

Biljezi ovarijske rezerve

Mahovlić, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:869350>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-10-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lana Mahovlić

Biljezi ovarijske rezerve

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lana Mahovlić

Biljezi ovarijske rezerve

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju, ginekološku endokrinologiju i menopauzu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

AFC - broj antralnih folikula (eng. antral follicle count)

AMH - Antimüllerov hormon

CCCT - provokacijski test klomifen citratom (eng. clomiphene citrate challenge test)

DOR - snižena ovarijska rezerva (eng. decreased or diminished ovarian reserve)

EFORT - egzogeni FSH test ovarijske rezerve (eng. exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test)

FSH - folikulostimulirajući hormon

GAST - stimulacijski test GnRH agonistima (eng. gonadotrophin releasing hormone agonist stimulation test)

GnRH - gonadotropin-oslobađajući hormon (eng. gonadotropin-releasing hormone)

IVF - in vitro fertilizacija (eng. in vitro fertilisation)

LH - luteinizirajući hormon

OHSS - sindrom hiperstimulacije jajnika (eng. ovarian hyperstimulation syndrome)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. OVARIJSKA REZERVA	3
2.1. Ovarijska rezerva i reproduktivno starenje	3
2.2. Normalna ovarijska rezerva.....	4
2.3. Snižena ovarijska rezerva (DOR).....	4
3. BILJEZI OVARIJSKE REZERVE	6
3.1. Dob	6
3.2. Hormonski biljezi	7
3.2.1. Anti-Müllerov hormon (AMH)	7
3.2.2. Foliklostimulirajući hormon (FSH)	8
3.2.3. Estradiol (E ₂)	10
3.2.4. Inhibin B	12
3.3. Ultrazvučni biljezi	13
3.3.1. Broj antralnih folikula (antral follicle count-AFC).....	13
3.3.2. Volumen ovarija.....	15
3.3.3. Vaskularizacija ovarija	16
3.4. Dinamički testovi	17
3.4.1. Provokacijski test klomifen citratom (clomiphene-citrate challenge test-CCCT)	17
3.4.2. Egzogeni FSH test ovarijske rezerve (exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test-EFORT).....	19
3.4.3. Stimulacijski test GnRH agonistima (gonadotrophin releasing hormone agonist stimulation test-GAST)	20
3.4.4. Prijašnji odgovor na gonadotropine tijekom IVF postupka.....	21

3.5. Klinički biljezi	22
3.5.1. Duljina menstruacijskog ciklusa	22
3.6. Genski biljezi	23
3.7. Biopsija jajnika	23
4. ZAKLJUČAK	24
5. ZAHVALE	25
6. POPIS LITERATURE	26
7. ŽIVOTOPIS	28

Sažetak

Biljezi ovarijske rezerve

Lana Mahovlić

Konačan broj jajnih stanica dostupnih za folikulogenezu tijekom reproduktivnog života čini ovarijsku rezervu koja nam govori o reproduktivnom potencijalu žene, a ta se rezerva s godinama smanjuje. Klinički, smanjenje broja folikula može se uočiti tek u kasnoj fazi kada menstruacije postanu neredovite.

Biljezi ovarijske rezerve omogućavaju nam praćenje broja folikula prije pojave kliničkih znakova reproduktivnog starenja. Biljezi ovarijske rezerve su različiti hormonski i ultrazvučni markeri te dinamički testovi kojima se indirektno procjenjuje ovarijska rezerva i predviđa reproduktivni potencijal žene, ali ne i neuspjeh začeca. Ovarijska rezerva procjenjuje se pasivno hormonskim i ultrazvučnim biljezima te aktivno dinamičkim testovima.

Hormonski biljezi uključuju mjerenje serumskih koncentracija anti-Müllerovog hormona (AMH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH), estradiola i inhibina B. Ultrazvučni markeri uključuju određivanje broja antralnih folikula (AFC), volumen ovarija i njegovu vaskularizaciju. Dinamički testovi su provokacijski test klomifen citratom (CCCT), egzogeni FSH test (EFORT), provokacijski test gonadotropinima (GAST) te prijašnji odgovor na gonadotropine tijekom IVF postupka. Kao klinički marker gleda se duljina trajanja menstrualnog ciklusa. Test ovarijske rezerve je i biopsija, ali ona se u kliničkoj praksi ne primjenjuje. Genski biljezi su, zasada, pitanje budućnosti. Iako nijedan test nije idealan i dostatan za samostalnu primjenu, AFC i AMH pokazuju veću specifičnost i osjetljivost te imaju prednost nad ostalim biljezima.

Ključne riječi: ovarijska rezerva, biljezi, AMH, AFC

Summary

Markers of ovarian reserve

Lana Mahovlić

The finite number of oocytes available for folliculogenesis during reproductive life is an ovarian reserve that tells us about the reproductive potential of women, and this reserve decreases with age. Clinical reduction of the number of follicles can only be observed in the late phase when menstruations becomes irregular.

Ovarian reserve markers allow us to track the number of follicles before the appearance of clinical signs of reproductive aging. Markers of ovarian reserves are various hormonal and ultrasound markers and dynamic tests that indirectly estimate the ovarian reserve and predict the reproductive potential of a woman but not the failure to conceive. The ovarian reserve is evaluated passively by hormone and ultrasound markers and actively by dynamic tests.

Hormone markers include measurement of serum levels of anti-Müllerian hormone (AMH), follicle stimulating hormone (FSH), oestradiol (E₂) and inhibin-B. Ultrasound markers are antral follicle count (AFC), ovarian vascularity and ovarian volume. Dynamic tests are the clomiphene citrate challenge test (CCCT), exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT), GnRH-agonist stimulation test (GAST) and the patient's prior response to gonadotropins. The length of the menstrual cycle is a clinical marker. Ovarian reserve test is also a biopsy, but it is not applied in clinical practice. Genetic markers are still matter of the future. Although no test is ideal and sufficient for stand-alone application, AFC and AMH show greater specificity and sensitivity and have the advantage over other markers.

Keywords: ovarian reserve, markers, AMH, AFC

1. UVOD

Primarna funkcija jajnika je proizvodnja zrele oocite sposobne za oplodnju, a zatim implantaciju i razvoj embrija. Pri rođenju, jajnik sadrži konačan broj oocita dostupnih za folikulogenezu, što se naziva ovarijska rezerva. Kako jajnici stare, tako se ovarijska rezerva smanjuje, zbog čega je njeno određivanje bitno u procjeni i liječenju neplodnosti (Roudebush, Kivens and Mattke, 2008).

