

## Лош одговор на подстицање овулације током поступка вантелесне оплодње

Светлана Спремовић-Рађеновић<sup>1,2</sup>, Јован Била<sup>1,2</sup>, Александра Гудовић<sup>1,2</sup>,  
Снежана Видаковић<sup>1,2</sup>, Милан Докић<sup>1,2</sup>, Небојша Радуновић<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

Термин „пацијенткиње с лошим одговором“ користи се за групу жена која слабо одговара на стимулацију овулације уобичајеним дозама гонадотропина током поступка вантелесне оплодње; последица је ниска стопа трудноћа. Консензус *ESHRE* дефинише критеријуме за одабир ових пацијенткиња, од којих два морају бити заступљена: 1) старост преко 40 година; 2) претходни слаб одговор на стимулацију (до три ооцита у конвенционалним протоколима стимулације овулације са најмање 150 и.ј. гонадотропина); и 3) смањена оваријална резерва (ниво анти-Милеровог хормона – *AMH* 0,5–1,1 *ng/ml* или број антралних фоликула – *AFC* 5–7). Циљ ових критеријума је изналажење бољих протокола лечења. Тестови за процену фоликуларне резерве јајника предвиђају могућ лош одговор на подстицање овулације индиректно: висока концентрација фоликулостимулишућег хормона или естрадиола другог дана циклуса, ниска вредност *AMH* и мали број *AFC*. Засад нема много студија које се односе на упоредне резултате различитих протокола прилагођених пацијенткињама са slabим одговором на стимулацију овулације које су урађене са довољним бројем испитаница на проспективан, рандомизиран начин (другачији режими примене *GnRH* аналога: тзв. *flare-up* протоколи с употребом стандардне дозе *GnRH* агониста, модификовани дуги минидозни протоколи, дуги „стоп“ протоколи са *GnRH* агонистима, естрадиол-антагонист у лутеалној фази, аспирација у природном циклусу и у природном циклусу модификованом применом антагониста, додатни медикаменти као помоћ у терапијским протоколима – хормон растења и дехидроепиандростерона). Резултати досад познатих терапијских протокола су лоши и стимулација овулације код оваквих жена и даље остаје изазов, посебно ако се има у виду да је у већини случајева реч о женама који ће у релативно кратком временском периоду ући у менопаузу.

**Кључне речи:** слаб одговор; вантелесна оплодња; фоликуларна резерва; терапијски протоколи

### УВОД

Контролисана хиперстимулација јајника је саставни део поступка вантелесне оплодње. Ова врста стимулације овулације омогућава развој више фоликула, што повећава успешност поступка. Међутим, током контролисаних хиперстимулација јајника критична концентрација естрадиола која доводи до скока нивоа сопственог лутеинизирајућег хормона (*LH*) постиже се раније, када фоликули још нису довољно зрели. Први велики помак у успешности поступка вантелесне оплодње постигнут је када су у протоколе стимулације овулације уведени агонисти ослобађајућег хормона за гонадотропин (*GnRH*), да би се онемогућио скок сопственог *LH*. Десетак година касније у поступак су уведени и антагонисти *GnRH* с истим циљем [1, 2].

Код појединих пацијенткиња се током поступка вантелесне оплодње могу развити компликације, од којих је најчешћи хиперстимулацијски синдром [3, 4, 5]. Насупрот томе, одређени проценат жена слабо одговара на уобичајене дозе гонадотропина у поступку вантелесне оплодње. За овакве жене се користи заједнички термин „пацијенткиње с лошим одговором“ (енгл. *poor*

*responders*). Ова група жена је клинички значајна јер има ниску стопу трудноћа у поређењу с онима које нормално одговарају на терапију током поступка стимулације овулације. Такође, сам поступак лечења ових пацијенткиња намеће низ дилема [6, 7].

### ПАЦИЈЕНТКИЊЕ С ЛОШИМ ОДГОВОРОМ – ДЕФИНИЦИЈА И ЕТИОЛОГИЈА

Иако се говори о неколико могућих узрока слабог одговора јајника, изгледа да је смањен број фоликула у јајнику основни узрок овог стања. Оваријална резерва се дефинише као број и квалитет фоликула који је у одређеном тренутку преостао у јајнику. Смањење оваријалне, односно фоликуларне резерве јајника настаје најчешће због биолошког старења јајника. Такође, претходни хируршки захвати на јајнику, ендометриоза и прираслице између органа мале карлице могу бити узрок смањења фоликуларне резерве јајника. Увек треба имати на уму резултате студије: просечно време за које жена уђе у менопаузу после констатовања лошег одговора на стимулацију је око четири године [8].

