

İnfertilite
İzole bir Üreme Sistemi Hastalığı mıdır
yoksa
Geniş bir Sağlık Sorunu Spektrumunun
sadece bir Semptomu mu?

Dr. Kutay Biberoglu

29. Ekim 2015

V. Üreme Tıbbı Derneği Kongresi

İnfertilite

Hastalık / Semptom

- Endometriosis / pelvik adezyonlar
- ✓ Gebelik / doğum sonrası
Yok mu varsayılmalıdır?
- Anovülasyon / insülin rezistansı varlığında
- ✓ Gebelik / doğum sonrasında
- ✓ DM / KVD / endometrial kanser
Risk faktörleri ortadan kalkacak mı?
- **Eğer kronik bir sağlık sorununun semptomu ise**
- ✓ **Gebelik / doğum sonrası kronik soruna kayıtsız kalmak**
Etik midir?

İnfertilite bir hastalık mı yoksa bir semptom mu?

- **Özel sigorta şirketleri aşağıdaki tanı ve tedavi maliyetlerini karşılarken infertilite sorununa neden duyarsızlar?**
 - ✓ Adet düzensizliği - anovülasyon
 - ✓ PCOS
 - ✓ Troid disfonksiyonu
 - ✓ Obesite
 - ✓ İnsülin rezistansı
 - ✓ Metabolik disfonksiyon
 - ✓ Tip II DM
 - ✓ Kardiovasküler hastalık
 - ✓ Over kanseri
 - ✓ Endometrial kanser
 - ✓ Meme kanseri

Erken menopo2

- İnfertilite öyküsü¹
- Endometriosis bağlantılı infertilite²
- ✓ GC hücre membran apopitozu yüksek³
- ✓ Oosit sayısı ve kalitesi düşük⁴
- ✓ AMH düşük⁵
- ✓ Menstrüel sikluslar kısa / ovülatuar⁶
- ✓ Ovaryen cerrahi / rezerv azalması⁷

Associations of onset of menopause with past history of infertility and causes of infertility.²

| | Number | Adjusted OR ^a (95% CI) | Multivariate ^b |
|-----------------------------|--------|-----------------------------------|---------------------------|
| Past history of infertility | 2988 | 1.28 (1.10–1.48) | |
| Causes of infertility | | | |
| Ovulation factor | 577 | 1.12 (0.823–1.53) | 1.01 (0.715–1.42) |
| Tubal factor | 386 | 1.41 (0.956–2.07) | 1.13 (0.755–1.70) |
| Endometriosis | 243 | 3.43 (2.17–5.44) | 3.06 (1.85–5.06) |
| Male factor | 317 | 1.69 (1.07–2.67) | 1.38 (0.841–2.28) |

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

^a Adjusted for age.

^b Adjusted for factors such as age, age at menarche, number of pregnancies, smoking before menopause, BMI and other causes of infertility.

¹Kok HS et al. Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. Hum Rep 2003; 18: 644–8.

²Yasui T et al. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. Maturitas 69 (2011) 279–283

³Nakahara K et al. Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptotic bodies. FertilSteril 1998;69:931–5

⁴Yanushpolsky EH et al. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rate in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. J Assist Reprod Gen 1998;15:193–7.

⁵ Lemos NA et al. Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. Fertil Steril 2008; 89: 1064–8

⁶ Arumugam K et al. Menstrual characteristics associated with endometriosis. Br J Obstet Gynecol 1997;104:948–50

⁷ Benaglia L et al. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriosis. Hum Rep 2010;25:678–82.

Kardiovasküler Hastalık Riski

- N : 44,601 ; < 60 yaş
- **Ovaryen infertilite** (91% WHO grup 2 = PCOS¹)
- ✓ **HT (≥45 yaş)** OR: 1.65%; 1.23–2.21
- ✓ **Hiperkolesterolemi (her yaşta)** OR: 1.42; 1.06–1.88
- ✓ **DM (<45 yaş)** OR: 2.92; 1.57–5.46

- **Obesite** (BMI ≥ 25)
- ✓ **18 vs 10% <45 yaş** p < 0,001
- ✓ **16 vs 15% ≥45 yaş** (NS)

¹Broekmans FJ et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG 2006;113 :1210–1217

