i do muške neplodnosti.

Osim promjene životnog stila u vidu npr. prestanka pušenja, ili liječenja osnovne bolesti u vidu npr. varikelektomije, jedan od logičnih mogućih pristupa u liječenju muške neplodnosti jest primjena antioksidansa koji predstavljaju temeljnu obranu od OS-a koji je u podlozi brojnih mehanizama nastanka neplodnosti.

### **3.2. PODLOGA ZA TERAPIJU ANTIOKSIDANSIMA U NEPLODNIH ŽENA**

Uzroci neplodnosti u žena također su brojni. Među česte uzroke spadaju sindrom policističnih jajnika, idiopatska neplodnost, endometrioza, bolesti jajovoda, iscrpljena rezerva jajnika koja je najčešće uzrokovana starijom životnom dobi žene, te ostali uzroci (20). Oksidativni stres igra ulogu u nekim od navedenih patologija, te je optimalna količina antioksidansa i slobodnih radikala u folikularnoj tekućini potrebna za zdrav razvoj kvalitetne oocite.

Defekt luteinske faze je česta endokrinopatija koju nalazimo u do 10% neplodnih žena, te do 35% žena s povijesti ponovljenih pobačaja (20). OS je jedan od temeljnih uzroka defekta luteinske faze, čemu pridonosi činjenica da su u pacijentica s defektom luteinske faze nađene snižene serumske koncentracija vitamina C, E, te eritrocitnog glutaciona, dok se razina serumske lipoperoksidaze pokazala povišenom (21).

Smatra se također kako OS igra važnu ulogu u smanjenju ženske plodnosti s porastom dobi, što je je jedan od vodećih problema u neplodnosti danas, s obzirom na rastući trend sve starije dobi trudnica. OS u folikularnoj tekućini vjerovatno ima ulogu u nastanku aneuploidija (22), najvećoj prepreci reproduktivnom uspjehu vezanoj uz stariju dob žene (20). Također se pokazalo kako OS uzrokuje atreziju folikula (23).

Markeri lipidne peroksidacije također su povišeni u serumu i peritonealnoj tekućini žena koje pate od endometrioze, jednog od također najčešćih uzroka ženske neplodnosti, što ukazuje da upala i OS imaju ključnu ulogu u patogenezi endometrioze i posljedične neplodnosti (20, 24).

Zbog navedenih patofizioloških mehanizama, antioksidansi kao temeljna obrana od OS-a, istraživani su kao dio terapije suplementima u neplodnih žena.

### **3.3. KARNITIN**

Karnitin je antioksidans topljiv u vodi, kojeg ljudi većinom dobivaju iz prehrane (13). Njegov utjecaj na ishod liječenja neplodnosti istraživani je primarno u muškoj neplodnosti. Derivati bitni za pokretljivost i metabolizam spermija su L-karnitin i L-acetil karnitin. Karnitini potiču mitohondrijske energetske procese olakšavanjem ulaska i korištenja slobodnih masnih kiselina u mitohondriju, te obnavljaju fosfolipidnu membranu mitohondrija smanjenjem oksidacije slobodnih masnih kiselina (25). Također štite membranu gamete te spermatičnu DNA sprječavanjem OS-a (26,27). Učinkovitosti karnitina ovisi o karakteristikama ispitivane populacije. Pokazano je kako je suplementacija karnitinima učinkovitija kod pacijenata s varikokelom (28,29A), te s BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> i dobi < 35 godina (29). Radi visoke učinkovitosti terapije karnitinima, postavlja se pitanje može li ona zamijeniti varikolektomiju i ostale invazivne zahvate kod pacijenata s varikokelom. Potrebna su nova istraživanja koja bi odgovorila na ovo pitanje (28). Dokazan je povoljan učinak L-karnitina i L-acetil karnitina na vitalnost spermija te na DNA fragmentaciju (30). DNA fragmentacija dobar je prediktor muške neplodnosti i povezana je sa smanjenom stopom oplodnje, manjom stopom kliničkih trudnoća kao i većom učestalošću spontanih pobačaja (31, 32). Više studija pokazalo je povoljan utjecaj suplementacije L-karnitinom i L-acetil karnitinom na pokretljivost spermija (32, 33, 34).



### **3.4. VITAMIN E**

Vitamin E jest antioksidans topljiv u masti. Antioksidativno djelovanje ostvaruje inhibicijom lipidne peroksidacije staničnih membrana, te poticanjem aktivnosti raznih antioksidansa koji uklanjaju slobodne kisikove radikale tijekom univalentne redukcije kisika i tijekom uobičajene aktivnosti oksidativnih enzima (35).

Zbog važne uloge oksidativnog stresa u patogenezi brojnih stanja koja uzrokuju neplodnost, kako u muškaraca tako i u žena, njegova primjena istraživana je u oba spola.

*In vitro* eksperimenti ukazuju na mogućnost da vitamin E štiti spermija od OS-a i gubitka pokretljivosti (36). Pokazalo se kako je vitamin E učinkovit u liječenju neplodnih muškaraca s visokim koncentracijama slobodnih kisikovih radikala (37,38), te kako povoljno utječe na pokretljivost spermija te pozitivan ishod u vidu postizanja kliničke trudnoće (38).

Snižene koncentracije vitamina E zabilježene su u žena sa endometriozom (20). Pacijentice s endometriozom pokazuju visoku aktivnost lipidne peroksidacije nakon kontrolirane ovarijske stimulacije (39). Iz ovoga logično proizlazi kako su pacijentice s endometriozom skupina koja bi mogla imati benefit od nadoknade vitamina E (20).

Pokazano je kako suplementacija vitaminom E u žena koje se liječe IVF-om dovodi do statistički značajnog porasta stope kliničkih trudnoća (40). Istraživan je i njegov utjecaj na ishode liječenja MPO u skupini žena > 35 godina, gdje primjena vitamina E rezultira kraćim potrebnim vremenom za postizanje kliničke trudnoće (41).

Nasuprot navedenome, postoje kontradiktorni podaci. Showell i sur. u svojoj studiji prijavljuju kako pretjerana konzumacija vitamina E sa svrhom liječenja smanjene plodnosti u žena može dovesti i do neželjenih učinaka (42).

Potrebna su dodatna istraživanja o učinkovitosti, sigurnosti i optimalnoj dozi vitamina E u pacijenta koji se liječenje zbog neplodnosti.

### **3.5. VITAMIN C**

Askorbinska kiselina je potentan antioksidans topljiv u vodi. Njegova primjena istraživana je u reproduktivnom zdravlju oba spola.

U sjemenjnoj tekućini nalazi se u 10 puta većoj koncentraciji nego u serumu (43). Neutralizira slobodne kisikove radikale te sprječava aglutinaciju spermija te ih na taj način štiti (44). Njegova koncentracija u sjemenjnoj tekućini pozitivno korelira s postotkom morfološki ispravnih spermija (45). U koncentraciji od 100 mikrograma/L pozitivno utječe na pokretljivost spermija, no u višim koncentracijama mogao bi imati prooksidativan učinak koji nepovoljno utječe na pokretljivost spermija (46). U kombinaciji s vitaminom E doveo je značajnog smanjenja fragmentacije DNA (47). Dio studija našlo značajan pozitivan učinak na mušku plodnost kod primjene kombinacije vitamina C i E (48,37,49). Vitamin C bi mogao umanjiti rizik od oksidativnog oštećenja DNA, ali su potrebna dodatna istraživanja kojima bi se učvrstili dokazi o pozitivnim učincima vitamina C na plodnost u muškaraca (13).