#### Correspondence to:

Svetlana SPREMOVIĆ-RAĐENOVIĆ  
Klinika za ginekologiju i  
akušerstvo  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 26  
11000 Beograd  
Srbija  
spremovics@gmail.com

Консензус око питања дефиниције лошег одговора на стимулацију циклуса у поступку фертилизације *in vitro* дало је Европско удружење за хуману репродукцију и ембриологију (*ESHRE*) у форми тзв. Болоњских критеријума 2011. године. Постигнут је договор у вези са следећим питањима: 1) старост пацијенткиње преко 40 година је фактор ризика за лош одговор на стимулацију циклуса; 2) може се говорити о лошем одговору на стимулацију циклуса када се одустаје од даљег поступка, уколико се развија мање од три фоликула или је добијено мање од четири ооцита при стимулацији циклуса од најмање 150 и.ј. фоликулостимулишућег хормона (*FSH*) на дан; 3) маркери који могу користити у процени лошег одговора на стимулацију циклуса су, пре свега, број антралних фоликула (*AFC*) и анти-Милеровог хормона (*AMH*) који имају најбољу сензитивност и специфичност у том погледу, али су и даље са 10–20% лажно позитивних резултата; и 4) само један критеријум је довољан да би се препознале пацијенткиње код којих је могућ лош одговор на стимулацију циклуса [9]. Лош одговор на стимулацију циклуса у поступку вантелесне оплодње дефинише постојање најмање два од следећа три критеријума: старост преко 40 година, претходни лош одговор на стимулацију циклуса, када је добијено три и мање ооцита при конвенционалном протоколу стимулације, и лоша оваријална резерва (*AFC* 5–7 фоликула и *AMH* 0,5–1,1 *ng/ml*). Такође, две епизоде лошег одговора после максималне стимулације овулације сврставају пацијенткињу у групу жена са славим одговором у поступку вантелесне оплодње [9].

## ТЕСТОВИ ЗА ПРОЦЕНУ ФОЛИКУЛАРНЕ РЕЗЕРВЕ ЈАЈНИКА

Поступак вантелесне оплодње је скуп и напоран за пацијенткиње, па се поставља питање да ли је могуће предвидети слаб одговор на стимулацију овулације и прилагодити терапију. Тестови за процену фоликуларне резерве јајника дају индиректан увид у могућ одговор на стимулацију овулације.

Висока концентрација *FSH* или естрадиола (*E2*) – више од 75 *pg/ml* другог дана циклуса – указује на релативно мали број фоликула у јајнику. Клиничка вредност мерења *FSH* зависи од избора критичне или граничне вредности. Умерено повећање нивоа *FSH*, према најчешће коришћеним комерцијалним китовима, јесте између 10 и 20 *IU/l*, док су знатна повећања преко 20 *IU/l*. У стварној клиничкој пракси не постоји вредност *FSH* која ће апсолутно искључити могућност трудноће после поступка вантелесне оплодње. Уколико је ниво *FSH* већи од 15, пацијенткињу треба обавестити о томе да су могућности за трудноћу веома смањене, али да је један покушај стимулације овулације у поступку вантелесне оплодње оправдан. Жена чије су концентрације *FSH* између 10 и 15 *IU/l* има још могућности за трудноћу током поступка фертилизације *in vitro*. Осим тога, вредности *FSH* треба тумачити у склопу клиничке слике, односно регуларности циклуса.

Неправилност циклуса одражава много напреднији степен репродуктивног старења који води ка неповољнијим исходима.

Критична вредност инхибина Б помоћу које се препознају жене са добром и оне са лошом фоликуларном резервом разликује се у публикацијама и у опсегу је од 40 до 110 *pg/ml* другог дана циклуса. На концентрацију инхибина Б утиче количина масног ткива коју одређена особа има, те тако изгледа да фоликули гојазних особа производе мање инхибина Б него фоликули нормално ухрањених [10]. Најчешће коришћена критична концентрација инхибина Б другог дана циклуса је 45 *pg/ml*, а петог дана циклуса 80 *pg/ml*. Када се из објављене литературе израчунају кумулативни параметри методе за процену фоликуларне резерве на основу одређивања инхибина Б, сензитивност методе је 33–89%, а специфичност 29–94%. Код жена код којих је ниво инхибина Б мањи од критичне концентрације преваленција лошег одговора на стимулацију је 20%, а преваленција изостанка трудноће као очекиваног позитивног исхода је 80%.

Гранулоза ћелије јајника производе *AMH* од рођења до менопаузе. Гранулоза ћелије примарног фоликула показују уједначену експресију овог хормона. У већим фоликулима *AMH* се ствара углавном у ћелијама које окружују ооцит. Експресија *AMH* се наставља у растућим фоликулима до тренутка када достигну величину на којој се врши одабир водећег фоликула (величина антралних фоликула када се дешава одабир је 4–6 *mm*). У атретичним фоликулима и тека ћелијама нема експресије *AMH*. Сматра се да је овај хормон негативни регулатор у раним фазама развоја фоликула и да су фоликули много сензитивнији на *FSH* уколико се *AMH* не налази у фоликулу.

