

Paternal obezitenin IVF/ICSI sonuçları üzerine etkileri

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Umul¹, Yrd. Doç. Dr. Seyit Ali Köse²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Obezite, yaşam kalitesini etkileyen ve sosyo-demografik değişiklikler nedeniyle sıklığı gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Ülkemizde de değişen yaşam standartları ve beslenme alışkanlıkları nedeniyle prevalansı artış göstermektedir. İşeri ve ark (1) tarafından yapılmış, Türkiye'de 18 ili ve 4205 kişiyi (2263 erkek, 1942 kadın) kapsayan bir prevalans çalışmasında populasyonun vücut kitle indeksine göre sadece %41'inin normal, %3'ünün ise düşük ağırlıklı olduğunu, populasyonun çoğunun (%56) fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Bu oranların Amerika verilerine benzer olduğu belirtilmiştir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada, üniversite öğrencilerinin %30.5'inin fazla kilolu veya obez olduğu gösterilmiştir (2). Obezite, pek çok metabolik soruna temel oluşturmanın yanısıra fertilité üzerinde de negatif etkilere sahiptir.

Maternal obezitenin yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı üzerine olumsuz etkileri yanısıra kısa vadede kilo vermenin (≥ 3 kg) elde edilen metafaz II oosit oranını arttırdığı gösterilmiştir (3). Maternal obezitenin YÜT sonuçlarına etkilerinin değerlendirildiği kapsamlı bir meta-analizde ise, vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 25 olduğu durumlarda, gebelik oranının azaldığı, düşük oranının ve gonadotropin gereksiniminin ise arttığı saptanmıştır (4). Paternal obezitenin, bilinen infertilitesi olmayan erkeklerde evlat sahibi olmada bağımsız bir negatif faktör olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca obezitenin endokrin profil üzerine (6) ve semen analizi sonuçlarına olumsuz etkileri (7) çalışmalarda saptanmıştır. Bu makale ile paternal obezitenin YÜT uygulanan çiftlerde erkeğin ve çiftin fertilité durumuna etkileri hakkında güncel literatür eşliğinde bir derleme oluşturmayı amaçladık.

Obezite-Semen analizi ilişkisi

Obezitenin konvansiyonel semen parametreleri üzerine etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir. Artan erkek obezitesinin üreme hormonları üzerine anlamlı etkisi olduğu ancak semen parametrelerini anlamlı şekilde etki-

lemediği yönünde veriler sunulmuştur (6). Bu durumun nedeni olarak bu hastalarda saptanan hipogonadotropik hipogonadizmin göreceli olarak hafif düzeyde olduğu speküle edilmiştir. Ancak, özellikle inhibin B düzeyindeki değişikliklerin seninifer tübül fonksiyonlarındaki bozulmayı gösterdiği ve dolayısıyla fertilitéyi olumsuz etkilediği belirtilmiştir (6). Güncel literatürde ise çoğunlukla artan VKİ'nin semen parametreleri üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Subfertil çiftlerin değerlendirildiği bir çalışmada, fazla kilolu erkeklerin semen analizinde progresif motilitenin belirgin azaldığı ve immotil sperm oranının arttığı gösterilmiştir (8). Obezite ile sperm konsantrasyonu, total motil sperm sayısı ve ejakülat volümü ile arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Santral obezitenin bir göstergesi olan bel çevresinin (> 102 cm) sperm konsantrasyonu ve total motil sperm sayısı ile anlamlı düzeyde ters ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak yazarlar artan VKİ ile semen analizi sonuçlarındaki değişiklikleri açıklayan bir mekanizma saptayamamışlardır (8).

Askerlik çağındaki genç erkeklerin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı ile arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (9). Sperm motilitesi ile obezite arasındaki ilişki konusunda ise literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Bazı çalışmalarda VKİ ile motil sperm oranı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (9, 10). Ancak bu çalışmalarda düşük vücut ağırlıklı (VKİ <20) bireyler de çalışma grubuna dahil edilmiş veya fertil bireyler örnekleme oluşturmuştur. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda da artan VKİ ile sperm motilitesi arasında negatif ilişki gösterilmiştir (8, 11).

