Utjecaj indeksa tjelesne mase na odgovor na indukciju ovulacije

Linarić, Petra

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:207993

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Linarić

Utjecaj indeksa tjelesne mase na odgovor na indukciju ovulacije

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 Mire Kasuma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS SKRAĆENICA

CI	Raspon pouzdanosti (engl. Confidence interval)
E2	Estradiol
hCG	Humani korionski gonadotropin (engl. Human chorionic gonadotropin)
IL-6	Interleukin 6
ITM	Indeks tjelesne mase (engl. Body mass indeks, BMI)
IVF	In vitro fertilizacija
LH	Luteinizirajući hormon (engl. Luteinizing hormone)
MAR	Metode asistirane reprodukcije
MII	Metafaza druge mejotske diobe (engl. Metaphase II)
OR	Omjer izgleda (engl. Odds ratio)
PCOS	Sindrom policističnih jajnika (engl. Polycystic ovarian syndrome)
Rfsh	Rekombinantni folikulostimulirajući hormon (engl. Recombinant follicle-stimulating hormone)
SHBG	Globulin koji veže spolne hormone (engl. Sex hormone-binding globulin)
TNF α	Tumorski čimbenik nekroze alfa

SADRŽAJ

I. SAŽETAK

II. SUMMARY

1. UVOD 1

2. PLAN RADA 7

2.1. Strategija pretraživanja i odabir literature 7

3. REZULTATI 9

3.1. Rezultati po ishodima 10

3.1.1. Doza gonadotropina; duljina trajanja stimulacije gonadotropinima 10

3.1.2. Vršna razina estradiola/ broj folikula na dan indukcije ovulacije hCG-om 11

3.1.3. Broj aspiriranih oocita; broj oocita u metafazi II 12

3.1.4. Stopa oplodnje; kvaliteta embrija 13

3.1.5. Stopa implantacije; stopa kliničkih trudnoća 14

3.1.6. Stopa pobačaja; stopa živorođene djece 16

3.1.7. Ostali promatrani ishodi 18

4. RASPRAVA 19

5. ZAKLJUČAK 26

6. ZAHVALE 27

7. LITERATURA 28

8. ŽIVOTOPIS 33

I.SAŽETAK

Naslov rada: Utjecaj indeksa tjelesne mase na odgovor na indukciju ovulacije

Autor: Petra Linarić

S rastućom prevalencijom pretilosti u Europi i svijetu, sve će više žena povišenog indeksa tjelesne mase (ITM) biti kandidatkinje za metode asistirane reprodukcije (MAR). Još je uvijek nedovoljno poznato, kako povišen indeks tjelesne mase utječe na fertilitet žene, a posebice na ishode MAR. Brojna su istraživanja provedena na tu temu dala oprečne rezultate, a mijenjaju li povišen ili snižen ITM reprodukcijske ishode, posebice u vidu lošijih ishoda u pretilih žena, predmet je rasprave. Cilj rada bio je sustavno pretražiti istraživanja objavljena u literaturi u zadnjih 10 godina, analizirati njihove rezultate i napisati pregled dosadašnjih spoznaja o ovoj temi. U odabranim radovima, ishodi vezani uz indukciju ovulacije i odgovor ovarija na stimulaciju, primjenu MAR kao i tijek trudnoće i poroda, uspoređivani su između skupina žena različitog ITM. Iako neki to rezultatima osporavaju, većina se autora slaže da postoji progresivno pogoršanje gotovo svih reprodukcijskih ishoda s porastom ITM. Patofiziološki mehanizam u podlozi, nedovoljno je jasan, promjene osjetljivosti ovarija, kvalitete jajne stanice i receptivnosti endometrija smatraju se potencijalnim uzrokom, a konačna će se objašnjena tražiti u budućim studijama. Zaključno, žene s povišenim ITM trebalo bi poticati na redukciju tjelesne mase prije primjenjivanja MAR, a narednim istraživanjima pokušati definirati smjernice liječenja te ciljane skupine, kao i poželjan ITM prije početka liječenja, s ciljem postizanja optimalnog odgovora ovarija na stimulaciju, kao i trudnoće i poroda sa što manje komplikacija.

Ključne riječi: Metode asistirane reprodukcije, indeks tjelesne mase, pretilost, indukcija ovulacije

II.SUMMARY

Title: The effect of body mass index on the ovulation induction response

Author: Petra Linarić

With the growing prevalence of obesity across Europe and the world, the number of women with a higher body mass index (BMI) who are in need of assisted reproductive technology (ART) treatment is expected to increase. The effect of an increased BMI on female fertility, and especially on ART outcomes, is still unknown. Numerous studies on this subject have yielded conflicting results, and the association between lower or higher BMIs and reproductive outcomes, especially the deleterious effect of a higher BMI, is debatable. The aim of this study was to conduct a systematic review of the literature published in the last ten years, analyze the results, and write a review of the present knowledge on this subject. Ovarian response to ovulation induction and ART treatment results along with the course of pregnancy and labor were the reproductive outcomes compared among different BMI groups. Most authors concluded that progressive worsening of almost all reproductive outcomes is noticed with increasing BMI, although there were some who disagreed. Altered ovarian stimulation sensitivity and reduced oocyte quality as well as endometrial receptivity could be the potential causes, but the exact underlying pathophysiological mechanism is still unknown. In conclusion, women with raised BMI should be advised to reduce body weight before ART treatment, and future investigations should be focused on defining guidelines for this specific group of patients, as well as desirable pre-treatment BMI, in order to achieve optimal ovarian stimulation response, and also, pregnancy and labor with less complications.

Key words: Assisted reproductive technology, body mass index, obesity, ovulation induction

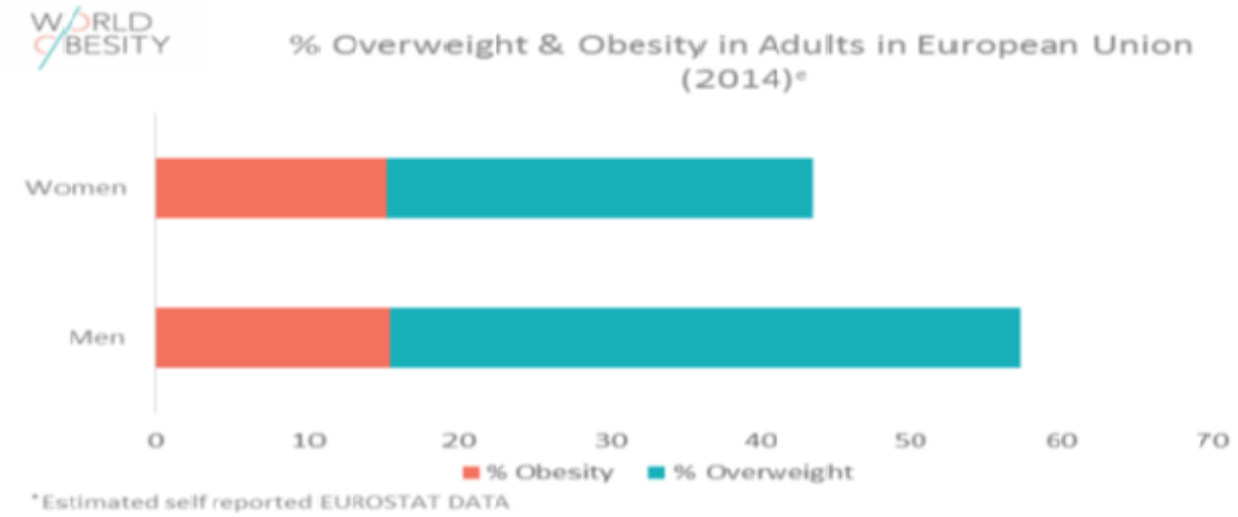
1. UVOD

Unatoč postojanju boljih metoda za procjenu prekomjerne tjelesne masti, danas je najzastupljenija metoda izračuna indeksa tjelesne mase (ITM) koji dobro korelira s masom masnog tkiva[1]. Indeks tjelesne mase ili ITM (engl. Body Mass Index, BMI) izračunava se tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom visine u metrima (kg/m^2)[1]. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije ITM možemo podijeliti na kategorije pri čemu ITM< 18.5 spada u pothranjenost, idealnom tjelesnom masom smatra se raspon ITM 18.5-24.9, prekomjerna tjelesna masa ili preuhranjenost kod ITM 25.0-29.9 te pretilost kod ITM ≥ 30(Slika 1)[2]. Pretilost ili debljina se može podijeliti u tri stupnja tako da ITM od 30 do 34.9 predstavlja pretilost prvog stupnja, od 35 do 39.9 drugog stupnja, a iznad 40 pretilost trećeg stupnja(Slika 1)[2].Možemo je smatrati epidemijom svjetskih razmjera, s obzirom da je u 2014. godini preko 1.9 bilijuna odraslih osoba starijih od 18 godina imalo prekomjernu tjelesnu težinu, a unutar te skupine, preko 600 milijuna odraslih bilo je pretilo[1]. Također, statistički podaci pokazuju da je u Europskoj uniji 2014. godine bilo 44.7% preuhranjenih žena , te od njih, preko 15% pretilih (Slika 2)[3].