Концентрација *AMH* се не мења значајно током циклуса и не зависи од утицаја *FSH*. *AMH* је једини маркер оваријалне резерве који се може мерити и у фоликуларној и у лутеалној фази циклуса. Према наводима неких аутора, смањење вредности овог хормона је најранији показатељ опадања биолошке функције јајника. Сензитивност методе за процену фоликуларне резерве на основу одређивања нивоа *AMH* је 50–76%, а специфичност 88–94%. Код жена код којих је ниво *AMH* мањи од критичне концентрације преваленција лошег одговора је 30%, а преваленција изостанка трудноће као очекиваног позитивног исхода је 75%. *AMH* је најосетљивији и најспецифичнији индикатор одговора јајника на стимулацију јер његова концентрација одражава број преантралних фоликула у јајнику. *AMH* је бољи показатељ одговора јајника на стимулацију него инхибин Б, међутим, вероватноћа предвиђања трудноће је мала.

Ултразвучни параметри се такође користе за предвиђање одговора јајника на стимулацију. Смањен волумен јајника (средњи волумен јајника мањи од 3 *ml*) је био први предложени параметар. Кумулативна преваленција лошег одговора је 20% код пацијенткиња са средњим волуменом јајника мањим од 3 *ml*. Следећи предложени параметар био је смањен број антралних

фоликула другог дана циклуса, пре започињања подстицања овулације. Варирање између циклуса у броју антралних фоликула веома је изражено код младих жена, посебно код оних са великим бројем фоликула. Због тога мали број антралних фоликула код младих инфертилних, али овулаторних жена треба врло пажљиво тумачити, јер појединачни резултат не мора бити одраз смањене оваријалне резерве. Када се из налаза објављене литературе израчунају метаанализом кумулативни параметри методе за процену фоликуларне резерве на основу одређивања броја антралних фоликула, сензитивност методе је 8–60%, а специфичност 33–98%. Код жена код којих је број антралних фоликула мањи од критичног, преваленција лошег одговора је 22%, а преваленција изостанка трудноће као очекиваног позитивног исхода 80% [11, 12, 13]. Хронолошки, последњи предложени ултразвучни критеријум био је значајно смањен проток кроз строму јајника. Мултифакторска анализа основних хормонских и ултразвучних параметара може побољшати препознавање пацијенткиња које ће лоше одговорити у поступку стимулације овулације.

У процени фоликуларне резерве такође се користе тестови:

1. кломифен (CCCT) – као одступање од физиолошког дефинише се повећање концентрације *FSH* десетог дана циклуса на више од 12,5 IU/L или, према неким публикацијама, више од 26 IU/L, после примене 100 mg кломифен-цитрата дневно, од другог до шестог дана циклуса;

2. *EFORT* (испитивање оваријалне резерве егзогеним *FSH*) – трећег дана циклуса пацијенткиња прима 300 и.ј. *FSH*; делта-инхибин и делта-естрадиол, добијени одузимањем вредности четвртог и трећег дана стимулације са *FSH*, говоре о оваријалној резерви. У различитим публикацијама се као критична вредност делта-естрадиола, помоћу које се препознају жене са добром и оне са лошом оваријалном резервом, користе 40, 45 и 50 pg/ml;

3. Однос *FSH* и *LH* трећег дана циклуса, где је у претходном циклусу започета терапија аналогом *GnRH* и где однос једнак или већи од 3 говори о лошој резерви;

4. Стимулациони тест са агонистима *GnRH* – примена 100 µg трипторелина другог дана циклуса; делта-естрадиол и инхибин Б одређују се на основу разлике вредности трећег и другог дана. Као критичне вредности делта Е2 у различитим референцама наведене су 75, 80, 100 и 180 pmol/l.

Када се упореде могућности тестова с могућности-ма ендокринолошких и ултразвучних маркера, констатира се да тестови немају предности, а компликованији су и напорнији за пацијенткиње.

Различита су мишљења појединих клиничких лекара и аутора великих студија о употребљивости и значају анализа и тестова за процену фоликуларне резерве јајника. Према наводима појединих аутора, пре него што се започне стимулација јајника, неопходни су проспективна анализа оваријалне резерве код пацијентки-

ње, дефинисање циљева стимулације јајника и одабир коректног протокола стимулације [7, 11]. Процена оваријалне резерве може бити веома корисна за пацијенткиње које улазе у поступак вантелесне оплодње. Она помаже да се одреди доза лекова који ће се користити у поступку стимулације овулације, као и да се дефинише одређена комбинација лекова, односно протокол. За разлику од претходних ставова, после систематског прегледа и метаанализе свих досад коришћених метода за процену оваријалне резерве, Брукманс (*Broekmans*) и сарадници [14] закључују да су методе једноставне и релативно јефтине, али да имају ограничену вредност у предвиђању одговора на стимулацију овулације у вантелесној оплодњи и у предвиђању трудноће. Према мишљењу ових аутора, први циклус фертилизације *in vitro* и даље је најинформативнији тест о томе како ће жена одговорити на стимулацију овулације [14]. Једном када се лош одговор на стимулацију добије, тестови процене оваријалне резерве могу класификовати пацијенткиње у групу са смањеном оваријалном резервом или у групу са другим разлозима лошег одговора: пацијенткиње код којих доза *FSH* није довољна због полиморфизма *FSH* рецептора или пацијенткиње код којих је дошло до претеране инхибиције сопственог *LH*. Скорашњи радови су показали да једино комбинација резултата тестова који указују на смањену оваријалну резерву и лошег одговора на прву стимулацију у поступку вантелесне оплодње указују на врло лошу прогнозу у наредним циклусима.

