



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKULTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Obezlerde Bariatrik Cerrahi Sonrası  
Kilo Vermenin Anti-Müllerian Hormon  
Düzeyi Üzerine Etkisi

**Dr. Mitat BÜYÜKKABA**

(Uzmanlık Tezi)

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Özcan KARAMAN**

**İSTANBUL 2015**



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKULTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Obezlerde Bariatrik Cerrahi Sonrası  
Kilo Vermenin Anti-Müllerian Hormon  
Düzeyi Üzerine Etkisi

**Dr. Mitat BÜYÜKKABA**

(Uzmanlık Tezi)

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Özcan KARAMAN**

**İSTANBUL 2015**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle bize yol gösteren son derece alçakgönüllü, asistanlığımız sürecinde bize her anlamda destek olan anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Sayın Prof.Dr. Reha Erkoç'a, daima gülümlü beni karşılayan, motive eden, tezimin her aşamasında yardımcı olan ve kişiliklerini kendime örnek aldığım Sayın Doç.Dr. Özcan Karaman ve Sayın Prof.Dr. Ertuğrul Taşan hocalarıma, tez aşamamda özverili yardımları için Uzm.Dr. M.Muzaffer İlhan, Prof.Dr. İlhan Yaylım ve Biyolog Saime Turan'a sonsuz teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimde tecrübelerinden faydalandığım Prof.Dr. Rumeysa Kazancıoğlu, Doç.Dr. Mehmet Ali Çıkrıkçıoğlu, Doç.Dr. Orhan Kocaman, Yrd.Doç.Dr. Güven Çetin, Prof.Dr. Hakan Şentürk, Prof.Dr. Ahmet Danalıoğlu, Prof.Dr. M.Kürşat Türkoğlu, Prof.Dr. Mahmut Gümüş, Prof.Dr. H.Mehmet Türk, Doç.Dr. Mesut Şeker, Doç.Dr. Ali Tüzün İnce, Uzm.Dr. Birol Baysal, Uzm.Dr. Murat Alay, Uzm.Dr. Yusuf Kayar, Uzm.Dr. Ruhper Çekin, Yrd.Doç.Dr. Cumali Karatoprak hocalarıma ve dahiliye uzmanlarına teşekkürü bir borç bilirim.*

*4 yıllık süreçte birçok güzel anımı paylaştığım başta Muhammed Tunç ve İskender Ekinci olmak üzere Ahmet Çınar, Adnan Yay, Yahya Sekin, Fatih Ergün, Aycan Uğur, Seda Turgut, Medine İsmailova, Zeynep Ertürk, Jamshid Hamdard, Tuba Özkan, Rabia Soytaş, A.Ruhkar Çınar, Nidal Çevirme, A.İrem Çetin, H.Can İsen, Selin Yurdakul, R.Sevda Yıldız, Şebnem Burhan, E.Ece Eser, Nuray Kasar, Shute Ailia Dae, Nigar Gültekin, Aykut Özmen, Nang Hseng Kyio, Havvanur Doğan, Ivo Gueorguev, Ahmet Kuru ve Migena Gjoni arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Asistanlık sürecimin güzel anılarla dolmasında en büyük pay şüphesiz sizlerindir.*

*İyisiyle kötüsüyle servis işlerinde ekip olarak çalıştığım başta Gülfer Pala, Zuhal Gökmen, Özlem Buran, Naile Çelik, Uğur Saydam, Serdal Çetinkaya, Hale Yeşil, Öznur Özdemir, Nazlı Acar, Medine Ateş ve Ümmü Koca olmak üzere tüm sağlık personeli arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.*

*Bugünlere gelmemde mihenk taşı olan ve emeklerini hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşlerime çok teşekkür ederim. Ve dün, bugün ve yarın her zaman yanımda olan, sabırla bana ve oğlumza sevgisini veren can yoldaşıma sevgili eşim Betül Büyükkaba'ya, bütün stresimi yok eden huzur kaynağım oğlum Eymen Büyükkaba'ya çok teşekkür ederim.*

