



Obezite ve Kadın İnfertilitesi

Obesity and Female Infertility

Fulya Çağlı^{1*}, Savaş Karakuş²

¹ Kayseri Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kayseri, Türkiye

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Makale bilgisi

Alındı: 19.04.2020
Revize form alındı: 08.05.2020
Kabul: 11.05.2020
Online yayım: 05.06.2020

Anahtar Kelimeler

Obezite
infertilite

Özet

İnfertilite, düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl içerisinde gebelik sağlanamamasıdır. Obezite tüm dünyada artış gösteren ve metabolik komplikasyonlara neden olabilen bir sağlık problemidir. Obez kadınlarda menstrüel siklus bozuklukları, polikistik over sendromu ve infertilite gibi jinekolojik problemler daha sık görülmektedir. Obezite, görülen insülin direnci hipotalamik-pitüiter-over aksını olumsuz etkileyerek anovulasyona ve infertiliteye neden olabilmektedir. Ayrıca oosit kalitesini ve endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilemektedir. Obezite, infertiliteye yönelik tedavi sonuçlarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Obezite azaltılması, infertilite tedavisi başarısını artırdığı görülmüştür. Sonuç olarak, infertil hastalar değerlendirilirken, etyolojik ve tedavi başarısını etkileyebilen önemli bir faktör olarak obezite dikkate alınmalıdır.

Derleme Makalesi

Article info

Received: 19.04.2020
Received in revised form: 08.05.2020
Accepted: 11.05.2020
Available online: 05.06.2020

Keywords

Obesity
Infertility

Abstract

Infertility is defined as failure to achieve pregnancy at the end of a year despite regular unprotected sexual intercourse. Obesity is a health problem that increases worldwide and can cause metabolic complications. Gynecological problems such as menstrual cycle disorders, polycystic ovarian syndrome and infertility are more common in obese women. Insulin resistance seen in obesity may adversely affect the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, causing anovulation and infertility. It also negatively affects oocyte quality and endometrial receptivity. Obesity also adversely affects treatment results for infertility. Treatment for obesity has been shown to increase infertility treatment success. In conclusion, when evaluating infertile patients, obesity should be considered as an important factor that may affect the etiological and treatment success.

Review Article

GİRİŞ

Obezite, vücuttaki yağ kitlesinin artması ile karakterize, başta kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem olmak üzere tüm sistemleri etkileyen bir sağlık problemidir¹. Dünyada 600 milyondan fazla insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur². Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanarak eşik değerlere göre tanımlanmıştır. BMI; vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Buna göre BMI'i >25 olanlar aşırı kilolu, BMI'i >30 olanlar obez, BMI'i>40 olanlar ise morbidobez olarak tanımlanmaktadır. WHO 2008 yılı verilerine göre, kadınların %35'inin, BMI'i 25'den yüksek iken, %14'ünün BMI'i ise 30'un üzerindedir. Obezite nedenleri arasında aşırı ve yanlış beslenme, sedanter yaşam biçimi, genetik, yaş, cinsiyet, yaşam tarzı, beslenme

alışkanlıkları, evlilik, öğrenim durumu, meslek, gelir düzeyi, endokrin ve metabolik etkenler yer almaktadır³.

Obezite oranları, gelişmiş ülkelerde önemli ölçüde yüksek iken, bu durum gelişmekte olan ülkelerde de yükselme eğilimindedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde; 2016 yılında kadınların %23,9'unun obez, %30,1'inin ise aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kadınlardaki obezitenin, erkeklerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum, özellikle kadının yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Aynı zamanda pek çok sistemik, hormonal, metabolik, estetik, ruhsal ve toplumsal sorunları da beraberinde getirmektedir. Kadınlarda obezitenin reproduktif sistem üzerine olumsuz etkilerini araştıran literatürde birçok araştırma mevcuttur⁴. Reproduktif sistemdeki bozulma, hipotalamik pitüiter ovaryan (HPO) akstaki düzensizlikler, oosit kalitesi ve endo-

metriyal reseptivite arasındaki etkileşimle oluşur. Bu etkileşim bozukluğu sonucu oluşan adet düzensizliği, endometrial patoloji ve infertilite ile kendini gösterir^{5,6}. Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliği ile subfertilite arasında doğrudan bir korelasyon olduğu gösterilmiştir⁷.