Smatra se da je rastuća prevalencija pretilosti u svijetu rezultat povećanog kalorijskog unosa u kombinaciji s lošim prehrambenim navikama i nedovoljnom fizičkom aktivnosti[4]. Višestuki su negativni učinci pretilosti na zdravlje, uključujući hipertenziju, dijabetes tip 2, kroničnu bolest srca, dislipidemiju, karcinom endometrija i karcinom dojke[5,6]. Nezaobilazno je i djelovanje na reproduktivno zdravlje. Poznato je kako pretile žene imaju ne samo veću stopu pobačaja bez obzira na vrstu začeća [7], već i brojne komplikacije u trudnoći i perinatalnom razdoblju, uključujući gestacijski dijabetes, preeklampsiju, prijevremeni porod, veću učestalost porođaja na zadak i dovršenja porođaja carskim rezom[8,9].

KLASIFIKACIJA INDEKSA TJELESNE MASE	
POTHRANJENOST	**< 18.5**
NORMALNA TJELESNA MASA	**18.5-24.9**
PREUHRANJENOST	**25.0-29.9**
PRETILOST ILI DEBLJINA	**≥30.0**
STUPANJ I	**30.0-34-9**
STUPANJ II	**35.0-39.9**
STUPANJ III	**≥40.0**

Slika 1. Klasifikacija indeksa tjelesne mase – prema Global Database on Body Mass Index (Global Database on Body Mass Index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition. World Health Organization – Global Database on Body Mass Index [Internet].2006. [ažurirano 8.6.2017.; pristupljeno 8.6.2017.] Dostupno na:http://apps.who.int/bmi/index.jsp)



Slika 2. Preuzeto s Eurostat; Obesity Atlas for the European Union: 2017

(R. Jackson-Leach, F. Montague, T. Lobstein; Obesity Atlas for the European Union: 2017[Internet]. World Obesity Federation [pristupljeno svibanj 2017.] Dostupno na: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/ps-wof-web-dev/site_media/uploads/eu-atlas-2017-v2.pdf)

Također, fetalni distres te smanjena ili povećana porođajna masa u odnosu na gestacijsku dob, dokazano se javljaju kod plodova pretilih majki[8,9]. Poremećaji osi hipotalamus-hipofiza, posljedično uzrokujući disregulaciju menstruacijskog ciklusa i anovulaciju, uzrok su veće prevalencije neplodnosti kod žena s povećanim indeksom tjelesne mase u odnosu na one s normalnim[10,11]. Složeni su patofiziološki mehanizmi koje se smatra uzrokom negativnih učinaka pretilosti na fertilitet. Kod pretilih se žena u literaturi opisuju mnogobrojne hormonske i

metaboličke alteracije, nastale ponajviše djelovanjem dvaju pleiotropnih hormona, leptina [12] i grelina [13]. Također, povećana je periferna aromatizacija androgena u estrogene što dovodi do smanjene sinteze globulina koji veže spolne hormone (sex hormone-binding globulin, SHBG) u jetri[14]. Posljedično, dolazi do hipersekrecije luteinizirajućeg hormona (luteinizing hormone, LH) što povećava omjer androgena i estrogena te u konačnici uzrokuje cjelokupnu promjenu hormonskog okruženja i poremećenu folikulogenezu[14]. Promjene u regulaciji upalnih procesa, koagulacije i fibrinolize [15], uz inzulinsku rezistenciju i metabolički sindrom, doprinose nepovoljnom djelovanju pretilosti[16].

S obzirom da sve više žena koje žele zanijeti ima prekomjernu tjelesnu masu, one postaju potencijalne kandidatkinje za metode asistirane reprodukcije (MAR) [4]. Samim time, postavlja se pitanje kako povećan ITM utječe na ishode MAR-a. Brojna provedena istraživanja dala su oprečne rezultate, a konačni zaključci još uvijek nisu jasno definirani. Mnogi ukazuju na povećanu dozu gonadotropina potrebnu za indukciju ovulacije u pretilih žena [17-27] kao i produženo trajanje stimulacije [18,19,21,22,24,28], smanjen broj dobivenih i/ili zrelih oocita[18-20,23,28,29,30], smanjenu kvalitetu zrelih oocita s posljedičnom nižom stopom oplodnje [11,22,24], te smanjenu kvalitetu embrija [21,29]. Međutim, drugi autori nisu našli razlike u navedenim ishodima između žena povećanog i normalnog indeksa tjelesne mase [31-35]. Neki su čak autori u svojim istraživanjima zaključili kako su pretilim ženama potrebne manje doze gonadotropina za postizanje adekvatnog odgovora jajnika na stimulaciju u odnosu na žene normalne tjelesne težine [36]. Nadalje, neka su istraživanja pokazala kako postoji pozitivna povezanost prekomjerne tjelesne težine trudnica i lošijih ishoda MAR-a, konkretno niže stope kliničkih trudnoća: Maheshwari i sur. (OR 0.71, CI 0.62-0.81)[25]; Shah i sur. (50% manje šanse u skupini pretilosti stupnja III u odnosu na normalnu skupinu; OR 0.50, CI 0.31-0.82)[37]; Bellver i sur. (od 45,5% u skupini normalnog ITM do 38,3% u skupini preuhranjenih)[38]; Linne i sur.[39], zatim niže stope živorođene djece: Fedorcsak i sur.,2004.(od 50,3% za žene normalnog ITM do

41,4% za pretile)[19]; Shah i sur. (50% manje šanse u skupini pretilosti stupnja III u odnosu na normalnu skupinu; OR 0.51, CI 0.29-0.87)[37]; Kawwass i sur. (aRR 1.26; 95% CI, 1.20-1.33)[40], Fedorcsak i sur.,2000.(63% u skupini pretilih u odnosu na 75% u skupini normalnih, p=0.04)[41]; Lintsen i sur. (signifikatno niže stope u pretilih OR 0.67, CI 0.48-0-94)[42], više stope pobačaja: Fedorcsak i sur.,2004. (OR za pretile žene 1,69 u usporedbi s referentnom skupinom normalnog ITM, CI 1.13-2.51,p=0.003)[19]; Maheshwari i sur. (OR 1.33, CI 1.06-1.68)[25]; Hamilton-Fairley i sur. (60% u pretilih vs. 27% u normalnih, $p<0.05$) [26]; Linne i sur. [39]; Fedorcsak i sur.,2000.(OR 1.77, CI 1.05-2.97)[41]; Veleva i sur. [43], Wang i sur. [44], i naposljetku, veću učestalost opstetričkih komplikacija: Dokras i sur. ($p<0.03$)[28], Linne i sur. [39] te kongenitalnih anomalija: Waller i sur. [“kod žena koje su prije trudnoće imale ITM viši od 31 kg/m² postojala je veća šansa za nastanak defekta neuralne cijevi u novorođenčeta (OR 1.8, CI1.1-3.0), posebice spine bifide (OR 2.6, CI 1.5-4.5)”][45]. Tim se tezama drugi autori suprotstavljaju, navodeći u svojim istraživanjima kako povećan ITM ne utječe negativno na ishode trudnoće, uključujući stopu kliničkih trudnoća, stopu pobačaja i stopu živorođene djece [17,20,27,33-35,46-48].

Još je uvijek nedovoljno poznat utjecaj pothranjenosti na fertilitet; dok skupina autora navodi niže stope trudnoće kod žena iznimno niskog indeksa tjelesne mase[49], drugi takvu povezanost ne nalaze[33]. No, u ovom će preglednom radu naglasak biti na utjecaju povišenog indeksa tjelesne mase na reprodukcijske ishode. Još je nejasnije, javljaju li se promatrani štetni učinci povišenog indeksa tjelesne mase zbog promijenjenog unutarnjeg okoliša uterusa ili smanjene kvalitete jajnih stanica[29]. U literaturi je višestruko istaknuta smanjena uterina receptivnost posredovana povećanom tjelesnom masom [38,50,51]. Prilikom indukcije ovulacije, svakodnevnom se dozom, najčešće rekombinantnih gonadotropina (recombinant FSH, rFSH),

postiže optimalan rast i razvoj folikula, no poznato je kako standardna doza rFSH nije prikladna za svaku pacijenticu, što može rezultirati monoovulacijom u jedne, a pretjeranim odgovorom u druge pacijentice[52]. Stoga bi bolja upućenost u prediktore ovarijskog odgovora, u koje potencijalno spada i indeks tjelesne mase pacijentice, mogla omogućiti bolju prilagodbu i individualizaciju doze prilikom indukcije ovulacije. Cilj i plan rada je sustavno pretražiti članke objavljene na temu utjecaja indeksa tjelesne mase na odgovor na indukciju ovulacije i druge ishode metoda asistirane reprodukcije te na temelju odabranih članaka napisati pregledni rad.