Vitamin C je važan za sintezu kolagena za kojim postoji povećana potreba obzirom da se bazalna membrana i izvanstanični matriks neprestano remodeliraju tijekom rasta i razvoja folikula, ovulacije i stvaranja žutog tijela. (50). Koncentracija vitamina C značajno je viša u folikularnoj tekućini (FF) nego u serumu (20). Studije o pozitivnom utjecaju vitamina C na ishode liječenja IVF-om pokazale su oprečne rezultate. Studija u kojoj su korištene visokim dozama (1,5 i 10g) u lutealnoj fazi

IVF ciklusa nije pokazala značajnu razliku u stopama kliničkih trudnoća neovisno o dozi i u usporedbi sa placeboom (51). Dodatak vitamina C u dozi od 500 mg tijekom stimulacije povezana je s defektom luteinske faze česti je uzrok neplodnosti i spontanih pobačaja. Kod pacijentica s defektom luteinske faze koncentracija antioksidansa u serumu je snižena, dok je serumska lipoperoksidaza povišena. Iz toga proizlazi hipoteza o korisnosti nadoknade vitamina C u tih pacijentica. U studiji u kojoj su žene s defektom luteinske faze uzimale nadoknadu 750 mg vitamina C dnevno zabilježen je porast razine progesterona te viša stopa kliničkih trudnoća u odnosu na kontrolnu skupinu (52).

Zbog malo vjerovatne toksičnosti vitamina C te do sada pokazanog pozitivnog učinka na ishode liječenja neplodnosti razumno je razmatrati vitamin C kao dodatak prehrani u neplodnih pacijenata.

### **3.6. KAROTENOIDI**

Moćni antioksidans iz ove skupine astaksantin pozitivno utječe na kvalitetu spermija kao i stopu trudnoće po započetom ciklusu stimulacije u skupini parova gdje su muškarci primali dnevnu dozu od 16 mg (53). Karotenoid na kojeg se također važno osvrnuti u ovom kontekstu jest likopen. Likopen jest biljni crveni pigment koji daje boju rajčicama i drugom voću i povrću. U visokim koncentracijama nalazi se u testisima i sjemennoj tekućini, s nižim koncentracijama u neplodnih muškaraca (13). Primjena likopena u dozi od 2000 mcg dva puta dnevno kroz tri mjeseca pokazala je značajno poboljšanje u koncentraciji spermija u 66% ispitanika, te poboljšanje u pokretljivosti spermija u 53% ispitanika sa idiopatskom neplodnosti (54). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ustanovila potencijalna uloga karotenoida u ženskoj populaciji koja se liječi zbog neplodnosti.

### **3.7. PENTOKSIFILIN**

Pentoksifilin je kompetitivni neselektivni inhibitor fosfodiesteraze koji podiže koncentraciju unutarstaničnog cAMP-a, te smanjuje upalu inhibirajući TNF  $\alpha$  i sintezu leukotriena. (55)

Više istraživanja pokazalu su kako pentoksifilin smanjuje proizvodnju slobodnih kisikovih radikala (56,57), čuva ili poboljšava pokretljivost spermija *in vitro* (58,59), te *in vivo* (60, 59). U studiji Yovicha i sur. zabilježena je veća stopa oplodnje i trudnoća u skupini u kojoj je sjeme prije inseminacije oocita tretirano pentoksifilinom (60). Potrebna su dodatna istraživanja o potencijalno pozitivnim učincima pentoksifilina na ishode liječenja neplodnosti koja bi uključivala veći broj ispitanika.

### **3.8. MELATONIN**

Melatonin u jajnici ima važnu ulogu u eliminaciji slobodnih radikala i regulaciji transkripcije gena za više antioksidativnih enzima. Koncentracija u folikularnoj tekućini viša mu je nego li u plazmi. Sprječava inhibitorski učinak slobodnih radikala na sazrijevanje oocite. Djeluje i kao glasnik u signalnom putu LH-receptora, te time ima pozitivan učinak na steroidogenezu. (20)

Više koncentracije melatonina u folikularnoj tekućini mogu spriječiti atreziju folikula (23).

Istraživan je utjecaj suplementacije melatoninom u pacijentica liječenih IVF-om, s posebnim fokusom na pacijentice s lošom prognozom i lošom stopom oplodnje u prethodnom IVF ciklusu. Pokazana je značajno viša stopa oplodnje u žena koje su uzimale melatonin tijekom IVF postupka (61).

Do sada nisu zabilježene nuspojave melatonina, te valja razmotriti njegovu primjenu u pacijentica s lošijim odgovorom jajnika na stimulaciju, kao i u pacijentica s anamnezom niže stope oplodnje nakon stimulacije.

Tablica 1. Utjecaj antioksidansa na ishod liječenja neplodnosti

Autori	Cilj	Vrsta studije	Metode	Rezultati
Fatemi F et. Al, 2017 (40)	Cilj istraživanja bio je istražiti moguć utjecaj kombinirane suplementacije vitamina D i E na ishode ICSI u žena s PCOS	Randomizirani kontrolirani pokus	105 neplodnih žena s PCOS-om podijeljene su u kontrolnu skupinu (53) te tretiranu skupinu (52) u kojoj su pacijentice uzimale 400mg vitamina E, te 50000 IU D3 dnevno.	Stopa trudnoća, kliničkih trudnoće i implantacija su bile značajno više u tretiranoj skupini (P<0,001)
Ruder et al., 2014 (41)	Ispitati da li povećani unos antioksidansa u žena dovodi do bržeg ostvarivanja kliničke trudnoće u parova liječenih MPO zbog idiopatske neplodnosti	Sekundarna analiza randomiziranog kontroliranog pokusa	437 Žena liječenih MPO ispunile su upitnike pomoću kojih je procijenjen njihov unos β-karotena, vitamina C i E.	Brže ostvarivanje kliničke trudnoće viđeno je u žena s BMI<25 kg/m <sup>2</sup> s većim unosom vitamina C, u žena s BMI>25 kg/m <sup>2</sup> s većim unosom β-karotena, u žena <35 god s većim unosom β-karotena i vitamina C, i u žena >35 godinas većim unosom vitamina E.
Griesinger et al., 2002 (51)	Ispitati utjecaj primjene vitamina C tokom lutealne faze u žena liječenih IVF-om	Randomizirani kontrolirani pokus	620 Žena liječenih IVF-om podijeljene su u tri skupine. Jedna je uzimala 1,5 g vitamina C dnevno, druga 10g, a treća skupina je placebo.	Nisu nađene statistički značajne razlike u ishodima IVF-a među istraživanim skupinama
Henmi et al., 2003 (52)	Ispitati utjecaj vitamina C na razine progesterona i stopu trudnoća u pacijentica s defektom luteinske faze	Randomizirani kontrolirani pokus	76 Žena uzimalo je 750 mg vitamina C dnevno, dok je 74 pripalo u kontrolnu skupinu, od kojih je 46 ostalo do kraja istraživanja.	25% pacijentica u tretiranoj skupini ostvarile su kliničku trudnoću, te 11% pacijentica u kontrolnoj skupini. Ova razlika smatra se statistički značajnom.