Ovarijska rezerva označuje broj kvalitetnih oocita preostalih u jajniku. Kako žena stari tako se njena ovarijska rezerva smanjuje, prvenstveno zbog gubitka primordijalnih folikula apoptozom, a ne ovulacijom. Nažalost, stopa apoptotičkog gubitka oocita nije konzistentna unutar populacije. Iz tog razloga biološka starost jajnika ne mora pratiti kronološku. Snižena ovarijska rezerva (DOR) danas je prepoznata kao rastući uzrok neplodnosti.

Većina žena sa DOR-om nema rizični faktor za prerani gubitak oocita te još uvijek ima redovite menstruacijske cikluse, što ih čini potpuno nesvjesnima reproduktivnih poteškoća koje će imati. Jedino djelotvorno liječenje DOR-a je rani pokušaj ostvarivanja trudnoće, zbog čega mnogi znanstvenici rade na traženju točnih prediktora ovarijske rezerve (Kelton *et al.*, 2005).

U međuvremenu, nekoliko testova postalo je dio standardne obrade za IVF sa svrhom predviđanja prinosa oocita i stopa trudnoće. Neki od njih spadaju u pasivnu procjenu, kao što su testovi iz krvi i ultrazvučna mjerenja, dok su drugi provokacijski, budući da se temelje na primjeni egzogene tvari odnosno, lijeka te mjerenju odgovora jajnika na stimulaciju (Sills, Alper and Walsh, 2009).

Prirodan proces ženskog reproduktivnog starenja značajno varira i ovisi o promjenama ovarijske funkcije koja se javlja starenjem. Smanjenje broja folikula, koje se

podudara sa lošijom kvalitetom oocita, dovodi do postepenih promjena u menstrualnom ciklusu i plodnosti.

U nekim studijama postoje dokazi da procjena ovarijske rezerve može predvidjeti pojavu menopauze, čime i prijelaz iz plodnosti u subfertilitet, a na kraju i neplodnost. Cilj je predvidjeti slab odgovor jajnika i smanjenu mogućnost začeća, kao i pretjerani odgovor jajnika i time veći rizik ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (La Marca *et al.*, 2012).

2. OVARIJSKA REZERVA

Ovarijska rezerva je termin koji se koristi za opisivanje kvalitete i broja primordijalnih folikula jajnika u žene određene starosti, a neizravna je mjera njezine reproduktivne dobi (Gupta *et al.*, 2009). Koncept ovarijske rezerve brojem i kvalitetom preostalih oocita određuje ženin reproduktivni potencijal, a glavna svrha testova ovarijske rezerve je procjena kvalitete i broja preostalih oocita u svrhu predviđanja reproduktivnog potencijala (Committee, 2015).

Ovarijska rezerva definirana je kao broj i kvaliteta preostalih folikula u jajniku, u svakom trenutku. Točna kvantitativna mjera ovarijske rezerve uključivala bi brojanje prisutnih folikula u oba jajnika, kao što je rađeno u post-mortem studijama, što se iz očitih razloga ne koristi (Broekmans *et al.*, 2006).

2.1. Ovarijska rezerva i reproduktivno starenje

Reproduktivno starenje u žena karakterizirano je postepenim smanjenjem broja i kvalitete oocita sadržanih u kortikalnom tkivu jajnika.

Primordijalni folikuli rastu i apoptoziraju sve dok se njihov broj ne iscrpi. To je dinamički proces koji se odvija od fetalnog doba do menopauze. Žene svoju zalihu folikula dobivaju tijekom fetalnog života, kada se dogodi najbrži pad u broju oocita sa 6-7 milijuna na ukupno 1-2 milijuna primordijalnih folikula pri rođenju. U doba menarhe, broj dostupnih primordijalnih folikula iznosi 300.000 do 400.000 od kojih će, tijekom ženinog reproduktivnog razdoblja, ovulirati samo njih 300 do 400, dok će ostatak biti izgubljen apoptozom koja se nastavlja još otprilike 7 mjeseci tijekom perioda anovulacije kao što su trudnoća, dojenje ili upotreba oralne kontracepcije.

Tijekom reproduktivnog doba, koje traje 35 do 40 godina, mjeri se daljnji postepeni pad na 25.000 oocita, oko 37. odnosno 38. godine starosti, nakon čega se ubrzava do prosječno 1000 folikula preostalih u menopauzi koji ne daju povratni odgovor, što upućuje da menopauza nastupa nakon što broj padne ispod praga od 1000 folikula, neovisno o dobi žene. Pad broja folikula i oocita ne mora nužno pratiti starenje reproduktivnog potencijala.

Općenito, smanjenje kvalitete oocita prati kronološku dob, stoga su oocite starijih žena lošije kvalitete zbog prisutnosti kromosomskih abnormalnosti. Starenjem žene primijećeno je da se homologni kromosomi ne razdvajaju normalno tijekom mejoze. Takva pojava naziva se mejotičko nerazdvajanje i povezana je s preranom podjelom centromera. Rezultat je aneuploidija u zreloj jajnoj stanici, a posljedično i embriju, što uzrokuje neuspjeh implantacije i pobačaj (La Marca et al., 2012; Speroff & Fritz, 2005; Amanvermez and Tosun, 2016).

2.2. Normalna ovarijska rezerva

Ovarijska rezerva može se smatrati normalnom ako stimulacija egzogenim gonadotropinima rezultira razvojem najmanje 8 do 10 folikula, a folikularnom punkcijom prikupimo odgovarajući broj zdravih oocita (Broekmans *et al.*, 2006).

2.3. Snižena ovarijska rezerva (DOR)

Općenito, snižena rezerva jajnika odnosi se na ženu reproduktivne dobi koja ima redovne menstruacije, ali smanjenu plodnost ili lošiji odgovor na stimulaciju jajnika u usporedbi sa ženama iste dobi. Međutim, ne postoje općeprihvaćeni kriteriji za dijagnosticiranje DOR-a.

Testovi mogu uključivati procjenu folikularnog stimulirajućeg hormona (FSH), anti-Müllerian hormona (AMH), antralnog broja folikula (AFC), inhibina B i provokacijski test klomifen citratom (CCCT).

Da bi se dijagnosticirao slab odgovor jajnika, dva od tri kriterija moraju biti prisutna: (1) poodmakla dob (veća ili jednaka 40 godina) ili bilo koji drugi faktor rizika, (2) prethodni loš odgovor na stimulaciju jajnika (tri ili manje oocita uz pomoć IVF) i (3) bilo koji abnormalni test rezerve jajnika (AFC <5 ili AMH <1.1 ng/mL). Budući da definicija uključuje rezultate stimulacije jajnika, smatra se da pacijentice starije od 40 godina te s abnormalnim rezultatima testova također imaju slabiji odgovor (Sabatini, 2017).