2. PLAN RADA

2.1. Strategija pretraživanja i odabir literature

Pretraživanje je provedeno u PubMed/Medline bazi podataka. S obzirom na naslov rada, putem Mesh tražilice definirani su ključni pojmovi: body mass index ili BMI i ovulation induction ili ovarian stimulation. Uključivši sve postojeće varijante ovih ključnih pojmova, pretražen je PubMed po principu uključenja svih radova koji sačinjavaju oba ključna pojma (veznik AND). Početni kriteriji za uključivanje definirani filterima bili su radovi na ljudima, radovi na engleskom jeziku, radovi koji uključuju samo istraživanje na ženama, radovi koji uključuju odrasle žene u dobi između 19+ i 19 do 44 godine, te s obzirom na opširnost postojeće literature na ovu temu, radovi objavljeni unazad 10 godina. Početno je pretraživanje uključilo dvjestotinjak radova. Od njih, odabrane su one publikacije kojima je osnovni cilj bio istražiti utjecaj indeksa tjelesne mase na odgovor na indukciju ovulacije, neovisno o farmakološkoj metodi indukcije, kao i na druge ishode metoda asistirane reprodukcije. Isključeni su radovi u kojima je povišen indeks tjelesne mase povezan s podležećom endokrinološkom disfukcijom, kao što je hipotireoza, radovi koji istražuju patofiziološku podlogu utjecaja pretilosti na fertilitet, kao i istraživanja genetskih polimorfizama u skupini pretilih pacijentica koji bi mogli imati negativno djelovanje na reprodukcijske ishode. Također, isključeni su oni radovi kojima je primaran cilj bio međusobno usporediti komplementarne metode za indukciju ovulacije. Zbog specifičnosti hormonskih i metaboličkih abnormalnosti prisutnih kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS), u konačan odabir radova nisu uključeni radovi koji su rađeni na populaciji isključivo tih pacijentica, a zbog mogućnosti potencijalnog čimbenika zabune, u obzir nisu uzeti radovi na kineskoj populaciji žena. U odabranim publikacijama, analiziran je utjecaj ITM na nekoliko ishoda metoda asistirane reprodukcije. Primarno su promatrani ishodi vezani uz indukciju ovulacije i odgovor ovarija na stimulaciju; utječe li

smanjeni, normalni i povećani ITM na dozu gonadotropina potrebnu za postizanje adekvatnog ovarijskog odgovora, duljinu trajanja stimulacije, vršnu razinu estradiola (E2) na dan indukcije ovulacije hCG-om, adekvatan odgovor ovarija na stimulaciju (definiran kao 2 ili 3 folikula veličine preko 15 mm na dan indukcije ovulacije hCG-om), broj aspiriranih oocita i broj oocita u metafazi II. Zatim, mijenja li se s promjenom ITM stopa oplodnje, kvaliteta embrija, stopa implantacije, stopa kliničkih trudnoća, stopa pobačaja i stopa živorođene djece.

3. REZULTATI

U sveukupno četrnaest odabranih radova zastupljeno je deset zemalja, pritom sedam zemalja Europe [4,14,52-58], dvije zemlje Sjeverne [59-62] i jedna zemlja Južne Amerike [63]. Prema tipu istraživanja, sveukupno ih je devet retrospektivnih kohortnih [4,14,55,56,58-61,63], dva prospektivna kohortna [52,62], te jedno istraživanje slučajeva i kontrola[57]. Thum i sur. u sažetku metodološki definiraju istraživanje kao deskriptivno kohortno, pri čemu su podaci prikupljani prospektivno, a analizirani retrospektivno [53], za razliku od autora Kilic i sur. koji rade retrospektivno presječno istraživanje[54]. Dvanaest je istraživanja rađeno unutar jednog istraživačkog centra [4,14,53-59,61-63], dok su dvije studije multicentrične[52,60]. Podjela ITM nije jednaka u svim odabranim člancima, pa je tako njih ukupno šest preuzelo klasifikaciju ITM Svjetske zdravstvene organizacije [14,55,56,59,60,62]. Kilic i sur. pacijentice su podijelili prema ITM tako da je 18-24.99 normalan raspon, 25-29.99 preuhranjenost, a ≥30 kg/m² prihvaćeno kao pretilost [54]. U istraživanju autora Thum i sur., pacijentice su podijeljene u 5 grupa: grupa A (ITM < 19); grupa B (ITM 19-25.9); grupa C (ITM 26-30.9); grupa D (ITM 31-35.9) i grupa E (ITM>36)[53]. Souter i sur. imaju tri kategorije ITM: normalan raspon ITM (19.0≤ITM<25.0 kg/m²); preuhranjenost (25.0≤ITM<30.0 kg/m²), i pretilost (30.0≤ITM<40.0 kg/m²) [61], a Bellver i sur. četiri: smanjena tjelesna težina (ITM <20 kg/m²), normalna tjelesna težina (ITM 20-24.9 kg/m²), prekomjerna tjelesna težina (ITM 25-29.9 kg/m²) i pretilost (ITM≥30 kg/m²)[4]. Kategorizacija pacijentica po ITM u radu autora Setti i sur. je: pothranjenost (<19 kg/m²) , normalna tjelesna težina (19-24.9 kg/m²) i pretilost (≥30 kg/m²) [63]. Matalliotakis i sur. u istraživanju definiraju dvije skupine pacijentica, one s ITM≤24 kg/m², i one s ITM>24 kg/m² [58]. S obzirom da je glavni cilj radova autora Aydin i sur. i la Cour Freiesleben i sur. istražiti potencijalne prediktore odgovora na reprodukcijske ishode, nije bilo podjele pacijentica u kategorije ITM[52,57]. Promatrajući duljinu trajanja neplodnosti, Sarais i sur. opazili su značajno

produljenje istog kod preuhranjenih pacijentica u odnosu na one pothranjene i normalno uhranjene, dok je kod pretilih pacijentica statistički značajno produljenje neplodnosti uočeno samo uspoređujući ih sa skupinom preuhranjenih žena [14]. Ozekinci i sur. također bilježe dulje trajanje neplodnosti u pretilih žena u odnosu na one normalne uhranjenosti [55], kao i Bellver i sur. [4], te Legge i sur. [59]. Za razliku od njih, Thum i sur. navode kako između skupina različitog ITM nije bilo razlike u trajanju neplodnosti [53]. Ostali autori nisu uspoređivali duljinu trajanja neplodnosti između skupina pacijentica uključenih u istraživanje.

3.1. Rezultati po ishodima

3.1.1. Doza gonadotropina; duljina trajanja stimulacije gonadotropinima

U svrhu ispitivanja utječe li po skupinama različit ITM na dozu gonadotropina potrebnu za adekvatan odgovor ovarija na stimulaciju, rezultati su pokazali sljedeće: Thum i sur. [53]; Setti i sur. [63]; Sarais i sur. [p=0.53] [14] i Legge i sur. [p=0.57; “preuhranjenost (β=0.024, p=0.394) ili pretilost (β=0.042, p=0.144) ne koreliraju s potrebnom dozom gonadotropina”][59] zaključuju kako nije bilo razlike u potrebnim dozama gonadotropina u skupinama pacijentica različitog ITM. Međutim, Caillon i sur. u rezultatima pokazuju kako je preuhranjenim i pretilim pacijenticama bila potrebna signifikatno veća doza gonadotropina za postizanje komparabilnog ovarijskog odgovora (“srednja vrijednost 2146.7 jedinica naspram 2318.6 jedinica; p=0.018”), čak i nakon isključenja sindroma policističnih jajnika kao potencijalnog čimbenika zabune [56], kao i Matalliotakis i sur., koji zaključuju kako su ženama ITM>24 kg/m² administrirali signifikantno više ampula gonadotropina (p=0.03), u odnosu na žene ITM≤24 kg/m² [58]. Rezultate koji pokazujuviše potrebne doze gonadotropina u pretilih žena u odnosu na ostale kategorije ITM dobili su i Bellver i sur. [4], Ozekinci i sur. (p<0.001) [55], kao i Souter i sur. [61].

Što se tiče duljine trajanja stimulacije, sukladno rezultatima o potrebnoj dozi gonadotropina, Thum i sur. [53]; Sarais i sur. [14]; i Legge i sur. [59] ne nalaze statistički značajne razlike u broju dana administracije gonadotropina, no rezultati autora Ozekinci i sur. (p=0.002) [55] te Souter i sur. [61] pokazuju suprotno, postoji statistički značajno produljenje vremena stimulacije gonadotropinima s porastom ITM. U svom istraživanju prediktora ovarijskog odgovora na stimulaciju, la Cour Freiesleben i sur. definiraju rastući ITM prediktorom većeg broja dana administracije rFSH [52].

3.1.2. Vršna razina estradiola/ broj folikula na dan indukcije ovulacije hCG-om

Autori Zhang i sur. u skupini pacijentica koje su podvrgnute konvencionalnoj stimulaciji ovarija gonadotropinima ukazuju na sniženu razinu vršnog estradiola na dan administracije hCG-a u skupini preuhranjenih i pretilih pacijentica u odnosu na one normalnog raspona ITM (p=0.0001), međutim, uspoređujući pacijentice koje su podvrgnute protokolu minimalne stimulacije (definiraju ga kao sekvencijalnu administraciju klomifen citrata praćenu nižim dozama gonadotropina, „mini-IVF“), po skupinama ITM, statistički značajne razlike u vršnoj razini estradiola nije bilo (p=0.08) [62]. Rezultati autora Caillon i sur. [56], Sarais i sur. [14], Legge i sur. [59] govore u prilog tome kako vršna razina estradiola na dan stimulacije hCG-om nije signifikantno različita među skupinama pacijentica različitog ITM, ali Souter i sur. rezultatima ukazuju na signifikatno niže serumske razine vršnog estradiola u pretilih pacijentica[61].

Odgovor ovarija na stimulaciju la Cour Freiesleben i sur. smatraju adekvatnim kad na dan administracije hCG-a dva ili tri folikula dosegnu veličinu ≥15mm [52]. U svom su istraživanju s ciljem definiranja prediktora ovarijskog odgovora pokazali, kako su ITM zajedno s brojem antralnih folikula, jedini neovisni signifikantni prediktori [52]. Matalliotakis i sur. sa statističkom značajnošću ($p \geq 0.01$) izvješćuju o manjem broju folikula promjera ≥15 mm u žena ITM>24 kg/m² [58], dok Souter i sur. navode kako se broj velikih preovulatornih folikula i ukupan broj preovulatornih folikula ne razlikuju među grupama pacijentica različitog ITM [61].