Obezite ve Menstürel Bozukluklar

Obezite, HPO ekseninin fonksiyonel değişikliğine neden olarak, üreme potansiyeli üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Obez kadınlardaki, yüksek insülin seviyesi teka hücrelerinde androjen üretimini artırmaktadır⁸. Bu androjenler, aşırı yağ dokusu nedeniyle periferde yüksek oranlarda östrojene aromatize edilir, dolaşımdaki yüksek östrojen, HPO eksenini üzerinde negatif feedback etki ile gonadotropin üretimini etkiler⁹. Cilt altı yağ dokusunun artması, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRh), pulsatilitesinde artışa ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinde ise azalmaya neden olur. GnRH pulsatilitesindeki artış, Luteinizan hormon (LH) salgılanmasını artırarak, ovarian ve sürrenal androjen üretimini tetikler. Bu durum ovarian folliküllerde atreziye, hiperandrojenemiye ve değişmiş steroidogeneze neden olur. Artan LH, androstenedion, trigliserid, estron, insülin, VLDL ve apolipoprotein-B düzeyleri hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı bozarak anovuluar sıklulara ve oligomenoreye neden olur¹⁰. HPO eksenindeki bozukluk, adet düzensizliği ve ovulasyon disfonksiyonuna sebep olur. Kesitsel bir çalışmada, kilolu kadınların %30'unda, obez kadınların ise, %47'sinde adet düzensizliği saptanmıştır. Bu kadınlara, spontan ovulasyonun geri dönmesi için diyet, egzersiz veya tıbbi tedavi ile kilo kaybı önerilmiştir¹¹. Obez bir kadında, %5 ila 10 oranında kilo kaybının ovuluar fonksiyonları yeniden başlatabildiği gösterilmiştir¹².

Obezite ve İnfertilite

İnfertilite, düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yılın sonunda gebe kalamama durumudur. Kadın infertilitesinin nedenleri arasında; ovuluar bozukluklar, endometriosis, pelvik adezyonlar, tubal oklüzyon, hiperprolaktinemi, kadın yaşı ve diğer faktörler olarak sıralanabilir. Obezite, infertilite ile ilişkili altta yatan bu etiyojilere sebep olabilecek bir durum oluşturabilir¹³.

Obezitenin, üreme fonksiyonları üzerinde yol açtığı sorunlar arasında anovulasyon, menstrual rahatsızlıklar, infertilite, yardımcı üreme tedavileri ile ilgili zorluklar, abortuslar ve olumsuz gebelik sonuçları yer almaktadır. Obezitenin infertilite üzerine etkisi; folikül seçimi, oositin kalitesi, fertilizasyon,

embriyo gelişimi ve implantasyon basamaklarında olabilmektedir. Obez ve normal kilolu infertil kadınların dahil edildiği bir çalışmaya göre, obez kadınlarda, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gebelik elde etme oranlarının daha düşük, endometrial doku gelişiminin, implantasyon oranı ve embriyo kalitesinin kötü olduğu saptanır iken, abortus oranlarının istatistiksel olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁴.

VKİ yüksek olan kadınlarda, yardımcı üreme tedavilerinde kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanlarına karşı da bir direnç vardır. Obez kadınlarda, YÜT'de kullanılan gonadotropin dozları, siklus iptal oranları, stimülasyon süresi ve tedavi maliyetlerinde artış saptanmıştır¹⁵. Obezite ile infertilite arasındaki bu ilişkinin, obezitenin erken yaşlarda ortaya çıkması durumunda özellikle de ergenlik döneminde görülen obezite ile daha kuvvetli olduğu görülmektedir. Menarş yaşı, obez kız çocuklarında, normal kilolu yaşlılarına göre, çoğunlukla daha erkendir ve obezitenin başladığı yaş ile oligo-anovülasyon yaşı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur¹⁶.

Leptin, metabolizmayı düzenlemeye yardımcı yağ kökenli bir hormondur. Ergenliğe girişi başlatan faktörler arasında yer alabilir¹⁷. Yapılan bir çalışmada, obeziteye bağlı hiperleptineminin, hipotalamic nöropeptid Y (NPY) salınımında artış yaparak, GnRh supresyonu sonucunda, oligo-amenore ve subfertiliteye neden olduğu bildirilmiştir¹⁸.

Folikülogenez ve endometriyal reseptivite arasındaki etkileşim henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak; obezitenin doğurganlık üzerinde doğrudan ve zararlı bir etkisi olduğu açıktır. Obezitenin, fertilite üzerine olan olumsuz etkisi öncelikle HPO aks üzerindeki negatif etkiden kaynaklanmaktadır. Obez kadınlardaki, artmış insülin direnci ovarian androjen üretiminin artmasına neden olur. Dolaşımdaki yüksek androjen, periferik yağ dokusunda östrojene dönüşür. Artan östrojen seviyesi, HPO aksda negatif feedback etki ile gonadotropin seviyelerinin düşmesine neden olur. Bu durum ovuluar disfonksiyonla sonuçlanır¹⁹.

VKİ yüksek olan hastaların, IVF sikluslarındaki foliküllerden elde edilen sıvı, hormon ve metabolitler açısından değerlendirildiği zaman, normal VKİ olan hastalara göre farklılıklar olduğu gösterilmiştir²⁰.

Obez hastalarda, C-reaktif protein, interlökin-6, tümör nekroz faktörü-alfa ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 gibi çeşitli markırların düzeylerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu markırların, fertilite üzerinde zararlı olduğu belirtilmektedir²¹.