3. BILJEZI OVARIJSKE REZERVE

Klinički se smanjenje broja folikula može uočiti samo u kasnoj fazi, kada menstruacije postanu neredovite. Međutim, postoje biljezi ovarijske rezerve koji nam omogućavaju praćenje broja folikula prije pojave kliničkih znakova reproduktivnog starenja (La Marca et al., 2012).

Biljezi ovarijske rezerve su različiti hormonski i ultrazvučni markeri te dinamički testovi kojima se indirektno procjenjuje ovarijska rezerva i predviđa reproduktivni potencijal žene. Zna se da je za reproduktivni potencijal žene najbitniji faktor životna dob, ali ona ne predviđa individualni odgovor jajnika, stoga se koristimo različitim testovima za procjenu.

Ovarijska rezerva procjenjuje se hormonskim i ultrazvučnim biljezima te dinamičkim testovima. Kao klinički marker gleda se duljina trajanja menstruacijskog ciklusa. Test ovarijske rezerve je i biopsija, ali ona se u kliničkoj praksi ne primjenjuje. Genski biljezi zasada su pitanje budućnosti.

3.1. Dob

Odavno je ustanovljeno da se ovarijska rezerva progresivno smanjuje s dobi. I u prirodnom i u stimuliranom ovarijskom ciklusu, plodnost opada s dobi majke počevši u kasnim dvadesetima, a još intenzivnije opadajući u tridesetima. Taj pad utvrđen je na studijama baziranim na populaciji i u žena podvrgnutih indukciji ovulacije ili IVF-u.

Iako se plodnost među ženama ne smanjuje jednoliko, godine su poznate kao najbitniji faktor koji određuje potencijal za trudnoću u žena s redovitim ciklusom. Međutim, same godine imaju ograničenu vrijednost u predviđanju individualnog ovarijskog odgovora,

što je dovelo do razvoja i upotrebe različitih biokemijskih i biofizičkih markera ovarijske rezerve (Jirge, 2011).

3.2. Hormonski biljezi

Hormonski testovi ovarijske rezerve služe za detekciju znakova starenja jajnika koji mogu ukazivati na promjenu u broju i kvaliteti oocita. Ti *screening* testovi obuhvaćaju bazalna mjerenja koja uključuju procjenu FSH, AMH, estradiola i inhibina B (Committee, 2015).

3.2.1. Anti-Müllerov hormon (AMH)

AMH – anti-Müllerov hormon je homodimerni glikopeptid koji u žena reproduktivne dobi predominantno proizvode granulosa stanice. Sistemska uloga AMH nije jasna, no na razini jajnika, vjeruje se da smanjuje regulaciju folikulogeneze posredovanu FSH. AMH ekspresija najveća je u sekundarnim, preantralnim i malim antralnim folikulima do veličine otprilike 4 mm, a granulosa stanice ga prestaju ekspimirati kada folikul dosegne promjer od 4 do 8 mm.

Čini se da AMH, uz općenito posredovanje regrutacije preantralnih folikula, ima ulogu u odabiru dominantnog folikula (Parry and Koch, 2016). Prije puberteta, koncentracija AMH u krvi poprilično je niska nakon čega doseže svoj maksimalni nivo i zatim se, kao znak iscrpljivanja folikularne rezerve, progresivno smanjuje te prije menopauze pada do nemjerljivih koncentracija (Amanvermez and Tosun, 2016).

Koncentracija AMH povezana sa sniženom rezervom jajnika specifičan je test koji ovisi o željenoj ravnoteži između osjetljivosti i specifičnosti, ali tipično iznosi ispod 1 ng/ml. Prag za menopauzu obično je niži od najniže donje granice detektabilne za mnoge druge

testove, što iznosi malo ispod 0.1 ng/ml. AMH <0.5 ng/mL, korelira s manje od tri folikula raspoloživa za prikupljanje, 0.5-1 ng/ml sa slabijim odgovorom, 1-3.5 ng/mL s normalnim odgovorom i >3.5 ng/ml s povišenim odgovorom koji ima veći rizik za pojavu OHSS.

Koncentracije AMH mjerene su imunohistokemijski iz uzorka krvi. Izrazita prednost ovoga testa je da su dobivene vrijednosti u bilo kojoj fazi menstruacijskog ciklusa jednako valjane. Budući da se AMH eksprimira prvenstveno prije nego što se pojavi FSH odgovor, vjeruje se da AMH ostaje važeći test čak i kada se pojavi supresija jajnika radi pušenja, oralnih kontraceptiva, GnRH agonista i trudnoće.

Raširena je zabluda da su koncentracije AMH statične zato što se mogu mjeriti neovisno o danu ciklusa i pod utjecajem raznih inhibicijskih utjecaja. Iako razina AMH obično ostaje stabilna u perimenopauzalnih žena, za one s većom rezervom jajnika razina AMH značajno varira. Međutim, ta fluktuacija nije tolika da bi osoba s robusnom rezervom mogla biti kategorizirana kao ograničena ovarijska rezerva.

Čini se da AMH ima manja ograničenja od većine ostalih testova. Zapravo, njegova prednost nije samo korist u predviđanju odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropinima nego i predikcija stope trudnoća. Međutim, kao i ostali testovi ovarijske rezerve, ne čini se posebno vrijednim u predviđanju ishoda uspostavljene trudnoće (Parry and Koch, 2016).

I u ovoj studiji serumski AMH pokazao se kao najbolji prediktor broja prikupljenih oocita u usporedbi sa FSH, AFC i starošću žene (Zebitay *et al.*, 2017).

3.2.2. Folikulostimulirajući hormon (FSH)

FSH je bio prvi hormon direktno povezan s ovarijskim starenjem. Izlučuje ga adenohipofiza, a promovira napredovanje antralnih folikula u dominantne. Izlučivanje FSH

ovisi o pulsatilnoj sekreciji GnRH hipotalamusa koja je pod utjecajem povratne sprege estrogenom, inhibinom i aktivinom.

Pri normalnoj funkciji jajnika, skupina folikula koja sazrijeva izlučuje estradiol i inhibin B, koji suprimiraju FSH i tako ga zadržavaju u normalnom rasponu. U slučaju manje folikularne skupine i sniženih koncentracija estradiola i inhibina B dolazi do povećanja hipofizarne sekrecije FSH, što se može vidjeti kao povišena koncentracija FSH rane folikularne faze. Ova povišena koncentracija FSH potiče brz rast folikula, što rezultira višim koncentracijama estradiola, kraćom folikularnom fazom i kraćim menstruacijskim ciklusom (Parry and Koch, 2016).