Gestasyonel Diabet / COH / IVF

- 2002 – 2010 doğal gebelik vs **IVF gebeliği** (n=17,697 vs n=608)
- Yaş 30 ; BMI 24 kg/m²
- **GD** –14.2% vs **17.6%**, p<0.05
- COH ± IVF – GD **OR 1.32**, p<0.05
- Prognoz benzer

European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2015 Meeting; Stockholm, Sweden. [Abstract 146](#), presented September 17, 2015

Celiac Hastalığı

- 105 çalışma ; 884 infertilite olgusu ; 623 açıklanamayan infertilite olgusu¹
- **İnfertil kadında : 2.3% OR=3.5; 1.3-9 ; P<0.01**
- **Açıklanamayan infertilite : 3.2% OR=6; 2.4-14.6 ; P<0.01**
- **Glutensiz diyet = fertilitede düzelleme**
- ✓ Seks hormon reseptör proteinleri için gerekli mikrobeyici madde temini²
- ✓ İnflamasyon yanıtının ve abartılı aktif immün sistemin düzelmesi³

¹Singh P et al. Celiac Disease in women with infertility : A meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2015 Jan 1. [Epub ahead of print]

²Tiboni GM et al. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. Hum Reprod. 2006;21:376–379

³Nenna R et al. Immediate effect on fertility of a gluten-free diet in women with untreated coeliac disease. Gut. 2011;60:1023–1024

Endometrial kanser¹

- **Nulliparite** (infertiliteden bağımsız) (OR 1.76; 1.59–1.94)
- **İnfertilite** (nullipariteden bağımsız) (OR 1.22; 1.13–1.33)
- ✓ ± anovülasyon / PCOS [(+OR 1.28; 0.98–1.67) (-OR 1.07 (0.89–1.29))]
- **Endometriosis özellikle genç ve COC kullananlarda** – (pelvik ağrılı?) riski artırıyor

Table 4. Adjusted odds ratio and 95% confidence interval for endometrial cancer in relation to causes of infertility in the E2C2 pooled analysis

| | Cases (n=7877) | | Control (n=11466) | | OR* | 95% CI |
|---|----------------|----|-------------------|----|------|-------------|
| | N | % | N | % | | |
| Sought medical attention^b | | | | | | |
| Never infertile | 5573 | 72 | 8957 | 79 | 1.00 | — |
| Did not seek attention for infertility issues | 778 | 10 | 852 | 7 | 1.16 | (1.02–1.31) |
| Sought medical attention for infertility issues | 1398 | 18 | 1565 | 14 | 1.24 | (1.13–1.37) |
| Unknown (among women who reported having infertility issues) | 128 | — | 92 | — | — | — |
| Cause investigation^b | | | | | | |
| Never infertile | 5573 | 81 | 8957 | 87 | 1.00 | — |
| Cause identified | 953 | 14 | 851 | 8 | 1.31 | (1.17–1.48) |
| Cause not identified | 342 | 5 | 441 | 4 | 1.22 | (1.03–1.44) |
| Cause not investigated | 36 | 1 | 43 | 0 | 1.11 | (0.68–1.82) |
| Causes found (not mutually exclusive) | | | | | | |
| Endometriosis^c | | | | | | |
| Never infertile | 5573 | 87 | 8957 | 93 | 1.00 | — |
| No, infertility not due to endometriosis | 731 | 11 | 546 | 6 | 1.28 | (1.12–1.47) |
| Yes, infertility due to endometriosis | 136 | 2 | 87 | 1 | 1.80 | (1.34–2.42) |
| Anovulation/PCOS^d | | | | | | |
| Never infertile | 5573 | 92 | 8957 | 95 | 1.00 | — |
| No, infertility not due to anovulation/PCOS | 343 | 6 | 277 | 3 | 1.07 | (0.89–1.29) |
| Yes, infertility due to anovulation/PCOS | 124 | 2 | 182 | 2 | 1.28 | (0.98–1.67) |
| Structural defects^e | | | | | | |
| Never infertile | 5573 | 87 | 8957 | 93 | 1.00 | — |
| No, infertility not due to structural defects (fibroids etc.) | 398 | 6 | 299 | 3 | 1.15 | (0.97–1.37) |
| Yes, infertility due to structural defects | 405 | 6 | 330 | 3 | 1.35 | (1.13–1.62) |
| Male factors^f | | | | | | |
| Never infertile | 5573 | 92 | 8957 | 96 | 1.00 | — |
| No, infertility not due to male factors | 333 | 5 | 255 | 3 | 1.14 | (0.95–1.38) |
| Yes, infertility due to male factors | 156 | 3 | 127 | 1 | 1.21 | (0.93–1.59) |