## ТЕРАПИЈА – ПРОТОКОЛИ СТИМУЛАЦИЈЕ ОВУЛАЦИЈЕ

### Повећање дозе гонадотропина

Лош иницијални одговор на стимулацију гонадотропинима неизбежно доводи до тога да клинички лекар повећа дневну дозу гонадотропина. Према наводима већине публикација, почетна доза за стимулацију је бар 300 и.ј. дневно код пацијенткиња са лошим одговором на терапију, а велике дозе гонадотропина су саставни део скоро свих протокола употребљаваних код ове врсте проблема. Резултати новије проспективне студије у којој су 52 жене насумично распоређене у две групе – у првој су примале 150 и.ј. рекомбинантног *FSH* дневно, а у другој 300 и.ј., стопа трудноћа је била 8% у првој групи и 4% у другој, што није била статистички значајна разлика [15].

### Рекомбинантни или уринарни гонадотропини

Закључак велике метаанализе *Cochrane* која је обухватила 42 проспективна рандомизирана истраживања у овој области био је да разлика у примени гонадотропина није клинички значајна ако се посматра у односу на стопу живорођености и појаву оваријалног хиперстимулацијског синдрома. Избор гонадотропина стога

ће зависити од њихове расположивости, погодности за примену и цене. Такође, утврђена је статистички значајно већа стопа живорођене деце при примени терапије уринарним високопречишћеним гонадотропинима [16]. Није показано да додавање рекомбинантног LH протокола који стимулишу овулацију само рекомбинантним FSH доводи до побољшања исхода стимулације [17].

### Другачији режим примене GnRH аналога

Најчешће употребљавани и уједно најуспешнији протокол у поступку вантелесне оплодње јесте дуги протокол с применом агониста GnRH. Предност овакве стимулације је поступно повећање нивоа естрогена и уједначени раст фоликула. Примена GnRH агониста у тзв. *flare-up* режимима почиње првог дана циклуса, а затим сутрадан (другог дана циклуса) примена гонадотропина. Постоје две теоријске предности оваквог приступа код жена које лоше реагују на терапију: 1. супресија јајника је мања и 2. почетна стимулација GnRH рецептора и лучење сопствених гонадотропина појачавају дејство егзогено примењених гонадотропина. Сматра се да би даље смањење дозе агониста у *flare-up* режимима смањило супресију јајника и побољшало одговор на гонадотропине. На тај начин настају микродозни *flare-up* протоколи. Ови протоколи, барем теоријски, погодни су за пацијенткиње са slabим одговором на стимулацију.

### Какви су резултати студија?

#### Flare-up протоколи с уједињеном стандардном дозом GnRH агониста

Неки аутори нису уочили побољшање у односу на стандардни дуги протокол, као што су Конфино (*Confino*) и сарадници [18], у чијој је студији концентрација естрадиола била већа, као и број фоликула током *flare-up* протокола, али је стопа трудноћа била слична: 30% и 37%. За разлику од ових, већина аутора је забележила боље исходе – већи проценат трудноћа код употребе *flare-up* протокола [19]. Нову наду дали су микродозни *flare-up* протоколи, где је доза агониста значајно смањена, а дневна доза 10–20 пута мања него уобичајено. Почетни резултати били су веома оптимистички – Скулкрафт (*Schoolcraft*) и сарадници [20] су установили значајно смањење стопе напуштања циклуса (12%) и значајно повећање стопе клиничких трудноћа (50%). Резултати каснијих студија остали су опречни, те су потребна даља истраживања.

#### Модификовани дуги минидозни протоколи

Класични дуги протоколи с применом GnRH агониста такође се могу модификовати у погледу смањења

дневне дозе агониста од два или три пута, што је дало охрабрујуће резултате. Фелдберг (*Feldberg*) и сарадници [21] у својој студији са трипторелином, који је примењен у дози од 0,1 mg дневно, потом 0,05 mg у време постизања смањења броја рецептора за GnRH, установили су већи број добијених ооцита и значајно побољшање стопе трудноћа (28%). Касније су и други аутори потврдили ове резултате [22, 23]. Вајсман (*Weissman*) и сарадници [23] указали су на побољшање стопе трудноћа са 3,4% на 22%.