Autori	Cilj	Vrsta studije	Metode	Rezultati
Tamura et al., 2008 (61)	Istražiti vezu između oksidativnog stresa i kvalitete oocite, te antioksidativni učinak melatonina u neplodnih žena	Randomizirani kontrolirani pokus	115 pacijentica s prethodno neuspjelim IVF ciklusom podijeljene su u dvije skupine: liječenu s 3mg/dan melatonina, te kontrolnu skupinu.	Stopa oplodnje znatno se poboljšala u skupini koja je uzimala melatonin. Stopa trudnoće također je bila viša, ali razlika nije dosegla statističku značajnost.

## **4. VITAMINI**

### **4.1. FOLNA KISELINA**

Folna kiselina ili vitamin B9 najprimjenjiviji je dodatak prehrani koji se koristi za reproduktivno zdravlje žene. Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća ustanovljeno je kako peroralni dodatak folata izrazito umanjuje rizik od defekata neuralne cijevi u trudnoći (62). Folna kiselina zajedno s piridoksinom, tj. vitaminom B6 snižava serumsku razinu homocisteina. Kliničke studije pokazale su da je niska razina folata kao i visoka koncentracija homocisteina rizični čimbenik za ponavljane spontane pobačaje (63). Preporučeni dnevni unos je 400 mikrograma folne kiseline dnevno, uz uravnoteženu prehranu (64). Smanjenje rizika najučinkovitije je ukoliko se s nadoknadom folne kiseline započne prije trudnoće (63). Istraživana je uloga folne kiseline u povišenju izgleda za ostvarivanje kliničke trudnoće kroz poboljšanje kvalitete oocite i embrija. (65,66,67,68,69) Homocistein je aminokiselina koja može oksidirati te generirati slobodne kisikove radikale, te ima dobro poznate nepovoljne biološke učinke. Prisutan je u folikularnoj tekućini u koncentraciji koja korelira s koncentracijom u plazmi, te može nepovoljno utjecati na zrelost oocite. (20). U pacijentica liječenih IVF-om, visoke razine homocisteina negativno koreliraju s kvalitetom oocita, kvalitetom embrija, te stopom trudnoća. (70) U pacijentica sa sindromom policističnih jajnika, koncentracija homocisteina u folikularnoj tekućini negativno korelira s kvalitetom oocite i embrija nakon kontrolirane ovarijske stimulacije (71). U ovih pacijentica uzimanje folne kiseline prije početka stimulacije može pozitivno utjecati na smanjenje serumske i folikularne koncentracije homocisteina, te time povećanje broja zrelih oocita, stupnja oplodnje i implantacije. (65)

Više koncentracije homocisteina u folikularnoj tekućini zabilježene su kod pacijentica sa endometriozom što je negativno korelira s kvalitetom embrija nakon IVF/ICSI postupka (72). Dodatak fol-

ne kiseline mogao bi pozitivno utjecati na ishode liječenja neplodnosti u ovoj skupini neplodnih žena (20)

Dvostruko povišenje koncentracije folata u folikularnoj tekućini povezano je sa 3.3 puta većom vjerojatnošću za trudnoću. Optimalni homocisteinski put u folikulu povezan je sa boljom kvalitetom embrija kod pacijentica koje su u IVF postupku. (66). Pokazano je da pacijentice sa idiopatskom neplodnosti koriste značajno više doze folata u odnosu na ostale pacijentice koje se liječe zbog neplodnosti. Značajno viša koncentracija folata u plazmi kao i niže koncentracije homocisteina nisu se pokazale povezanim sa većom stopom trudnoća kod pacijentica sa idiopatskom neplodnosti (67).

Povišena razina homocisteina u ejakulatu može imati negativan utjecaj na kvalitetu spermija i posljedično embrija (72). Dodatak folinične kiseline (folata) u dozi od 15 mg dnevno kroz tri mjeseca povezana je sa većom koncentracijom i boljom pokretljivošću spermija (68). Kombinacija folne kiseline i cinka ima pozitivan utjecaj na porast ukupnog broja spermija kao i na morfologiju u subfertilnih muškaraca. Ovaj pozitivan trend zabilježen je i u kontrolnoj skupini muškaraca(69).

Potrebna su dodatna istraživanja o utjecaju folata kao dodatka prehrani na pozitivne ishode liječenja neplodnosti.



## **4.2. VITAMIN B6**

Vitamin B6, piridoksin, je koenzim u metabolizmu homocisteina. Metabolički zahtjevi za ovim vitaminom rastu u razdoblju trudnoće i laktacije (73).

Njegova uloga u povećanju šansi za ostvarivanje kliničke trudnoće istraživana je, s ohrabrujućim rezultatima. Analizom podataka iz Nurses Health Study pokazano je da je profilaktičko uzimanje vitamina B6 povezano sa manjom šansom za anovulacijske ciklusa (74). Nedostatak vitamina B6 povezana je sa većom stopom ranih spontanih pobačaja kao i smanjenom stopom trudnoća (75).

Potrebne su dodatne studije o utjecaju nedostatka vitamina B6 na ishode MPO.

## **4.3. VITAMIN B12**

Vitamin B12, kobalamin, u ljudskome tijelu važan je za sintezu DNA (76). Postoji značajna povezanost između koncentracije kobalamina u sjemenjnoj tekućini sa koncentracijom spermija što ukazuje na ulogu kobalamina u spermatogenezi (77). Koncentracija kobalamina u serumu u ranoj folikularnoj fazi stimulacije kao i u folikularnoj tekućini pozitivno korelira sa kvalitetom embrija što govori u prilog potencijalnom pozitivnom djelovanju dodatka kobalamina na stopu trudnoća (66).

Presječna studija koja je analizirala razinu folata, homocisteina i odabranih vitamina i minerala u žena koje su u postupku MPO pokazala je da kod više od 1/3 žena postoji snižena razina vitamina B12 u serumu. Postoji potreba za novim studijama koje će potvrditi ove nalaze i naći optimalnu ili sigurnu dozu vitamina B12 koja bi imala pozitivan utjecaj na ishode liječenja neplodnosti.

#### **4.4 INOZITOL**

Inozitoli i metaboliti pripadaju vitaminima B kompleksa. Imaju 9 stereoizomera. Dva najvažnija stereoizomera jesu mioinozitol i d-kiroinozitol. Mioinozitol se konvertira u d-kiroinozitol djelovanjem epimeraze čija je aktivnost tkivno specifična. Odnosno svaki organ može regulirati unutarstanični balans inozitola i ima tkivno specifičnu unutarstanični omjer MI:DCI što modulira metabolički process. Omjer MI:DCI ovisi o epimerizaciji, a aktivnost unutarstanične epimeraze regulirana je inzulinom . (78)

Primjena inozitola nalazi svoje mjesto u liječenju žena sa sindromom policističnih jajnika. Anovulaciju i hiperandrogenizam dodatno može pogoršati kompenzatorna hiperinzulinemija koja je posljedica inzulinske rezistencije (20).

Žene sa sindromom policističnih jajnika imaju smanjenu tkivnu dostupnost inzulinskih post-receptorskih glasnika mioinozitola (MYO) i d-kiro-inozitola (DCI), što može pridonijeti smanjenju djelatnosti inzulinskih puteva te do kompenzatorne hiperinzulinemije (79).

Inozitol je posljednjih godina jedan od često korištenih dodataka prehrani kod PCOS pacijentica s inzulinskom rezistencijom, koji povoljno utječe na LH sekreciju (80), te pozitivno utječe na mehanizme sazrijevanja oocite kod PCOS-a (81). U skladu s pretpostavkama pokazalo se da je primjena dodataka prehrani sa DCI (82) i MYO (83,84) ,povezana sa uspostavom ovulacijskih ciklusa, s smanjenjem serumskih razina testosterona te poboljšanjem metaboličkih poremećaja koji prate PCOS poput povišenih vrijednosti krvnog tlaka i patološkog lipidograma.