**Dr. Mitat BÜYÜKKABA**

# Obezlerde Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Vermenin Anti-Müllerian Hormon Düzeyi Üzerine Etkisi

## ÖZET

**Giriş-Amaç:** Obezite, gün geçtikçe sıklığı artmakta olan ciddi bir sağlık problemidir. Obez hastalar kilo verebilmek için öncelikle diyet, egzersiz ve ilaç kullanımına başvurmakta, bunlarla başarıya ulaşamayan hastalar ise cerrahi yöntemlere yönlendirilmektedirler. Hastaların kilo vermek istemesinin önemli bir nedeni zamanla ortaya çıkan obeziteyle ilişkili komorbid hastalıklardır. İnfertilite de bu komorbid durumlardan biridir. Anti-müllerian hormon, yardımcı üreme tekniklerinde kullanılan ve over rezervini gösteren en güvenilir markerlardan biridir. Bu çalışmanın amacı morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi ile kilo vermenin anti-müllerian hormon düzeyi üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

**Materyal-Metod:** Çalışmamıza bariatrik cerrahi planlanan, 18-40 yaş arası, fertil, 70 obez kadın hasta dâhil edildi. Hastaların pre-op ve post-op altıncı aydaki AMH değerleri karşılaştırıldı. Bu hastaların glukoz, LDL, HDL, Trigliserit, total kolesterol, HbA1c, HOMA-IR, insulin, c-peptit, TSH, kortizol, PTH, ürik asit, folik asit, vitamin B12 and ferritin değerleri pre-op ve post-op karşılaştırıldı. 18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük hastalar çalışmaya alınmadı.

**Bulgular:** Pre-op ve post-op AMH ortalama değerleri sırasıyla 130.13 pg/ml (13.21-378.13) ve 609.19 pg/ml (174.48-1244.02) olarak bulundu. Hastaların post-op ölçümlerinde AMH düzeyleri pre-op ölçümlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Hastaların beden kitle indeksleri pre-op  $45.31 \text{ kg/m}^2$ , post-op  $32.1 \text{ kg/m}^2$  olup operasyon sonrası anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.001$ ). Hastaların lipid profili ve glisemik profili de pre-op ve post op olarak karşılaştırıldı. Tüm değerler için anlamlı farklar tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda, obez bireylerde bariatrik cerrahi sonrası over rezervini yansıtan AMH düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Operasyon sonrası AMH düzeylerindeki bu anlamlı artışın, obez kadınlarda fertilizasyon potansiyeline olumlu katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Sonuç olarak bariatrik cerrahi ile kilo vermek, diyet-egzersiz gibi yöntemlerle kilo veremeyen ve gebelik isteği olan obez kadınlar için uygun bir seçenek olarak gündeme gelebilir.

**Anahtar sözcükler:** AMH, obezite, infertilite, bariatrik cerrahi, over rezervi

# The Effect of Weight Loss by Bariatric Surgery On The Level of Anti-mullerian Hormone For Obese Female Patients

## Abstract

**Background-Aim:** Obesity is a serious health problem and the incidence of this condition is increasing day by day. Because of the comorbid diseases related with obesity, the obese patients use one of the following methods to lose weight; diet, exercises or medical treatments. A surgical procedure is recommended to the patients when they were unable to lose weight with these kinds of methods. Infertility is one of the most prominent comorbidity for the obese patients. Anti-Mullerian Hormone (AMH) is one of the most reliable markers that indicate the ovarian reserve and using in assisted reproductive technology. The aim of this study was to investigate the effect of weight loss by bariatric surgery on the level of AMH in morbidly obese female patients.

**Material-Method:** This prospective study including 70 female, obese and fertile patients in the age range of 18-40 years. The level of AMH at admission and 6 months after surgery were compared. All patients were evaluated in terms of the following parameters both pre-op and post-op 6 months; lipid metabolism, body mass index, parathormone (PTH), thyroid-stimulating hormone (TSH), cortisol, uric acid, folate and vitamin B12. Younger than 18 years and older than 40 years patients were excluded from the study.

**Results:** The mean levels of the pre-op and post-op AMH were 130.13 pg/ml (13.21-378.13) and 609.19 pg/ml (174.49-1244.02), respectively. The post-op AMH levels were significantly higher than the pre-op levels ( $p < 0.001$ ). There were significant differences in the levels of glucose, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglyceride, total cholesterol, hemoglobin A1c (HbA1c), homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR), insulin between pre-op and post-op 6 month.

**Conclusion:** Our study suggests that the significantly increased levels of AMH may contribute to the fertilization potential in morbidly obese women losing weight after the bariatric surgery. Consequently, the bariatric surgery for weight loss is becoming one of the most available options for the obese female patients who were planning pregnancy and unable to weight lose with diet, exercise or medical treatment.