3.1.3. Broj aspiriranih oocita; broj oocita u metafazi II

U prilog tome kako nema razlike među brojem aspiriranih oocita promatrajući skupine pacijentica različitog ITM govore rezultati ovih radova: Legge i sur. [59]; Ozekinci i sur. [55]; Thum i sur. [53] i Sarais i sur. [14]. U svom radu, Kilic i sur. navode kako ITM nije parametar koji je utjecao na ukupan broj dobivenih jajnih stanica među skupinama, međutim, pri procjeni parametara koji utječu na broj dobivenih jajnih stanica unutar skupina pacijentica sa lošijim odgovorom i onih s jačim odgovorom na stimulaciju, opservirali su da je postojala 1.78 puta manja šansa za ekstrakciju manje od 5 jajnih stanica u skupini s ITM≥30 kg/m² [54]. Setti i sur. ($p=0.001$) [63], kao i Matalliotakis i sur. ($p=0.05$) [58] navode statistički značajnu tendenciju k smanjenom broju aspiriranih oocita s porastom ITM. Zhang i sur. [62] uspoređuju utjecaj ITM na ishode MAR unutar dvije skupine pacijentica. U skupini u kojoj je stimulacija ovarija postignuta konvencionalnom metodom, gonadotropinima, bilo je statistički značajno manje dobivenih oocita u skupini pretilih pacijentica, no u skupini po protokolu minimalne stimulacije razlike u broju dobivenih oocita po skupinama ITM nije bilo [62].

Ukoliko gledamo broj oocita u metafazi II, Zhang i sur. ukazuju na smanjeni broj zrelih oocita koje su dostigle taj stadij u skupini pretilih pacijentica stimuliranih konvencionalnom metodom (p=0.02), no, pretile pacijentice u skupini minimalne stimulacije nisu imale smanjen broj MII oocita naspram onih normalnog ITM [62]. Ozekinci i sur. navode kako nije bilo signifikantne razlike u broju MII oocita među kategorijama indeksa tjelesne mase [55]. Naprotiv, Setti i sur. [63] i Sarais i sur [14] izvješćuju kako je u skupini pretilih pacijentica bio dobiven manji broj MII oocita.

3.1.4. Stopa oplodnje; kvaliteta embrija

Stopa oplodnje definirana je kao broj normalno oplođenih jajnih stanica podijeljen s brojem njih ukupno inseminiranih [55,56,59,]. Rezultati svih radova govore nam u prilog tome kako stopa oplodnje nije različita, ukoliko uspoređujemo skupine pacijentica različitog ITM: Bellver i sur. (r=0.015, p=0.160) [4]; Thum i sur. [53]; Ozekinci i sur. (p=0,215) [55]; Caillon i sur. [56] i Legge i sur. (p=0.541) [59].

Embrije „top kvalitete“ autori definiraju na sličan način, procjenjujući morfologiju embrija drugi ili treći dan nakon fertilizacije; pritom Bellver i sur. promatraju broj blastomera i postotak fragmentacije embrija 48 i 72 sata nakon fertilizacije [4], Setti i sur. navode kako embriji visoke kvalitete moraju imati 8-10 stanica treći dan razvoja, <15% fragmentacije, simetrične blastomere, te odsutnost većeg broja jezgara i dismorfizama zone pellucide [63], a karakteristike embrija „top kvalitete“ po Caillon i sur. su embriji sa 6-10 blastomera bez fragmentacije [56]. Sarais i sur. kvalitetu embrija, za razliku od ostalih, procjenjuju po Istanbulskom konsenzusu [14]. Njihovi rezultati [14] pokazali su kako nije bilo razlike u kvaliteti embrija među skupinama različitog ITM, kao i rezultati autora Bellver i sur. [4]. Caillon i sur. objavljuju kako je ukupan broj

dobivenih embrija u skupini pacijentica ITM≥ 25 kg/m² bio manji u odnosu na skupinu pacijentica normalnog ITM, ali udio embrija „top kvalitete“ nije se razlikovao među istim skupinama [56]. Nešto drugačije rezultate dobivaju Setti i sur., manji je ukupan broj dobivenih embrija kao i broj visoko kvalitetnih embrija pri porastu ITM [63].

3.1.5. Stopa implantacije; stopa kliničkih trudnoća

Stopa implantacije definirana je kao omjer između broja implantiranih embrija (procijenjeno putem pozitivnog hCG-a) i ukupnog broja transferiranih embrija u radu Caillon i sur. [56], dok su Provost i sur. računali stopu implantacije kao omjer broja fetalnih srčanih otkucaja i ukupnog broja transferiranih embrija [60]. Drugi autori ne navode način definiranja i računanja stope implantacije, što može dovesti do pogrešnog tumačenja prilikom uspoređivanja radova uključenih u analizu.

Setti i sur. u svojim su rezultatima opazili obrnuto proporcionalnu korelaciju između porasta ITM i stope implantacije [63]. Bellver i sur. navode nižu stopu implantacije u grupi pretilih pacijentica [4], kao i Provost i sur.: pad stope implantacije padao je s porastom ITM, od 29.5% u pacijentica normalnog ITM do niskog 20.3% [OR 0.91;95% CI (0.88-0.95); p=0.001] u pretilih pacijentica [60]. Važno je naglasiti kako su Provost i sur. u svom istraživanju zasebno analizirali podgrupu pacijentica koje po karakteristikama poremećaja plodnosti spadaju u sindrom policističnih jajnika, a rezultati su pokazali kako stopa implantacije, s porastom ITM, i dalje progresivno pada, isključujući na taj način PCOS kao mogući čimbenik zabune [60]. Rezultati su postigli statističku značajnost u pacijentica s ITM>30 kg/m², a stopa implantacije je padala od 42.6% u pacijentica normalnog ITM, do 26% u pacijentica s ITM 45-49.9 kg/m² (p=0.001)[60].

Međutim, Caillon i sur. i Ozekinci i sur. rezultatima upućuju kako nije bilo razlike u stopi implantacije među grupama pacijentica različitog ITM [55,56].

Definiranje kliničke stope trudnoća kao jednog od ishoda istraživanja, ponešto se razlikuje među autorima, dok je u radovima autora Zhang i sur. [62], Aydin i sur. [57], Souter i sur. [61] i Matalliotakis i sur. [58] klinička trudnoća prihvaćena kao prisutnost minimalno jedne gestacijske (embrionalne) vrećice u trećem ili četvrtom, najkasnije šestom tjednu gestacije, potvrđene transvaginalnim ultrazvukom, Provost i sur. [60] smatraju transvaginalnim ultrazvukom vidljivu gestacijsku vrećicu, uz pozitivnu serumsku koncentraciju hCG-a, potvrdom kliničke trudnoće. No, za razliku od njih, Kilic i sur. [54], kao i Ozekinci i sur. [55] definiraju kliničku trudnoću kao potvrđenu fetalnu srčanu aktivnost u tokom 4.-7. tjedna gestacije. Troje drugih autora ne navode način definiranja i računanja kliničke stope trudnoća, što može dovesti do pogrešnog tumačenja prilikom uspoređivanja radova uključenih u analizu.

Rezultati su bili sljedeći: Setti i sur. (OR 0.98; 95% CI 0.94-1.01; p=0.212)[63], Thum i sur. [53], Kilic i sur. (koji kažu kako pretilost nije rizičan faktor za postizanje trudnoće)[54], Ozekinci i sur. [55], Matalliotakis i sur. [58] te Zhang i sur. (koji kažu kako promatrana stopa, uspoređujući skupine pacijentica različitog ITM, nije bila različita ni u skupini pacijentica stimuliranih konvencionalnom metodom, ni u skupini stimuliranih „mini-IVF“ metodom) [62] nisu našli razlike u stopi kliničkih trudnoća među pacijenticama različitog ITM. Naprotiv, Bellver i sur. [4] navode nižu stopu kliničkih trudnoća u skupini pretilih pacijentica, kao i Provost i sur. [60], u čijem je istraživanju stopa kliničkih trudnoća bila najviša u skupinama pacijentica normalnog ITM te pothranjenim pacijenticama, uz progresivan pad stope s porastom ITM. Analizirajući podgrupu pacijentica s karakteristikama sindroma policističnih jajnika, rezultati su pokazali kako stopa kliničkih trudnoća, s porastom ITM, i dalje progresivno pada, isključujući na taj način PCOS kao mogući čimbenik zabune [60]. Istraživanje prediktivnih čimbenika za kliničku trudnoću autora

Aydin i sur. pokazalo je, kako je među svim varijablama, ITM bio najsignifikantniji prediktor, pri čemu navode kako pri porastu ITM za jednu jedinicu, šansa za kliničku trudnoću pada uz OR od 0.9 (95% CI=0.827-0.979; p=0.014) [57]. No, Souter i sur. navode rezultat oprečan navedenim istraživanjima, te nalaze pozitivnu korelaciju između porasta ITM i zadebljanja endometrija, te pozitivnu korelaciju između zadebljanja endometrija i šanse za kliničku trudnoću [61].

3.1.6. Stopa pobačaja; stopa živorođene djece

Pobačaj je definiran kao gubitak kliničke trudnoće – Ozekinci i sur. [55], gubitak kliničke trudnoće prije navršenih 20 tjedana gestacije – Sarais i sur. [14], prije završenih 24 tjedana gestacije – Provost i sur. [60], te prije navršena 22 tjedna gestacije nakon detekcije gestacijske vrećice – Bellver i sur. [4]. Unatoč tome što se u rezultatima ostalih autora kao jedan od ishoda spominje stopa pobačaja, u tekstu istih nije naznačeno kako su pobačaj definirali, što može dovesti do pogrešnog tumačenja prilikom uspoređivanja radova uključenih u analizu.