ESHRE smjernice za dijagnostiku i liječenje PCOS navode da postoji čvrsta osnova za nova istraživanja o ulozi inozitola u liječenju pacijentica sa sindromom policističnih jajnika (85).

## **4.5 VITAMIN D**

Ergokalciferol (vitamin D2) i kolekalciferol (vitamin D3) dobivamo iz hrane, te se također mogu proizvesti pod utjecajem UVB svjetla. Djeluju kao prohormoni i reguliraju ravnotežu kalcija i fosfata. (63)

Receptori za vitamin D nalaze se u raznim tkivima, te između ostalog i u reproduktivnim organima (86). U jajniku kolekalciferol stimulira proizvodnju progesterona, estradiola i estrona (87).

Pokazalo se kako žene s višom razinom vitamina D u serumu i u folikularnoj tekućini imaju bolje ishode liječenja neplodnosti (88). Nađena je značajno češća deficijenciju vitamina D među neplodnim ženama, u usporedbi s općom populacijom (89). Također valja napomenuti kako elokalcitol, sintetički analog vitamina D3, smanjuje šansu za razvoj endometrioze te umanjuje peritonealnu upalu, te ga stoga valja razmotriti kao dodatak prehrani u žena liječenjih zbog endometrioze (90).

U muškaraca je manjak vitamina D povezan s negativnim učincima na ukupnu pokretljivost, progresivnu pokretljivost i morfologiju spermija (91).

Studija iz 2012. također ukazuje kako bi vitamin D mogao imati pozitivan učinak na kvalitetu spermija u muškaraca, a time i na veću stopu trudnoća u neplodnih pacijentica (92).

Više istraživanja je pokazalo kako među ženama liječenim IVF-om skupina s najvišim serumskim razinama vitamina D ima najvišu stopu kliničkih trudnoća (93, 88). Snižene razine vitamina D u serumu (94) i u folikularnoj tekućini (95) povezane su sa smanjenom šansom za ostvarivanje kliničke trudnoće nakon IVF postupka.

Povišene koncentracije vitamina D u folikularnoj tekućini (30 ng/ml) povezane su s lošijim ishodi- ma odnosno sa lošijom kvalitetom embrija i manjom stopom trudnoća nakon IVF-a (96).

Na temelju navedenog, supstitucija vitamina D u pacijenata sa manjom vitamina D čini se razum- nom, ali u preporučenim dozama (64).

## **5. L-ARGININ**

L-arginin jest esencijalna aminokiselina i prekursor NO. (20)

Istraživan je kao dodatak prehrani u pacijentica s lošim odgovorom jajnika na stimulaciju. Dodatak L-arginina ima pozitivan učinak na folikularnu i endometrijalnu cirkulaciju, povećava broj dostupnih oocita za aspiraciju, receptivnost endometrija te veću stopu trudnoća nakon IVF postupka u pacijentica sa niskom ovarijskom rezervom (POI) (97). Suprotno tome nekoliko godina kasnije isti autori pokazali su potencijalnoj negativan utjecaj L-arginina na kvalitetu embrija i stopu trudnoća u IVF ciklusima kod pacijentica sa normalnom ovarijskom rezervom (98).

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovila sigurnost i učinkovitost ovog dodatka prehrani

Tablica 2. Utjecaj vitamina i L-arginina na ishod liječenja neplodnosti

Autori	Cilj	Vrsta studije	Metode	Rezultati
Boxmeer et al., 2009 (66)	Istražiti jesu li biomarkeri homocisteinskog puta povezani s ishodima IVF-a	Prospektivna kohortna studija	U 181 žene stimulirane za IVF, kroz ciklus stimulacije prikupljeni su uzorci krvi i folikularne tekućine, te su određivane koncentracije folata, B12 i ukupnog homocisteina.	Visoke koncentracije B12 u krvi i folikularnoj tekućini povezane su s boljom kvalitetom embrija. Dvostruko povećanje koncentracije folata u folikularnoj tekućini povezano je s 3.3 puta većom vjerojatnošću za ostvarenje kliničke trudnoće ( $P < 0.05$ ).
Murto et al., 2014 (67)	Istražiti učinak dodatka folne kiseline na ishode trudnoće kod idiopatske neplodnosti	Prospektivna kohortna studija	U 180 žena s idiopatskom neplodnošću te 188 žena u kontrolnoj skupini, upitnicima se utvrdila suplementacija folatima, te se mjerila koncentracija folata u krvi.	Žene sa idiopatskom neplodnošću koriste više doze folne kiseline, imaju višu koncentraciju folata u odnosu na fertile kontrole no nije nađena značajna razlika na ishode trudnoće.
Ronnenberg et al., 2007 (75)	Istražiti utjecaj razine homocisteina, folata, vitamina B6 i B12 u serumu na vjerojatnost začeća i povezanost smanjenih razina sa ranim gubitcima trudnoće	Prospektivna opservacijska studija	364 žene koje su praćene godinu dana. Trudnoća je detektirana urinskim testom, a pretkoncepcijski su određivane razine homocisteina, folata vit. B6 i vit. B12	Žene čije su serumske vrijednosti vitamina B6 bile u trećoj i četvrtoj kvartili imale su veću vjerojatnost začeća, te manju vjerojatnost ranog gubitka trudnoće.
Ozkan et al., 2010 (88)	Istražiti postoji li povezanost između koncentracija vitamina D u folikularnoj tekućini i ishoda IVF-a	Prospektivna kohortna studija	84 žene u IVF postupku mjerene su koncentracije vitamina D u folikularnoj tekućini i krvi	Više serumske i folikularne koncentracijama vitamina D u pacijentica u postupku povezane su sa višom vjerojatnosti za ostvarenje kliničke trudnoće

<b>Autori</b>	<b>Cilj</b>	<b>Vrsta studije</b>	<b>Metode</b>	<b>Rezultati</b>
Paffoni et al., 2014 (93)	Istražiti ishod liječenja IVF-om u žena s manjkom vitamina D	Prosektivna kohortna studija	Mjerene su serumске koncentracije vitamina D u skupini žena liječenih IVF-om (granična koncentracija 20 ng/mL). Uključene su 154 ženesa serumskim vit.D ispod navedene koncentracije, te 181 žena sa serumskom koncentracijom iznad navedene.	Stopa trudnoće bila je značajno viša u žena s višom serumskom koncentracijom vitamina D.
Polyzos et al., 2014 (94)	Istražiti utjecaj deficijencije vitamina D na stopu trudnoće u žena liječenih IVF-om	Retrospektivna kohortna studija	368 neplodnih žena u IVF postupku izmjerena je koncentracija vitamina D 7 dana prije ET-a te je praćen ishod IVF-a.	Stopa kliničkih trudnoća značajno je niža u žena s deficijencijom vitamina D (<20 ng/mL).
Anifandis et al., 2010 (96)	Istražiti korelaciju između koncentracija vitamina D i glukoze u folikularnoj tekućini žena u IVF postupku s ishodom liječenja neplodnosti	Prospektivna kohortna studija	101 Žena liječene IVF-om podijeljene su u 3 skupine prema koncentraciji vit.D u folikularnoj tekućini. A (<20ng/mL), B (20-30ng/mL) i C(>30ng/mL). Zabilježena je kvaliteta embrija i stopa trudnoća nakon ET.	Skupina C imala je nižu stopu trudnoća i nižu kvalitetu embrija. Zaključaj je studije da visoke koncentracije vitamina D u folikularnoj tekućini i serumu imaju nepovoljan utjecaj na ishod IVF-a.
Battaglia et al., 1999 (97)	Istražiti utjecaj L-arginina na ishod liječenja neplodnosti u žena s POI	Randomizirani kontrolirani pokus	34 pacijentice s POI podijeljene su u dvije skupine tijekom ovarijske stimulacije: skupinu koja je uz standardni protokol dnevno uzimala 16g L-arginina per os, te kontrolnu skupinu.	U skupini koja je uzimala L-argininom zabilježen je veći broj aspiriranih oocita, veći broj ET-a, te veća stopa trudnoća.