¹Yang HP et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). British Journal of Cancer .2015; 112:925–933

Fertilite / Yaşam Süresi

Genetik / Epigenetik

- Oosit **mitokondri kalitesi = IVF başarısı**¹
- ✓ Mitokondri genom **mutasyon** hızı = 10X nükleer DNA
- ✓ **Kısa telomer** / düşük telomeraz aktivitesi (oosit/GC) = **infertilite**
- ✓ **Uzun telomer** / yüksek telomeraz aktivitesi (oosit/GC) = **Fertilite / IVF başarısı**^{2, 3}

- **Metilasyon regülatörleri**
- ✓ **Epigenetik** – Oosit DNA **metiltransferaz** (Dnmt1) ve (Dmap1) **baskılanması**⁴
- ✓ **Yüksek Foxo₃ gen ekspresyonu** = over rezerv / fertilite artışı⁴ (Tm supresör/uzun ömür)
- ✓ **GDF-9, BMP-15, Foxl₂** – primordial → preantral folikül⁵ (APO E, F VII, CYP₁B₁^{*})
- ✓ **Proapoptotik** CD₄₀, TNFRSF_{10A}, TNFRSF₂₁ / **antiapoptotik** BCL₂ and CFLAR **gen regülasyonu**⁵
- ✓ **MikroRNA ekspresyonu**⁶ (fertilite/uzun ömür)

¹Schatten H et al. The impact of mitochondrial function/dysfunction on IVF and new treatment possibilities for infertility. Reprod Biol Endocrinol 2014;12:111

²Wang W et al. Telomerase activity is more significant for predicting the outcome of IVF treatment than telomere length in granulosa cells. Reproduction 2014;147:649–57.

³Butts S et al. Correlation of telomere length and telomerase activity with occult ovarian insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4835–43

⁴Yue MX et al. Abnormal DNA methylation in oocytes could be associated with a decrease in reproductive potential in old mice. J Assist Reprod Genet 2012;29:643–50

⁵Santonocito M et al. The apoptotic transcriptome of the human MII oocyte: characterization and age-related changes. Apoptosis 2013;18:201–11

⁶ElSharawy A et al. Genome-wide miRNA signatures of human longevity. Aging Cell 2012;11:607–16.