**Key Words:** AMH, obesity, infertility, bariatric surgery, ovarian reserve

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
İNGİLİZCE ÖZET .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
TABLolar LİSTESİ .....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VII
KISALTMALAR .....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezite Gelişimini Etkileyen Etmenler.....	5
2.1.2. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar .....	6
2.1.3. Obezitenin Tedavisi.....	6
2.2. Over rezervi ve Anti-müllerian Hormon. . . . .	9
2.2.1. Over Rezervi.....	9
2.2.2. Anti-müllerian Hormon (AMH).....	11
2.3. Obezite ve İnfertilite.....	13
2.3.1. Obezite ile menstrual ve ovulatuvar bozukluklar ilişkisi..	14
2.3.2. Obezite ve yardımcı üreme teknolojisinin sonuçları.....	14

2.3.3. Obezite ve gebeliğin sonucu.....	16
2.4. Bariatrik cerrahi.....	17
2.4.1. Jejun-ileostomi .....	18
2.4.2. Biliopankreatik diversiyon.....	18
2.4.3. Duodenal switch .....	19
2.4.4. Roux-N-Y gastrik bypas .....	20
2.4.5. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant .....	21
2.4.6. Sleeve gastrektomi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	41

## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa No

Tablo 2.1. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması .....	4
Tablo 4.1. Yaş dağılımı.....	28
Tablo 4.2. AMH ve BKİ'lerinin karşılaştırılması .....	28
Tablo 4.3. Hastaların lipid ve glisemik profillerinde değişiklikler.....	30
Tablo 4.4. Diğer metabolik değerlerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5. AMH ve diğer metabolik değerler arasında korelasyon tablosu.....	31
Tablo 4.6. AMH, BKİ ve lipid profili farkları arasındaki korelasyon.....	32
Tablo 4.7. Operasyon sonrası AMH ile korele parametreler.....	33
Tablo 4.8. Post-op sonuçlar arasında korelasyonlar.....	33



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Folikülogenezde AMH .....	12
Şekil 2.2. Bilio-pankreatik diversiyon.....	19
Şekil 2.3. Duodenal switch.....	20
Şekil 2.4. Roux-en-Y .....	21
Şekil 2.5. Gastrik banding.....	22
Şekil 2.6. Sleeve Gastrektomi.....	24
Şekil 3.1. Serum Örneklerinin Hazırlanması .....	26

## KISALTMALAR

AMH	: Anti-müllerian hormon
BKİ	: Beden kitle indeksi
BPD	: Biliopankreatik diversiyon,
DS	: Doudenal switch
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
EGF	: Epidermal Growth Factor
ELİSA	: An enzyme-linked immunosorbent assay
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GBP	: Gastrik bypass
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IGF-2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IVF	: In vitro fertilizasyon
LAGB	: Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
NIH	: Amerikan Sağlık Enstitüsü
PCOS	: Polikistik over sendromu
PTH	: Parathormon
RYGP	: Roux-N-Y gastrik bypas
TG	: Trigliserit
TGF-b	: Transforming Growth Factor-b
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır(1). Obezitenin etkilediği kişi sayısı 1980'den bu yana nerdeyse ikiye katlanmıştır. 2008 verilerine göre dünya nüfusunun 1.4 milyarı fazla kilolu olup, bunun da yaklaşık 500 milyonu obezite sınırının üstünde tespit edilmiştir. 2012 verilerine göre ise 40 milyondan fazla 5 yaşından küçük çocuk fazla kiloludur(2). Ülkemizde ise "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010" ön çalışma raporuna göre obezite sıklığı toplamda % 30.3 olup erkeklerde % 20.5, kadınlarda %41 olarak tespit edilmiştir. Obezite görülme sıklığı geometrik olarak hızlı bir artış göstermektedir. 2030 yılı itibariyle obezitenin bu şekilde artış göstermesi halinde dünya genelinde 2.16 milyar fazla kilolu insan olacağı ve bunların da 1.12 milyarının obez olacağı tahmin edilmektedir(3). Obezite başta insülin direnci olmak üzere, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, inme gibi insan sağlığını tehdit eden durumlarla ilişkilidir(4). Eşlik eden bu hastalıklarla ciddi bir sağlık sorunu olan obezitenin tedavisi son derece önemlidir. Bu nedenle diyet, egzersiz, davranışsal terapi, ilaç tedavisi ve cerrahi gibi alternatif seçenekler geliştirilmiştir(5).