Obezitenin semen morfolojisi üzerinde anlamlı değişiklikler yapmadığı güncel çalışmalarda gösterilmiştir (9, 10). Artan paternal VKİ, sperm morfolojisinde major değişikliklerden ziyade sperm DNA hasarı ile ilişkili gibi görünmektedir. Kort ve arkadaşları, artan VKİ ile sperm DNA fragmantasyon indeksinde anlamlı artış olduğunu

göstermişlerdir (12). Belirgin düzeyde yüksek DNA fragmantasyon indeksine sahip (>%50) spermiler ile yapılan in vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) siklusları ile düşük sperm DNA fragmantasyonuna sahip (≤%15) spermilerin kullanıldığı IVF/ICSI siklusları arasında gebelik oranları açısından benzerlik olmakla birlikte yüksek fragmantasyon indeksine spermiler ile gerçekleşen gebeliklerde düşük oranının daha yüksek olduğu saptanmış, sperm DNA hasarının gebeliğin ilerleyen dönemlerinde olumsuz etkiler oluşturduğu belirtilmiştir (13). Obezite ile seminal oksidatif stres arasında çok güçlü olmayan ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki de saptanmıştır (14).

Paternal obezite ve klinik gebelik verileri:

Fazla kilolu veya obez erkek partnere sahip subfertil/infertil çiftlerde artan paternal VKİ'nin gebelik ve canlı doğum oranları gibi klinik gebelik verileri üzerine negatif etkileri güncel çalışmalar ile gösterilmiştir. Geniş bir örneklemeye sahip epidemiyolojik bir çalışmada, paternal obezite ile infertilite arasında anlamlı lineer bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (15). Yazarlar, farklı yaş gruplarındaki erkeklerde benzer sonuçlar elde etmeleri nedeniyle yaşla birlikte görülme sıklığı artan erektil disfonksiyonun bu durum için bir altta yatan bir neden olamayacağı kanaatine varmışlardır (15). Prospektif, 114 çifte ait 172 yardımcı üreme siklusunun incelendiği bir çalışmada ICSI uygulanan çiftlerde paternal obezite ile siklus başına ve transfer edilen embryo başına düşen canlı doğum oranları arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır (16). Paternal obezite, IVF/ICSI sonrası blastokist gelişimi, gebelik ve canlı doğum oranları ile anlamlı olarak ilişkili bulunsa da ilk 3 gündeki erken embryo gelişimi ile ilişkilendirilememiştir (17). İlk 4-8 hücrelik bölünme sürecinde paternal genomun aktive olmadığının kabulü bu durumu açıklayan olası neden olarak belirtilmiştir.

Sağlıklı bireylerde sistolik ve diastolik kan basıncı, serum lipidleri ve hemoglobin A1c gibi parametrelerden bağımsız olarak kilo artışının çocuk sahibi olmada bağımsız