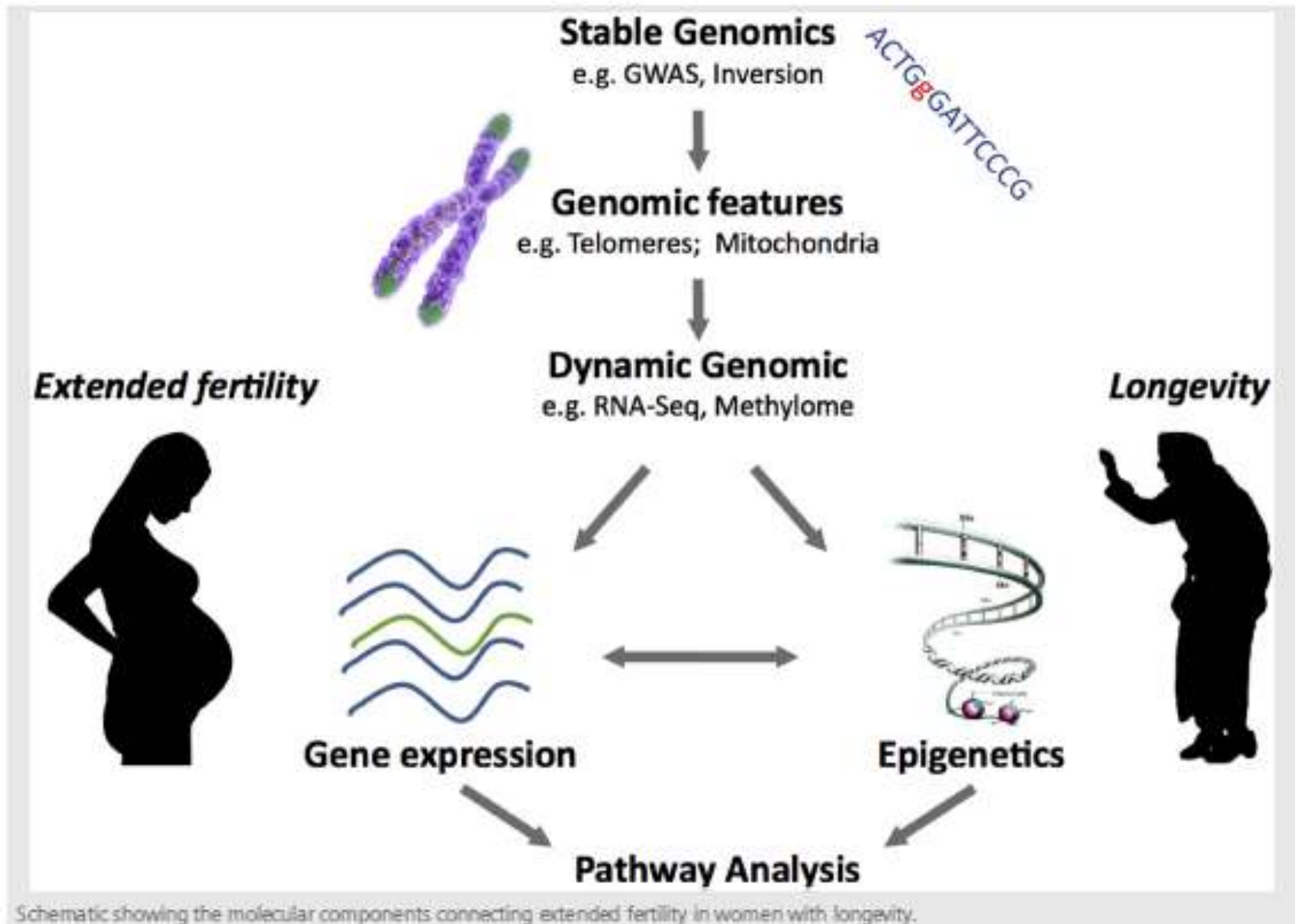
IVF Başarısı / Genetik

- 2400 PGD ; 46.439 embryo
- Blastomer anormal kromozom dizilişi / mitotik aneuploidi - 3. gün > 5. gün
- İlk 3 embryonik hücre bölünmesi maternal gen kontrolü altında (embryo genomu aktif olmadan)
- **4. Kr. Polo-like Kinaz 4 (PLK4) gen Rs2305957 SNP polimorfizmi – embryonik mitoz hatası¹**

¹McCoy et al. Science. [2015;348:235-238](#)

SNP-single-nucleotide polymorphism

American Society of Human Genetics (ASHG) 2015 Annual Meeting: Abstract 200. Presented October 8, 2015



Geç yaşta gebelik ve doğum – Uzun Yaşam Süresi

- **Az sayıda doğum / geç son doğum (>33) – uzun yaşam süresi**

- ✓ Geç doğum sağlık için pozitif seleksiyon veya biyolojik saat etkileniyor

Sun F et al. Extended maternal age at birth of last child and women's longevity in the Long Life Family Study. Menopause 2015;22:26–31

- **Çok uzun yaşayan vs <74 yaşında ölenler - >40 yaş sonrası doğum X4 yüksek**

Perls TT et al. Middle-aged mothers live longer. Nature 1997; 389:133

- **> 45 yaş doğum yapanlarda abortus oranları çok düşük**

- ✓ **Over / oosit yaşlanması da ertelenmiş olabilir**

- **Uzun süre yüksek estrogen – daha az CAD?**

Saltiki K. Coronary heart disease in postmenopausal women; the role of endogenous estrogens and their receptors. Hormones (Athens) 2007;6:9–24

- **Geç menopoz - yavaş yaşlanma ve uzun ömür**

Jaffe D et al. Influence of late-age births on maternal longevity. Ann Epidemiol 24 January 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.12.002>. [ePub ahead of print.].