Souter i sur. [61], Matalliotakis i sur. („stopa pobačaja u skupini s ITM ≤ 24 kg/m² bila je 21.7%, dok je u skupini s ITM ≥ 24 kg/m² bila 25.3% , što se pokazalo kao statistički neznačajna razlika“)[58], Ozekinci i sur. (p=0.909)[55], kao i Setti i sur. (OR 1.01; 95% CI 0.94-1.09;p=0.726)[63] rezultatima pokazuju kako razlike u stopi pobačaja među skupinama žena različitog ITM nije bilo. Iako Thum i sur. navode kako uspoređujući skupine različitog ITM nije bilo razlike u stopi pobačaja, također navode kako je u skupini žena s ITM>35 kg/m² stopa pobačaja bila signifikantno viša u odnosu na skupinu s normalnim ITM [53]. Signifikantne razlike između skupina različitog ITM Sarais i sur. ne nalaze, no prikazuju blagu tendenciju porasta stope pobačaja u pothranjenih, preuhranjenih i pretilih pacijentica u odnosu na one normalnog

ITM [14]. Međutim, signifikatan porast OR javljaju promatrajući stopu pobačaja u pacijentica ITM ≥ 25 kg/m² (OR=2.5 ; 95% CI 1.02-6.14 ; p=0.04) [14]. Bellver i sur. [4], kao i Caillon i sur. [56] opisuju, iako statistički nesignifikantan, porast u stopi pobačaja s porastom ITM. Provost i sur. naprotiv, u svojim rezultatima dobivaju statistički značajan porast stope pobačaja s porastom ITM u skupinama, pri čemu navode kako je stopa u skupini pacijentica normalnog ITM bila 11.3%, te porasla na visokih 20.3% u skupini pacijentica s najvećim vrijednostima ITM (OR 1.87; CI 1.18-2.95; p<0,007) [60]. Sukladne je rezultate pokazala i zasebna analiza u skupini sindroma policističnih jajnika, „porast s 8.8% u normalnog ITM na visokih 30% pobačaja u skupini s ITM>50 kg/m² (p=0.001), statistički je značajan“ [60].

Stopu živorođenih definiraju putem broja djece rođene žive nakon 22 tjedna gestacije – Zhang i sur. [62], Bellver i sur. [4]; 23 tjedna gestacije – Sarais i sur. [14]; 24 tjedna gestacije – Provost i sur. [60]. Ponovno, ostali autori u tekstu rada ne definiraju stopu živorođenih, što može dovesti do pogrešnog tumačenja prilikom uspoređivanja radova uključenih u analizu.

Matalliotakis i sur. u rezultatima navode kako statistički signifikantne razlike u stopi živorođene djece, unatoč slabijem odgovoru žena povišenog ITM na MAR, između skupine s ITM≤24 kg/m² i skupine s ITM>24 kg/m² („24.8% u usporedbi s 24.6%“), nije bilo [58]. Istraživanje Zhang i sur. pokazuje kako u skupini induciranoj konvencionalnom metodom, razlike u stopi živorođenih između različitih kategorija ITM, nije bilo, kao ni u skupini žena stimuliranih „mini-IVF" metodom [62]. Sukladno tome da ITM ne utječe na stopu živorođenih, izvješćuju i Legge i sur. [59], kao i Sarais i sur., iako observiraju trend k smanjenoj stopi živorođenih u skupini pothranjenih, preuhranjenih i pretilih pacijentica u odnosu na one normalnog ITM [14]. Takav blagi pad u stopi živorođenih, iako nesignifikantan, bilježe u skupini pretilih pacijentica i Caillon i sur. [56]. Thum i sur., uspoređujući vrijednosti između skupina pacijentica različitog ITM ne nalaze razlike, no signifikantno nižu stopu živorođenih nalaze kod onih pacijentica ITM>35

kg/m² u odnosu na one normalnog ITM [53]. Rezultati dvaju radova nam govore u prilog tome kako je promatrana stopa signifikantno niža s porastom ITM pacijentica: Bellver i sur. [4], kao i Provost i sur., koji opažaju pad stope živorođenih od 31% u pacijentica niskog i normalnog ITM, do 21% (OR 0.52; 95% CI 0.41-0.66; P<0.001) u onih s najvišim ITM (>50 kg/m²)[60]. Nakon isključivanja sindroma policističnih jajnika kao potencijalnog čimbenika zabune, rezultati su bili sukladni, „stopa živorođenih pala je s 44% u skupini s normalnim ITM, na 23.3% u pacijentica s ITM>50 kg/m² (p=0.003)"[60].

3.1.7. Ostali promatrani ishodi

U radu Setti i sur., no ne i u ostalim radovima, analizira se morfologija oocita, pri čem je zaključeno kako ITM ne utječe redom na: prisutnost granulirane citoplazme (p=0.379); agregate glatkog endoplazmatskog retikuluma (p=0.775); vakuole (p=0.605); veličinu perivitelinog prostora (p=0.387); granularnost (p=0.883); abnormalnosti zone pellucide (p=0.058); fragmentirana prva polarna tjelešca (p=0.362); oblik oocita (p=0.720) [63]. Također, u istom radu promatrana je i stopa transfera embrija, na koju ITM uspoređujući skupine pacijentica nije utjecao [63].

Sarais i sur. u svom radu navode kako nisu pronađene statistički značajne razlike u gestacijskoj dobi, kao ni u porođajnoj težini djece rođene iz jednoplodne trudnoće, uspoređujući skupine pacijentica različitog ITM [14].

4. RASPRAVA

Uz rastuću prevalenciju pretilosti, sve će se veći broj žena prekomjerne tjelesne težine liječiti zbog neplodnosti putem metoda asistirane reprodukcije[59]. Istražiti učinke povišenog ITM na reprodukcijske ishode interes je ne samo pacijentica i liječnika, već i nacionalnih strategija za zaštitu reproduktivnog zdravlja[59]. Mnogi autori smatraju kako se povezanost između tjelesne mase i ishoda MAR-a može najbolje opisati „obrnutim U“ oblikom krivulje, pri čemu pothranjenost, kao i preuhranjenost i pretilost, imaju negativne učinke na ishode potpomognute oplodnje [47,64]. Mehanizam negativnog učinka ITM na ishode MAR još je uvijek nedovoljno jasan, iako se najčešće kao objašnjenje navode, prvo, reducirana kvaliteta jajnih stanica u pretilih pacijentica, čiji je podležeći molekularni mehanizam predmet brojnih istraživanja, i drugo, promijenjen mikrookoliš same jajne stanice, kao i metabolizam embrija [37,65,66]. Uloga je endometrija vjerojatno važnija nego što se prije mislilo, prvenstveno putem promjena u receptivnosti endometrija [38]. Treba imati na umu kako postoji izrazita interindividualna varijabilnost što se tiče ovarijske rezerve unutar skupine žena iste kronološke dobi, a mogućnost trudnoće u žena nakon kontrolirane ovarijske stimulacije i indukcije ovulacije ovisit će o nizu drugih čimbenika, osim spomenute ovarijske rezerve i samog odgovora ovarija na stimulaciju [54]. Neki smatraju, kako je prilikom određivanja primjerene startne doze gonadotropina na početku MAR, važno uključiti ITM kao jednu od varijabli, uz markere ovarijske rezerve (broj antralnih folikula) i dob pacijentice [55,59]. U prilog tome govore rezultati rada la Cour Freiesleben i sur., koji promatrajući prediktore ovarijskog odgovora, zaključuju kako su ITM i broj antralnih folikula najjači nezavisni prediktori [52]. No, varijabilnost u odgovoru ovarija ne može se u potpunosti objasniti spomenutim prediktorima, zbog čega se smatra kako i genetski čimbenici doprinose osjetljivosti ovarija na rekombinantne gonadotropine [52]. U budućnosti će se težiti k otkrivanju gena koji sudjeluju u odgovoru na rFSH stimulaciju, uvođenjem farmakogenetičkih

istraživanja u MAR s naglaskom na istraživanju gena koji kodiraju FSH receptor [54]. U literaturi se može naći teza kako je ITM signifikantan negativni utjecajni faktor na procese potpomognute oplodnje pretežno u mlađih pacijentica, dok se tokom dosezanja srednjih 30-tih godina taj utjecaj sve više gubi, a ulogu negativnog čimbenika preuzima starija dob pacijentica [63]. Slično navode i Kilic i sur., definirajući kronološku dob pacijentice najboljim prediktorom ovarijskog odgovora i trudnoće u pacijentica podvrgnutih IVF-u[54]. Također, la Cour Freiesleben i sur., proučavajući rizične čimbenike za postizanje smanjenog ili pretjeranog ovarijskog odgovora na stimulaciju, zaključuju kako su antralni broj folikula i dob najbolji prediktori lošeg, a antralni broj folikula i duljina ciklusa najbolji prediktori pretjeranog ovarijskog odgovora [67].

