

Adjuvantna terapija u neplodnih pacijentica s niskom ovarijskom rezervom

Mrvelj, Božana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:263157>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Božana Mrvelj

**Adjuvantna terapija u neplodnih pacijentica s
niskom ovarijskom rezervom**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Hrvoja Vrčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

AFC – broj antralnih folikula (engl. *antral follicular count*)

AMH – anti-Müllerov hormon

ASK – acetilsalicilna kiselina

CCCT – provokacijski test klomifen citratom (engl. *clomiphene - citrate challenge test*)

DHEA – dehidroepiandrosteron

DOR – smanjena ovarijska rezerva (engl. *diminished ovarian reserve*)

ED – donacija jajnih stanica (engl. *egg donation*)

ESHRE – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)

ET – transfer embrija (engl. *embryo transfer*)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GH – hormon rasta (engl. *growth hormone*)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin releasing hormone*)

GHR – receptor hormona rasta (engl. *growth hormone receptor*)

GWAS – engl. *Genome-wide association studies*

hCG – humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*)

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*)

IGF-1 – inzulinu sličan hormona rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor-1*)

IVF – *in vitro* fertilizacija

LH – luteinizirajući hormon

NR – engl. *normal responders*

OHSS - sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*)

OR – ovarijska rezerva

OS – ovarijska stimulacija

PCOS – sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

PR – engl. *poor responders*

RNS – slobodni kisikovi radikali (engl. *reactive oxygen species*)

ROS – slobodni dušikovi radikali (engl. *reactive nitrogen species*)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. OVARIJSKA REZERVA	2
2.1. DEFINICIJA OVARIJSKE REZERVE	2
2.2. NISKA OVARIJSKA REZERVA (engl. diminished ovarian reserve – DOR).....	2
2.2.1. Pacijentice sa slabim ovarijskim odgovorom (engl. poor responders – PR).....	3
2.2.2. Epidemiologija.....	4
2.2.3. Etiologija	4
2.2.4. Niska ovarijska rezerva kao uzrok neplodnosti.....	6
2.3. METODE PROCJENE OVARIJSKE REZERVE	7
2.3.1. Folikulostimulirajući hormon – FSH	8
2.3.2. Estradiol.....	9
2.3.3. Inhibin B.....	9
2.3.4. Anti-Müllerov hormon - AMH	10
2.3.5. Mjerenje broja antralnih folikula - AFC.....	11
2.3.6. Volumen ovarija	12
2.3.7. Provokacijski test klomifen citratom - CCCT.....	12
3. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA NEPLODNOSTI KOD PACIJENTICA S NISKOM OVARIJSKOM REZERVOM.....	14
3.1. KONTROLIRANA OVARIJSKA HIPERSTIMULACIJA I IVF.....	14
3.2. ADJUVANTNA TERAPIJA	16
3.2.1. Androgeni – dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron.....	16
3.2.2. Acetilsalicilna kiselina.....	18
3.2.3. Hormon rasta (engl. growth hormone - GH)	20
3.2.4. Melatonin	22
3.2.5. L-karnitin	24
3.3. DONACIJA JAJNIH STANICA.....	25
4. ZAKLJUČAK	27

5. ZAHVALE.....	28
6. LITERATURA.....	29
7. ŽIVOTOPIS.....	36

SAŽETAK

Adjuvantna terapija u neplodnih pacijentica s niskom ovarijskom rezervom

Božana Mrvelj

Niska ovarijska rezerva je termin kojim se opisuje smanjenje zalihe ovarija, odnosno manja količina i kvaliteta jajnih stanica te posljedična neplodnost. Tokom posljednjeg desetljeća u svijetu postoji trend porasta prosječne dobi žena pri prvoj trudnoći, a kako se s godinama smanjuje rezerva ovarija, samim time se povećava incidencija neplodnosti. Kako bismo mogli na odgovarajući način liječiti neplodnost, u obradi je nužno procijeniti ovarijsku rezervu pomoću dostupnih testova i biljega, najčešće mjerenjem broja antralnih folikula i koncentracije anti-Müllerovog hormona.

IVF jedna je od metoda potpomognute oplodnje koju primjenjujemo kod pacijentica sa smanjenom ovarijskom rezervom, a ključan korak je kontrolirana ovarijska hiperstimulacija tokom koje se koriste individualizirani protokoli. Unatoč brojnim pokušajima kliničara, sama uspješnost ovih metoda nije velika te uz to nije pronađen protokol koji bi se mogao standardizirati za ovu skupinu pacijentica. Upravo zbog toga primjenom adjuvantnih lijekova nastoje se povećati šanse za uspješnu trudnoću. Neki od njih koji se danas koriste su: dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron, acetilsalicilna kiselina, hormon rasta, melatonin i L-karnitin. Velik je značaj liječenja neplodnosti uz adjuvante, no ne postoji jasan stav o njihovoj učinkovitosti.

Adjuvantna terapija ima potencijalno značajnu ulogu u liječenju pacijentica s niskom ovarijskom rezervom, no obzirom da ne postoje čvrsti znanstveni dokazi o djelotvornosti adjuvantnih lijekova treba ih primjenjivati uz oprez, a u budućnosti je potrebno provesti veći broj randomiziranih kliničkih istraživanja kako bi se dokazala učinkovitost ove vrste terapije.

Ključne riječi: adjuvantna terapija, IVF, metode potpomognute oplodnje, neplodnost, niska ovarijska rezerva

SUMMARY

Adjuvant therapy in infertile women with diminished ovarian reserve

Božana Mrvelj

Diminished ovarian reserve is a term used to describe a decrease in ovarian reserve, namely a smaller quantity and quality of oocytes and consequent infertility. Over the last decade, the prevalence of patients with diminished ovarian reserve seems to be increasing, due to the fact that many patients are postponing conception to later ages. In order to adequately treat infertility, it is necessary to assess ovarian reserve using tests and markers available, most often by measuring the antral follicle count and the level of anti-Müllerian hormone.

IVF is one of the most frequently used methods of assisted reproduction in patients with reduced ovarian reserve. The key step in IVF is controlled ovarian hyperstimulation that requires individualized treatment regimens, but despite numerous efforts of clinicians, there is no successful protocol that could be standardized for this group of patients. Therefore, we use adjuvant therapy to increase the likelihood of pregnancy. Some of the adjuvants used today are dehydroepiandrosterone (DHEA) and testosterone, acetylsalicylic acid, growth hormone, melatonin and L-carnitine. This type of therapy is very valuable, but there is no clear vision of its effectiveness.

Adjuvant therapy has a potentially significant role in the treatment of patients with diminished ovarian reserve, but because of the lack of solid scientific evidence, it should be used with caution. In addition, more randomized controlled trials should be conducted in the future to demonstrate the efficacy of adjuvants.

Key words: adjuvant therapy, assisted reproductive technology, diminished ovarian reserve, infertility, IVF

1. UVOD

Niska ovarijska rezerva označava smanjenje zalihe ovarija odnosno manju količinu i kvalitetu jajnih stanica. S porastom životne dobi smanjuje se ovarijska rezerva te posljedično i reprodukcijski potencijal, a kako raste prosječna dob žena pri prvoj trudnoći, tako se sve češće susrećemo sa ženama koje imaju nisku ovarijsku rezervu. No, postoje i brojni drugi etiološki čimbenici, kao što su genetski, metabolički, autoimuni, ijtrogeni i infektivni, s kojima se može povezati smanjenje ovarijske rezerve (1). Prevalencija niske ovarijske rezerve se tokom posljednjeg desetljeća povećala te je stoga neophodno poznavati sve mogućnosti liječenja.

Usprkos značajnom napretku reproduktivne medicine, smanjena ovarijska rezerva danas je jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika i izazova s kojima se reproduktivni kliničari susreću. Kontrolirana ovarijska hiperstimulacija ključan je postupak tokom IVF te se ovoj skupini pacijentica taj korak treba individualizirati i prilagoditi. Postoje brojni režimi i protokoli kojima se nastoji stimulirati ovulacija, no do danas nije pronađen uspješan standardizirani postupak (1,2). Baš zbog toga predlaže se primjena brojnih adjuvanata koji imaju mogućnost poboljšanja ishoda IVF, no unatoč primjerima pozitivnog djelovanja, postoji kontroverza oko učinkovitosti adjuvantnog liječenja. Stoga je cilj ovog diplomskog rada prikazati određene vrste adjuvantne terapije koje se mogu primijeniti kod pacijentica s niskom ovarijskom rezervom te proučiti uspješnost IVF kada se adjuvantni primijene uz konvencionalne metode liječenja.