Geç yaşta gebelik ve doğum – Uzun Yaşam Süresi

- n= 5,300, **doğal menopoz yaşı <40 vs 50-54 ; ölüm HR 1.95^{1, 2, 3}**
- ✓ En **küçük çocuk** yaşında her 10 kat azalma = **anne yaşamında 4 yıl uzama** (ilk doğum yaşı, doğum sayısı, doğumlar arası süre - fark yok)
- n=3,500 vs 13,600 ; doğal menopoz yaşı <45 vs. 50-60 ; **17 SNP* 30% erken menopoz yaşından sorumlu⁴⁻⁶**
- GWAS Avrupa 1,000 genom projesi – **MSH₆ “mismatch tamir geni regülasyon bölgesinde SNP⁷**
- **Yaşam süresi** ile güçlü ilişki - serum IGF-1 üzerinden apolipoprotein E (**APOE**) geni⁸
- **Kromozom 17 (17q21.31) inversiyonu = geç çocuk / uzun ömür⁹**

¹Kuningas M et al. The relationship between fertility and lifespan in humans. Age (Dordr) 2011;33:615–22

²McArdle PF et al. Does having children extend life span? A genealogical study of parity and longevity in the Amish. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:190–5

³Muller HG et al. Fertility and life span: late children enhance female longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:B202–6

⁴Smith KR et al. Familial aggregation of survival and late female reproduction. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009;64:740–4

⁵Snowdon DA et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? Am J Public Health 1989;79:709–14

⁶Perry JR et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. Hum Mol Genet 2013;22:1465–72

⁷Perry JR et al. DNA mismatch repair gene MSH6 implicated in determining age at natural menopause. Hum Mol Genet 2014;23:2490–7

⁸Deelen J et al. Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. Aging Cell 2011;10:686–98

⁹Stefansson H et al. A common inversion under selection in Europeans. Nat Genet 2005;37:129–37

*SNP – single nucleotid polymorphism

Geç yaşta gebelik ve doğum – Uzun Yaşam Süresi

- Yaşlı hayvan modellerinde **gebelik KC rejenerasyonu** yapıyor¹
- ✓ Gebelikte **anne organizması** kan iletişimi olan bebeği sayesinde **yenileniyor mu?**²
- Geç yaşta gebelik, doğum / emzirme yaşlanan organları yenileyerek yaşamı uzatıyor³
- Geç fertilitenin avantajları **geç doğum komplikasyonları** ile dengeleniyor⁴

¹Gielchinsky Y et al. Pregnancy restores the regenerative capacity of the aged liver via activation of an mTORC1-controlled hyperplasia/hypertrophy switch. Genes Dev 2010;24:543–8

²Gagnon A et al. Is there a trade-off between fertility and longevity? A comparative study of women from three large historical databases accounting for mortality selection. Am J Hum Biol 2009;21:533–40

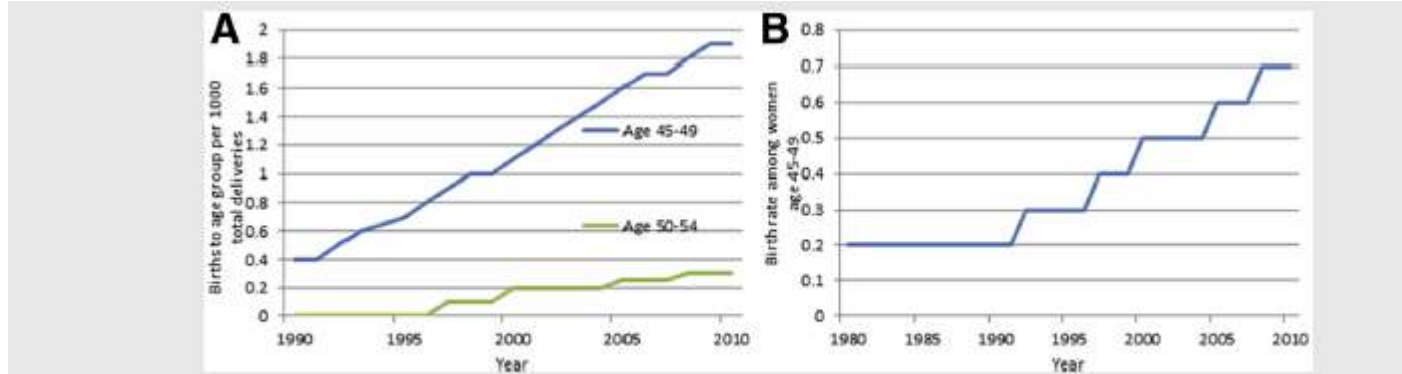
³Yi Z, Vaupel J. Association of late childbearing with healthy longevity among the oldest-old in China. Popul Stud (Camb) 2004; 58:37–53