FSH se određuje imunohistokemijski analizom iz uzorka krvi na treći dan menstruacijskog ciklusa. Rezultati se, prema WHO smjernicama, svrstavaju u visoku (>16.7), umjereno visoku (>11.4) i normalnu koncentraciju (<10 mIU/mL).

Uz napredovanje reproduktivne dobi, koncentracija serumskog bazalnog FSH povećava se između drugog i četvrtog dana menstruacijskog ciklusa. Međutim, zbog osnovne varijabilnosti svakog reproduktivnog ciklusa, bazalna koncentracija FSH može varirati, stoga samo jedna vrijednost FSH ima ograničenu pouzdanost. Štoviše, postoji varijabilnost među različitim testovima FSH, što dodatno komplicira tumačenje rezultata (Committee, 2015)

Povišene koncentracije FSH možemo naći u sniženoj ovarijskoj rezervi, gdje je potrebna veća stimulacija FSH da bi se potaknula folikulogeneza, ali isto tako povišena koncentracija može se naći i u normalnoj ovarijskoj rezervi, ako je FSH mjereno u vrijeme najviše koncentracije LH. Snižene razine FSH prisutne su prije puberteta ili u hipogonadotropnom hipogonadizmu. Osim medicinskih stanja koja mogu mijenjati ekspresiju

FSH, njegove vrijednosti mogu mijenjati i neki egzogeni hormoni i njihovi modulatori poput klomifena, letrozola, cimetidina.

Iako se bazalni FSH obično koristi za procjenu rezerve jajnika, a visoke vrijednosti povezane su sa sniženom rezervom jajnika i slabim odgovorom na stimulaciju jajnika, test ne predviđa neuspjeh začeca. Ako su koncentracije FSH konstantno povišene, reproduktivna prognoza vjerojatno je loša. Suprotno tome, jedna povišena vrijednost FSH kod žena mlađih od 40 godina predviđa niži prinos oocita tijekom IVF postupka, ali ne utječe na stopu trudnoće (Committee, 2015).

Varijacije FSH među ženama i među ciklusima mogu biti značajne kod pacijentica sa rizikom za umjereno povišene vrijednosti. Studija je pokazala da 75% žena od 40 do 44 godina starosti ima normalnu koncentraciju FSH, manje od 10 mIU/mL, a polovica žena od 45 do 49 godina koncentraciju nižu od 11 mIU/mL, iako je u tim godinama faktor jajnika ograničavajući korak, što pokazuje njegovu limitiranu prediktivnu vrijednost.

FSH se sve više smatra manje vrijednim testom ovarijske rezerve, a više korisnim za procjenu perimenopauzalnog statusa, hipergonadotropnog i hipogonadotropnog gonadizma te centralnog preuranjenog puberteta (Parry and Koch, 2016).

3.2.3. Estradiol (E₂)

Estradiol se izlučuje iz jajnika tijekom razvoja folikula. Koncentracije su obično niske (<50 pg/ml) drugi do četvrti dan, ali pokazuju varijabilnost od ciklusa do ciklusa. Ipak, povišene koncentracije (>60-80 pg/ml) u ranoj folikularnoj fazi mogu ukazivati na reproduktivno starenje.

Kao i FSH, razine estradiola variraju tijekom ciklusa, dosežući vršne koncentracije u kasnoj folikularnoj i sredini lutealne faze ciklusa. Smanjivanjem ovarijske rezerve smanjuje se i negativna povratna sprega koju uzrokuju folikuli regrutirani u prošlom ciklusu, što naposljetku dovodi do skraćivanja folikularne faze. To je i razlog zbog kojeg je sve kraće trajanje menstruacijskog ciklusa prvi klinički znak smanjenja ovarijske rezerve.

S ranijim nastupom folikularne faze, koncentracije estradiola počinju rasti bliže menstruaciji. Kao rezultat toga, povišeni estradiol trećeg dana ciklusa može ukazivati na sniženu ovarijsku rezervu.

Povišene vrijednosti (>60-80 pg/ml) mogu dovesti do lažno normalnog FSH zato što više koncentracije estradiola negativnom povratnom spregom dovode do supresije lučenja FSH. Zbog toga nam određivanje koncentracije estradiola omogućuje točnu interpretaciju bazalnog FSH. Nasuprot tome, koncentracija estradiola treći dan <20 pg/mL, ovisno o okolnostima, može biti u skladu s normalnom funkcijom jajnika, hipogonadotropnim hipogonadizmom ili zatajenjem jajnika.

Estradiol se također određuje imunohistokemijski iz krvi. Uzorak se obično uzima istodobno kada i za FSH ili bilo koji dan, ako se procjenjuje amenoreja.

Medicinski uvjeti, glukokortikosteroidi, spolni steroidi, klomifen, letrozol, GnRH agonisti i antagonisti te drugi lijekovi, mogu mijenjati koncentracije estradiola baš kao što bi mogli mijenjati i koncentracije FSH.

U mnogim stanjima, određivanje koncentracije estradiola razuman je test za provjeru aktivnosti jajnika. Međutim, za procjenu smanjenja rezerve jajnika, estradiol nije dovoljno osjetljiv niti specifičan test. Prema tome, E₂ u mjerenju ovarijske rezerve najveću vrijednost ima, kao unutarnja kontrola faze menstruacijskog ciklusa što nam omogućuje da pojedini test

ovarijske rezerve možemo primijeniti određeni dan ciklusa. Bazalni estradiol ima nisku prediktivnu vrijednost slabog odgovora jajnika i neuspjeha začeća, stoga se ne bi trebao koristiti samostalno u procjeni ovarijske rezerve (Parry and Koch, 2016; Committee, 2015).

3.2.4. Inhibin B

Inhibin B je heterodimerni glikoprotein koji izlučuju granulosa stanice preantralnih i antralnih folikula, a vršnu vrijednost doseže tijekom folikularne faze. Djeluje centralno negativnom povratnom spregom kojom kontrolira izlučivanje FSH. Zbog toga smanjenje koncentracija inhibina B dovodi do pojačane hipofizarne sekrecije FSH i viših koncentracija FSH u ranoj folikularnoj fazi. U procjeni ovarijske funkcije koristi se zajedno sa serumskim koncentracijama FSH i estradiola. Pad u koncentraciji inhibina B u ranoj folikularnoj fazi može se primijetiti prije porasta FSH koncentracija (Amanvermez and Tosun, 2016; Committee, 2015).