2. OVARIJSKA REZERVA

2.1. DEFINICIJA OVARIJSKE REZERVE

Ovarijska rezerva (engl. ovarian reserve - OR), odnosno pričuva jajnika, termin je kojim se opisuje funkcionalni kapacitet jajnika koji uključuje količinu i kvalitetu oocita koje su spremne za oplodnju i mogu osigurati uspješnu trudnoću. Ovarijsku rezervu kao specifičnu i varijabilnu veličinu koristimo kako bi opisali ženski reproduktivni potencijal, a na nju utječu mnogi parametri, kao što su dob, genetski i okolišni čimbenici (3). Uzevši u obzir porast incidencije neplodnosti, potrebno je odrediti ovarijsku rezervu kako bismo mogli procijeniti preostali reproduktivni potencijal (4).

2.2. NISKA OVARIJSKA REZERVA (engl. diminished ovarian reserve – DOR)

Niska ili smanjena ovarijska rezerva (engl. diminished ovarian reserve - DOR) je pojam kojim se opisuje smanjeni reproduktivni potencijal, točnije manji broj te snižena kvaliteta oocita. Posljedično tome, DOR se očituje većim stopama neplodnosti i pobačaja, a također i smanjenom uspješnosti metoda potpomognute oplodnje (MPO) (3,5). U usporedbi s drugim ženama njihove dobi, žene s DOR imaju smanjenu stopu fertiliteta (3). Osim subfertiliteta, DOR ne uzrokuje nikakve druge kliničke simptome (6). Mlađe žene koje imaju DOR uobičajeno imaju smanjen broj oocita, ali očuvanu kvalitetu, dok starije žene s održanom ovarijskom rezervom mogu imati normalan broj oocita, ali za dob specifično smanjenu kvalitetu oocita (7).

Uznapredovala dob povezuje se sa smanjenom ovarijskom rezervom, ali nažalost ne postoje konkretni dogovoreni klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze DOR. Ovu kategoriju pacijentica Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) opisalo je kao skupinu sa slabim ovarijskim odgovorom (engl. poor responders - PR) u standardnim protokolima IVF postupaka (8).

Prema ESHRE za dijagnozu trebaju biti zadovoljena dva od tri sljedeća kriterija:

- a) uznapredovala dob majke (≥ 40 godina) ili neki drugi čimbenik rizika za razvoj DOR
- b) slab odgovor ovarija na prethodnu stimulaciju tokom IVF postupka (≤ 3 oocite)
- c) prilikom procjene ovarijske rezerve, rezultati izvan referentnih vrijednosti (AFC $< 5-7$ folikula ili AMH $< 0.5-1.1$ ng/mL) (8).

2.2.1. Pacijentice sa slabim ovarijskim odgovorom (engl. poor responders – PR)

Poor responders (PR) je termin koji se upotrebljava za pacijentice koje imaju slab odgovor na ovarijsku stimulaciju tokom IVF ciklusa. Toj skupini pripadaju žene koje imaju nisku ovarijsku rezervu, pacijentice starije od 40 godina te pacijentice kod kojih je u prethodnom ciklusu IVF-a prikupljeno manje od 4 oocite unatoč maksimalnim dozama lijekova za stimulaciju jajnika (9,10). S druge strane, *normal responders* (NR), označava mlađe pacijentice koje imaju dostatnu ovarijsku rezervu i dobar odgovor ovarija (9). Postoji kontroverza, kao i manjak konsenzusa oko definicije PR pa su posljedično tome predloženi Bolonjski kriteriji 2011. godine i POSEIDON kriteriji 2016. godine (1).

Neovisno o definiciji, u usporedbi s pacijenticama opisanim kao *normal responders*, *poor responders* pacijentice imaju veće stope neuspjeha tokom IVF postupka, niže kumulativne stope trudnoće, zahtijevaju veću dozu lijekova za stimulaciju ovulacije te posebne protokole i adjuvantne lijekove tokom ciklusa. Takva individualizacija terapije posebno je značajan izazov za liječnike. Za neplodne parove opetovani neuspjeh IVF-a predstavlja emocionalni stres i velik financijski trošak stoga je važno proučiti dostupne terapijske mogućnosti, kako bismo poboljšali šanse uspješne trudnoće i rođenja živog djeteta.

2.2.2. Epidemiologija

Tokom posljednjeg desetljeća u svijetu postoji trend porasta prosječne dobi žena pri prvoj trudnoći, što posljedično dovodi do povećane incidencije žena s DOR. Prevalencija DOR se od 2004. do 2011. povećala sa 19% na 26% u populaciji žena koje se podvrgavaju raznim MPO (11).

Prosječno 10% neplodnih žena ima smanjenu ovarijsku rezervu, dok se 9% do 24% neplodnih žena može okarakterizirati kao PR (12,13). Nažalost teško je pronaći precizne podatke, obzirom da postoje različiti kriteriji za postavljanje dijagnoze DOR.

2.2.3. Etiologija

Etiologija DOR je multifaktorijalna jer uključuje dob te genetske, metaboličke, infektološke, imunološke i iatrogene čimbenike, a može biti i idiopatska.

Zasigurno najznačajniji čimbenik je dob žene. S godinama, dolazi do starenja ovarija, što se očituje smanjenom kvantitetom, ali i kvalitetom jajnih stanica, a to posljedično dovodi do neplodnosti (5). Ženske gamete, oocite, razvijaju se intrauterino te se žene rađaju s oko 2 milijuna primordijalnih folikula, no tek će se oko 400 folikula tokom reproduktivnog razdoblja razviti i sazreti dostatno da bi došlo do ovulacije, dok u svim ostalima dolazi do apoptoze. U kasnim tridesetima proces deplecije oocita se ubrzava, te ženama preostane tek oko 25000 folikula (3). U dobi pojave menopauze, prosječno oko 51. godine, broj preostalih folikula je oko 1000 (7). Incidencija raznih mejotičkih grešaka raste s dobi pacijentica, a takve genetski abnormalne oocite ne dolaze u obzir prilikom odabira dominantnog folikula za ovulaciju i time dodatno doprinosi problemu već ionako smanjene ovarijske rezerve starijih žena (14,15).

Također, pušenje i razni drugi okolišni čimbenici kompromitiraju kvalitetu oocita te tako smanjuju ovarijsku rezervu kao i šanse za postizanje uspješne trudnoće (16).

Jedna od genskih mutacija koja se najčešće povezuje s DOR je mutacija FMR1 gena koja uzrokuje sindrom fragilnog X (engl. Fragile X syndrome - FXS), najčešći nasljedni uzrok mentalne retardacije. Žene s FXS, osim DOR, imaju kraće menstrualne cikluse, odnosno skraćenu folikularnu fazu ciklusa, povećane razine FSH, a snižene inhibina A i B, što upućuje na preuranjeno starenje ovarija (12). Zbog postojanja brojnih rijetkih genskih polimorfizama koji se povezuju s DOR, pojavila se GWAS (engl. genome wide association studies) baza podataka. Pomoću nje ćemo u budućnosti moći klasificirati pacijentice u skupinu genski uzrokovanom DOR, umjesto da ih svrstamo u skupinu pacijentica s idiopatskom DOR, što nam je važno kako bi ih mogli ispravno savjetovati o mogućnostima MPO (12,17).

Kod pacijentica s galaktozemijom, nasljednim metaboličkim poremećajem, postoji manjak galaktoza-1-fosfat uridiltransferaze. Toksični učinci galaktoze i njezinih metabolita, nedovoljna galaktozilacija, oksidativni stres i aktivacija apoptotičnih mehanizama imaju negativan utjecaj na jajnike, odnosno jajne stanice, uzrokujući smanjenje ovarijske rezerve (18).

Razni poremećaji imunološkog sustava, kao što su autoimune bolesti, još su jedan u nizu od potencijalnih uzroka DOR. Falorni i sur. uočili su da pacijentice s autoimunim poremećajima imaju vrijednosti markera ovarijske rezerve nepovoljnije, nego one sa idiopatskom DOR (19,20). Razne reumatoidne bolesti npr. sistemski eritemski lupus, Hashimotov tireoiditis, reumatoidni artritis, spondiloartritis i Bechet sindrom povezuju se s negativnim utjecanjem na ovarijsku rezervu (21–23).

Ijatrogene uzroke DOR možemo lako detektirati kroz anamnezu pacijentice pa tako možemo uočiti prethodne kirurške zahvate na jajniku ili liječenje malignih bolesti kemoterapijom i radioterapijom. Navedene vrste liječenja uzrokuju destrukciju tkiva jajnika ili imaju toksični učinak na folikule (12).

Unatoč napretku u razumijevanju brojnih navedenih etioloških čimbenika, postoji određeni dio žena kod kojih je uzrok nastanka DOR i dalje nepoznat te njih svrstavamo u skupinu idiopatskih oblika DOR.