Autori	Cilj	Vrsta studije	Metode	Rezultati
Battaglia et al., 2002 (98)	Istražiti ulogu L-arginina u kontroliranoj ovarijskoj hiperstimulaciji	Randomizirani kontrolirani pokus	37 pacijentica liječenih IVF-om podijeljene su u dvije skupine prilikom ovarijske stimulacije: kontrolna skupina koja uz standardni protokol uzima placebo, te istraživana skupina koja uz standardni protokol uzima 16g L-arginina dnevno.	U skupini koja je uzimala L-arginin zabilježena je niža stopa trudnoće, manji broj folikula, te manji broj embrija dobre kvalitete. Iz navedenoga proizlazi da je učinak L-arginina na ishod liječenja IVF-om potencijalno nepovoljan.

## **6. OMEGA 3 MASNE KISELINE**

Učinak nezasićenih masnih kiselina na plodnost istraživana je kako kod muškaraca, tako i kod žena.

Presječna studija pokazala je povećan broj morfološki ispravnih spermija u muškaraca s višim unosom omega 3 masnih kiselina (99). Istraživanja su također pokazala da orasi, važan izvor alfa-linolenske kiseline (ALA) poboljšavaju vitalnost, pokretljivost i morfologiju spermija (100).

Postoji pozitivna povezanost između unosa omega 3 masnih kiselina i razine estradiola, broja folikula i kvalitete embrija tijekom stimulacije jajnika za IVF. Obzirom da je unos omega 3 masnih kiselina nerijetko nizak može se preporučiti riba dva puta tjedno posebno pacijenticama kod kojih se planira postupak IVF/ICSI (101).

Mediterranske prehrana bogata je omega 3 masnim kiselinama. U studiji koja je analizirala utjecaj mediteranske prehrane na ishode IVF/ICSI pokazala je veću stopu trudnoća u skupini na mediteranskoj prehrani. Također je zabilježen pozitivan utjecaj mediteranske prehrane na višu koncentraciju folata u krvi te vitamina B6 i u serumu i u folikularnoj tekućini (102).

U studiji koja je analizirala povezanost serumskih koncentracija ukupnih i specifičnih slobodnih masnih kiselina na ishode liječenja IVF-a pokazala je da postoji negativna povezanost između serumske razine ALA i trudnoće. Potrebno je dodatno istražiti je li to povezano sa povećanim unosom ili poremećajem u metabolizmu ALA (103)

Potrebna su daljnja istraživanja o ulozi prehrane bogate omega 3 masnim kiselinama na pozitivne ishode liječenja MPO s osvrtom na mediteransku prehranu osobito u Hrvatskoj.



## **7. METALI I ELEMENTI U TRAGOVIMA**

### **7.1. CINK**

Aдекватne razine cinka potrebne su za regulaciju funkcije nekih antioksidativnih enzima (13).

Koncentracije cinka u sjemennoj tekućini značajno se razlikuju između zdravih muškaraca u usporedbi s onima smanjene plodnosti (104). Studije pokazuju poboljšanje koncentracije spermija te progresivne pokretljivosti nakon suplementacije cinkom u subfertilnih muškaraca (105,106). Niža koncentracija cinka je zabilježena u muškaraca sa azoospermijom i oligoasthenozoospermijom u odnosu na asteno i normospermiju. Pretjerani unos cinka moguće je povezan sa astenozoospermijom (107). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se odredila idealnu dozu za primjenu u muškaraca.

Studija koja je uspoređivala razinu različitih vitamina i minerala u serumu i folikularnoj tekućini u pacijentica u IVF postupku koje su uzimale ili nisu uzimale multivitaminski pripravak. Nađene su značajno niže koncentracije cinka i selena u IVF pacijentica u odnosu na kontrolnu skupinu. Ova razlika prestaje biti značajna kod pacijentica koje su uzimale multivitaminsko-mineralni pripravak koji sadrži cink (108). Sa druge strane, postoje istraživanja u kojima nije nađena značajna razlika u serumskoj koncentraciji cinka između plodnih i neplodnih žena (110), kao niti povezanost koncentracije cinka u folikularnoj tekućini sa zrelosti oocite ili stupnjem oplodnje nakon indukcije ovulacije klomifen-citratom (85). Potrebna su dodatna istraživanja o utjecaju cinka na ishode liječenja neplodnosti.

## **7.2. SELEN**

Selen je važan katalizator za razne metaboličke procese (13).

Štiti spermatičnu DNA od OS-a te je potreban za uredan razvoj testisa, spermatogenezu, motilitet i funkciju spermija (112). Zabilježena je značajna korelacija između koncentracije spermija i koncentracije selena u sjemenoj tekućini u neplodnih pacijenata (113,114). No, tu korelaciju druge studije nisu potvrdile (115,116).

Više istraživanja govori u prilog pozitivnog učinka selena na reproduktivno zdravlje žena. Fiziološki selen jest kofaktor za konverziju tiroksina u trijodtironin (63). Kliničke studije pokazale su da u žena oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa suplementacija selena značajno snižava protutijela na tireoperoksidazu (117), koja su rizični faktor za pobačaje neovisno o funkciji štitne žlijezde (63).

Također, studija koja je istraživala razine selena u folikularnoj tekućini pokazala je kako su one značajno niže u žena s idiopatskom neplodnosti u usporedbi sa ženama s tubarnom neplodnosti ili kod muškog faktora neplodnosti (118).

Zbog njegove antioksidativne aktivnosti, logično ga je razmotriti kao suplement u žena u kojih je neplodnost povezana sa starijom dobi, gdje OS igra važnu patofiziološku ulogu u razvoju neplodnosti (20).

Nedavna studija pokazala je višestruke povoljne učinke selena na ishod liječenja IVF-om. Kombinacija selenometionina sa multivitaminima značajno je pozitivno utjecala na stopu trudnoća, smanjenu količinu serumskog homocisteina te oksidativnih oštećenja DNA, te smanjenje metilacije hTERT promotorske regije (119).

Zaključno, rezultati dosadašnjih studija pokazuju da selen ima pozitivan utjecaj na kvalitetu jajnih stanica i embrija kao i utjecaj na stopu trudnoća u žena liječenih IVF-om.

## **8. MIJEŠANI SUPLEMENTI I MULTIVITAMINSKI PRIPRAVCI**

U velikom broju istraživanja nisu istraživani dodatci prehrani pojedinačno u točno određenoj skupini pacijenata, već su istraživani kao kombinacija pripravaka, što pridonosi heterogenosti istraživanja i dodatno otežava stjecanje egzaktnog znanja koje može poslužiti kao temelj za kliničke preporuke.