Inhibin B je sličan AMH po tome što je glikoprotein kojeg izlučuju preantralni folikuli te zato što mu se koncentracija smanjuje s godinama. I inhibin A i B reguliraju pituitarnu sekreciju FSH. Međutim, koncentracije inhibina A ne koriste se u predikciji ovarijske rezerve zato jer nastaju prvenstveno od dominantnog folikula, a ne ranije folikularne skupine, zbog čega su manje prediktivne. Razine inhibina B relativno su korisnije, ali sveukupno ostaju nedovoljno prediktivne, budući da su kasni pokazatelj snižene rezerve jajnika te obično počinju padati oko četiri godine prije menopauze.

Koncentracije inhibina mjere se imunohistokemijski iz uzorka krvi. Njegove razine fluktuiraju tijekom ciklusa, s najvišim vrijednostima od rane do srednje folikularne faze i tijekom ovulacije. U žena s menstruacijskim ciklusom inhibin se mjeri treći dan ciklusa.

Osim znatne varijacije unutar ciklusa, postoji i značajna varijacija između ciklusa. Zbog ograničene osjetljivosti i specifičnosti, ovaj test ima višu vrijednost u pacijentica s većom šansom za sniženu ovarijsku rezervu. Neki autori predložili su uporabu inhibina B u kombinaciji s drugim testovima, ali mišljenje Američkog društva za reproduktivnu medicinu (American Society for Reproductive Medicine), je da "kombinirani modeli testova ovarijske rezerve nedosljedno poboljšavaju prediktivnu sposobnost od pojedinačnih testova" (Parry and Koch, 2016).

Inhibin B čini se dobrim indikatorom ovarijske aktivnosti, ali njegova prediktivna vrijednost ovarijske rezerve je minimalna, stoga rutinska upotreba nije preporučljiva (Amanvermez and Tosun, 2016).

3.3. Ultrazvučni biljezi

3.3.1. Broj antralnih folikula (antral follicle count-AFC)

Regrutiranje folikula konstantno se odvija tijekom reproduktivne dobi, a manje od 0.1% oogonija prisutnih pri rođenju će ovulirati. Tekućina koja okružuje brojne oocite koje nisu odabrane za dominantni folikul može se vidjeti ultrazvučno prije regresije.

Što je više vidljivih folikula unutar jajnika to je veća vjerojatna rezerva, a AFC je pokazao usku korelaciju s primordijalnom folikularnom zalihom na histološkoj analizi. Iako ostaje za raspravu odražava li smanjena folikularna zaliha kvalitetu oocita jednako dobro kao njihov broj, veća je vjerojatnost da će žene s problemom neplodnosti imati manji broj antralnih folikula nego one bez problema neplodnosti.

Slično tome, žene s niskim brojem antralnih folikula imaju veću vjerojatnost neuspjeha IVF postupka od žena s normalnim brojem antralnih folikula (Parry and Koch, 2016).

AFC predstavlja broj ovarijskih folikula veličine od 2 do 9 mm (iako mnoge studije uključuju i folikule veličine 10 mm), koji se određuje transvaginalnim ultrazvukom za vrijeme rane folikularne faze (2.-5. dan ciklusa). Broj antralnih folikula korelira s količinom preostalih folikula i s odgovorom jajnika na stimulaciju, te pokazuje dokazano dobru pouzdanost između ciklusa.

Niskim AFC smatra se ukupno 3 do 6 antralnih folikula. Povezan je sa slabim ovarijskim odgovorom na stimulaciju tijekom IVF-a, ali nepouzdana predviđa neuspjeh začeća. U metaanalizi, nizak AFC je broj srednje vrijednosti od 5.2 (2.11 standardna devijacija) folikula ukupno.

Postoje ograničeni podaci o prediktivnim mogućnostima AFC-a za IVF pacijentice, stoga on ne bi trebao biti jedini kriterij u planu liječenja. U usporedbi AFC s dobi, FSH, estradiolom, AMH, inhibinom B i volumenom jajnika, AFC i AMH najznačajniji su prediktori slabog odgovora na stimulaciju jajnika, ali nisu pokazali prediktivnost za neuspjeh začeća (Committee, 2015).

Bitno je znati da odsutnost vidljivih antralnih folikula mogućnost za oplodnju čini malo vjerojatnom, ali ne i nemogućom. Također, broj folikula, koji se smatra normalnim, ovisi i o dobi. Prema Rotterdamskim kriterijima, policističnim jajnicima smatra se 12 ili više folikula promjera 2 do 9 mm u svakom ovariju i/ili ovarijski volumen >10 ml. Ti kriteriji su odabrani jer odražavaju osjetljivost od 75% i specifičnost od 98% u razlikovanju policističnih od normalnih jajnika (Parry and Koch, 2016).

Smatra se da AFC ima najbolji portencijal zapažanja slabog ovarijskog odgovora u usporedbi s volumenom jajnika, bazalnim serumskim koncentracijama FSH, estradiola i inhibina B treći dan ciklusa, stoga je prihvaćen kao prediktor broja preostalih oocita. AFC također bolje prikazuje ovarijsku rezervu od volumena jajnika u neplodnih pacijentica (Amanvermez and Tosun, 2016).

3.3.2. Volumen ovarija

Ovarijskom volumenu doprinose folikuli, stroma i vaskularizacija s udjelom koji se individualno razlikuje ovisno o starosti, podležećem ginekološkom poremećaju i danu menstruacijskog ciklusa (Parry and Koch, 2016).

Jajnik se mjeri transvaginalnim ultrazvukom u tri dimenzije, a te mjere se zatim uvrštavaju u formulu za računanje elipsoida ($D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$) čime se dobiva volumen jajnika. Neki ultrazvučni softveri ga automatski izračunaju.

U procjeni rezerve koriste se prosječan volumen jednog i prosječan volumen oba jajnika. Promjene u volumenu jajnika s dobi u skladu su s dobno ovisnim smanjenjem broja folikula. Premda ovarijski volumen korelira s odgovorom jajnika na stimulaciju, ne predviđa neuspjeh začeća (Committee, 2015). Volumen $>10 \text{ cm}^3$ smatra se u skladu s policističnim jajnicima. Iako povećani stromalni volumen razlikuje policističnu ovarijsku morfologiju od multicističnog jajnika, stromalni volumen se ne mjeri rutinski. Alternativni pristupi, koji mogu poboljšati učinkovitost volumena jajnika, uključuju upotrebu trapezoidnog volumena, 3D ultrazvuka i *color Dopplera* (Parry and Koch, 2016).

Neki autori zaključili su da, u odnosu na male jajnike, srednje veliki i veliki jajnici imaju veći rizik od hiperstimulacije tijekom indukcije ovulacije gonadotropinima. Žene koje imaju male jajnike ($OV <7.25 \text{ cm}^3$) imale su jednaku vjerojatnost začeća kao i one s velikim

jajnicima. Volumen jajnika može se jednostavno i precizno mjeriti transvaginalnim ultrazvukom i njegova varijabilnost između ciklusa te među promatračima je mala. Ipak, volumen ovarija nudi malo informacija kada se koristi za prognoziranje uspjeha IVF-a s obzirom na ishod trudnoće (Gupta *et al.*, 2009).