Bariatrik cerrahi tanım olarak gıdaların geçişini engelleyici cerrahi yöntemlerin tümüne denir ve morbid obez hastaların cerrahi tedavisinde kullanılan prosedürleri içermektedir(6). Bariatrik cerrahinin lipid profilini düzenlediği ve koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak azalttığı birçok çalışmada ortaya konmuştur(7). Bariatrik cerrahi sonrasında trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerinin düştüğü ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir(8). Bariatrik cerrahi sonrasında lipid parametrelerinde görülen düzelmede sadece kilo kaybının değil aynı zamanda insülin direncindeki azalmanın da etkili olduğu bilinmektedir(9).

Anti-müllerian Hormon(AMH), Transforming Growth Factor-b (TGF-b) ailesinin glikoprotein yapıda bir üyesidir. Dokulardaki gelişme ve farklılaşmada rol oynamaktadır(10).

AMH, erkeklerde testisin Sertoli hücreleri tarafından, kadınlarda ise overin granuloza hücreleri tarafından üretilmektedir. Fetusta uterus, fallop tüpleri ve üst vajina bölümlerinin başlangıç dokusu olan Mullerian kanalların gerilemesine neden olmaktadır. AMH, postpubertal erkeklerde spermatogenesi düzenlerken, üretken yaştaki kadınlarda da follikulogenezin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır(11,15). AMH, primer folliküllerin granuloza hücrelerinin oluşumundan sonra neonatal yaşam boyunca salgılanır. Bundan sonra, sekonder preantral folliküllerin granuloza hücreleri, prepubertal dönemde de küçük antral foliküller tarafından salgılanır(11,16).

Normal bir kadında AMH seviyesi, puberteye kadar oldukça düşüktür. Bundan sonra, AMH düzeyi menapoza kadar 2-5 ng/ml gibi düşük düzeyde kalır ve menapozdan sonra da saptanamayacak kadar düşük değerlerdedir. Erişkinde, kadın ve erkek AMH değerleri birbirine yakındır(14). PCOS'lu hastalarda ise AMH düzeyleri normalden 2-3 kat daha yüksektir(12).

Over rezervini ve over fonksiyonlarını değerlendirmek için günümüzde kullanılan en güvenilir marker AMH'dir. FSH ile güvenilirlik açısından karşılaştırıldığında, FSH menstruasyon döneminin farklı safhalarında değişiklikler göstermektedir. Oysa AMH stabil seyretmektedir(14,16). Yapılan bir araştırmada 45 yaş altındaki obez ve obez olmayan premenapozal kadınlarda AMH düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır(13). Diğer bir araştırmada ise premenapozal obez kadınlarda AMH düzeyleri obez olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(17). Bariatrik cerrahi uygulanan obez hastalarda yapılan bir araştırmada ise 35 yaşın altındaki kadınlarda operasyon sonrası AMH düzeylerinin operasyon öncesi AMH düzeyine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır(16).

Bu çalışmamızda amaç; bariatrik cerrahi operasyonu uygulanacak obez kadın hastalarda, operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6. ayda Anti-müllerian Hormon düzeyi analiz edilerek, giderek daha yaygın bir şekilde kullanılan bariatrik cerrahi operasyonu ile kilo vermenin AMH düzeyi üzerine etkisini tespit etmektir. Böylece obez reproduktif kadınlar, bariatrik cerrahi kararı vermeden önce post-op etkileri açısından daha net aydınlatılabileceklerdir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

Vücutta aşırı ölçüde yağ birikmesi olan şişmanlık ya da diğer adıyla obezite; eski çağlardan yakın zamanlara kadar bir güç, sağlık ve zenginlik simgesi iken, günümüzde tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Eski dönemlerde taş devrinde obezite savunma, mücadele gücü ve kuvvet olarak algılanmaktaydı. Sonraki dönemlerde devirlere ve kültürlere göre farklılık göstermekle beraber güzellik, başarı, otorite ve iktidar anlamlarına gelmekteydi. Günümüze geldiğimizde ise obezitenin; koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, tip 2 diyabet, rahim, meme, prostat ve kalın bağırsak kanseri, osteoartrit, varis, uyku-apne sendromu, doğum zorlukları, yumurtalık kisti, infertilite ve depresyon gibi hastalıklar için çok önemli risk faktörü olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1995 yılından 2000 yılına kadar olan sürede dünyadaki obez kişi sayısının %50 artarak yaklaşık 300 milyona ulaştığını bildirmiştir. Obezite sıklığı Türkiye'de de batılı ülkelere göre aşağı kalmamakta, özellikle kadınlarda %35 gibi yüksek rakamlara ulaşmaktadır. 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite oranı kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında artmıştır. 2014 yılında ise ülkemizde obezite prevalansının erişkin kadınlarda %35,8, erkeklerde ise %22,9 olduğu bildirilmiştir(DSÖ).