2.2.4. Niska ovarijska rezerva kao uzrok neplodnosti

Iznimno je važno identificirati DOR u inicijalnoj obradi neplodnosti, naročito u današnje vrijeme kada su pacijentice u postupku obrade tokom zrelije životnoj dobi. Iako ovarijska rezerva ne može predvidjeti završetak reproduktivnog razdoblja, rezultati testova koji upućuju na DOR mogu potaknuti kliničara da primijeni agresivnije metode liječenja nego što je uobičajeno, kako bi ostvario veću vjerojatnost za postizanje trudnoće i rođenja živog djeteta (7).

Dijagnoza DOR ne znači nužno da žena ne može zatrudnjeti prirodnim putem, već samo sugestira da je za to manja vjerojatnost (3). Dob je najznačajniji prognostički čimbenik za spontanu koncepciju i uspješnost MPO. Čak i starije žene s normalnom ovarijskom rezervom mogu imati reproduktivne poteškoće, dok mlađe žene sa smanjenom ovarijskom rezervom mogu imati povoljniji ishod, naravno ovisno o etiologiji DOR. Zaključno, žene s DOR bilo koje dobi treba informirati te upozoriti na ubrzano smanjenje reproduktivne funkcije i prednosti što ranijeg začeća (24).

2.3. METODE PROCJENE OVARIJSKE REZERVE

Postoje razni parametri koji nam daju informaciju o količini i kvaliteti preostalih jajnih stanica, a pomoću kojih možemo procijeniti ovarijsku rezervu. Biljege ovarijske rezerve možemo podijeliti na pasivne, koje čine klinički markeri, biokemijski i ultrazvučni parametri, te aktivne koje procjenjujemo dinamičkim testovima.

Klinički značajan marker je dob pacijentica, ujedno i najvažniji etiološki čimbenik DOR. Naime, dokazano je da se ovarijska rezerva smanjuje s dobi pacijentice (4). Drugi klinički čimbenik je trajanje menstrualnog ciklusa. Metaanaliza koju su proveli Younis i sur. uključivala je više od 12000 pacijentica sa kraćim trajanjem menstrualnog ciklusa (21-27 dana). Rezultati su pokazali da se kraći ciklus, u usporedbi s normalnim (28-31 dan) ili duljim (32-35 dana) trajanjem, može povezati s lošijim parametrima prilikom procjene ovarijske rezerve, smanjenom fertižnošću te lošijim ishodima IVF (25).

Evaluacija ovarijske rezerve indicirana je kod žena:

- koje će se podvrgnuti postupcima MPO,
- s obiteljskom anamnezom obilježenom prijevremenom menopauzom ili prijevremenim zatajenjem jajnika,
- s dijagnozom PCOS,
- kod kojih zbog prethodnih bolesti postoji mogućnost oštećenja jajnika npr. nakon operacije endometrioze, zdjelične upalne bolesti, cista, jednostrane ooforektomije, nakon liječenja kemoterapijom ili radioterapijom... (3,26)

Najčešće se koriste ultrazvučne metode, odnosno mjerenje broja antralnih folikula (AFC) transvaginalnim ultrazvukom te biokemijski testovi: mjerenje koncentracije FSH hormona, estradiola, anti-Müllerovog hormona (AMH), inhibina B te, od dinamičkih metoda, provokacijski

test klomifen citratom. Međutim, testovi nemaju veliku prediktivnu vrijednost za procjenu reproduktivnih ishoda.

Idealan test za procjenu ovarijske rezerve bio bi pristupačan, jeftin, neinvazivan i lak za interpretaciju te visoke osjetljivosti i specifičnosti. Bilo bi pogodno da njegove vrijednosti ne variraju mnogo tokom ciklusa te da uspješno detektira smanjenje ovarijske rezerve čak i prije nego ona dosegne izrazito niske vrijednosti (3). Obzirom da niti jedan od navedenih testova koji se koriste nije idealan, kombiniramo ih kako bi rezultati pružili realniju vrijednost trenutne ovarijske rezerve (26). Najznačajnija dva biljega koja se danas koriste za procjenu su AMH i AFC koji su u odličnoj korelaciji međusobno, a i sa dobi žene, no čak niti u kombinaciji nisu izravan pretkazatelj uspjeha IVF (2).

2.3.1. Foliklostimulirajući hormon – FSH

Mjerenje razine foliklostimulirajućeg hormona (FSH) u ranoj folikularnoj fazi, odnosno 3. dan ciklusa, jedan je od testova koji se najdulje koristi u kliničkoj praksi. Temelji se na inhibitornom mehanizmu koji imaju ovariji na lučenje FSH iz hipofize što se događa na početku ciklusa. Estradiol i inhibin B su u niskim koncentracijama na početku ciklusa te se u fiziološkim granicama luči FSH. Kod žena s normalnom ovarijskom rezervom, FSH se nalazi unutar referentnih vrijednosti, dok kod žena s DOR postoji povišena koncentracija FSH (više od 10-20 i.j./L) jer nema navedenog inhibitornog mehanizma. Za funkciju ovog testa potrebna je normalna funkcija osi hipotalamus-hipofiza-jajnik.

Postoji određeni dio pacijentica koje imaju DOR, a uredne vrijednosti FSH. Mjerenje razina FSH uz koncentracije estradiola 3. dan ciklusa može nam pomoći razlučiti te lažno negativne pacijentice, jer će pacijentice s DOR i urednim FSH imati više vrijednosti estradiola (3).

2.3.2. Estradiol

Estradiol se kod žena u reproduktivnoj dobi sintetizira najvećim dijelom u granulosa stanicama i žutom tijelu ovarija iz estrona koji nastaje aromatizacijom iz androstendiona, a kod postmenopauzalnih žena u mnogim ekstragonadnim organima (koži, masnom tkivu, jetri, srcu i mozgu) (27).

Koncentracije estradiola variraju tokom menstrualnog ciklusa te se mjere tijekom rane folikularne faze i interpretiraju se uz razine FSH. Najviše razine su tokom kasne folikularne i sredine lutealne faze, a 3. dan ciklusa, kada se inače mjere, normalno iznose <50pg/mL. Uz slabljenje ovarijske rezerve dolazi do skraćanja folikularne faze ciklusa uslijed sloma mehanizma negativne povrate sprege folikula. Kao rezultat toga, povišene razine estradiola (>60-80 pg/mL) mogu biti znak smanjenja ovarijske rezerve (28).

Bazalne razine estradiola mijenjaju se tokom ciklusa te stoga nisu pouzdan čimbenik za procjenu ovarijske rezerve te se ne bi trebale koristiti kao probir za DOR već se smiju interpretirati samo u korelaciji s razinama FSH (29,30). Povišene razine estradiola mogu biti znak smanjenja reproduktivnog potencijala, a negativnom povratnom spregom regulirati razine FSH, spuštajući ga na vrijednosti unutar referentnog raspona. Zato 3. dan ciklusa uzimamo uzorak i analiziramo koncentracije FSH i estradiola te ako je FSH unutar referentnog raspona, u obzir treba uzeti i vrijednosti estradiola (29).

2.3.3. Inhibin B

Inhibin B je glikoproteinski hormon koji luče preantralni i antralni folikuli. Serumske koncentracije snižavaju se s dobi uz smanjenje broja funkcionalnih oocita. Inhibin B djeluje negativnom povratnom spregom na sekreciju FSH pa stoga niske koncentracije dovode do jačeg lučenja FSH iz hipofize. U populaciji žena koje su postupku obrade neplodnosti, razine inhibina B su niže od

40-141 pg/mL, te se mogu povezati sa slabijim odgovorom na stimulaciju ovulacije i nižim stopama uspjeha IVF. Razine inhibina B variraju tokom ciklusa pa rutinska primjena ovog testa nije preporučena za probir žena s DOR (29,31).

2.3.4. Anti-Müllerov hormon - AMH

Anti-Müllerov hormon (AMH) je glikoprotein koji proizvode granuloza stanice preantralnih i malih antralnih folikula te na taj način razine AMH koreliraju s brojem preostalih folikula u jajniku. Sintaza AMH započinje u 36. tjednu gestacije, intenzivnije lučenje nastavlja se u adolescenciji, a svoj vrhunac postiže oko 25. godine, nakon čega razine AMH polagano opadaju. Kada se pobudi sumnja na DOR, koncentraciju AMH možemo mjeriti u bilo kojem trenutku ciklusa jer su njegove razine prilično stabilne, budući da se luči relativno neovisno o razini gonadotropina (3).