Volumen ovarija mijenja se u odgovoru na normalne fiziološke promjene (kao što je prisutnost dominantnog folikula) i postojeća medicinska stanja (poput endometrioma). Egzogeni primjena hormona može smanjiti volumen jajnika, iako se sama ovarijska rezerva nije promijenila. Iz tih razloga, AFC se smatra boljim ultrazvučnim testom u procjeni ovarijske rezerve (Parry and Koch, 2016). U *screeningu* snižene ovarijske rezerve ovarijski volumen ima ograničenu vrijednost u odnosu na AFC (Committee, 2015).

3.3.3. Vaskularizacija ovarija

U prirodnim i IVF ciklusima, za procjenu protoka krvi kroz ovarije često se koristi transvaginalni ultrazvuk *power Dopplerom*. Mnoge studije ustanovile su značajnu negativnu korelaciju dobi i perifolikularnog protoka krvi mjenjenog na dan primjene hCG ili prethodnog dana. Visoka perifolikularna prokrvljenost u ranoj folikularnoj fazi povezana je s većom mogućnošću za trudnoću nakon IVF-a. Kada se ova vizualna tehnika koristila tijekom prikupljanja oocita, ustanovljena je statistički značajno veća stopa zanošenja ukoliko je barem jedan embrio nastao iz folikula s većom krvnom opskrbom.

Druga studija pokazala je da je indeks pulsatilnosti u arterijama ovarijske strome tijekom indukcije ovulacije povezan s većom stopom zanošenja i nižom dozom gonadotropina koja je potrebna za stimulaciju. Metaanaliza koja bi odredila prediktivnu vrijednost ovarijske vaskularizacije ne može se provesti, jer u različitim studijama koje su proučavale ovu tematiku postoje prevelike razlike u opremi i parametrima mjerenja (La

Marca *et al.*, 2012). Porast u krvnom protoku zapažen tijekom stimulacije jajnika ne pruža dodatne informacije u odnosu na AFC (Jirge, 2011).

3.4. Dinamički testovi

3.4.1. Provokacijski test klomifen citratom (clomiphene-citrate challenge test-CCCT)

CCCT obuhvaća mjerenje FSH i estradiola prije izlaganja te mjerenje FSH nakon izlaganja klomifenu. Klomifen citrat je selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM) koji inhibira negativnu povratnu spregu hipotalamusa estradiolom.

Normalno, povišene razine estrogena smanjuju pulsatilnost GnRH i tako negativnom povratnom spregom uzrokuju niže razine FSH. Korištenjem klomifena blokira se negativna povratna sprega estradiola i javlja se porast FSH koji povećava regrutaciju folikula, zbog čega se klomifen može koristiti za indukciju ovulacije. FSH i estradiol određuju se imunohistokemijski iz krvi.

Test se provodi tako da se treći dan ciklusa odredi razina FSH, nakon čega se od petog do devetog dana uzima oralno 100 mg klomifena i naposljetku se ponovno određuje serumska razina FSH na deseti dan menstruacijskog ciklusa. Estradiol se također mjeri trećeg dana, a ponekad i desetog (Parry and Koch, 2016).

Kod žena sa smanjenim brojem ovarijskih folikula, snižena produkcija estradiola i inhibina B dovode do slabije negativne povratne sprege lučenja FSH i povišenih razina FSH nakon stimulacije klomifenom. Stoga, povišena razina FSH deseti dan testa govori u prilog snižene ovarijske rezerve.

Ipak, pouzdanost ovog testa je ograničena zbog varijabilnosti biomarkera (estradiol, inhibin B i FSH) između ciklusa tijekom CCCT-a. Stimulirana FSH koncentracija deseti dan testa predviđa slab odgovor jajnika, ali ne i neuspjeh začeća. U usporedbi s bazalnim FSH i AFC, FSH deseti dan ciklusa ne poboljšava predikciju slabog ovarijskog odgovora, stoga upotreba ovog testa u procjeni ovarijske rezerve nije preporučena (Committee, 2015).

FSH je ograničena mjera ovarijskog odgovora i loš prediktor trudnoće, a estradiol ne predviđa nijedno od toga u procjeni plodnosti. Kada se oba kombiniraju kroz CCCT, teško je ocijeniti stupanj koristi. Kada je korist nejasna, isplativost je još manja. Zbog toga se sva ostala mjerenja ovarijske rezerve sve više koriste umjesto CCCT testa, premda se on još uvijek češće koristi od ostalih dinamičkih testova, kao što su EFORT i GAST.

CCCT ima posebno nedovoljnu vrijednost kod anovulatornih pacijentica. Razlog tome je da se CCCT prvenstveno koristi u pacijentica s potencijalno graničnom funkcijom kao pomoć u razlikovanju normalne od snižene rezerve. Međutim, tipičan anovulacijski pacijent ima robusnu rezervu (PCOS, hipogonadotropni hipogonadizam) ili siromašnu rezervu (primarna insuficijencija jajnika) tako da je, u usporedbi s alternativnim testovima, test osmišljen za izdvajanje suptilnosti obično manje važan u ovoj populaciji (Parry and Koch, 2016).

CCCT učinkovito odražava kvantitetu i kvalitetu regrutiranih oocita, ali ima lošu prediktivnu vrijednost, skup je i iziskuje više vremena. Također, metaanaliza je pokazala da nije bolji u predviđanju kliničke trudnoće od FSH (Amanvermez and Tosun, 2016).

3.4.2. Egzogeni FSH test ovarijske rezerve (exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test-EFORT)

Ovaj *screening* test uključuje određivanje bazalne koncentracije FSH i estradiola, nakon čega se treći dan ciklusa primjenjuje standardna intramuskularna doza od 300 IU pročišćenog FSH. Nakon 24 sata ponovno se mjeri estradiol (Sills, Alper and Walsh, 2009).

Žene čije razine estradiola narastu više od 30 pg/ml 24 sata nakon primjene egzogenog FSH imaju više stope implantacije i stope trudnoća od žena s nižim rezultatima estradiola. EFORT se pokazao boljim prediktorom kvalitete ovarijskog odgovora od provokacijskog testa klomifen citratom (Gupta et al., 2009).