Obezitenin, oosit kalitesini ve endometriyal reseptiviteyi olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir^{22,23}. Obez kadınlarda, oositler daha düşük kalitede olduğu için, matür oositlerin fertilizasyon oranı, normal kilolu kadınlardaki matür oositlerin fertilizasyon oranına göre istatistiksel olarak daha düşüktür²⁴.

Bellver ve arkadaşlarının, implantasyon oranının, BMI ile ilişkisini göstermeyi amaçlayan çalışmasında, normal BMI sahip donörlerden 9500'den fazla ovum sonuçlarını analiz etmiş. Alıcının BMI ile korelasyon gösterdiği sonucuna varmıştır. Bu çalışmada, normal BMI'ne sahip kadınlarda, implantasyon, gebelik ve klinik gebelik oranları açısından, obez kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir²⁵.

Polikistik over sendromunda obezitenin üreme fonksiyonlarına etkisi

Polikistik over sendromu (PCOS) toplumda %6-10 oranında görülmektedir. Etiyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Ancak, insülin rezistansı ve hiperinsülineminin rol oynadığı kabul edilmektedir. PCOS tanısı; Rotterdam kriterlerinden ikisinin bulunması ile konulabilmektedir. Bu kriterler²⁶;

1. Oligo veya anovulasyon
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonda polikistikover görüntüsü olarak tanımlanmıştır .

PCOS tanı kriterlerinde yer almasa da, obezite ile insülin direnci ve hiperinsülineminin, PCOS olan çoğu kadında görüldüğü yaygın olarak kabul edilmiştir²⁷. Obezite, insülin direncine katkıda bulunarak PCOS semptomlarını şiddetlendirir. Obez PCOS'lu kadınlar sıklıkla daha şiddetli bir fenotip gösterir²⁸.

PCOS olan obez kadınlar, ovulasyonu sağlayacak tıbbi tedavilere daha düşük yanıt verirken, bu hastalarda tekrarlayan abortuslar, erken gebelik kaybı ve subfertilite daha sık görülmektedir. YÜT ile gebe kalan PCOS'lu obez kadınlarda yapılan çalışmalarda, obez olmayan kadınlara kıyasla, tedavi esnasında daha yüksek gonadotropin gereksiniminin olduğu, abortus oranının daha yüksek olmasına rağmen oosit sayısı ve canlı doğum oranının daha az olduğu gösterilmiştir²⁹.

Sonuç

Klinik çalışmalarda, obezitenin, diğer tüm sistemler üzerine olduğu gibi endokrin sistem üzerinde de olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Obeziteninin, fertilite üzerine olan ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir. Kilo kaybı, fiziksel aktivite, diyet

ve bariatrik cerrahi gibi müdahaleler, gebe kalmak isteyen obez hastalar için umut vaat etmektedir.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

REFERANSLAR

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2001:797-800.
 2. World Health Organization. Obesity and overweight factsheet 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Last accessed March 6, 2017.
 3. Erenel A, Aksu S. Obezite ve Kadın Cinselliği. *Türkiye Klinikleri. J Obstet. Womens Health Dis Nurs-Special Topics* 2016; 2(1):65-9.
 4. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl.* 2015;17: 450-458.
 5. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1634-7.
 6. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008; 23(2):324-8.
 7. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):433-44.
 8. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity-interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar 25;316(2):172-9.
 9. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):525-30.
 10. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(6):482-7.
 11. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(1):75-85.
 12. Balen AH, Anderson RA; Policy & Practice Committee of the BFS. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb).* 2007;10(4):195-206.
- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;16:11:66.

14. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev.* 2013;71 Suppl 1:S3-8.
15. Kumbak B, Oral E, Bukulmez O. Female obesity and assisted reproductive technologies. *Semin Reprod Med.* 2012;30(6):507-16.
16. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012;78: 269-278.
17. Dalskov SM, Ritz C, Larnkjær A, Damsgaard CT, Petersen RA, Sørensen LB, Ong KK, Astrup A, Mølgaard C, Michaelsen KF. The role of leptin and other hormones related to bone metabolism and appetite regulation as determinants of gain in body fat and fat-free mass in 8-11-year-old children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1196-1205.
18. Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC. Dietary-induced obesity and hypothalamic infertility in female DBA/2J mice. *Endocrinology.* 2004;145(3):1238-47.
19. Schwartz MW, Seeley RJ. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med.* 1997;19;336(25): 1802-11.
20. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1533-40.
21. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2006;12(5):585-601.
22. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, Schedl T, Moley KH. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One.* 2012;7:e49217
23. Ku SY, Kim SD, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, et al. Clinical efficacy of body mass index as predictor of in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *J Korean Med Sci.* 2006;21(2):300-3.
24. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):63-70.
25. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril.* 2013;100(4):1050-8.
26. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
27. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:158-74.
28. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1319-40.
29. Huang K, Liao X, Dong X, Zhang H. Effect of overweight/obesity on IVF-ET outcomes in chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:5872-5876.