Promatrajući razlike u ukupno administriranoj dozi gonadotropina između skupina žena različitog ITM, oprečne rezultate brojnih dosadašnjih istraživanja objavljenih u literaturi na tu temu, prate i rezultati analize radova uključenih u ovaj pregledni rad. Ukupno je devet autora promatralo taj ishod, pri čemu je njih četvero [14,53,59,63] rezultatima pokazalo kako razlike nije bilo, dok su ostali [4,55,56,61,58] izvijestili o signifikatno većim dozama gonadotropina potrebnim ženama višeg ITM, za postizanje adekvatnog odgovora ovarija. Za više potrebne doze gonadotropina za stimulaciju ovarija u pretilih žena u literaturi se veže pojam „rezistencija na gonadotropine“, koji osim promijenjene doze rFSH, uključuje i duže trajanje stimulacije, više stope odustajanja od stimulacije, niže intrafolikularne koncentracije hCG-a, snižene vršne doze serumskog estradiola, kao i smanjeni broj dobivenih oocita [4]. Međutim brojni autori povezanost između ITM i navedenih ishoda nisu pronašli [32,33]. Smatra se da bi rezistencija na gonadotropine mogla biti inducirana putem mehanizama koji uključuju leptin, čije su koncentracije u serumu i folikularnoj tekućini kod pretilih žena povišene, a pokazano je kako su sekrecija E2 iz granuloza-luteinskih stanica, kao i steroidogeneza u jajniku suprimirane učinkom leptina, koji u visokim koncentracijama djeluje kao inhibitorni kogonadotropin [61]. Također, kao drugi potencijalni mehanizam navodi se promijenjena farmakodinamika, točnije apsorpcija,

distribucija i metabolički klirens administriranih gonadotropina u pretilih žena [61]. Sukladno tome govore Caillon i sur., obilnije supkutano masno tkivo u pretilih žena mijenja farmakodinamske karakteristike lijekova administriranih supkutano, te razmatraju mogućnost intramuskularnog primjenjivanja gonadotropina toj skupini neplodnih žena, s potencijalno boljim učinkom[56]. Važno je spomenuti kako Rittenberg i sur. 2011. godine objavljuju metaanalizu u kojoj analiziraju povezanost ITM s potrebnom dozom gonadotropina, te zaključuju sljedeće: uspoređujući pacijentice ITM<25 kg/m² sa skupinom ITM≥25 kg/m², signifikantne razlike u dozi gonadotropina primijenjenog u stimulaciji nije bilo, no uspoređujući skupinu ITM 25-29.9 kg/m² (preuhranjenost), sa skupinom normalnog ITM (18.5-24.9 kg/m²), kao i skupinu ITM≥30 kg/m² (pretilost) sa skupinom normalnog ITM, signifikantno veće doze gonadotropina upotrijebljene su za skupine preuhranjenih i pretilih pacijentica[68].

Analizom radova uključenih u ovaj pregledni rad uviđeno je kako neki autori nisu našli razlike u duljini trajanja stimulacije [14,53,59], dok su drugi izvijestili o produljenom vremenu trajanja stimulacije kod žena s višim ITM[55,61]. Također, la Cour Freiesleben i sur. glavnim prediktorom dužeg trajanja stimulacije rekombinantnim gonadotropinima proglašavaju rastući ITM [52]. Metaanaliza Rittenberg i sur. pokazala je kako postoji značajno produljenje trajanja stimulacije u žena ITM≥25 kg/m² u odnosu na one ITM<25 kg/m² [68].

Promatrajući vršnu razinu serumskog estradiola na dan administracije hCG-a, rezultati su ponovno različiti među promatranim istraživanjima. Bez obzira na to što jedan dio autora navodi signifikantno niže razine razine [61,62], dok drugi ne nalaze razlike u promatranom ishodu[14,56,59,62], iz literature je poznato kako povećan udio masnog tkiva kod pretilih žena može putem interakcije sa intrafolikularnom sintezom steroida utjecati na pad vršnog estradiola u serumu[53]. Također, niže razine serumskog estradiola mogu biti posljedica isključivo viška bioraspoloživog prostora za distribuciju hormona kod pretilih žena[53]. No, pokazalo se kako

nema korelacije između serumske razine estradiola i broja dobivenih oocita, stope oplodnje, stope kliničkih trudnoća ili stope pobačaja[53]. Dapače, upitna je korisnost upotrebe estrogenskih suplemenata za prevenciju pobačaja[53]. Metaanaliza Rittenberg i sur. iz 2011. godine pokazuje kako nije bilo promjene u vršnoj razini serumskog estradiola u ovisnosti o ITM[68].

Dvoje autora ukazuje na smanjenje broja folikula primjerene veličine, čime procjenjujemo adekvatan odgovor ovarija na stimulaciju, u ovisnosti o porastu ITM [52,58], dok jedan autor ne navodi razlike u istom među skupinama pacijentica različitog ITM[61]. Ponovno možemo spomenuti ulogu leptina, ukoliko se kod pretilih pacijentica koje otprije imaju povišenu razinu leptina, stimuliraju ovariji, posljedični dodatni porast serumskih koncentracija tog hormona može negativno utjecati na pojedine razvojne stadije folikula, kao i uzrokovati već spomenutu potrebu za višim dozama lijekova za stimulaciju[56].

Tendenciju k smanjenom broju aspiriranih oocita s porastom ITM izvijestili su Setti i sur. [63], Matalliotakis i sur.[58] te Zhang i sur. [62] u skupini induciranih konvencionalnom metodom. Svi ostali autori nisu našli značajne razlike u broju aspiriranih oocita između skupina različitog ITM [14,53-55,59,62], zajedno s autorima Rittenberg i sur. u metaanalizi iz 2011. godine [68].

Brojni su autori pokušali dokazati smanjenu kvalitetu oocita, smanjeni broj zrelih oocita, kao i sniženu kvalitetu embrija s posljedičnom nižom stopom oplodnje u žena povišenog ITM, što su neki autori opovrgnuli [4]. Rezultati svih radova uključenih u analizu pokazali su kako stopa oplodnje nije bila različita među skupinama koje se razlikuju po ITM [4,53,55,56,59]. Tri rada izvješćuju kako nema razlike u kvaliteti embrija [1,14,56], dok rezultati jednog rada idu u prilog smanjenoj kvaliteti embrija pri porastu ITM[63]. Konsenzus o utjecaju ITM na reduciranu kvalitetu oocita, kao i posljedično embrija, nije postignut, a sve se više razmatra značajnija uloga endometrija na cjelokupne ishode metoda asistirane reprodukcije[4].

Iako još ne znamo dovoljno o utjecaju embrija, kao ni endometrija, na uspjeh reprodukcijskih metoda, u literaturi se mogu naći brojni radovi koji pokazuju kako će u pretilih žena, zbog međusobne interakcije niže stope implantacije, više stope pobačaja, kao i učestalijih komplikacija tokom trudnoće i poroda, biti manje zdrave živorođene djece[4]. U skladu s oprečnim rezultatima istraživanja provedenih na tu temu[4], neki su autori istraživanja odabranih u analizu ukazali na povezanost između porasta ITM i niže stope implantacije[4,60,63], dok drugi istu razliku nisu našli[55,56]. Već je spomenuta uloga leptina, čije receptore možemo naći i u endometriju, a poremećaj homeostaze tog hormona u pretilih pacijentica može biti u podlozi promjena u receptivnosti endometrija, kao i uterinom mikrookolišu, što posljedično može imati negativan utjecaj na implantaciju[56].

Jedan od vrlo značajnih ishoda je stopa kliničkih trudnoća. Od istraživanja uključenih u analizu, ukupno šest autora navodi kako razlike između stope kliničkih trudnoća u pacijentica različitog ITM nije bilo[53-55,58,62,63]. Tri studije su ukazale na progresivan pad stope kliničkih trudnoća s porastom ITM pacijentica[4,57,60], dok rezultati istraživanja jedne studije nalaze pozitivnu korelaciju između porasta ITM i zadebljanja endometrija, te posljedično pozitivnu korelaciju između zadebljanja endometrija i šanse za kliničku trudnoću, objašnjavajući kako iz literature poznati negativni učinci prekomjerne tjelesne mase na trudnoću nisu uzrokovani promjenama u zadebljanosti endometrija, već metaboličkim i hormonalnim poremećajima, promjenom receptivnosti endometrija, te uzajamnim interakcijama embrija i uterusa[61]. Važno je napomenuti rezultate metaanalize autora Rittenberg i sur., koji zaključuju kako skupina pacijentica s ITM<25 kg/m² ima nižu stopu kliničkih trudnoća u odnosu na one s ITM≥25 kg/m², a u usporedbi s pacijenticama normalnog ITM, one s ITM 25-29.9 kg/m², kao i one s ITM≥30 kg/m², imaju signifikantno niže stope kliničkih trudnoća[68].

Utjecaj pretilosti na povišene stope pobačaja smatra se interakcijom nekoliko patofizioloških mehanizama, prvenstveno hormonskih alteracija koje mogu utjecati na rani embrionalni razvoj, invaziju trofoblasta, već spomenutu receptivnost endometrija, kao i funkciju žutog tijela[61]. Brojni su autori u dosadašnjoj literaturi ukazali na više stope pobačaja kao posljedicu pretilosti[21,25], no drugi to u svojim istraživanjima opovrgavaju[17,24,47]. Slično, neke studije uključene u ovu preglednu analizu pokazale su kako razlike u stopi pobačaja ovisno o ITM, nije bilo [55,58,61,63], dok druge zaključuju kako postoji tendencija k porastu stope pobačaja s porastom ITM[4,14,53,56,60]. Smatra se kako stanje relativne hiperestrogenemije i hiperinzulinemije, uz prisutnost nekih proinflamatornih citokina (IL-6,TNF α) može stvoriti uterini mikrookoliš nepoželjan za implantaciju[56]. Takvo blago proinflamatorno stanje opisano je u literaturi vezano uz sindrom policističnih jajnika[56]. Također se spominje kako je veća učestalost pobačaja u skupinama povišenog ITM posljedica poremećene folikulogeneze i smanjene kvalitete oocita, a kao dokaz tome prilažu se studije heterolognih ciklusa fertilizacije, koje pokazuju kako je negativan efekt pretilosti premošten uporabom donorskih oocita[14]. Zaključno, metaanaliza iz 2011. jasno ukazuje na statistički značajan porast stope pobačaja kod svih vrijednosti ITM viših od normalne[68].