Moguće je da bi upotreba stimulacijskog testa egzogenim FSH poboljšala predikciju ovarijskog odgovora u usporedbi s hormonskim indikatorima mjerenim u bazalnim uvjetima. Međutim, njegova upotreba nosi sa sobom visoke troškove i potencijalno štetne učinke egzogene stimulacije, a ne pruža dovoljno informacija o uspjehu zanošenja. Zbog toga bi ovaj test trebao biti rezerviran za izuzetne slučajeve u kojima je procijenjen neznatan rizik ovarijske hiperstimulacije (La Marca *et al.*, 2012).

Ipak, autori ne preporučuju primjenu ovog testa samostalno za prepoznavanje pacijentica s povišenim odgovorom u ciklusima medicinsko potpomognute oplodnje (Amanvermez and Tosun, 2016). Osim toga, test oduzima mnogo vremena te se rijetko koristi u kliničkoj praksi (Sills, Alper and Walsh, 2009).

3.4.3. Stimulacijski test GnRH agonistima (gonadotrophin releasing hormone agonist stimulation test-GAST)

GAST se bazira na indukciji pikova FSH, LH i estradiola koji se javljaju 24 sata nakon primjene GnRH analoga nakon čega dolazi do inhibicije hipofize produženog trajanja (La Marca *et al.*, 2012).

Serumski estradiol procjenjuje se drugog do trećeg dana ciklusa, nakon čega slijedi primjena 100 µg GnRH agonista (npr. Triptorelin) (Amanvermez and Tosun, 2016). Fiziološki odgovor na agoniste GnRH obuhvaća inicijalni skok koncentracije estradiola nakon kojeg slijedi njegova značajna supresija. Sukladno tome, pretpostavljalo se kako bi se latentna smanjenja ovarijske rezerve mogla otkriti bilježenjem razlika u koncentracijama endogenih gonadotropina i estradiola nakon primjene GnRH agonista (Sills, Alper and Walsh, 2009).

Odgovor estradiola na GnRH agonist indirektni je pokazatelj ovarijske rezerve. Budući da agonisti GnRH mogu dovesti do smanjenja porasta estradiola, kada je folikularna skupina u tkivu jajnika mala, povećanje serumskog estradiola smatra se pokazateljem dobre funkcije jajnika (Amanvermez and Tosun, 2016). Za razliku od provokacijskog testa klomifen citratom, ovom tehnikom mogu se istovremeno mjeriti hipofizarni gonadotropni odgovor i odgovor ovarija.

Kada se koristi kod žena s redovitim menstrualnim ciklusom, GAST pokazuje veliku točnost u predviđanju lošeg odgovora i smatra se kandidatom za opsežnija potvrdna istraživanja (Sills, Alper and Walsh, 2009). U svakom slučaju, njegova upotreba u procjeni ovarijske rezerve je kontroverzna. Točnost GAST-a u predviđanju folikularnog odgovora slična je točnosti dobivenoj AFC-om.

Zaključno, upotreba ovog testa je upitna zbog visokih troškova i rizika koji nosi egzogena stimulacija s obzirom da ne pruža dovoljno adekvatnih informacija o mogućnosti postizanja trudnoće (La Marca et al., 2012). Iako se ovaj test čini vrijednim u predviđanju snižene ovarijske rezerve, nije bolji u odnosu na AMH, AFC ili inhibin B (Amanvermez and Tosun, 2016).

3.4.4. Prijašnji odgovor na gonadotropine tijekom IVF postupka

Prilika za pregledavanje podataka iz prethodnog, po mogućnosti nedavnog, IVF postupka pruža izrazito korisne informacije u budućem planu liječenja neplodnosti. Embriološki podaci koji prikazuju detalje stope oplodnje, kvalitete embrija, fragmentacije, dana transfera embrija, kao i drugi podaci, kliničaru mogu biti korisni u stvaranju novog stimulacijskog protokola.

Za razliku od ostalih dostupnih testova, kao što su mjerenje bazalne razine FSH i estradiola, ultrazvuk ili standardni provokacijski testovi, ova metoda nesumnjivo pruža bolji uvid u individualne reproduktivne mogućnosti svake pacijentice. U slučaju dostupnosti, najbolji je dinamički test ovarijske steroidogeneze, statusa embrija i implantacije blastociste.

Dakako, metaanaliza svih testova ovarijske rezerve identificirala je prijašnji odgovor na gonadotropine kao najtočniji prikaz zalihe primordijalnih folikula. Kako većina pacijentica koje pokušavaju zanijeti metodama potpomognute oplodnje nema te podatke, jasno je da je ova metoda korisna samo kod onih koje su već prethodno na taj način pokušavale zanijeti. Većina pacijentica koje prvi put dolaze na konzultacije za IVF, neće imati prethodno učinjene testova, stoga benefit ove metode neće biti iskorišten.

Zapravo, testovi ovarijske rezerve imaju manju vrijednost nakon pokušaja stimulacije ovarija, jer je svrha procjene ovarijske rezerve predikcija inicijalnog odgovora. Dok se

prediktivna sposobnost prijašnjih ciklusa formalno ne kvantificira, ulazak u prvi ciklus IVF postupka, bez prethodnog testiranja ovarijske rezerve, prema nekim stručnjacima je preporučen (Sills, Alper and Walsh, 2009).

3.5. Klinički biljezi

3.5.1. Duljina menstruacijskog ciklusa

Duljina ciklusa uglavnom ovisi o rastu folikula ovisnih o gonadotropinu i posljedično, duljini trajanja folikularne faze. Ciklusi nakon menarhe postaju sve pravilniji dok ne dosegnu prosječno trajanje od 28 dana. Ova periodičnost ostaje konstantna do dobi od 40 godina kada ciklusi imaju prosječnu duljinu od 26 dana. Međutim, postupno skraćivanje menstruacijskog ciklusa počinje od druge polovice trećeg desetljeća kao posljedica povećanja koncentracije FSH.

Skraćivanje menstruacijskog ciklusa povezano sa starenjem javlja se radi skraćivanja folikularne faze dok duljina lutealne faze ostaje očuvana. Mehanizam koji uzrokuje skraćivanje folikularne faze zasniva se na ranom početku folikularnog rasta tijekom lutealne faze prethodnog ciklusa i prema tome, ranom odabiru dominantnog folikula usporedno s ranim povećanjem otpuštanja FSH.

Rani početak folikularnog rasta mogao bi biti posljedica malog broja antralnih folikula, što podrazumijeva nisku razinu inhibina B čija je posljedica povećano otpuštanje FSH. Nekoliko nedavno objavljenih studija pokazuje da duljina menstruacijskih ciklusa korelira s uspjehom IVF u pogledu odgovora na gonadotropine, kvalitetu embrija i stopu zanošenja (La Marca *et al.*, 2012).