Obezitenin tanınmasında ve belirlenmesinde pek çok yöntem olmasına rağmen, tanı koymak için basit bir gözlem genellikle yeterlidir. Bununla birlikte sınıflayabilmek ve obezitenin tipini belirlemek için sıklıkla beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresi ölçümü yapılmaktadır. BKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle ( $Vücut\ ağırlığı/boy^2$ ) kolayca hesaplanabilir ve birimi  $kg/m^2$  dir. BKİ'nin 18,5  $kg/m^2$ 'den küçük olması zayıflık, 18,5-25  $kg/m^2$  olması normal, 25-30  $kg/m^2$  kilo fazlalığı, gürbüz, toplu ya da preobez olarak kabul edilir. 30  $kg/m^2$ 'den büyük BKİ ise obeziteyi gösterir.

**Tablo 2.1: Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması**

<b>SINIFLANDIRMA</b>	<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>ZAYIF</b>	<b>&lt;18.5</b>
Aşırı zayıflık	<16
Orta zayıflık	>16 ve <17
Hafif zayıflık	>17 ve <18.5
<b>NORMAL</b>	<b>&gt;18.5 ve &lt;25</b>
<b>FAZLA KİLOLU</b>	<b>&gt;25 ve &lt;30</b>
<b>OBEZ</b>	<b>&gt;30</b>
1.derece obez	>30 ve <40
2.derece obez	>40 ve <50
3.derece obez	>50

Obezite evre I (BKİ 30-40), evre II (BKİ 40-50) ve evre III (BKİ>50) olarak alt sınıflara ayrılabilir. BKİ'nin önemli bir eksikliği vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermemesidir. Çünkü yalnızca yağ dokusunun artışı değil, aynı zamanda bu artan yağ dokusunun nerede biriktiği de önemlidir. Özellikle kalça bölgesinde biriken yağ dokusu (armut tipi obezite, kadın tipi şişmanlık), obezite ile ilişkili hastalıklarla çok sıkı ilişki göstermezken, yağ dokusunun göbek bölgesinde birikmesi olan elma biçimli obezite ya da diğer adıyla erkek tipi şişmanlık hastalıklar açısından daha fazla risk oluşturmaktadır. Bel çevresinin erkeklerde 94, kadınlarda 80 santimetrenin üzerinde olması (Uluslararası Diyabet Federasyonu-IDF 2005) kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir(19).

Obez kişilerin çoğu hızlı ve kolay bir şekilde zayıflamayı isterler. Gerçekte ise bu o kadar kolay değildir ve başarısız olduğundan dolayı hastalarda motivasyon eksikliğine bağlı tedaviyi bırakma oranı veya nüks siktir. Bu yüzden daha tedavi başlangıcında gerçekçi hedefler belirlenmelidir (6 ayda %5-10 kilo kaybı gibi). Vücut ağırlığındaki %10 kadar bir azalma bile risk faktörlerinin belirgin olarak azalmasını sağlar. Örneğin yağ dokusundaki 1 kg'lık azalma sistolik kan basıncında 2 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 1 mmHg kadarlık bir düşme sağlar ki, bu sonuç bir antihipertansif ilacın sağladığı kadar düşme

anlamına gelir. Kilo vermek kadar verilen kilonun idamesinin sağlanması da tedavinin başarısı açısından çok önemlidir, çünkü kilo veren kişilerin %95'inden fazlası yeniden kilo almaktadır. Kilonun korunması uzun süreli davranış değişikliğine, fiziksel aktivitenin artırılmasına ve dengeli beslenmeye bağlıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide ana nokta enerji alımının azaltılması ve enerji harcanmasının artırılmasıdır. Obezite tedavisinde beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, davranış tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır(19).

### 2.1.1. Obezite Gelişimini Etkileyen Etmenler

#### 1- Demografik faktörler

- Yaş: Yaşla obezite artar.
- Cinsiyet: Kadınlarda daha sıktır.
- Etnisite: Toplumlar arasında çok fark saptanır.