Koncentracija AMH se u plazmi računa u pmol/L ili ng/mL te vrijednosti u pmol/L kod žena prije 38. godine života interpretiramo na slijedeći način:

- 0.0-2.2 su vrlo niske koncentracije
- 2.2-15.7 označava smanjenu plodnost
- 15.7-28.6 označava zadovoljavajuću plodnost
- 28.6-48.5 označava optimalnu plodnost
- >48.5 su povišene koncentracije. (26)

Vrijednosti AMH koreliraju s dobi pa tako postoje različite referentne vrijednosti ovisno o dobi pacijentice. Za žene od 25 godina one iznose >3.0 ng/mL, za 30 godina >2.5 ng/mL, za 35 >1.5ng/mL, za 40 >1 ng/mL te za 45 godina >0.5 ng/mL (3). Na temelju dobne skupine kojoj pojedina pacijentica pripada možemo odrediti jesu li vrijednosti njezinog AMH snižene ili unutar referentnih vrijednosti.

Među svim biljezima ovarijske rezerve AMH je najraniji znak DOR, a sami test je jedan od najosjetljivijih (3). Korelira s količinom preostalih primordijalnih folikula, a samim time i s dobi žene pa analogno tome možemo pretpostaviti vrijeme pojave menopauze (32,33). Osim toga, pomoću razine AMH možemo predvidjeti kakav će biti odgovor ovarija tokom primjene raznih postupaka MPO te procijeniti rizik za pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) (34–36). Obzirom da je AMH koristan čimbenik za procjenu količine, ali ne i kvalitete oocita, ne omogućuje procjenu izgleda za postizanje trudnoće te se ne preporuča koncipirati terapiju primarno prema koncentraciji AMH (3,37).

2.3.5. Mjerenje broja antralnih folikula - AFC

Broj antralnih folikula (engl. antral follicular count – AFC) označava zbroj antralnih folikula oba ovarija tokom rane folikularne faze (2 - 4. dan menstrualnog ciklusa). Mjerenje AFC vrijedan je i pouzdan test kojim izravno procjenjujemo preostalu ovarijsku rezervu, a uz to rezultate nije potrebno čekati, već su oni dostupni odmah pri završetku prebrojavanja folikula. Antralni folikuli su veličine 2-10 mm u najvećem promjeru te se prikazuju pomoću transvaginalnog ultrazvuka (3).

Vrijednosti AFC mogu se interpretirati na slijedeći način:

- < 4 označava izrazito nizak broj te vrlo loš odgovor na ovarijsku stimulaciju te bi trebalo razmotriti alternativne opcije liječenja
- 4 – 7 označava nizak broj te očekivan loš odgovor na stimulaciju pa se stoga primjenjuju visoke doze gonadotropina
- 8 – 10 označava umjereno nizak broj te blago smanjenu šansu za trudnoću
- 11 – 14 je normalan broj, pacijentice imaju dobar odgovor na stimulaciju te više šanse za trudnoću

- 15 – 26 je također normalan te pacijentice imaju odličan odgovor na blagu stimulaciju i imaju najbolji broj očekivanih trudnoća
- > 26 označava visok broj te izrazito povišen rizik za OHSS, ali vrlo dobar broj trudnoća (26).

Smatra se da manje od 3-4 folikula u oba ovarija predstavlja nizak AFC te na taj način možemo sa visokom specifičnošću (73% - 97%), ali lošijom osjetljivošću (9-73%) prepoznati žene s DOR. Nizak AFC također se povezuje s lošim odgovorom na ovarijsku stimulaciju, ali ne i značajno manjim brojem trudnoća (3,38). Glavni nedostaci ove metode su da je potrebno ovu pretragu uvijek provesti na početku ciklusa (2. - 4. dan) te da broj izmjerenih folikula može varirati što ovisi o kliničaru, samom ultrazvučnom aparatu i kriterijima za mjerenje koji se mogu razlikovati među centrima. Također AFC može precijeniti stvarni broj antralnih folikula jer je moguće ubrojiti folikule koji su u procesu atrezije, a iste su veličine kao i antralni (3).

2.3.6. Volumen ovarija

Volumen ovarija računa se mjerenjem u tri ravnine te uvrštavanjem u formulu za računanje volumena elipsoidnog tijela ($D1 \times D2 \times D3 \times 0.52$), a srednji ovarijski volumen uzima u obzir volumen oba jajnika. Neki ultrazvučni softveri imaju mogućnost automatskog računanja volumena. Kako se s godinama smanjuje broj folikula, tako i volumen ovarija opada pa ga posljedično povezujemo sa smanjenom ovarijskom rezervom. Važno je napomenuti da manji volumen ovarija nema prediktivnu vrijednost za uspješnost začeca. (31)

2.3.7. Provokacijski test klomifen citratom - CCCT

Provokacijski test klomifen citratom (engl. clomiphene - citrate challenge test – CCCT) je jedan o najčešće korištenih dinamičkih testova. Bazira se na mehanizmu stimulacije razvoja folikula i ovulacije.

Test se izvodi tako da mjerimo koncentraciju FSH u krvi 3. dan ciklusa, od 5. do 9. dana primjenjujemo 100mg dnevno klomifen citrata te 10. dan ponovno mjerimo razine FSH. Kod žena s DOR, postoji manji broj folikula kao i snižene koncentracije estradiola i inhibina B što znači da je manja negativna povratna sprega na lučenje FSH te nakon stimulacije klomifen citratom nalazimo povišene koncentracije FSH (10-22 i.j./L). Zaključno, visoke razine FSH izmjerene 10. dan nakon CCCT sugestiraju nam smanjenje ovarijske rezerve, ali zbog nepouzdanog predviđanja vjerojatnosti začeća, prema nekim autorima, rutinska uporaba testa se ne preporuča (31).

3. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA NEPLODNOSTI KOD PACIJENTICA S NISKOM OVARIJSKOM REZERVOM

Unatoč donedavnih napredaka u području reproduktivne medicine, niska ovarijska rezerva pacijentica ostaje jedan od najzahtjevnijih izazova reproduktivnih kliničara tokom kontrolirane stimulacije ovarija, te do danas nije pronađen uspješan standardizirani protokol (1).

Medicinski pomognuta oplodnja je termin koji obuhvaća razne metode kojima liječimo neplodnost jednoga ili obaju partnera. Obuhvaća metode artifičijelne inseminacije, stimulaciju ovulacije za artifičijelnu inseminaciju ili IVF/ICSI te kao krajnju metodu, darivanje gameta tj. donaciju spermija ili jajnih stanica. Nakon obrade neplodnosti, cilj liječenja je primijeniti što jednostavniju metodu koja je dokazane uspješnosti te ju pritom prilagoditi ovisno o etiologiji infertiliteta pacijentice. Kod pacijentica sa smanjenom ovarijskom rezervom primjenjujemo protokole za kontroliranu hiperstimulaciju ovarija uz adjuvantne lijekove te IVF, a krajnju liniju liječenja čini donacija jajnih stanica (2).

3.1. KONTROLIRANA OVARIJSKA HIPERSTIMULACIJA I IVF

Stimulacija ovulacije (engl. ovulation stimulation – OS) je proces u kojemu se lijekovima pokušava stimulirati više folikula na razvoj i ovulaciju. OS prva je etapa u postupku IVF, a nakon nje slijedi aspiracija jajnih stanica te prijenos zametaka (embriotransfer – ET). Postoje brojni predloženi protokoli koji se koriste kod pacijentica sa smanjenom ovarijskom rezervom, no svakoj pacijentici je potrebno individualno prilagoditi terapiju. OS kod pacijentica s DOR uključuje: standardne protokole uz primjenu viših doza gonadotropina, analoge GnRH (GnRH agoniste i GnRH antagoniste), blage protokole i prirodne cikluse. Temeljni cilj je postići višefolikularnost (6-12 oocita) po ciklusu uz minimalne rizike (2,39).

Tokom standardne OS, koristimo gonadotropine kojima stimuliramo razvoj većeg broja folikula i to najčešće rekombinantni ili pročišćeni FSH. Njega primjenjujemo parenteralno u uobičajenoj dozi 100-225 i.j. dnevno između 2. i 7. dana ciklusa (početak *FSH-prozora*), a samo trajanje primjene je 6-12 dana, ovisno o odgovoru jajnika koji kontrolirano pratimo folikulometrijom. Uz FSH ključno je da primijenimo GnRH analoge zato što oni sprječavaju prerani porast endogenog LH koji bi inače uzrokovao ovulaciju prije nego što su folikuli dovoljno zreli. Također nam je potreban hCG koji služi kao okidač za ovulaciju. Nakon toga slijedi jedan od postupaka potpomognute oplodnje: IVF/ET ili ICSI/ET (2,39).

Najjednostavniji i vrlo logičan pristup pacijenticama s DOR je povišenje početne doze gonadotropina (FSH) na 225-400 i.j., dnevno (2,40).