Svakako najvažniji promatrani ishod je stopa živorođene djece, i utječe li ITM na promjenu istog. Jedan dio promatranih radova nije ukazao na signifikantan pad stope živorođenih uz viši ITM [14,58,59,62], dok ostali opserviraju suprotno, pad promatrane stope [4,53,56,60] s porastom ITM. Rittenberg i sur. promatrali su stopu živorođene djece kao primaran ishod metaanalize, i zaključili kako je statistički značajan pad stope živorođenih prisutan kod svih vrijednosti ITM viših od normalne (18.5-24.9 kg/m²)[68]. Češće opstetričke komplikacije tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, uključujući hipertenziju, preeklampsiju, rizik za carski rez, škodeći pritom i trudnici i plodu, mogu biti objašnjenje lošijeg sveukupnog ishoda[56].

Zanimljivo bi bilo spomenuti istraživanje McKnight i sur. koji su uspoređivali reprodukcijske ishode MAR među dvjema skupinama pacijentica, onih s ITM<30 kg/m², te onih s ITM≥30 kg/m², pri čemu su sve pacijentice stimulirane lijekom iz skupine inhibitora aromataze, letrozolom[69]. Rezultati su pokazali kako je skupina pretilih žena stimuliranih na ovaj način imala veću šansu za trudnoću, iako rezultati nisu dosegli statističku značajnost[69]. Treba uzeti u obzir da je studija rađena na vrlo malom uzorku žena (n=90), no pitanje indukcije ovulacije inhibitorima aromataze u pretilih žena svakako može biti predmet od interesa budućih istraživanja[69].

Zamke u analizi, a posebice usporedbi studija u ovom tipu preglednog članka mogu biti brojne. Pojedina su istraživanja rađena na sjevernoameričkoj populaciji [59-62], a druga na europskoj populaciji žena [4,14,52-58], pri čemu treba razmišljati o potencijalnim čimbenicima zabune, posebice činjenici da se srednja vrijednost ITM u tim populacijama bitno razlikuje, kao i učestalost sindroma policističnih jajnika[14]. U budućim istraživanjima bilo bi bitno u obzir uzeti i genetske čimbenike, kao i druge razlike u životnim navikama, te istražiti njihov potencijalni učinak[14]. Također, većina je istraživanja odabranih u analizu rađeno unutar jednog istraživačkog centra [4,14,53-59,61-63], sveobuhvatnije bi nam informacije mogle dati buduće multicentrične studije. Treba istaknuti da pojedini radovi uključeni u analizu, u provedenom istraživanju nisu uključili žene ekstremno visokog ITM[58,61], što također može utjecati na pogrješno tumačenje rezultata.

5. ZAKLJUČAK

Djelovanje pretilosti na fertilitet, unatoč brojnim istraživanjima provedenim na tu temu, nije razjašnjeno, no s obzirom na opservirane negativne posljedice na mnoge reprodukcijske ishode, među kojima su i ishodi metoda potpomognute oplodnje, nužno je definirati točne mehanizme koji ih uzrokuju. Međusobno isprepleteni učinci disfunkcije ovulacije, kao i promjene folikularnog i endometrijskog hormonskog okruženja, potencijalno oštećuju kvalitetu oocite, mogućnost implantacije i rani embrionalni razvoj, što sve ukazuje na složenost patofizioloških mehanizama u podlozi i stvara potrebu za daljnim istraživanjima koja će pridonijeti njihovom razumijevanju. Žene smanjene plodnosti trebalo bi poticati na redukciju tjelesne mase putem ograničenog unosa kalorija i više fizičke aktivnosti, kako bi se povećala šansa spontane ovulacije, ali i poboljšao odgovor na kontroliranu stimulaciju ovarija, s posljedičnom uspješnijom trudnoćom i porodom. Pokazalo se kako smanjenje tjelesne mase od samo 5% može pozitivno utjecati na regulaciju menstruacijskog ciklusa i plodnost. No, treba imati na umu da s porastom životne dobi drastično opadaju šanse za postizanjem trudnoće putem metoda asistirane reprodukcije, pa odgađanje istog s ciljem gubitka tjelesne mase, ne bi bilo mudro. S obzirom na nesuglasnost stavova u postojećoj literaturi, kao i nepostojanje smjernica liječenja neplodnosti u žena povećane tjelesne mase, buduće bi studije trebale definirati poželjnu vrijednost ITM za početak primjene metoda asistirane reprodukcije, kao i ispitati učinak programa za smanjenje tjelesne mase kod žena povišenog ITM na ishod IVF-a. Nove spoznaje o ovoj složenoj problematici trebale bi omogućiti ženama povećane tjelesne mase adekvatan uspjeh potpomognute oplodnje, uz individualiziran pristup i prilagodbe metoda za postizanje optimalnog odgovora na stimulaciju, kao i trudnoće i poroda sa što manje komplikacija, čime povećavamo šanse za rođenje zdravog djeteta.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Miri Kasumu, na stručnom vodstvu i savjetima tokom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mama što si mi svojim primjerom pokazala kako se treba iskrenošću i poštenjem boriti za sebe. Hvala tata što si me poticao na kreativnost i kritičko razmišljanje. Svojim pristupom radu, svojim trudom i predanošću, uzor ste i meni i Luki, a mi smo vam beskrajno zahvalni na svemu što ste nam omogućili, i na bezuvjetnoj podršci koju imamo od vas.

Sve što sam ikad postigla dugujem vama.

Hvala Luki i cijeloj mojoj obitelji što ste uvijek bili uz mene.

Hvala Lani, Eti i Jurji što ste mi redovito skretale pozornost s obaveza, i strpljivo slušale sve jadikovke na kavama. Strast koju imate prema svojim ciljevima, uvijek me dodatno motivirala.

Kata, hvala što si vjerovala u mene.

Mia, Kruc, Dora, zbog vas su mi sve muke na Mef-u bile slatke.

Hvala Ledinskom na tehničkoj podršci prilikom izrade ovog rada. I hvala ti na društvu tokom učenja zadnjih trideset i tri ispita, hvala ti što si izdržao sa mnom tokom učenja tih zadnjih trideset i tri ispita, a posebno hvala što si mi davao snagu kad mi je najviše trebalo, bio smiren kad ja nisam bila, i veselio se svakom mom uspjehu.

7. LITERATURA

1. Obesity and overweight:fact sheet [Internet].World Health Organization [ažurirano:srpanj 2016.; pristupljeno svibanj 2017.] Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Global Database on Body Mass Index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition. World Health Organization – Global Database on Body Mass Index [Internet].2006. [ažurirano 8.6.2017.; pristupljeno 8.6.2017.] Dostupno na:http://apps.who.int/bmi/index.jsp
3. R. Jackson-Leach, F. Montague, T. Lobstein; Obesity Atlas for the European Union: 2017[Internet]. World Obesity Federation [pristupljeno svibanj 2017.] Dostupno na: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/ps-wof-web-dev/site_media/uploads/eu-atlas-2017-v2.pdf
4. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A i sur. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. Fertil Steril.2010;93(2):447-454.doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.032.
5. Tesauro M, Canale M, Rodia G, Di Daniele N, Lauro D, Scuteri A i sur. Metabolic Syndrome, Chronic Kidney, and Cardiovascular Diseases: Role of Adipokines. Cardiol Res Pract.2011;2011:1-11.doi: 10.4061/2011/653182.
6. Michels K, Terry K, Eliassen A, Hankinson S, Willett W. Adult weight change and incidence of premenopausal breast cancer. Int J Cancer.2011;130(4):902-909.doi: 10.1002/ijc.26069.
7. Lashen H, Fear K, Sturdee D. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. Hum Reprod.2004;19(7):1644-1646.DOI:10.1093/humrep/deh277
8. Weiss J, Malone F, Emig D, Ball R, Nyberg D, Comstock C i sur. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate–a population-based screening study.Am J Obstet Gynecol.;190(4):1091-1097.DOI:10.1016/j.ajog.2003.09.058
9. Rajasingam D, Seed P, Briley A, Shennan A, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women.Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):395.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.
10. Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S, Oki T, Yamasaki H, Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders.Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Feb;81(2):147-50.
11. Krizanovska K, Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Rokyta Z. Obesity and reproductive disorders. Sb Lek.2002;103:517-26.
12. Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. Fertil Steril. 2006;85(6):1563-1581. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.09.065
13. Repaci A, Gambineri A, Pagotto U, Pasquali R. Ghrelin and reproductive disorders. Mol Cell Endocrinol. 2011;340(1):70-79.doi: 10.1016/j.mce.2011.02.022.