#### 2-Sosyokültürel faktörler

- Eğitim düzeyi ve gelir: Gelişmiş toplumlarda eğitim düzeyi ve gelir azaldıkça obezite artar.
- Medeni durum: Evlenme obeziteye neden olur

#### 3-Biyolojik faktörler

- Doğum sayısı: Her doğum yaklaşık 1 kg aldırır.

#### 4-Davranışla ilişkili faktörler

- Besin alımı: Kafeterya tipi beslenme obeziteyi belirgin biçimde artırmaktadır.
- Sigara: Sigarayı bırakma kilo aldırır
- Alkol tüketimi: Kilo alımı ile yakından ilişkilidir.
- Fiziksel aktivite (egzersiz) azlığı.

### 2.1.2. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar

Obezite tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve inme dahil pek çok hastalık ile ilişkilidir. Örneğin; 6-8 kg'lık bir ağırlık artışı tip 2 diyabetes mellitus riskini 2 kat artırmaktadır. Obezite ayrıca bazı kanserler (meme, endometriyum, prostat, kolon ve safra kesesi), hipoksi, uyku apne, infertilite, herni ve artrit gibi patolojilerle de ilişkilidir. Obezite ile ilişkili bozukluklar arasında; tip 2 diyabet (insülin direnci), lipoprotein metabolizması (düşük HDL, hipertrigliseridemi, LDL artışı), kardiyovasküler sistem (fibrinolitik anomaliler, aterotromboskleroz, kan basıncı artışı, metabolik sendrom) ve gastrointestinal sistem bozuklukları (reflü özefajit, hiatal herni, safra taşı, hepatosteatoz) sayılabilir(19).

### 2.1.3. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisi uygulanan ve kilo veren kişilerin %95'inden fazlasının yeniden kilo aldığı kesin olarak bilinen bir gerçektir. Bu anlamda sağlıklı bir şekilde kilo vermenin yanında, verilen kilonun yeniden alınmasının önlenmesi de tedavi açısından bir o kadar önemlidir. Obezitenin tedavisinde diyet (tıbbi-sağlıklı beslenme) tedavisi, fiziksel aktivite (egzersiz), davranış tedavisi (beslenme modeli), ilaç tedavisi, kombine tedavi ve cerrahi tedavi gibi çeşitli tıpta tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Obez kişilerin çoğu hızlı ve kolayca zayıflamayı isterler. Bu durum başarısız olduğunda tedaviyi bırakma veya yeniden kilo alma sıklığıdır. Bu yüzden daha tedavi başlangıcında gerçekçi hedefler belirlenmelidir. Gerçekçi bir hedef olarak 6 ayda %5-10 kilo kaybı amaçlanmalıdır. Vücut ağırlığındaki %10'luk bir azalma bile obeziteyle ilişkili risk faktörlerinin azalmasını sağlar. Bu nedenle güncel tedavi önerileri %10'luk kilo kaybına odaklanmış olup amaç kilo kaybının uzun süre idamesinin sağlanmasıdır. Kilonun korunması uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılmasına bağlıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide ana nokta enerji alımının azaltılması ve enerji harcanmasının artırılmasıdır.

Gün içinde harcadığımız enerji 3'e ayrılabilir;

- 1-Bazal metabolizma,
- 2-Öğün bağımlı enerji harcanması (gıdaların termik etkisi) ,
- 3-Fiziksel aktivite için kaybedilen enerji.



Bazal metabolizma günlük enerjinin %60-70'i, gıdaların termik etkisi %10'u, fiziksel egzersiz ise sedanter yaşayanlarda %10-15, aktif kişilerde ise total enerjinin %30-40'ıdır.

**Diyet (Sağlıklı beslenme):** Diyet; obezite tedavisinde basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yoldur, ancak mutlaka kişiye özgü ve ılımlı olmalıdır. Medyatik diyet örneklerinin diyet listesini hazırlayan kişiler dışında kimseye yararı yoktur. Diyet tedavisinde amaç enerji açığı oluşturarak vücut yağ depolarında azalma sağlamaktır. Kas ve yaşamsal organlarda hücre kaybı olmadan yağ depolarında azalma sağlanmalı, vitamin, mineral ve elektrolit kaybı önlenmelidir. Genelde 500-600 kkal/gün kalori kısıtlaması haftada 0,5 kg ve 6 ayda %10 kadar bir zayıflamaya neden olur. Gün içerisinde alınan toplam enerjiyi kısıtlamak için birçok obez öğün atlamakta, ancak açlık dürtüsü daha sonra daha fazla gıda alımı yaratmakta ve gıdaların termojenik etkileri de azalmaktadır. Bu yüzden günlük kalori bölünerek kahvaltıda %20-25, öğle yemeğinde %30-35, akşam yemeğinde %30-35 oranlarında sık yemek yemeleri ve açlık hissini baskılanması önemlidir.