#### Дуги „свој“ протоколи са GnRH агонистима

Ове протоколе одликује употреба релативно малих доза GnRH агониста која започиње у средини лутеалне фазе претходног циклуса и обично завршава у време менструације или до средине фоликуларне фазе циклуса у којем се примењује стимулација, у комбинацији с релативно високим дозама гонадотропина. Могући механизам дејства је редуковано деловање GnRH агониста на сопствене рецепторе у јајнику, редуковано супресија јајника и као последица повећан одговор јајника на стимулацију. Упркос ранијем обустављању примене агониста, учесталост превременог скока нивоа сопственог LH је релативно мала. Када се сумирају резултати истраживања урађених између 1994. и 2003. године, само две проспективне рандомизирани студије показале су да нема статистички значајно побољшање стопе трудноћа, док је у осам студија забележено статистички значајно побољшање [24]. Шахтер (*Schachter*) и сарадници [25] су утврдили статистички значајно већи број ембриона у деоби и статистички значајно већи број ембриона са бољом морфологијом, што је довело до статистички значајно веће стопе трудноћа испитаних жена.

#### Примена GnRH антагониста

У већини досадашњих студија није забележена већа стопа трудноћа у протоколима с антагонистима GnRH у односу на протоколе у којима се примењују агонисти. Неки аутори су утврдили и смањење стопе трудноћа и закључили да стандардни протоколи с антагонистима нису погодни за пацијенткиње с лошим одговором на терапију [26].

#### Естрадиол и антагонист естрадиола у лутеалној фази

У новије време је показано да употреба естрадиола у лутеалној фази претходног циклуса може олакшати координисани раст фоликула, што је посебно значајно код пацијенткиња са slabим одговором. У протоколима Фаншина (*Fanchin*) и сарадника [23] жене су примале микронизовани естрадиол у дози од 4 mg од 20. дана претходног циклуса до 2. дана циклуса у ко-



јем се изводила стимулација. Исти аутор објавио је нови протокол намењен пацијенткињама са slabим одговором, где терапија започиње трансдермалним естрадиолом у дневној дози од 100  $\mu\text{g}$  до аспирације, а *GnRH* антагонист се укључује дан након почетка примене естрадиола у дневној дози од 0,25  $\mu\text{g}$  током три дана. Потом се примењује стандардни протокол с антагонистима [27].

### Природни циклус и природни циклус модификован применом антагониста

Већина жена које слабо одговарају на стимулацију овулације у поступцима вантелесне оплодње имају смањен број фоликула и лошији квалитет јајних ћелија. То значи да је њихов јајник биолошки старији у односу на њихове године живота, односно да код њих постоји латентна инсуфицијенција јајника. Исцрпљени јајник не може да реагује на стимулацију стварањем додатних фоликула, колико год снажна ова стимулација била, али још може да производи по један овулаторни фоликул у сваком циклусу. Аспирација јајне ћелије из спонтаног циклуса код ових жена може бити могућност која захтева дуготрајно лечење, али обећава. Када се упореде резултати добијени аспирацијом у спонтаном циклусима, они јесу слични резултатима дуготрајних, скупих и исцрпљујућих стимулација овулације. Код спонтаних циклуса постоји проблем аспирације јајне ћелије, јер је непредвидљиво време када ће доћи до повећања нивоа *LH* и руптуре фоликула. Стога је проценат напуштања аспирације због неочекиване руптуре фоликула велики.

Због немогућности да се предвиди време овулације у спонтаном циклусу, у неким центрима се од осмог дана циклуса или када фоликул достигне величину од

14 *mm* примењују антагонисти *GnRH* у дневној дози од 0,5 *mg* или 0,25 *mg* до постизања величине фоликула од 16 *mm*, када се примењује хумани хорионски гонадотропин (*HCG*). Аспирација фоликула и подршка лутеалне фазе примењују се на исти начин као и у стимулираним циклусима. Кумулативни резултати који се односе на стопу клиничких трудноћа из ових поступака задовољавајуће су вредности [28].

### Новији лекови као помоћ у терапијским протоколима

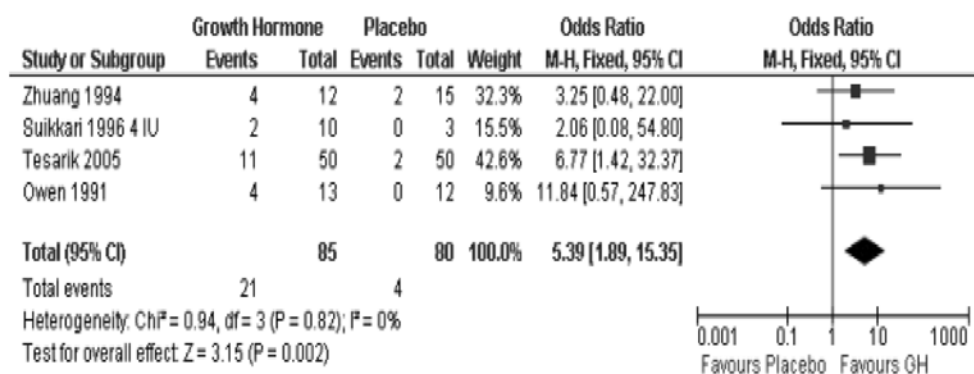
Употреба методе *ICSI* се показала оправданом код жена са slabим одговором на терапију, јер се њеном применом може повећати стопа трудноћа у овој групи пацијенткиња [29]. Метаанализа десет студија је показала да је додатна примена хормона раста у протоколима фертилизације *in vitro* код жена са slabим одговором довела до повећања стопе трудноћа и стопе живорођености без значајнијег увећања негативних ефеката (Табеле 1 и 2) [30]. Ипак, остаје нејасно које подгрупе ових пацијенткиња би имале највише користи од рутинске примене хормона раста у оквиру ових протокола.