Kod PR pacijentica koje su imale slab odgovor na stimulaciju gonadotropinima u dva prethodna pokušaja, može se pokušati IVF s prirodnim ciklusom. Kod takvih pacijentica iskorištava se biološki potencijal samo jedne oocite koja može imati višu kvalitetu nego oocite tokom stimulacije ovulacije. Također, uočeno je da primjena luteinizirajućeg hormona (LH) ima potencijalno pozitivan učinak na kvalitetu oocita, što je jedan od ključnih faktora za uspješnost IVF (40).

Unatoč brojnim pokušajima kliničara, do danas nije pronađen protokol koji bi se mogao standardizirati za sve pacijentice s DOR.

3.2. ADJUVANTNA TERAPIJA

Adjuvantna terapija definirana je kao dodatna farmakoterapija koja se koristi u postupcima IVF/ICSI, a kojom se nastoje povećati šanse za uspješnu trudnoću kod pacijentica s niskom ovarijskom rezervom (1). Ona se primjenjuje kada je pričuva ovarija slaba ili postoji opetovani neuspjeh IVF ciklusa, a njezinom primjenom tijekom pripreme ili samog IVF ciklusa, pokušavamo poboljšati odgovor jajnika.

O djelotvornosti adjuvantnih lijekova u MPO-u ne postoje čvrsti znanstveni dokazi niti jedinstveno mišljenje. Način njihove primjene preostaje na individualnoj procjeni kliničara, a preporuka je da ih treba primjenjivati uz jasnu indikaciju i oprez (2).

Neki od adjuvanata koji se danas koriste u medicinski potpomognutoj oplodnji su: dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron, acetilsalicilna kiselina, hormon rasta, metformin, mioinozitol, kortikosteroidi, melatonin, L-karnitin i mnogi drugi.

Androgeni, acetilsalicilna kiselina, hormon rasta, melatonin, L-karnitin i kortikosteroidi su adjuvantni lijekovi koji se koriste kod pacijentica koje imaju smanjenu ovarijsku rezervu, a postoje i adjuvanti koji se koriste kod pacijentica s drugim indikacijama, primjerice žena s PCOS (metformin i mioinozitol).

3.2.1. Androgeni – dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron

Dehidroepiandrosteron (DHEA) je endogeni steroidni hormon koji se sintetizira i izlučuje u kori nadbubrežne žlijezde pod utjecajem adrenokortikotropina, ali u manjoj mjeri i u teka stanicama jajnika. Kod žena, DHEA se preko androstendiona transformira u testosteron. DHEA je prekursor za hormone koji se nalaze u folikularnoj tekućini, testosteron i estradiol. Već je dobro poznato da

androgeni u jajnicima potiču rast folikula, njegovu diferencijaciju, pospješuju steroidogenezu, ubrzavaju regrutaciju folikula i povećavaju broj preantralnih folikula (13). DHEA također dovodi do povišenja koncentracije folikularnog inzulinu sličnog hormona rasta 1 (engl. insulin-like growth factor-1, IGF-1), koji pojačava učinak gonadotropina i smanjuje folikularnu regresiju. DHEA i testosteron povećavaju stope začeca, pojačavajući stimulirajući utjecaj gonadotropina na folikule jajnika što dovodi do povećanja broja jajnih stanica raspoloživih za oplodnju, a time i veće mogućnosti za trudnoću (41,42).

Uzimajući u obzir navedene učinke smatra se da DHEA suplementacija može poboljšati odgovor ovarija tijekom stimulacije gonadotropinima, no klinički dokazi o koristi primjene DHEA još su uvijek ograničeni (13).

Nagels i sur. proveli su sustavni pregled literature kojem je cilj bio procijeniti učinkovitost i sigurnost primjene DHEA i testosterona kao adjuvantne terapije kod neplodnih pacijentica koje su u procesu potpomognute oplodnje. U metaanalizu je bilo uključeno 17 randomiziranih kliničkih studija te su sve sudionice, s izuzetkom pacijentica u dvije studije, bile žene identificirane sa slabim ovarijskim odgovorom (*poor responders* – PR) u standardnim protokolima IVF postupaka. Zaključeno je da je primjena DHEA povezana s većim stopama kliničke trudnoće te stopama rođenja živog djeteta u odnosu na placebo ili izostanak primjene DHEA. Izgledi za nastanak trudnoće i rođenja živog djeteta rastu s 12% kod pacijentica koje nisu primale terapiju DHEA, na 15-26% uz primjenu DHEA, dok vjerodostojne razlike u stopama pobačaja nisu zamijećene. Slični su rezultati kod primjene testosterona u odnosu na placebo, odnosno izostanak primjene. Uzimajući u obzir navedeno, može se zaključiti da kada primjenjujemo DHEA i testosteron kao adjuvante u postupku IVF-a rastu stope trudnoća (41).

Dodatak DHEA kod PR pacijentica u IVF ciklusu opisan je i u randomiziranoj prospektivnoj studiji koju su proveli Wisner i sur. 2010. godine. U studiju su bile uključene 33 žene sa smanjenom

ovarijskom rezervom, od kojih je 17 primalo 75 mg DHEA dnevno, prije i tokom ciklusa, u prosjeku 13.5 tjedana. Utvrđeno je da DHEA poboljšava kvalitetu embrija, stope kliničkih trudnoća, kao i stope rođenja živog djeteta koje su iznosile 23.1% u usporedbi s kontrolnom skupinom kod koje je ta stopa iznosila 4%, dok je stopa fertilizacije iznosila 68%, u usporedbi s kontrolnom skupinom gdje je iznosila 53%. Ukupan broj trudnoća u skupini koja je primala terapiju DHEA iznosio je 4 (23.5%), a u kontrolnoj skupini 2 (12.5%). Uz to, zbog dobre suradljivosti i manjka nuspojava DHEA treba razmotriti kao vrijednu terapijsku mogućnost baš kod ove skupine pacijentica (43).

U metaanalizi autora Zhang i sur. iz 2020. godine, koja je proučavala strategije primjene različitih adjuvanata, uočeno je da je DHEA jedan od adjuvanata koji se najčešće koristi. Navedena studija prikazuje terapiju transdermalnim DHEA ili testosteronom kao sigurnu i efektivnu mjeru koja dovodi do povišenja intraovarijskih androgena. U usporedbi s kontrolnom skupinom, upotreba DHEA je rezultirala signifikantno većom stopom kliničkih trudnoća (1,44).

Obzirom na sve navedeno, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdili pozitivni učinci DHEA kod pacijentica s DOR.

3.2.2. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina (ASK) ima široku kliničku primjenu kao što su antipiretsko i analgetsko djelovanje, inhibicija i prevencija tromboze te poboljšanje mikrocirkulacije (3). Razvojem medicinske znanosti kroz mnoga istraživanja zaključeno je da acetilsalicilna kiselina ima veliku ulogu liječenju neplodnosti i MPO (46). Međutim, postoje suprotstavljene dokazi o djelotvornosti, trajanju terapije, vremenu primjene, kao i samoj dozi. ASK može korisno djelovati na određene fiziološke procese u tijelu koji su potrebni za uspješnu trudnoću, ali primjena iste se također može povezati s povišenom stopom pobačaja i vaginalnim krvarenjem (47,48).

Istraživači Cochrane baze, Siristatidis i sur., analizirali su dokaze iz literature o djelotvornosti i sigurnosti primjene acetilsalicilne kiseline s ciljem povećanja vjerojatnosti rađanja živog djeteta u pacijentica koje se podvrgavaju postupcima MPO. Pronađeno je 13 randomiziranih kontroliranih pokusa te su u njima istraživači usporedili pacijentice koje su, uz metode potpomognute oplodnje, koristile terapiju ASK s kontrolnom skupinom koja nije primala navedenu terapiju. Samo tri studije sadržavale su podatke o vjerojatnosti rađanja živog djeteta. Nisu pronađeni dokazi o razlici među skupinama u stopi rađanja živog djeteta, kliničkih trudnoća, ektopičnih trudnoća, višestrukih trudnoća, pobačaja ili vaginalnog krvarenja. Broj studija bio je ograničen i kvaliteta dokaza je varirala od vrlo niske do umjerene. Temeljem dostupnih dokaza, u zaključku sustavnog pregleda nije dokazan koristan učinak acetilsalicilne kiseline na bilo koji analizirani rezultat. Trenutno nema dokaza koji podržavaju uporabu ASK kao terapije koja bi poboljšala učestalost uspješnih trudnoća u žena iz opće populacije koje se podvrgavaju MPO postupcima (47).