**Egzersiz:** Fiziksel aktivite rejimine başlamadan önce mutlaka kalp ve solunum kontrollerinin yapılması gerekir. Başlangıçta 30-45 dakika/gün (haftada 3-5 gün) orta derecede fiziksel aktivite için teşvik edilmelidir. Haftada 2,000 kkal harcamak için yaklaşık 7 saat (420 dk) çabuk yürüyüş yapmak gerekir. Fiziksel aktivite sırasında travmadan kaçınmak da dikkat edilmesi gereken önemli noktalardandır. Aşırı obez bir kişinin basit egzersizlerle fizik aktiviteye başlaması ve dereceli olarak artırılması önerilir. Yeni bir fiziksel aktivite rejimine başlamadan önce mutlaka kardiyopulmoner kontrollerin yapılması gerekir; hastanın yaşı, eşlik eden kronik hastalıklar, belirtileri değerlendirilmelidir. Obezlerin çoğu egzersize emniyetli olduğu için yürüme ile başlar. Haftada 3 gün 10 dakika yürüyüş ile başlanır. Haftada en az 5 gün 30-45 dakikaya artırılır. Ayrıca yürüme mesafesindeki yerler içim taşıt kullanılmaması, otobüsten bir durak önce inilmesi, asansör yerine merdiven kullanılması, arabanın mümkün olduğunca uzak yerlere park edilmesi yararlı olabilir.

**Davranış Terapisi:** Obezite için davranış tedavisi genellikle bir terapistin yönetiminde haftada 1-2 saatlik oturumlar halinde 10-15 kişilik gruplarla 12-20 hafta uygulanır. 6 ay haftada bir, sonra ayda 1-2 kez olan toplantılar iki yıla kadar uzatılabilir. Ancak tek başına davranış tedavisi orta ve şiddetli obezite tedavisinde yeterli değildir. Davranış stratejileri 4 ay-1 yıl içinde diyet ve egzersizle oluşturulan kilo kaybını bazalin %10'u kadar arttırır. İlaç tedavisi ya da çok düşük kalorili diyet ile kombine uygulanması önerilmektedir. Davranış tedavisi sonlandırıldığında hastalar genellikle verilen kilonun 1/3'ünü yeniden almaktadır. Bununla birlikte haftada 2 kez düzenli iletişim uzun süreli kilo

kontrolüne yardımcı olabilir. Kognitif-davarnışsal karar verme girişimleri geleneksel davranış tedavisine göre başlangıçta daha az kilo kaybı sağlasa da 6-12 aylık sürede daha etkilidir. Fiziksel aktiviteyi artırmak ve diyet önerilerine uyma zorluğu yaşayan kişilerde uyumu artırmak için davranış tedavilerinden de yararlanır. Davranış tedavisi kişinin motivasyonunu artırır.

**İlaç Tedavisi:** İdeal bir obezite ilacı; dozla ilişkili kilo kaybı yapmalı, ulaşılan hedef kilonun devamlılığını sağlamalı, kronik olarak kullanıldığında da güvenilir olmalı, tolerans gelişmemeli ve bağımlık yapmamalıdır. Ne yazık ki günümüzde böyle bir ilaç yoktur. Bu nedenle ilaçlar asla tek başına kullanılmamalıdır. Günümüzde obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar şu şekilde sıralanabilir:

1-Orlistat: Orlistat alınan yağın yaklaşık üçte birinin ince bağırsaktan emilimini önler. Dolayısıyla, daha fazla yağın alınması daha fazla yağlı dışkılama yapar.

2-Sibutramin: Sibutramin merkezi sinir sisteminde, norepinefrin ve serotonin geri alımını baskılayarak iştahı azaltır. Bu ilaç, ağır kalp kapak anomalilerinde kullanılmamalıdır. Diğer istenmeyen etkiler; ağız kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk ve kabızlık olarak sıralanabilir. Şubat 2010 tarihi itibarıyla sağlık bakanlığı kullanımına izin vermemektedir.