Примена дехидроепиадростерона (*DHEA*) у циклусима вантелесне оплодње подразумевала би примену 25 *mg* овог прохормона три пута дневно три месеца пре започињања поступка стимулације. Иако није утврђена статистички значајна разлика, број добијених ооцита, квалитетних ембриона и враћених ембриона и стопа клиничких трудноћа показивали су тенденцију повећања када се примењивао *DHEA*, док је просечно трајање поступка стимулације било значајно краће. Ово се објашњава ефектима које *DHEA* остварује на фоликуларну микросредину [31].

**Табела 1.** Примена хормона раста код пацијенткиња с лошим одговором на стимулацију овулације посматрано у односу на стопу живорођености

**Table 1.** The growth hormone as the adjuvant therapy in poor response patients: live birth rate

**Figure 9. Forest plot of comparison: 2 Growth hormone versus placebo: Poor responder as defined by the study, outcome: 2.1 Live birth rate per woman randomised.**



**Табела 2.** Обележја студија укључених у метаанализу *Cochrane* базе података 2010. године: хормон раста код пацијенткиња с лошим одговором у поступцима вантелесне оплодње [26]

**Table 2.** Characteristics of the studies from meta-analysis *Cochrane* 2010: growth hormone in poor response patients in *in vitro* fertilization procedures [26]

Аутор, година Author, year	Протокол стимулације Stimulation protocol	Доза хормона раста Growth hormone dosage	Тип студије Study type	Број пацијенткиња Number of patients
Bergh, 1994	Дуги GnRha/ HMG (225-300 IU)/FSH (75-300 IU) Long GnRha/ HMG (225-300 IU)/ FSH (75-300 IU)	0,1 IU/kg s.c. на дан почев од 2. дана циклуса 0.1 IU/kg s.c. daily starting from the 2nd day of cycle	Претходна СТ; рандомизирана душло слепа Previous PR; randomized double blind	18
Dor, 1995	Кратки GnRha/FSH/HMG Short GnRha/FSH/HMG	18 IU s.c. 2, 4, 6. и 8. дана стимулације 18 IU s.c. 2nd, 4th, 6th and 8th day of stimulation	Претходна СТ; рандомизирана душло слепа Previous PR; randomized double blind	14
Hazout, 2003	Нејасан Unclear	4 или 8 IU 6 или 7. дана стимулације 4 or 8 IU 6th or 7th day of stimulation	Ооцитна дисморфија (>50%); рандомизирана душло слепа Oocyte dysmophy (>50%); randomized double blind	30
Kneuk, 2008	Дуги GnRha/FSH/HMG Long GnRha/FSH/HMG	12 IU s.c. од 21. дана претходног циклуса до дана HCG 12 IU s.c. from 21st day of previous cycle until the day of HCG	Рандомизирана троструко слепа Randomized triple blind	61
Owen, 1991	Дуги GnRha/HMG Long GnRha/HMG	24 IU i.m. 1, 3, 5, 7, 9. и 11. дана HMG стимулације 24 IU i.m. 1st, 3rd, 5th, 7th, 9th and 11th day of HMG stimulation	Претходна СТ; рандомизирана душло слепа Previous PR; randomized double blind	25
Suikkari, 1996	Step-up леупролид-ацетат/ метродин 300 IU „Step up“ leuprolide acetate/ Metrodin 300 IU	4 IU/12 IU s.c. од 3. дана спонтаног циклуса 4 IU/12 IU s.c. since the 3rd day of the spontaneous cycle	Рандомизирана душло слепа Randomized double blind	22
Tapanainen, 1992	Кратки GnRha/ HMG (150-225 IU) Short GnRha / HMG (150-225 IU)	24 IU i.m. 4. дана циклуса, потом на други дан 24 IU i.m. 4th day of the cycle, then every second day	Нејасна метода рандомизације Unclear method of randomization	38
Tesarik, 2005	Дуги протокол Long protocol	8 IU s.c. за време HMG стимулације 8 IU s.c. during HMG stimulation	>40 година; рандомизирана душло слепа >40 years; randomized double blind	100
Younis, 1992	Дуги GnRha/HMG Long GnRha/HMG	12 IU s.c. 1, 3, 5 и 7. дана HMG стимулације 12 IU s.c. 1st, 3rd, 5th and 7th day of HMG stimulation	Нејасна метода рандомизације; душло слепа Unclear method of randomization; double blind	42
Zhuang, 1994	Дуги GnRha/HMG Long GnRha/HMG	12 IU s.c. сваког другог дана HMG стимулације 12 IU s.c. every second day of HMG stimulation	Није дата коначна СТ; нејасна метода рандомизације; душло слепа Not defined PR; unclear method of randomization; double blind	27