Dodatak multivitaminskih pripravaka u subfertilnim muškaracima povezana je s poboljšanjem svih parametara spermograma (30,28,29) te je povezana s višom stopom trudnoća (120, 28, 29). U žena primjena multivitaminskih pripravaka i vitamina B povezana je sa nižim rizikom za razvoj ovulatorne neplodnosti. (74) Također je već spomenut pozitivan učinak multivitaminskog pripravka u kombinaciji sa selenometioninom, u vidu povećanja stope trudnoća po započetom ciklusu stimulacije, smanjenja oksidativih i epigenetskih promjena DNA u stanicama stimuliranih folikula (119).

Povišenje kumulativne stope trudnoća kod primjene kombinacije multivitamina u žena dokazano je u još nekoliko studija (121,122).

Iako brojne studije pokazuju povoljne utjecaje na ishode uslijed korištenja multivitaminskih pripravaka, potrebna je doza opreza (64) jer pojedine komponente multivitaminskih pripravaka mogu prijeći preporučene dnevne doze, a previsok unos vitamina povezan je s nekim neželjenim učincima (97).

Također, danja istraživanja bilo bi dobro usmjeriti na karakteristične skupine pacijenata i na pojedine, a ne multiple, mikronutrijente, kako bi se steklo točno znanje potrebno za donošenje vjerodostojnih preporuka.

## **9. ZAKLJUČAK**

Zbog heterogenosti istraživanih suplemenata, vrsta studija, te zbog brojnih razlika u određenim karakteristikama među populacijama nad kojima su se istraživanja provodila, nemoguće je izvući jedan univerzalan i jednostavan zaključak o ovoj temi.

Antioksidansi igraju važnu ulogu u reproduktivnom zdravlju oba spola, pošto je OS u patofiziološkoj podlozi brojnih uzroka neplodnosti.

Karnitin je pokazao odlične učinke na parametre sjemena u brojnim studijama (30, 33, 34), te se čak i postavlja pitanje korištenja karnitina umjesto varikelektomije (28). Stoga je suplementacija karnitinom u neplodnih muškaraca u najmanju ruku vrijedna razmatranja. Vitamin E također je povezan sa dobrim rezultatima u liječenju neplodnosti kako u muškaraca (36,37,38), tako i u žena (40,41). No postoje potencijalni neželjeni učinci vitamina E pri njegovoj primjeni u liječenju neplodnih žena (42). Stoga su potrebna dodatna istraživanja. Vitamin C korišten je u kombinaciji s vitaminom E u liječenju neplodnih muškaraca, te dok pojedine studije pokazuju dobre rezultate (47), druge to ne potvrđuju (48,37,49). U žena rezultati također nisu jednoznačni. Usprkos razlikama među rezultatima, zbog vrlo visoke sigurnosti primjene, razumno je razmatrati primjenu vitamina C u liječenju neplodnosti (63).

Folna kiselina koristi se u svrhu smanjenja vjerojatnosti za defekte neuralne cijevi. Vitamin B6 pokazao se važnim pošto su niske koncentracije vitamina B6 u žena povezane s manjom vjerojatnošću za začeće, te povećanom vjerojatnošću za gubitak trudnoće. Vitamin B12 i folna kiselina također bi mogli rezultirati povišenom stopom kliničkih trudnoća u žena liječenih IVF-om (66), a također bi mogli igrati i važnu ulogu u spermatogenezi u muškaraca (77).

Omega 3 masne kiseline istraživane su u oba spola. U muškaraca se pokazao njihov povoljan utjecaj na spermogram (99, 100). U parova liječenih IVF-om zabilježena je veća vjerojatnost začeća uslijed upražnjavanja mediteranskog načina prehrane bogatog omega3 masnim kiselinama (102), no postoji i studija koja pokazuje korelaciju između visoke serumske ALA-e te snižene stope trudnoće u žena liječenih IVF-om, te su potrebna dodatna istraživanja o primjeni omega3 masnih kiselina u ovome kontekstu.

Suplementacija cinkom u muškaraca većinom dovodi do poboljšanja spermograma (105,106), no previsoke koncentracije cinka povezane su s smanjenjem pokretljivosti spermija (107), te je kod muškarca potrebno utvrditi idealnu dozu (13). U neplodnih žena je nađena smanjena koncentracija cinka (108), no dosadašnja istraživanja nisu pokazala povećanje stope trudnoće pri njegovoj primjeni u žena (110,111).

Dodatak selena u žena čini se vrlo vrijednom razmatranja zbog studija koje su pokazale višestruke povoljne učinke selena na ishod IVF-a (119). Niža koncentracija selena nađena je u folikularnoj tekućini žena s idiopatskom neplodnošću (118).

Vitamin D ima svoju ulogu kao dodatak prehrani u žena koje se liječe zbog neplodnosti pošto više studija pokazuje pozitivnu korelaciju između dovoljne koncentracije vitamina D u serumu sa stopom trudnoća (88,93,94), no koncentracija >30ng/mL u folikularnoj tekućini povezana je s lošijom kvalitetom embrija i nižom stopom trudnoće (96). Potrebna su dodatna istraživanja o idealnoj dozi vitamina D u žena koje se liječe zbog neplodnosti. U muškaraca je nedostatak vitamina D povezan s negativnim učincima na spermogram (91).

Za dodatak melatonina u neplodnih žena postoje ohrabrujuća preliminarna istraživanja (61), no također su potrebna daljnja istraživanja o njegovoj učinkovitosti.

Zamjerke većini dosadašnjih istraživanja su mali uzorak, slaba snaga, te heterogenost u prikazu rezultata radi kojih je teže izvući konkretne zaključke.

Multivitaminski pripravci pokazali su se učinkovitima u oba spola. Povezani su sa poboljšanjem parametara plodnosti sjemena (30,28,29) te većom stopom trudnoća u žena čiji su partneri koristili multivitaminske pripravke (120,28,29). Uzimanje multivitaminskih pripravaka u žena je također povezano sa višom stopom trudnoća kod MPO (121,122). Usprkos povoljnim učincima, potreban je oprez u njihovoj primjeni (64) kako pojedine komponente kombiniranih pripravaka nebi prešle preporučene doze te prouzrokovale neželjene učinke (123).

Inozitol je dodatak prehrani koje svoje mjesto nalazi posebno u liječenju žena sa sindromom policističnih jajnika, gdje se pokazao učinkovitim u poboljšanju reproduktivnih i metaboličkih parametara (80, 81, 82, 83, 84).

Upravo iz ovog razloga Papaleo i suradnici (20) predlažu da daljnja istraživanja budu usmjerena na pojedine suplemente radije nego li na kombinacije suplemenata, te na jasno definirane skupine pacijenata čime bi se izbjegla heterogenost rezultata. Na ovaj način bilo bi lakše odgovoriti na pitanja ključna za formiranje smjernica za učinkovitu i sigurnu kliničku primjenu: tko je kandidat za dodatak prehrani, kojim i u kojoj dozi.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem ponajprije svojoj mentorici doc. dr. sc. Lani Škrgatić na materijalima, usmjeravanju, dostupnosti i uputama tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem ostalim profesorima i kolegama uz koje sam došla do završetka ovoga studija.

Zahvaljujem prijateljima i obitelji koji su me tijekom studija podržavali.