3.6. Genski biljezi

Razvoj molekularne genetike dao je nadu za identificiranje gena poput FMR1, MCM8 i drugih potencijalnih gena koji bi predvidjeli genetsku predispoziciju za prerano starenje jajnika. Zasada ne postoji pouzdani genetski marker ovarijske rezerve koji bi se mogao koristiti kao rutinski test (Amanvermez and Tosun, 2016).

3.7. Biopsija jajnika

Studije o laparotomskoj ili laparoskopskoj biopsiji jajnika ukazuju da folikularna gustoća pada s godinama i da je povezana s volumenom jajnika u žena starijih od 35 godina. Međutim, distribucija folikula u jajniku nije jednolika, stoga biopsija nije u mogućnosti prikazati pravu folikularnu gustoću. Iz tog razloga, biopsija jajnika je rijetko potrebna te nije preporučljiva kao test ovarijske rezerve (Amanvermez and Tosun, 2016).

5. ZAKLJUČAK

Usporedbom svih navedenih ovarijskih biljega, od kojih se neki danas više i ne koriste, dolazimo do zaključka da su, s kliničkog gledišta, AMH i AFC najtočniji prediktori ovarijske rezerve.

AMH pokazuje prednosti i u usporedbi s AFC jer može biti mjeren bilo kojeg dana ciklusa, ima manje varijacije unutar i između ciklusa te se može mjeriti kod žena s cističnim jajnicima kod kojih AFC ima ograničenu pouzdanost međutim, nijedan test ovarijske rezerve ne predviđa uspjeh trudnoće. Za većinu ginekologa najupotrebljivaniji su markeri FSH uz estradiol, AMH i AFC.

Ovarijski biljezi služe u otkrivanju žena s povećanim rizikom za smanjenu ovarijsku rezervu, u procjeni preostale ovarijske rezerve, predviđanju trajanja reproduktivnog doba prije nastupa menopauze te u predviđanju jačine odgovora jajnika na stimulaciju, čime možemo individualizirati postupak te smanjiti rizik za pojavu OHSS. Loš rezultat ovarijskog testa ne bi trebao biti jedini kriterij u odluci hoće li pacijentica biti podvrgnuta IVF tretmanu.

Unatoč svemu navedenom, dob žene i dalje ostaje jedan od najbitnijih prediktora.

Ne postoji preporuka za korištenje samo jednog testa kao superiornog ostalima, dok studije bazirane na korištenju kombinacije nekoliko testova nisu pokazale značajno veću točnost. Potrebno je tek utvrditi optimalnu kombinaciju testova. Pregledom svih dostupnih biljega zaključujemo da se potraga za idealnim markerom nastavlja.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn na stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada te svojoj obitelji na podršci tijekom studiranja.

7. POPIS LITERATURE

1. Amanvermez, R. and Tosun, M. (2016) 'An update on ovarian aging and ovarian reserve tests', *International Journal of Fertility and Sterility*, 9(4), pp. 411–415. doi: 10.22074/IJFS.2015.4591.
2. Broekmans, F. J., Kwee, J., Hendriks, D. J., Mol, B. W. and Lambalk, C. B. (2006) 'A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome', *Human Reproduction Update*, 12(6), pp. 685–718. doi: 10.1093/humupd/dml034.
3. Dillon, K. E. and Gracia, C. R. (2013) 'What is normal ovarian reserve?', *Seminars in Reproductive Medicine*, 31(6), pp. 427–436. doi: 10.1055/s-0033-1356478.
4. Gupta, S., Sharma, D., Surti, N., Kesavan, S., Khanna, P. and Agarwal, A. (2009) 'Invited review Ovarian reserve testing : systematic review of the literature', *Archives of Medical Science*, 5(1A), pp. S143–S150.
5. Jirge, P. (2011) 'Ovarian reserve tests', *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(3), p. 108. doi: 10.4103/0974-1208.92283.
6. Kelton, T. P., Michele, K., Alan, G. and N., L. (2005) 'Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve: an update.', *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, (45), pp. 20–24. doi: 10.2217/17455057.4.2.137.
7. La Marca, A., Argento, C., Sighinolfi, G., Grisendi, V., Carbone, M., D'Ippolito, G., Arsenio, A. C., Stabile, G. and Volpe, A. (2012) 'Possibilities and limits of ovarian reserve testing in ART.', *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(3), pp. 398–408. doi: 10.2174/138920112799361972.
8. Parry, J. P. and Koch, C. A. (2016) 'Ovarian Reserve Testing'. Available at: <http://www.endotext.org/chapter/ovarian-reserve-testing1/>.
9. Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Giudice, L., Gracia, C., La Barbera, A., Odem, R., Pisarska, M., Rebar, R., Richard, R., Rosen, M., Sandlow, J., Vernon, M. and Widra, E. (2015) 'Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion', *Fertility and Sterility*. American Society for Reproductive

- Medicine, 103(3), pp. e9–e17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093.
10. Practice, C. on G. (2015) 'Committee Opinion', *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, (618).
 11. Roudebush, W. E., Kivens, W. J. and Mattke, J. M. (2008) 'Biomarkers of ovarian reserve', *Biomarker Insights*, 2008(3), p. 1–23BLL. doi: 10.2217/bmm.12.97.
 12. Sabatini, M. E. (2017) 'Evaluation and management of infertility in women of advancing age'.
 13. Sills, E. S., Alper, M. M. and Walsh, A. P. H. (2009) 'Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research', *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 146(1), pp. 30–36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.008.
 14. Speroff & Fritz (2005) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
 15. Vural, B., Cakiroglu, Y., Vural, F. and Filiz, S. (2014) 'Hormonal and functional biomarkers in ovarian response', *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(6), pp. 1355–1361. doi: 10.1007/s00404-013-3132-1.
 16. Zebitay, A. G., Cetin, O., Verit, F. F., Keskin, S., Sakar, M. N., Karahuseyinoglu, S., Ilhan, G. and Sahmay, S. (2017) 'The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy', *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group, 0(0), pp. 1–6. doi: 10.1080/01443615.2016.1269730.

8. ŽIVOTOPIS

Opći podaci

- ime i prezime: Lana Mahovlić
- e-mail: lana.mahovlic@gmail.com
- datum rođenja: 1. lipnja 1989., Zagreb

Obrazovanje

- Fakultet: Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[2009.] – [2017.]
- Srednja škola: II. [opća] gimnazija, Zagreb
[2004.] – [2008.]

Posebna znanja i vještine

- engleski jezik: napredni korisnik u govoru, pisanju, razumijevanju
- talijanski jezik: temeljni korisnik u govoru, pisanju, razumijevanju
- MS Office paket: napredni korisnik