GnRha – агонист ослобађајућег хормона за гонадотропине; HMG – хумани менопаузни гонадотропин; FSH – фоликулостимулишући хормон; s.c. – субкутан; СТ – стопа трудноће; HCG – хумани хорионски гонадотропин; i.m. – интрамускуларно

GnRHa – gonadotropin-releasing hormone agonist; HMG – human menopausal gonadotropin; FSH – follicle-stimulating hormone; s.c. – subcutaneous; PR – pregnancy rate; HCG – human chorionic gonadotropin; i.m. – intramuscular

## ЗАКЉУЧАК

Слаб одговор се може дијагностиковати само током стимулације овулације у поступцима вантелесне оплодње. Предвиђање лошег одговора може помоћи клиничком лекару да на време прилагоди поступак стимулације овулације пацијенткињи.

Током претходне деценије постало је јасно да постоји потреба да се уједначи дефиниција слабог одговора на стимулацију овулације у поступцима вантелесне оплодње. На консензус-конференцији 2011. године *ESHRE* је први пут стандардизовао дефиницију слабог одговора на једноставан и репродуцибилан начин

и дефинисао минималне критеријуме за одабир жене с лошим одговором на терапију. Истакнуто је да критеријуми нису дати да би се група пацијенткиња с лошим одговором избацила из програма вантелесне оплодње. Дефиниције које су дате немају апсолутни значај у предвиђању прогнозе за остваривање трудноће. Показано је да жене с лошим одговором могу остати трудне и породити се, посебно младе жене; код 10–20% пацијенткиња издвојених на основу критеријума *ESHRE* бележе се лажно позитивни налази.

Критеријуми су дати да би се издвојила хомогенија група пацијенткиња с којом би се радило на специфичним протоколима за побољшање исхода трудноћа у

поступцима вантелесне оплодње. На тај начин би били упоредиви и резултати студија које се односе на терапијске протоколе прилагођене овој популацији. Засад нема много студија које се односе на упоредне резултате различитих протокола прилагођених женама са slabим одговором на стимулацију овулације које су урађене са довољним бројем испитаница на проспек-