bir negatif faktör olduğu gösterilmiştir (18). Hem kadının hem erkek obezitesi birlikte değerlendirildiğinde her iki partnerin de fazla kilolu veya obez olduğu durumlarda VKİ'deki artışa doz-bağımlı olarak fertilitenin azaldığı, ayrıca kadın partnerdeki iki gebelik arasındaki her bir kilogramlık ağırlık artışının gebeliğe kadar geçen sürede yaklaşık 3 günlük bir uzamaya neden olduğu saptanmıştır (19). Tüm bu verilerin yanısıra, 290 siklusun değerlendirildiği retrospektif bir analizde erkek partnerin VKİ >25 kg/m² olan çiftlerde gebelik oranının IVF ile düştüğü ancak ICSI uygulanan çiftlerde paternal obezitenin gebelik oranlarını etkilemediği tespit edilmiştir (20). Bu çalışmada yazarlar, obezitenin sperm-oosit etkileşiminde oluşturduğu negatif etkilerin ICSI ile aşılabildiğini speküle etmişlerdir. Ancak bu çalışmada canlı doğum oranı üzerine bir karşılaştırma olmaması paternal obeziteyle ilişkili olası sperm DNA hasarının gebeliğin ilerleyen dönemlerine ait etkisinin belirlenmemiş olmasına neden olmuştur (20). Klinik çalışmalar yanısıra konuyla ilgili yapılan deneysel çalışmalarda paternal obezitenin implantasyonu, blastokist ve embryo gelişimini olumsuz etkilediği de gösterilmiştir (21). Yağdan zengin diyetle beslenen erkek farelerde fertilitenin ilgili sorunların sonraki kuşaklara geçişi de gösterilmiş olup bu dünyada artan subfertilite sıklığı konusunda önemli bir veri olabilir (22). Obezite ve yol açtığı metabolik sorunların sperm motilitesi, morfolojisi, DNA içeriği ve oksidatif hasarı üzerine yaptığı olumsuz etkilerin diyet regülasyonu ile geri dönüşümünün sağlanabildiği de belirlenmiştir (23).

Sonuç olarak, yüksek kalorili beslenme alışkanlığı ve azalmış fiziksel aktivitenin sonucu ortaya çıkan obezite ve ilişkili metabolik sorunlar fertilitenin de tehdit eder konumdadır. Paternal obezitenin, semen parametrelerindeki bozukluklar, artan oksidatif stres ve sperm DNA hasarı ile endokrin profili olumsuz etkileyerek çiftin fertilitesi üzerinde olumsuz bir etki oluşturduğu görülmektedir. Obez çiftlerde sağlıklı bir vücut ağırlığına ulaşmak fertilitenin üzerine olumlu katkıda bulunacak ve yardımcı üreme tekniklerinin getirdiği maliyetin azalmasına neden olacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Iseri A, Arslan N. Obesity in adults in Turkey: age and regional effects. *Eur J Public Health*. 2009; 19(1):91-94.
2. Rakıcıoğlu N, Akal Yıldız E. Energy and nutrient intake and food patterns among Turkish university students. *Nutr Res Pract*. 2011; 5:117-123.
3. Chavarro JE, Ehrlich S, Colaci DS, Wright DL, Toth TL, Petrozza JC, Hauser R. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2012; 98:109-116.
4. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:433-444.
5. Ohwaki K, Endo F, Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia* 2009; 41:100-104.

6. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertil Steril*. 2008; 90(2):346-351.
7. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):619-626.
8. Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod*. 2012 Aug; 27(8):2365-2372.
9. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004 Oct; 82(4):863-870.
10. Qin DD, Yuan W, Zhou WJ, Cui YQ, Wu JQ, Gao ES. Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? *Asian J Androl*. 2007 Nov; 9(6):827-834.
11. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril*. 2008 Dec; 90(6):2222-5.
12. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006; 27:450-452.
13. Dar S, Grover SA, Moskovtsev SI, Swanson S, Baratz A, Librach CL. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with a markedly high DNA fragmentation index (>50%). *Fertil Steril*. 2013 Jul; 100(1):75-80.
14. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia*. 2011 Apr; 43(2):121-8.
15. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*. 2006 Sep; 17(5):520-3.
16. Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Wright DL, Toth TL, Tanrikut C, Hauser R, Chavarro JE. Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Nov; 98(5):1193-9.
17. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2011 Apr; 95(5):1700-4.
18. Ohwaki K, Endo F, Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia*. 2009 Apr; 41(2):100-4.
19. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007 Jun; 22(6):1634-7.
20. Keltz J, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Santoro N, Polotsky AJ. Overweight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Sep; 27(9-10):539-44.
21. Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse. *Fertil Steril*. 2011 Mar; 95(4):1349-53.
22. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Hum Reprod*. 2012 May; 27(5):1391-400.
23. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Apr 1;302(7):E768-80.