S druge strane, Nagels i sur. su, provodeći metaanalizu, analizirali ishode primjene niskih doza ASK (100mg/dan) kod pacijentica koje su bile u postupku IVF/ICSI. Zaključili su kako primjena ASK može poboljšati stope uspješnih trudnoća u IVF/ICSI te broj prikupljenih oocita ako se koriste preporučene doze od 100mg dnevno. Uzimajući u obzir limitirajuće čimbenike studije, autori smatraju da je potrebno provesti kvalitetno osmišljenu randomiziranu kliničku studiju većih proporcija kako bi se konkretno razjasnila uloga acetilsalicilne kiseline u ishodu IVF/ICSI (46).

Suboptimalna perfuzija maternice jedan je od uzroka neplodnosti te nedovoljna opskrba krvlju može onemogućiti receptivnost endometrija rezultirajući neuspješnom implantacijom (49). Za razliku od prethodno navedenih studija, Mourad i sur. pokušali su utvrditi učinak acetilsalicilne kiseline kao adjuvantne terapije korištene za pripremu endometrija te postoji li njezin pozitivan utjecaj na ishode IVF-a (50).

Pronađeni su značajni dokazi da acetilsalicilna kiselina povećava vjerojatnost rađanja živog djeteta kada se koristi za pripremu endometrija kod pacijentica koje su u procesu transfera embrija. Takav učinak se može objasniti farmakodinamskim obilježjima acetilsalicilne kiseline, koja ireverzibilno inhibirajući ciklooksigenazu, smanjuje aktivnost vazokonstriktora tromboksana i prostaglandina. Posljedično dolazi do inhibicije vazokonstrikcije i smanjenja vaskularnog tonusa što poboljšava perfuziju tkiva maternice (50). Tako osigurana poboljšana perfuzija endometrija, na mjestu implantacije blastociste, omogućava veću vjerojatnost uspješne trudnoće (51). Protuupalnim djelovanjem acetilsalicilne kiseline, snižavaju se razine C reaktivnog proteina čije su povišene razine povezane s manjim uspjehom IVF (52,53). Također, zaključeno je da bolji učinak ima primjena manje (<150mg) nego veće doze (>150mg) acetilsalicilne kiseline. Nije dokazano da je veća stopa kliničkih trudnoća u usporedbi s placeboom (omjer izgleda = 1.37; 95% CI 1.00–1.87), no nakon isključenja studija s rizikom pristranosti dokazano je da acetilsalicilna kiselina povećava stope kliničkih stopa trudnoća (omjer izgleda = 1.3; 95% CI 1.02–1.66) s neznatnom heterogenosti među studijama. Slični rezultati dobiveni su i za stopu živorođene djece. Stopa implantacije i pobačaja nisu se razlikovale među skupinama. Zaključak studije govori o tome da ASK korištena u svrhu poboljšanja endometrijske perfuzije, bez utjecaja na stimulaciju ovarija, djeluje pozitivno na ishode trudnoća (50).

3.2.3. Hormon rasta (engl. growth hormone - GH)

Hormon rasta (engl. growth hormone – GH) ili somatotropin je peptidni hormon koji u tijelu pulsatilno izlučuje prednji dio hipofizne žlijezde. Osim toga luči se i lokalno u gonadama, maternici, placenti i mliječnim žlijezdama. Ima značajnu ulogu u staničnom rastu i razvoju te regulaciji staničnog metabolizma. Ljudske oocite, stanice kuumulusa ooforusa, teka i granulosa stanice, stanice mliječnih žlijezda te placentu i maternice imaju receptore za hormon rasta (GHR) i na taj način GH utječe na proliferaciju, razvoj i dozrijevanje stanica. Također, učinak hormona rasta ostvaruje se i indirektno, tako što potiče sintezu IGF-1 te modulira FSH-induciranu ovarijsku

steroidogenezu (54). IGF-1 receptori nalaze se na oocitama, granuloza i teka stanicama te, putem tih receptora, GH indirektno suprimira folikularnu apoptozu (55). Uz to GH također utječe i na receptivnost endometrija za implantaciju embrija tako što povećava debljinu endometrija poboljšavajući lokalnu perfuziju krvi i ekspresiju određenih gena povezanih s receptivnošću za embrij (56). Žene sa smanjenim lučenjem GH imaju smanjenu plodnost što GH čini ključnim čimbenikom fertiliteta žena (57). O ulozi GH kao adjuvanta u procesu indukcije ovulacije u procesima IVF-a raspravlja se već 30-ak godina, a obzirom da je terapija GH jedna od skupljih, potrebno je dokazati visoku kliničku značajnost kako bi primjena bila opravdana (55).

Postoje dokazi o tome da adjuvantna terapija GH može poboljšati stope uspjeha IVF (58,59). GH ima pozitivan utjecaj na kvalitetu oocite što se očituje većim brojem zrelih oocita i embrija *spremnih* za transfer kao i višom stopom fertiliteta (54).

Međutim, ni primjena GH ne prolazi bez svojih kontroverzi. Objavljeni su i rezultati istraživanja koji nisu uspjeli dokazati učinkovitost GH kao adjuvanta jer stope rođenja živog djeteta nisu bile povišene (54).

Radi toga u metaanalizi iz 2019. godine sažeta su donedavna poboljšanja i pozitivni učinci u kliničkoj primjeni GH, a kako bi se osigurao nepristrani zaključak o koristi njegove primjene u postupcima IVF (54). Analizirao se velik broj randomiziranih kliničkih studija u kojima su pronađeni različiti učinci GH kao adjuvanta. Zaključeno je da suplementacija GH u postupcima IVF-a, može poboljšati odgovor jajnika, receptivnost endometrija, stope kliničke trudnoće te stope rođenja živog djeteta. Nažalost, nema određenog standarda za indikacije, metode primjene i doze u kliničkoj primjeni te je zbog toga potrebno provesti dodatne randomizirane kliničke pokuse konkretno proučavajući ove sastavnice (54).

Chen i sur. proveli su retrospektivnu studiju na pacijenticama sa smanjenom ovarijskom rezervom koje su se podvrgnule IVF-ET uz terapiju GH. Dokazali su potencijalne benefite primjene GH kao rezultat većeg broja prikupljenih oocita, više kvalitete embrija te kumulativne stope kliničkih trudnoća koje su povišene u skupini koja je primala terapiju humanim rekombinantnim GH 2 i.j. supkutano 4 tjedna prije ovarijske hiperstimulacije (60).

3.2.4. Melatonin

Melatonin (N-acetil-5-metoksitriptamin) je hormon koji ritmički izlučuje epifizna žlijezda i to pod utjecajem ciklusa svjetlost-tama, a luči se samo tijekom noći. Ovaj hormon pokazuje široki spektar fizioloških uloga, a najznačajnija je regulacija cirkadijanoga ritma organizma, te je uz to jedan od najpotentnijih antioksidansa u organizmu. Antioksidativnim svojstvima umanjuje štetne učinke slobodnih radikala, posebice slobodnih kisikovih radikala (ROS – engl. reactive oxygen species) te slobodnih dušikovih radikala (RNS - engl. reactive nitrogen species). ROS, a time i melatonin, utječe na brojne reproduktivne procese: rast folikula, dozrijevanje oocite, ovulaciju, oplodnju te implantaciju i razvoj embrija. Prekomjerna količina ROS, nastala tijekom procesa ovulacije, je citotoksična jer generira oksidativni stres oocita i tako narušava njihovu kvalitetu dovodeći do njihovog ubrzanog starenja. Zbog toga, kao i zbog zabilježenog štetnog utjecaja na rani razvoj embrija, ROS su prepoznati kao jedan važnijih medijatora neplodnosti. Fiziološki, melatonin se nalazi u ovarijima i to u folikularnoj tekućini, ali i samim oocitama, kako bi ih zaštitio od oksidativnog stresa. Putem tog mehanizma, kada se melatonin primijeni kao adjuvant tijekom ciklusa IVF-a, poboljšat će kvalitetu oocita i omogućiti veće stope fertilizacije i kliničkih trudnoća. Melatonin pomoću antioksidativnih svojstava i drugih utjecaja na DNA, ribosome i gensku ekspresiju, ima i *anti-ageing* učinak usporavajući tako starenje ovarija čime odgađa pojavu smanjene ovarijske rezerve (61,62).

Posljednjih godina, značajan napredak je postignut u metodama potpomognute oplodnje, posebice u području IVF. No unatoč tomu, u starijih pacijentica i onih s nižom ovarijskom rezervom, glavni uzrok neuspjeha je loša kvaliteta jajnih stanica (61,63). Dugotrajne *in vitro* inkubacije s visokim dozama kisika dovode do pojačanog oksidativnog stresa i tako oštećuju oocite. Primjena melatonina *in vivo* može poboljšati kvalitetu oocita prije ovulacije, odnosno prije punkcije folikula i prikupljanja istih. Mnoge randomizirane kliničke studije dokazuju kako peroralna primjena 3 mg melatonina dnevno poboljšava kvalitetu oocita i embrija pacijentica (64–67).