тиван, рандомизиран начин. Укупно гледајући, резултати досад познатих терапијских протокола су лоши и стимулација овулације код оваквих пацијенткиња и даље остаје изазов, посебно ако се има на уму да је у већини случајева реч о женама с лошом фоликуларном резервом и лошим оцитима, које ће у релативно кратком временском периоду ући у менопаузу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bila S, Tulić I, Bila J. Antagonisti gonadotropnog rilizing hormona (Gn-RH) u postupku IVF i ICSI. *Jugosl Ginekol Perinatol.* 2000; 35(3-4):114-6.
2. Spremović-Radjenović S, Popović V, Matijašević S, Lazović G, Petković S. Effect of opioids and gamma-aminobutyric acid on ovulation. *Srp Arh Celok Lek.* 1997; 125(11-12):329-32.
3. Milačić D, Radonjić-Lazović G, Matijašević S, Rosić B, Spremović S. The actual superovulation protocols in polycystic ovarian syndrome. In: Dinulović D, editor. *Proceedings of XII Yugoslavian Symposium about Actual Problems in Fertility and Sterility*, 1996 December 12-14; Belgrade, Yugoslavia. Belgrade: Yugoslavian Society for Fertility and Sterility; 1996. p. 25-26.
4. Milačić D, Bila S, Vojvodić Lj, Rosić B, Marinac D, Šerbanović V, et al. Akutni abdomen izazvan hiperstimulacijskim ovarijalnim sindromom. *Srp Arh Celok Lek.* 1992; 120(Suppl 2):86-8.
5. Milenković V, Sparić R, Dokić M, Petković S, Atanacković J. Ovarian cancer after in vitro fertilization. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(9-10):331-3.
6. Tulić I, Stojnić J, Radunović N, Ljubić A, Vidaković S, Spremović S. The in vitro fertilization in patients older than 40 years. In: Vejnović T, editor. *Proceedings of XLVIII Gynecology-Obstetrics Week of Serbian Medical Society*; 2004 May 13-14, Belgrade, Serbia. Belgrade: Serbian Medical Society; 2004. p.168-71.
7. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bonitis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systemic review. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(1):61-76.
8. Nikolaou D, Lavery S, Turner C, Margara R, Trew G. Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002; 17(4):1106-11.
9. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26(7):1616-24.
10. Popović V, Djurović M, Četković A, Vojvodić D, Pekić S, Spremović S, et al. Inhibin B: potential marker of gonadal activity in patients with anorexia nervosa during weight recovery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4):1838-43.
11. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, antimüllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *BJOG.* 2005; 112(10):1384-90.
12. Knauff AHE, Eijkemans JCM, Lambalk BC, ten Kate-Booij JM, Hoek A, Beerendonk CMC, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3):786-92.
13. van Disseldorp J, Faddy JM, Themmen PNA, de Jong HF, Peeters HMP, van der Schouw TY, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6):2129-34.
14. 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; 12:685-718.
15. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotropins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005; 20(3):611-5.
16. Van Wely M, Kwan I, Burt LA, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (2):CD005354.
17. Spremović-Radjenović S, Gudović A, Lazović G. Exogenous luteinizing hormone for assisted reproduction techniques in poor response patients. *Vojnosanit Pregl.* 2010; 67(7):569-71.
18. Confino E, Zhang X, Kazer RR. GnRHa flare and IVF pregnancy rates. *Int J Gynecol Obstet.* 2004; 85(1):36-9.
19. Franco JG Jr, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli S, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2006; 13(5):618-27.
20. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Walgey L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle stimulating hormone flare growth hormone protocol. *Fertil Steril.* 1997; 67:93-7.
21. Feldberg D, Farh S, Ashkenazi J. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril.* 1994; 62:343-6.
22. Detti L, Williams DB, Robins JC, Maxwell RA, Thomas MA. A comparison of three downregulated approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005; 84(5):1401-5.
23. Weissman A, Farbi J, Royburt M, Nahum G, Glezerman M, Levran D. Prospective evaluation of two stimulation protocols for low responders who were undergoing in vitro fertilization-embriotransfer. *Fertil Steril.* 2003; 79(4):886-92.
24. Ubaldi F, Veiarelli A, D Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new?. *Bio Med Research Interntional* 2014; 2014: 1-10
25. Schachter M, Friedler S, Razieli A, Strassburger D, Bern O, Ronel R. Improvement of IVF outcome in poor responders by discontinuation of GnRH analogue during the gonadotropin stimulation phase – a function of improved embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2001; 18(4):197-204.
26. Shapiro DB, Mitchell Leef D, Carter M, Nagy ZP. Ganirelix acetat use in normal and poor prognosis patients and the impact of estradiol patterns. *Fertil Steril.* 2005; 83(3):666-70.
27. Fanchin R, Cunha Filho JS, Schonauer LM, Kadoch IJ, Cohen Bacrie P, Frydman R. Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled hyperstimulation regimens. *Fertil Steril.* 2003; 79:316-21.
28. Frydman R. GnRH antagonists in natural cycles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004; 33(6):46-9.
29. Maman E, Geva LL, Yerushalmi G, Baum M, Dor J, Hourvitz A. ICSI increases ongoing pregnancy rates in patients with poor response cycle: multivariate analysis of 2819 cycles. *Reprod Biomed Online.* 2012; 25(6):635-41.
30. Duffy MNJ, Ahmad G, Mohiyiddien L, Nardo GL, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1):CD000099.
31. Artini PG, Simi G, Ruggiero M, Pinelli S, DiBerardino OM, Papini F, et al. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28(9):669-73.

## Poor Ovarian Response to Stimulation for In Vitro Fertilization

Svetlana Spremović-Radjenović<sup>1,2</sup>, Jovan Bila<sup>1,2</sup>, Aleksandra Gudović<sup>1,2</sup>, Snežana Vidaković<sup>1,2</sup>, Milan Dokić<sup>1,2</sup>, Nebojša Radunović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

The term "poor respond (POR) patients" is used for the group of women who respond badly to usual doses of gonadotropins in in vitro fertilization (IVF) treatments; the consequence is low pregnancy rate. A consensus was reached on the minimal criteria needed to define POR. At least two of the following three features must be present: 1. advanced maternal age (40 years or more) 2. previous POR (3 or less oocytes with a conventional stimulation protocol) 3. abnormal ovarian reserve (AMH 0.5–1.1 ng/ml or AFC 5–7). The aim is to find better therapeutic options for these patients. Increased levels of day 3 follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2), as well as decreased levels of anti-Müllerian hormone (AMH) and antral follicle count (AFC), can be used to assess ovarian reserve, as indirect predictive tests. A larger number of well designed, large scale, random-

ized, controlled trials are needed to assess the efficacy of different management strategies for poor responders: flare up gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist protocols, modified long GnRH agonist mini-dose protocols, luteal initiation GnRH agonist stop protocol, pretreatment with estradiol – GnRH antagonist in luteal phase, natural cycle aspiration or natural cycle aspiration GnRH antagonist controlled, adjuvant therapy with growth hormone or dehydroepiandrosterone (DHEA). The results of up to now used protocols are unsatisfactory and stimulation of the ovulation in poor responders remains a challenge, especially when bearing in mind that in the majority of cases the patients will be menopausal in relatively short period of time.

**Keywords:** poor ovarian response; in vitro fertilization (IVF); follicular reserve; therapeutic protocols

Примљен • Received: 07/07/2014

Ревизија • Revision: 08/12/2014

Прихваћен • Accepted: 29/01/2015