14. Sarais V, Pagliardini L, Rebonato G, Papaleo E, Candiani M, Viganò P. A Comprehensive Analysis of Body Mass Index Effect on in Vitro Fertilization Outcomes. Nutrients. 2016;8(3):109.doi: 10.3390/nu8030109.
15. Gosman G, Katcher H, Legro R. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. Hum Reprod Update. 2006;12(5):585-601.DOI:10.1093/humupd/dml024
16. Levens E, Skarulis M. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. Fertil Steril. 2008;89(6):1606-1608.doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.079
17. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;127(1):88-93.DOI:10.1016/j.ejogrb.2005.12.009
18. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard C, Nyboe Andersen A, Andersen P, Boivin J. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. Reprod Biomed Online. 2011;23(4):490-499.doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.010.
19. Fedorcsak P, Dale P, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. Hum Reprod. 2004;19(11):2523-2528. DOI:10.1093/humrep/deh485
20. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome?. J Assist Reprod Genet. 2000; Nov;17(10):547-52.
21. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger W, Li T. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. Reprod Biomed Online. 2007; Nov;15(5):532-8.
22. Orvieto R, Meltcer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby E, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2008;104(1):53-55.doi:10.1016/j.ijgo.2008.08.012.
23. Awartani KA, Nahas S, Al Hassan SH, Al Deery MA, Coskun S. Infertility treatment outcome in sub groups of obese population. Reprod Biol Endocrinol. 2009 May 27;7:52.doi:10.1186/1477-7827-7-52.
24. van Swieten E, van der Leeuw-Harmsen L, Badings E, van der Linden P. Obesity and Clomiphene Challenge Test as Predictors of Outcome of in vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. Gynecol Obstet Invest. 2005;59(4):220-224. DOI:10.1159/000084347
25. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13(5):433-444.DOI:10.1093/humupd/dmm017
26. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S.Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. Br J Obstet Gynaecol. 1992 Feb;99(2):128-31.

27. Dodson W, Kunselman A, Legro R. Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. Fertil Steril. 2006;86(3):642-646.DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.01.040
28. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. Obstet Gynecol. 2006 Jul;108(1):61-9.DOI:10.1097/01.AOG.0000219768.08249.b6
29. Robker R, Akison L, Bennett B, Thrupp P, Chura L, Russell D. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1533-1540.doi: 10.1210/jc.2008-2648
30. Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D, Brodkin T, Davis OK, Rosenwaks Z. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome. J Reprod Med. 2004 Dec;49(12):973-7.
31. Moragianni V, Jones S, Ryley D. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril. 2012;98(1):102-108.doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.004.
32. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD.Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women.Fertil Steril. 1990 Jun;53(6):1097-9.
33. Lashen H, Ledger W, Bernal AL, Barlow D. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization.Hum Reprod. 1999 Mar;14(3):712-5.
34. Vilarino F, Bianco B, Christofolini D, Barbosa C. Impact of body mass index on in vitro fertilization outcomes. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010 Nov;32(11):536-40.
35. Farhi J, Ben-Haroush A, Sapir O, Fisch B, Ashkenazi J. High-quality embryos retain their implantation capability in overweight women. Reprod Biomed Online. 2010;21(5):706-711.doi:10.1016/j.rbmo.2010.06.040.
36. Frattarelli JL, Kodama CL.Impact of bodymass index on in vitro fertilization outcomes. J Assist Reprod Genet. 2004 Jun;21(6):211-5.
37. Shah D, Missmer S, Berry K, Racowsky C, Ginsburg E. Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In Vitro Fertilization. Obstet Gynecol. 2011;118(1):63-70.doi:10.1097/AOG.0b013e31821fd360.
38. Bellver J, Melo M, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. Fertil Steril. 2007;88(2):446-451.DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.11.162
39. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. Obes Rev. 2004;5(3):137-143.DOI:10.1111/j.1467-789X.2004.00147.x
40. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. Fertil Steril. 2016 Dec;106(7):1742-1750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.028.
41. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T.Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Jan;79(1):43-8.
42. Lintsen A, Pasker-de Jong P, de Boer E, Burger C, Jansen C, Braat D. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. Hum Reprod. 2005;20(7):1867-1875.DOI:10.1093/humrep/deh898
43. Veleva Z, Tiitinen A, Vilska S, Hyden-Granskog C, Tomas C, Martikainen H. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. Hum Reprod. 2008;23(4):878-884.doi:10.1093/humrep/den017.

44. Wang J, Davies M, Norman R. Obesity Increases the Risk of Spontaneous Abortion during Infertility Treatment. Obes Res. 2002;10(6):551-554.DOI:10.1038/oby.2002.74
45. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR i sur. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? Am J Obstet Gynecol. 1994 Feb;170(2):541-8.
46. Schliep K, Mumford S, Ahrens K, Hotaling J, Carrell D, Link M. Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015;103(2):388-395.doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.048.
47. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R.Early pregnancyloss following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod. 2002 Dec;17(12):3220-3.
48. Loh S, Wang JX, Matthews CD. The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1207-11.
49. Nichols JE, Crane MM, Higdon HL, Miller PB, Boone WR. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. Fertil Steril 2003;79:645-7.
50. Dessolle L, Darai E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. Hum Reprod. 2009;24(12):3082-3089.doi: 10.1093/humrep/dep303.
51. DeUgarte D, DeUgarte C, Sahakian V. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. Fertil Steril. 2010;93(3):1008-1010.doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1005.
52. Freiesleben NL, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, Toft B, Loft A i sur.Predictors of ovarianresponse in intrauterineinseminationpatients and development of a dosage nomogram. Reprod Biomed Online. 2008 Nov;17(5):632-41.
53. Thum MY, El-Sheikhah A, Faris R, Parikh J, Wren M, Ogunyemi T i sur. The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol. 2007 Oct;27(7):699-702.
54. Kilic S, Yilmaz N, Zülfikaroglu E, Sarıkaya E, Kose K, Topcu O. Obesity alters retrieved oocyte count and clinical pregnancy rates in high and poor responder women after in vitro fertilization. Arch Gynecol Obstet. 2010;282(1):89-96.doi: 10.1007/s00404-010-1359-7.
55. Ozekinci M, Seven A, Olgan S, Sakinci M, Keskin U, Akar M i sur. Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes?. BMC Women's Health. 2015;15(1).doi:10.1186/s12905-015-0223-0.
56. Caillon H, Fréour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis M, Barrière P et al. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. Obes Res Clin Pract. 2015;9(4):382-388.doi: 10.1016/j.orcp.2015.02.009.
57. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz V. Factors predictive of clinical pregnancy in the first intrauterine insemination cycle of 306 couples with favourable female patient characteristics. Hum Fertil (Camb). 2013;16(4):286-290.DOI: 10.3109/14647273.2013.841328
58. Matalliotakis I, Cakmak H, Sakkas D, Mahutte N, Koumantakis G, Arici A. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. Reprod Biomed Online. 2008 Jun;16(6):778-83.
59. Legge A, Bouzayen R, Hamilton L, Young D. The Impact of Maternal Body Mass Index on In Vitro Fertilization Outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(7):613-619.doi:10.1016/S1701-2163(15)30541-7.
60. Provost M, Acharya K, Acharya C, Yeh J, Steward R, Eaton J. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro

fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. Fertil Steril. 2016;105(3):663-669.doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.008.
61. Souter I, Baltagi L, Kuleta D, Meeker J, Petrozza J. Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. Fertil Steril. 2011;95(3):1042-1047.doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.062.
62. Zhang J, Feret M, Chang L, Yang M, Merhi Z. Obesity adversely impacts the number and maturity of oocytes in conventional IVF not in minimal stimulation IVF. Gynecol Endocrinol. 2015;31(5):409-413.doi: 10.3109/09513590.2015.1014785.
63. Setti A, Braga D, Figueira R, Vingris L, Iaconelli A, Borges E. Body mass index is negatively correlated with the response to controlled ovarian stimulation but does not influence oocyte morphology in ICSI cycles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;163(2):175-179.doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.04.002.
64. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective strudy. BMJ 2000;321:1320-1
65. Leary C, Leese H, Sturmey R. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. Hum Reprod. 2014;30(1):122-132.doi: 10.1093/humrep/deu276.
66. Jungheim E, Macones G, Odem R, Patterson B, Lanzendorf S, Ratts V et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. Fertil Steril. 2011;95(6):1970-1974.doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.154.
67. la Cour Freiesleben N, Gerds T, Forman J, Silver J, Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B. Risk charts to identify low and excessive responders among first-cycle IVF/ICSI standard patients. Reprod Biomed Online. 2011;22(1):50-58.doi: 10.1016/j.rbmo.2010.08.010.
68. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara S, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2011;23(4):421-439.doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018.
69. McKnight K, Nodler J, Cooper J, Chapman V, Cliver S, Bates G. Body mass index–associated differences in response to ovulation induction with letrozole. Fertil Steril. 2011;96(5):1206-1208.doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.002.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME Petra Linarić
ADRESA Ilirska 46
MOBITEL 0912345356
E-MAIL petralinaric22@gmail.com
DATUM ROĐENJA 22.02.1993

OBRAZOVANJE I SPORT

- 2007. godine završila sam OŠ Ivan Meštrović
- Upisala sam II. gimnaziju u Zagrebu koju završavam 2011. godine, kad upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 2016. godine, na 5. godini studiranja, putem CroMSIC udruge odlazim na znanstvenu razmjenu u Siriraj Hospital Mahidol University u Bangkok, Tajland
- Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2015./2016.
- Demonstratorica sam na kolegiju Pedijatrija na odjelu gastroenterologije u akademskoj godini 2016./2017.
- 2003.-2011. bila sam član HAOK Mladost Zagreb, a od 2011. godine član sam odbojkaške sekcije SportMEF-a

STRANI JEZICI Engleski / Njemački

VOZAČKA DOZVOLA B kategorije