Tamura i sur. provjerili su učinak melatonina u neplodnih žena prethodno neuspješno liječenih IVF/ET postupkom. Podijelili su pacijentice u dvije skupine: prva skupina koja je koristila dodatnu terapiju melatoninom (3mg/dan) i druga skupina koja nije koristila melatonin. Rezultati su pokazali da su stope fertilizacije u skupini liječenoj melatoninom iznosile 50.0% ($\pm 38.0\%$), u usporedbi s pacijenticama kod kojih nije primijenjen melatonin gdje je ta stopa iznosila 22.8% ($\pm 19.0\%$), dok su stope trudnoće iznosile 19.6% u prvoj te 10.2% u drugoj skupini. Obzirom na rezultate utvrđeno je da su, kod pacijentica koje su primale terapiju melatoninom, stope fertilizacije i stope kliničkih trudnoća bile su više nego kod druge skupine pacijentica (61,68).

Rizzo i sur. u randomiziranom kliničkom istraživanju proučavali su utjecaj primjene mioinozitola, folne kiseline i melaltonina, u usporedbi s primjenom samo mioinozitola i folne kiseline, na kvalitetu oocita i ishode trudnoća tijekom IVF ciklusa. Broj prikupljenih oocita se nije razlikovao među skupinama (7.88 ± 1.76 u usporedbi s 7.67 ± 1.88 ; $P=0.65$), dok je u skupini koja je primala i melatonin uočen veći broj zrelih oocita (6.56 ± 1.64 u usporedbi s 5.76 ± 1.56 ; $P=0.047$), pa tako i veći broj kvalitetnijih embrija (1.69 ± 0.64 u usporedbi s 1.24 ± 0.75 ; $P=0.01$). Stope implantacije su bile više u navedenoj skupini koja je primala i melatonin (19.3% u usporedbi s 16.2% druge skupine), kao i stope kliničkih trudnoća (37.5% u usporedbi s 24.2% druge skupine), no rezultati nisu postigli statističku značajnost. Posljedično tome zaključeno je da melatonin pospješuje učinak

mioinozitola i folne kiseline optimizirajući kvalitetu oocita kao i ishode trudnoća kod žena sa smanjenom kvalitetom oocita. (69)

Novija PRISMA metaanaliza 7 RTC dovela je do zaključka da je primjena melatonina dovodi do značajnog porasta u kvaliteti oocita te da porast stope kliničkih trudnoća postoji, ali nije statistički vjerodostojan (70).

3.2.5. L-karnitin

L-karnitin je jedna od aminokiselina koja se proizvodi u ljudskom tijelu, a većinom ga dobivamo prehranom, najviše iz crvenog mesa. Najčešće se koristi kao suplement u sportu jer omogućava veću izdržljivost, snagu i skraćuje period oporavka. Njegov utjecaj na ishod liječenja neplodnosti dokazan je u području muške neplodnosti, ali sada se razmatra implementacija u liječenje ženske neplodnosti. Značajan potencijal karnitina je u njegovim mnogim funkcijama: jak je antioksidans, oksidacijom masnih kiselina onemogućava njihovu toksičnost na membrane oocita te ima antiapoptotičko i protuupalno djelovanje čime omogućava regulaciju metaboličkog i oksidativnog stanja u ženskom reproduktivnom sustavu. Smatra se da postoje dva mehanizma putem kojih L-karnitin utječe na fertilitet žena. Direktno, omogućavajući veću proizvodnju energije u oocitama i štiteći oocite od oksidativnog stresa te indirektno, putem utjecaja na hipotalamus-hipofiza-gonade os pospješujući djelovanje hormona (71). Recentna istraživanja pokazuju da postoji potencijalna uloga L-karnitina u rastu i sazrijevanju oocita te razvoju embrija (72–74).

Kitano i sur. proveli su klinički studiju u koju su uključili 214 pacijentica koje su imale prethodni neuspješan pokušaj IVF ciklusa i koje imaju vrijednosti AMH veće od 1ng/ml te su kod njih primijenili 1000mg/dan L-karnitina. Rezultati su pokazali da primjena L-karnitina poboljšava razvojni potencijal oocita, a time i kvalitetu embrija te su zamijećene više stope embrija spremnih za transfer (66.9% u usporedbi s 60% iz prethodnih ciklusa) (75).

Dokazana je korist terapije L-karnitinom i kod pacijentica s PCOS, pa se tako u kliničkoj studiji koju su proveli Ismail i sur. dokazuje da kod žena s klomifen-rezistentnim PCOS, L-karnitin poboljšava kvalitetu oocita, stope trudnoće te također poboljšava lipidni profil pacijentica i BMI (76). S druge strane, randomizirana klinička studija iz 2021. godine proučavala je dodatak L-karnitina uz GnRH-antagonista u MPO kod žena s PCOS sindromom. Serumske razine estrogena bile su značajno više kod pacijentica koje su primale terapiju, no ostale mjerene vrijednosti, broj embrija, stope fertilizacije, implantacije, biokemijske i kliničke trudnoće nisu pokazivale značajnu razliku među skupinama (77).

Novije studije pokazuju da je jedan od razloga ženske neplodnosti smanjena funkcija mitohondrija oocita koja se smanjuje s dobi te uzrokuje otežan razvoj embrija. L-karnitin pokazuje značajnu ulogu u reduciranju citotoksičnih učinaka koje slobodne masne kiseline i ROS imaju na funkciju mitohondrija tj. membrane mitohondrija. Terapija L-karnitinom omogućila je poboljšanje funkcije mitohondrija u stadiju morule, te je na taj način pospješila razvoj morule u blastocistu. Zaključeno je da suplementacija L-karnitina, poboljšava ne samo kvalitetu embrija, već pospješuje njegov razvoj sve do rođenja (78).

3.3. DONACIJA JAJNIH STANICA

Iako je donacija jajnih stanica (engl. egg donation – ED) najuspješnija metoda liječenja pacijentica s DOR, često je ona i posljednja opcija. Mnoge žene odlučne su u tome da ne prihvaćaju ED kao mogućnost, sve dok ne iscrpe sve druge terapijske metode koje bi im omogućile biološko majčinstvo te se za ovu metodu odlučuju tek kada je ona posljednja opcija, što se zapravo događa u velikom broju slučajeva (79).

Jajne stanice se od donora prikupljaju aspiracijom te nakon toga slijedi kriopohrana, *in vitro* kultivacija ili oplodnja. Tijekom ovog postupka treba pratiti smjernice Zakona o medicinski

potpomognutoj oplodnji. Stope rođenja živog djeteta dosežu i do 50% te su Yeh i sur. zaključili da je uspješnost ove metode veća nego IVF s jajnim stanicama pacijentice (80).

4. ZAKLJUČAK

Pacijentice sa smanjenom ovarijskom rezervom imaju veće stope neuspjeha tijekom IVF postupka, niže kumulativne stope trudnoće te zahtijevaju posebne protokole i adjuvantne lijekove tijekom ciklusa. Unatoč brojnim istraživanjima o djelotvornosti adjuvantnih lijekova u MPO-u ne postoje čvrsti znanstveni dokazi niti jedinstveno mišljenje te je njihova primjena na individualnoj procjeni kliničara, a preporuka je da ih treba primjenjivati uz jasnu indikaciju i oprez, a pacijentice je potrebno informirati o utjecaju dobi na ovarijsku rezervu te savjetovati o raznim terapijskim mogućnostima MPO kao i adjuvanata. U budućnosti je potrebno provesti veći broj randomiziranih kliničkih istraživanja kako bi se dokazala učinkovitost adjuvantne terapije.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru, prof. dr. sc. Hrvoju Vrčiću, na pruženim savjetima i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti svojoj obitelji, posebno majci Miroslavi i ocu Krešimiru te sestri Vedrani i bratu Luki na neiscrpnom strpljenju, podršci i beskrajnoj ljubavi. Također hvala svim mojim prijateljima, prijateljicama, kolegama i kolegicama koji su mi uljepšali ove godine studiranja.

6. LITERATURA

1. Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, Chang HM, Leung PCK, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):247–63.
2. Šimunić V. Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju - *Medix*. M E X. 19(104/105):132–46.
3. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Aug;217(2):129–40.
4. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005 Jun;11(3):261–76.
5. Ata B, Seyhan A, Seli E. Diminished ovarian reserve versus ovarian aging: overlaps and differences. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 Jun;31(3):139–47.
6. Sun W, Stegmann BJ, Henne M, Catherino WH, Segars JH. A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2196–202.
7. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 618: Ovarian Reserve Testing. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):268–73.
8. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Jul;26(7):1616–24.
9. Sood A, Mohiyiddeen G, Ahmad G, Fitzgerald C, Watson A, Mohiyiddeen L. Growth hormone for in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 22;11:CD000099.
10. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014 Sep;29(9):1842–5.
11. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished Ovarian Reserve (DOR) in the US ART Population: Diagnostic Trends Among 181,536 Cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System (SART CORS). *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):612-619.e3.
12. Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Aug;31(8):935–46.
13. Triantafyllidou O, Sigalos G, Vlahos N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders. *Hum Fertil Camb Engl*. 2017 Jun;20(2):80–7.
14. Jones KT. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update*. 2008 Apr;14(2):143–58.