⁴van Katwijk C. Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years: a review of the literature. Hum Reprod Update 1998;4:185–94

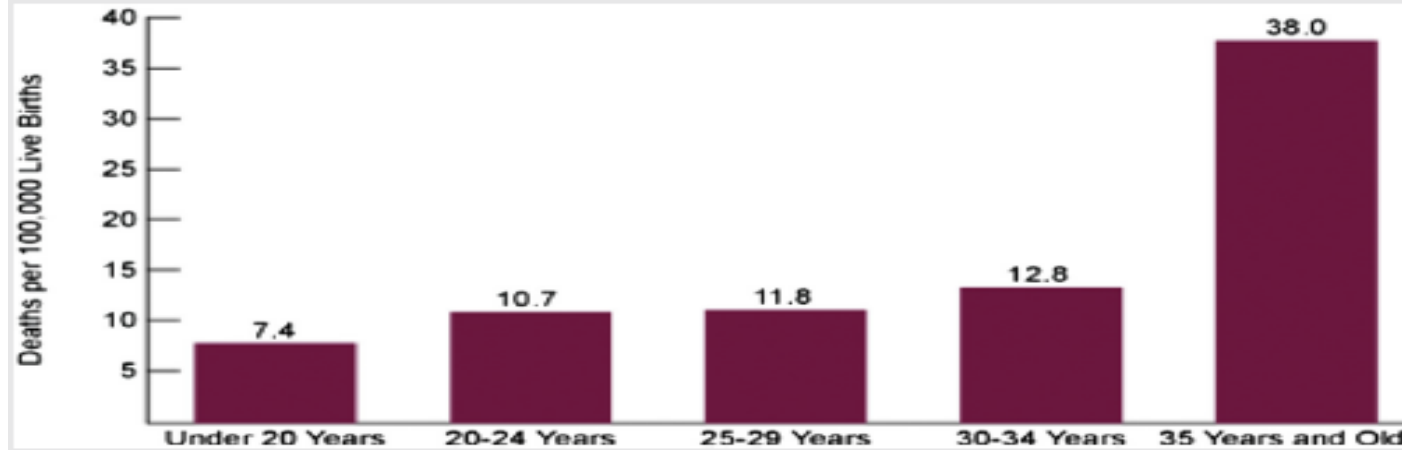
Geç Gebelik / Mortalite - Morbidite

- Oosit donasyonu ile > 45 yaş gebelik vs < 35 yaş

- ✓ Ölüm
- ✓ MI
- ✓ Kardiyak arrest
- ✓ Akut kalp yetm.
- ✓ Pulmoner emboli
- ✓ DVT
- ✓ Renal yetmezlik
- ✓ GDM
- ✓ Fetal kayıp
- ✓ Fetal anomaliler*
- ✓ Plasenta previa
- ✓ Ablasyo plasenta



Change in the (A) total number of births and (B) birth rate among women aged 45 and older in the United States. From reference (12) Sauer. *Reproduction at advanced maternal age. Fertil Steril* 2015.



Laufer N. Fertility and longevity. *Fertil Steril* 2015;103:1107-8

*≈40 yaş gebelik – aneuploidi 70% ; ≈ 45 yaş Trisomi 21 - 1/30

*İnfertilite
bir semptomdur*

*Misyonumuz
sadece fertilitenin sağlanması
ile sınırlı olmamalıdır*

*İnfertil kadınların
sağlık durumları ömür boyu
izlenmeyi gerektirir*