## **11. LITERATURA**

1. Infertility. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (zadnje pristupljeno 31. 05. 2021)
2. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V, ur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak 2001. str. 349-57.
3. Šimunić V. Neplodnost žena. U: Šimunić V. ur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost, Zagreb: Školska knjiga 2012. str. 141-44
4. Šimunić V. Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju, Medix 2013;104-105:132-146.
5. Adamson, GD, de Mouzon J, Ishihara S, Masour R, Nygren K, Sullivan E, Zegers-Hochschild F. World Report on Assisted Reproductive Technology 2008. Dostupno na: <https://secureservercdn.net/198.71.233.206/3nz.654.myftpupload.com/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-WR2016-FINAL-20200901.pdf> (zadnje pristupljeno 31. svibnja 2021)
6. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, urednik. Cochrane Database of Systematic Reviews ,2003.
7. European pregnancy rates from IVF and ICSI 'appear to have reached a peak'. Dostupno na: <https://www.eshre.eu/Annual-Meeting/Vienna-2019/Media/2019-Press-releases/EIM>, (zadnje pristupljeno 03. lipnja 2021)
8. Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji NN 86/12. Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/248/Zakon-o-medicinski-pomognutoj-oplodnji>. (zadnje pristupljeno 22. svibnja 2019)



9. Dudeja P, Gupta RK. Nutraceuticals. U: Gupta RK, Dudeja P, Singh Minhas, ur. Food Safety in the 21st Century, San Diego: Academic Press 2017. str. 491–96.
10. Što su dodaci prehrani? <https://zdravstvo.gov.hr/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/dodaci-prehrani-1841/sto-su-dodaci-prehrani/2203> (zadnje pristupljeno 31. svibnja 2021.)
11. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, i ostali. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77(5):873–82.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge University Press 1999, str. 1–86.
13. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Human Fertility* 2010;13(4):217–25.
14. Warren JS, Johnson KJ, Ward PA. Oxygen Radicals in Cell Injury and Cell Death. *Path Immunopathol Res.* 1987;6(5–6):301–15.
15. Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urologic Clinics of North America* 2002.;29(4):817–27.
16. Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertility and Sterility* 2000.;74(6):1200–7.
17. Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertility and Sterility* 2010.;93(4):1027–36.
18. Twigg JP, Irvine DS, Aitken RJ. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1998;13(7):1864–71.

19. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility* 2003;79(4):829–43.
20. Papaleo E, Vanni VS, Candiani M. 26. Nutraceutical approaches in female infertility: setting the rationale for treatments tailored to the patient's phenotype and based on selected molecules. U: Hollins-Martin C, van den Akker O, Martin C, Preedy VR, ur. *Human Health Handbooks*. The Netherlands: Wageningen Academic Publisher 2014, str. 413–30.
21. Vural P, Akgül C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clinica Chimica Acta* 2000.;295(1–2):169–77.
22. Carbone MC, Tatone C, Delle Monache S, Iostali. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterisation and age-dependent changes. *Molecular Human Reproduction*. 2003;9(11):639–43.
23. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan D-X, Sugino N, iostali. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility* 2009;92(1):328–43.
24. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Human Reproduction* 2005;20(7):2014–20.
25. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, iostali. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertility and Sterility* 2003;79(2):292–300.
26. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *American Heart Journal*. *lipanj* 1992;123(6):1726–7.

27. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxiam and l -Carnitine/ Acetyl- l -Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *Journal of Andrology*. 2004.;25(5):761–70.
28. Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, i ostali. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrologia*. 2018.;50(3):e12927.
- 29 .Busetto GM, Del Giudice F, Virmani A, Sciarra A, Maggi M, Ferro M, i ostali. Body mass index and age correlate with antioxidant supplementation effects on sperm quality: Post hoc analyses from a double-blind placebo-controlled trial. *Andrologia*, 2020 52(3).
30. Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, i ostali. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 2019.;51(6):e13267.
31. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2014;102(4):998-1005
32. Simon L, Proutski I, Stevenson M, Jennings D, McManus J, Lutton D, i ostali. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF. *Reproductive BioMedicine Online*. 2013;26(1):68–78.
33. Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992;23(5):221–4.

34. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia*. 1994;26(3):155–9.
35. Palamanda JR, Kehrer JP. Involvement of vitamin E and protein thiols in the inhibition of microsomal lipid peroxidation by glutathione. *Lipids* 1993;28(5):427–31.
36. de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl*. 1992;13(5):368–78.
37. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertility and Sterility* 1995;64(4):825–31.
38. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996;17(5):530–7.
39. Campospetean C, Ferriani R, Dosreis R, Diasdemoura M, Jordaojr A, Andreadealbuquerqueal-lesnava P. Lipid peroxidation and vitamin E in serum and follicular fluid of infertile women with peritoneal endometriosis submitted to controlled ovarian hyperstimulation: a pilot study. *Fertility and Sterility* 2008;90(6):2080–5.
40. Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K, et al. Role of vitamin E and D<sub>3</sub> supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN* 2017;18:23–30.

41. Ruder EH, Hartman TJ, Reindollar RH, Goldman MB. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertility and Sterility* 2014;101(3):759–66.
42. Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. U: The Cochrane Collaboration, ur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013
43. Jacob RA, Pianalto FS, Agee RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr*. 1992;122(5):1111–8.
44. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88(24):11003–6.
45. Thiele JJ, Friesleben HJ, Fuchs J, Ochsendorf FR. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum Reprod*. 1995;10(1):110–5.
46. Abel BJ, Carswell G, Elton R, Hargreave TB, Kyle K, Orr S, i ostali. Randomised trial of clomiphene citrate treatment and vitamin C for male infertility. *Br J Urol*. 1982;54(6):780–4.
47. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl*. 2005;26(3):349–53.
48. Giovenco P, Amodei M, Barbieri C, Fasani R, Carosi M, Dondero F. Effects of Kallikrein on the Male Reproductive System and its Use in the Treatment of Idiopathic Oligozoospermia with Impaired Motility. *Andrologia* 2009;19(S1):238–41.

49. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod.* 1999;14(4):1028–33.
50. Murray AA, Molinek MD, Baker SJ, Kojima FN, Smith MF, Hillier SG, et al. Role of ascorbic acid in promoting follicle integrity and survival in intact mouse ovarian follicles in vitro. *Reproduction.* 2001;121(1):89–96.
51. Griesinger G, Franke K, Kinast C, Kutzelnigg A, Riedinger S, Kulin S, et al. Ascorbic acid supplement during luteal phase in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(4):164–8.
52. Henmi H, Endo T, Kitajima Y, Manase K, Hata H, Kudo R. Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertil Steril.* 2003;80(2):459–61.
53. Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl.* 2005;7(3):257–62.
54. Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility--a preliminary report. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(3):369–72.
55. Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(4):376–.
56. Gavella M, Lipovac V, Marotti T. Effect of pentoxifylline on superoxide anion production by human sperm. *Int J Androl.* 1991;14(5):320–7.
57. Gavella M, Lipovac V. Pentoxifylline-mediated reduction of superoxide anion production by human spermatozoa. *Andrologia.* 2009;24(1):37–9.

58. Pang SC, Chan PJ, Lu A. Effects of pentoxifylline on sperm motility and hyperactivation in normozoospermic and normokinetic semen. *Fertility and Sterility*. 1993;60(2):336–43.
59. Okada H, Tatsumi N, Kanzaki M, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Formation of reactive oxygen species by spermatozoa from asthenospermic patients: response to treatment with pentoxifylline. *J Urol*. 1997;157(6):2140–6.
60. Yovich JM, Edirisinghe WR, Cummins JM, Yovich JL. Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril*. 1990;53(4):715–22.
61. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, i ostali. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res*. 2008;44(3):280–7.
62. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet* 1991;338(8760):131–7.
63. Buhling KJ, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2013;25(3):173–80.
64. Kermack AJ, Macklon NS. Nutritional supplementation and artificial reproductive technique (ART) outcomes. *Reprod Fertil Dev*. 2015;27(4):677.
65. Kilicdag EB, Bagis T, Tarim E, Aslan E, Erkanli S, Simsek E, i ostali. Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1521–8.