15. Liu XJ. Targeting oocyte maturation to improve fertility in older women. *Cell Tissue Res.* 2016 Jan;363(1):57–68.
16. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol.* 2019;10:346.
17. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2005 Jul 1;11(4):391–410.
18. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvet P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Hum Reprod Update.* 2006 Sep 1;12(5):573–84.
19. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Arsenio AC, Bini V, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3816–23.
20. Tsigkou A, Marzotti S, Borges L, Brozzetti A, Reis F, Candeloro P, et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1263–9.
21. Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, Imamoglu M, Acikgoz AS, Yilmaz N, et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2014 Oct;30(10):708–11.
22. Ulug P, Oner G, Kasap B, Akbas EM, Ozcicek F. Evaluation of ovarian reserve tests in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 2014 Jul;72(1):85–8.
23. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015 Sep;54(9):1709–12.
24. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046817/>
25. Younis JS, Iskander R, Fauser BCJM, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Nov 1;26(6):904–28.
26. Dijagnoza neplodnosti - Anti-Mullerov hormon (AMH) - BetaPlus poliklinika - B+ [Internet]. BetaPlus - B+. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://betaplus.hr/aih-i-ivf-icsi/anti-mullerov-hormon-amh/>
27. Zhao H, Zhou L, Shangguan AJ, Bulun SE. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol.* 2016 Jul;57(1):R19–33.
28. Parry JP, Koch CA. Ovarian Reserve Testing. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South

Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Jun 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279058/>

29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e9–17.
30. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640257/>
31. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):268–73.
32. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):170–5.
33. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, van Rooij I a. J, de Vet A, Themmen APN, et al. Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):2532–9.
34. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HYN, Pemberton PW, Smith A, et al. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Sep;26(9):2353–62.
35. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jun;150(2):166–70.
36. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Apr;16(2):113–30.
37. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):119-130.e3.
38. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Dec;12(6):685–718.
39. Neplodnost - Standardna stimulacija za IVF - BetaPlus poliklinika - B+ [Internet]. BetaPlus - B+. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://betaplus.hr/neplodnost/protokoli-stimulacije-ovulacije/standardna-stimulacija-ivf/>
40. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Aug;20(4):374–8.
41. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*

[Internet]. 2015 [cited 2022 May 9];(11). Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009749.pub2/full>

42. Monteiro C de S, Scheffer BB, de Carvalho RF, Scheffer JB. The impact of dehydroepiandrosterone in poor ovarian responders on assisted reproduction technology treatment. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(4):414–7.
43. Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Oct;25(10):2496–500.
44. Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Jul;21(7):1884–93.
45. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2011 May 17;9:67.
46. Wang L, Huang X, Li X, Lv F, He X, Pan Y, et al. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep 15;96(37):e7720.
47. Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 3;11:CD004832.
48. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
49. Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion--a cause of infertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1988 Nov;3(8):955–9.
50. Mourad A, Antaki R, Jamal W, Albaini O. Aspirin for Endometrial Preparation in Patients Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2021 Aug;43(8):984-992.e2.
51. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007 Aug;13(4):357–64.
52. Levin I, Gamzu R, Mashiach R, Lessing JB, Amit A, Almog B. Higher C-reactive protein levels during IVF stimulation are associated with ART failure. *J Reprod Immunol*. 2007 Oct;75(2):141–4.
53. Sjaarda LA, Radin RG, Silver RM, Mitchell E, Mumford SL, Wilcox B, et al. Preconception Low-Dose Aspirin Restores Diminished Pregnancy and Live Birth Rates in Women With Low-Grade Inflammation: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1495–504.
54. Xu YM, Hao GM, Gao BL. Application of Growth Hormone in in vitro Fertilization. *Front Endocrinol*. 2019;10:502.

55. Hart RJ, Rombauts L, Norman RJ. Growth hormone in IVF cycles: any hope? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;29(3):119–25.
56. Altmäe S, Aghajanova L. Growth Hormone and Endometrial Receptivity. *Front Endocrinol*. 2019;10:653.
57. de Boer JA, Schoemaker J, van der Veen EA. Impaired reproductive function in women treated for growth hormone deficiency during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jun;46(6):681–9.
58. Du XF, Yang XH, Li J, Hao M, Guo YH. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol improves implantation and pregnancy rates in patients undergoing IVF-ET. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Oct;294(4):877–83.
59. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 Sep;20(9):2536–41.
60. Chen Y, Tao L, Lin Y, Li X, Ma C. Outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer in women with diminished ovarian reserve after growth hormone pretreatment. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2020 Nov;36(11):955–8.
61. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 8;21(3):E1135.
62. Jiang Y, Shi H, Liu Y, Zhao S, Zhao H. Applications of Melatonin in Female Reproduction in the Context of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 29;2021:6668365.
63. Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, Sun QY. Oocyte ageing and epigenetics. *Reprod Camb Engl*. 2015 Mar;149(3):R103-114.
64. Batioğlu AS, Sahin U, Gürlek B, Oztürk N, Unsal E. The efficacy of melatonin administration on oocyte quality. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2012 Feb;28(2):91–3.
65. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoğlu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Sep;28(9):815–20.
66. Jahromi BN, Sadeghi S, Alipour S, Parsanezhad ME, Alamdarloo SM. Effect of Melatonin on the Outcome of Assisted Reproductive Technique Cycles in Women with Diminished Ovarian Reserve: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2017 Jan;42(1):73–8.
67. Nishihara T, Hashimoto S, Ito K, Nakaoka Y, Matsumoto K, Hosoi Y, et al. Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2014 May;30(5):359–62.

68. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res.* 2008 Apr;44(3):280–7.
69. Rizzo P, Raffone E, Benedetto V. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Jun;14(6):555–61.
70. Mejlhede MAB, Jepsen JB, Knudsen UB. Oral melatonin supplementation during in vitro fertilization treatment: a systematic prisma review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2021 Dec;37(12):1079–85.
71. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2018 Jan 26;16(1):5.
72. Dunning KR, Akison LK, Russell DL, Norman RJ, Robker RL. Increased beta-oxidation and improved oocyte developmental competence in response to l-carnitine during ovarian in vitro follicle development in mice. *Biol Reprod.* 2011 Sep;85(3):548–55.
73. Dunning KR, Cashman K, Russell DL, Thompson JG, Norman RJ, Robker RL. Beta-oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development. *Biol Reprod.* 2010 Dec;83(6):909–18.
74. Abdelrazik H, Sharma R, Mahfouz R, Agarwal A. L-carnitine decreases DNA damage and improves the in vitro blastocyst development rate in mouse embryos. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):589–96.
75. Kitano Y, Hashimoto S, Matsumoto H, Yamochi T, Yamanaka M, Nakaoka Y, et al. Oral administration of l-carnitine improves the clinical outcome of fertility in patients with IVF treatment. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2018 Aug;34(8):684–8.
76. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Thabet HH. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep;180:148–52.
77. Sheida A, Davar R, Tabibnejad N, Eftekhar M. The effect of adding L-Carnitine to the GnRH-antagonist protocol on assisted reproductive technology outcome in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2021 Feb 1;1–5.
78. Morimoto N, Hashimoto S, Yamanaka M, Satoh M, Nakaoka Y, Fukui A, et al. Treatment with Laevo (l)-carnitine reverses the mitochondrial function of human embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Jan;38(1):71–8.
79. Blumenfeld Z. What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Front Endocrinol.* 2020;11:192.
80. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis

of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. Fertil Steril. 2014 Aug;102(2):399–404.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 30. kolovoza 1997. u Slavonskom Brodu, gdje sam završila Osnovnu školu *Ivan Goran Kovačić* 2012. godine te srednju školu Gimnaziju *Matija Mesić* 2016. godine, opći smjer. 2016. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom obrazovanja stekla sam znanje iz engleskog, njemačkog i španjolskog jezika. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh 2020./2021. te Rektorovog priznanja, a tijekom studija bila sam članica CROMSIC udruge, Sekcije za infektologiju te Udruge digitalnog zdravstva. Sudjelovala sam aktivno na studentskim kongresima CROSS i OSCON te na Ljetnoj školi patofiziologije 2020. i 2021. godine.