66. Boxmeer JC, Macklon NS, Lindemans J, Beckers NGM, Eijkemans MJC, Laven JSE, i ostali. IVF outcomes are associated with biomarkers of the homocysteine pathway in monofollicular fluid. *Human Reproduction* 2009;24(5):1059–66.
67. Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, Nilsson TK, Altmäe S, Wånggren K, i ostali. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28(6):766–72.
68. Bentivoglio G, Melica F, Cristoforoni P. Folinic acid in the treatment of human male infertility. *Fertil Steril* 1993;60(4):698–701.
69. Wong WY, Merkus HMWM, Thomas CMG, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;77(3):491–8.
70. Ocal P, Ersoylu B, Cepni I, Guralp O, Atakul N, Irez T, i ostali. The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(4):299–304.
71. Berker B, Kaya C, Aytac R, Satiroglu H. Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2009;24(9):2293–302.
72. Ebisch IMW, Peters WHM, Thomas CMG, Wetzels AMM, Peer PGM, Steegers-Theunissen RPM. Homocysteine, glutathione and related thiols affect fertility parameters in the (sub)fertile couple. *Hum Reprod* 2006;21(7):1725–33.
74. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2008.;89(3):668–76.



75. Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, Chen C, Wang L, Guang W, i ostali. Preconception B-vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. *Am J Epidemiol.* 2007;166(3):304–12.
76. Allen LH. Vitamin B-12. *Advances in Nutrition* 2012.;3(1):54–5.
77. Boxmeer JC, Smit M, Weber RF, Lindemans J, Romijn JC, Eijkemans MJ, i ostali. Seminal Plasma Cobalamin Significantly Correlates With Sperm Concentration in Men Undergoing IVF or ICSI Procedures. *Journal of Andrology* 2007.;28(4):521–7.
78. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):768-780.
79. Baillargeon J-P, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29(2):300–5.
80. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(3):139–44.
81. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT. Contribution of myo-inositol to reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(2):120–3.
82. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 29. 1999;340(17):1314–20.

83. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11(5):347–54.
84. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon J-P, De Santis L, Fusi F, Brigante C, i ostali. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(12):700–3.
85. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). Dostupno na: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>, (zadnji pristup 07.07.2021)
86. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89(5):552–72.
87. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, i ostali. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res.* 2010;42(10):754–7.
88. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, i ostali. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1314–9.
89. Li L, Schriock E, Dougall K, Givens C. Prevalence and Risk Factors of Vitamin D Deficiency in Women With Infertility. *Fertility and Sterility.* 2012;97(3):S26.
90. Mariani M, Vigano P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, i ostali. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Human Reproduction* 2012;27(7):2010–9.

91. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, i ostali. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Human Reproduction*. 2011;26(6):1307–17.
92. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):765–78.
93. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, i ostali. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99(11):E2372–6.
94. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schiettecatte J, Van Landuyt L, Camus M, i ostali. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Human Reproduction* 2014;29(9):2032–40.
95. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, i ostali. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2010;94(4):1314–9.
96. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, i ostali. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(1):91.
97. Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1690–7.
98. Battaglia C, Regnani G, Marsella T, Facchinetti F, Volpe A, Venturoli S, i ostali. Adjuvant L-arginine treatment in controlled ovarian hyperstimulation: a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*. 2002;17(3):659–65.

99. Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1466–74.
100. Robbins WA, Xun L, FitzGerald LZ, Esguerra S, Henning SM, Carpenter CL. Walnuts improve semen quality in men consuming a Western-style diet: randomized control dietary intervention trial. *Biol Reprod.* 2012 Oct 25;87(4):101.
101. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, de Vries JHM, Macklon NS, Laven JSE, i ostali. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1820–3.
102. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EAP, i ostali. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertility and Sterility.* 2010.;94(6):2096–101.
103. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Moley KH. Elevated serum  $\alpha$ -linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;96(4):880–3.
104. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl.* 2000;21(1):53–7.
105. Tikkiwal M, Ajmera RL, Mathur NK. Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1987;31(1):30–4.

106. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, i ostali. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(6):711–23.
107. Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. [No title found]. *International Urology and Nephrology*. 1999;31(3):401–8.
108. Özkaya MO, Nazıroğlu M, Barak C, Berkkanoglu M. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). *Biol Trace Elem Res*. 2011;139(1):1–9.
109. Jameson S. Effects of zinc deficiency in human reproduction. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;593:1–89.
110. Soltan MH, Jenkins DM. Plasma copper and zinc concentrations and infertility. *BJOG:An international journal of O&G*. 1983;90(5):457–9.
111. Ng SC, Karunanithy R, Edirisinghe WR, Roy AC, Wong PC, Ratnam SS. Human Follicular Fluid Levels of Calcium, Copper and Zinc. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;23(2):129–32.
112. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, i ostali. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999;285(5432):1393–6.
113. Bleau G, Lemarbre J, Faucher G, Roberts KD, Chapdelaine A. Semen selenium and human fertility. *Fertil Steril*. 1984;42(6):890–4.
114. Behne D, Gebner H, Wolters G, Brotherton J. Selenium, rubidium and zinc in human semen and semen fractions. *Int J Androl*. 1988;11(5):415–23.

115. Saaranen M, Suistomaa U, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Lead, magnesium, selenium and zinc in human seminal fluid: comparison with semen parameters and fertility. *Human Reproduction*. 1987;2(6):475–9.
116. Roy AC, Karunanithy R, Ratnam SS. Lack of correlation of selenium level in human semen with sperm count/motility. *Arch Androl*. 1990;25(1):59–62.
117. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1687–91.
118. Paszkowski T, Traub AI, Robinson SY, McMaster D. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin Chim Acta*. 1995;236(2):173–80.
119. Decler W, Comhaire F, De Clerck K, Vanden Berghe W, Devriendt G, Osmanagaoglu K. Preconception nutraceutical food supplementation can prevent oxidative and epigenetic DNA alterations induced by ovarian stimulation for IVF and increases pregnancy rates. *Facts Views Vis Obgyn*. 2020;12(1):23–30.
120. Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(3):216–21.
121. Agrawal R, Burt E, Gallagher AM, Butler L, Venkatakrishnan R, Peitsidis P. Prospective randomized trial of multiple micronutrients in subfertile women undergoing ovulation induction: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(1):54–60.

122. Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(4):205–8.

123. Ko EY, Sabanegh ES. The Role of Over-the-Counter Supplements for the Treatment of Male Infertility--Fact or Fiction? *Journal of Andrology* 2012;33(3):292–308.

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 23. ožujka 1994. godine u Zagrebu. Pohađala sam OŠ Jordanovac od 2000.g. Do 2008.g., te Klasičnu gimnaziju u Zagrebu od 2008. do 2012.g.

Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2013.g.

Na fakultetu sudjelovala sam u pisanju znanstvenih sažetaka u laboratoriju farmakologije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Hrvoja Sikirića.

Tečno govorim engleski jezik, te imam A2 DELF certifikat iz francuskoga jezika.

U akademskoj godini 2020./2021. aktivno volontiram na Klinici za infektivne bolesti dr. Fran Mihaeljević, na trijaži hitne pomoći, te u COVID19 pozivnome centru klinike.