3-Rimonabant: Esrarın iştah açtığı çok öncelerden beri bilinmektedir. Kannabinoid reseptörlerin 1990'da keşfedilmesinden sonra CB1 reseptör blokerleri geliştirilmiştir. Rimonabant yeni geliştirilmiş bir CB1 reseptör blokeridir ve yapılan çalışmalar bu ilacın kilo kaybına neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca sigara bırakmaya yardımcı olduğu ve sigara bırakıldıktan sonraki kilo alımını önleyebileceği de ileri sürülmüştür.

4- Sertralin ve Fluoksetin: SSRI grubu ilaçlar olup temelde depresyon tedavisinde kullanılmakla birlikte iştah azalması ve gıda alımının azaltılması gibi etkileri bulunmaktadır.

5- Metformin: Bir antidiyabetik ilaç olan metforminin plaseboya göre anlamlı kilo kaybı oluşturduğu görülmüştür.

6- Eksenatid, Liraglutid: GLP-1 analogu olan bu ajanların da anlamlı kilo kaybı oluşturduğu bildirilmiştir.

7- Pramlintid: Amilinin sentetik analogu olan bu ilaç öğün sonrası glukagon salınımını baskılar, mide boşalmasını yavaşlatır ve öğün alımını azaltır.

**Cerrahi Tedavi:** Günümüzde obezitede kullanılan cerrahi yöntemler güvenilir ve etkili olmakla birlikte, NIH ortak kararına göre şiddetli obezite  $BKİ > 40 \text{ kg/m}^2$  ve  $BKİ$ 'i 35-40 arasında ancak obezite ile ilişkili hastalık için yüksek risk taşıyan kişiler cerrahi tedavi için adaydır. Kilo kaybettiren cerrahi yöntemler diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu hastalara saklanmalıdır. Obezite cerrahisinde alınan gıdaların azaltılması için mide ve ince bağırsağa girişim uygulanır. Cerrahi öncesi hastalar risk ve yararlar konusunda bilgilendirilmeli ve hastalar yaşam tarzı değişiklikleri için motive edilmelidir(19). Obezite tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlere ilerleyen kısımlarda değinilecektir.

## 2.2. OVER REZERVİ ve AMH

### 2.2.1. Over Rezervi

Modern toplumlarda evlilik yaşı giderek yükselmektedir. Buna paralel olarak ilk gebelik yaşı da yükselmektedir. Oysa kadında fertilitenin belirgin olarak düşmeye başladığı yaş sınırının 35 olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda infertilite insidansı 20-24 yaş aralığı için % 6, 30-34 yaş aralığı için % 15, 35-39 yaş aralığı için % 30 ve 40-44 yaş aralığı için ise % 64 olarak bildirilmektedir(20).

Ovarian rezerv, overin içerisindeki oositlerin kalite ve sayısını yansıtan ve overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İyi bir ovarian rezerv testi;

- Tedavi ile veya tedavi yapılmaksızın gebelik olasılığını tespit edebilmeli,
- Canlı doğum olasılığını belirleyebilmeli
- Ölçülen bu aktivitenin ne kadar süre aynı düzeyde devam edebileceği konusunda bilgi verebilmeli
- Planlanan ovarian stimülasyon protokolünde yeterli dozu belirleyebilmeli ve bireysel prognozu öngörebilmelidir(21).

Oosit fonksiyonunun düzenlenmesi parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişiminde rol alan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dır. Bunlar, sitokinler (interkolin A), büyüme faktörleri, steroidler, inhibin, aktivin, oosit matürasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositlerin üzerinde gonadotropin reseptörü olduğu gösterilememiştir, oositler üzerine olan etkinin granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler ile sağlandığı

düşünülmektedir. Bu mediatörler arasında EGF, VEGF, IGF2 sayılabilir. Over fonksiyonları steroid yapıda hormonlardan da ileri derecede etkilenir. Özellikle folikül içindeki androjen ve östrojen oranı çok önemlidir. Örneğin; androjen/östrojen oranı düşük olduğunda germinal vesikül yıkımı olur, oran yüksek olduğunda ise folikül yapısında bozulma meydana gelir. Fizyolojik sınırların üstündeki E2 düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz yönde etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresi olarak adlandırılan zaman diliminin kaçırılmasına neden olmaktadır. LH hipersekresyonu, androjen üretiminin artması, mayozun erken tamamlanması gibi patolojik durumlarda oosit fonksiyonları olumsuz yönde etkilenecektir(22).

Bilindiği gibi over rezervi doğumdan itibaren yaşla azalmakta, 35 yaşından sonra ise oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Bunlar genişlemiş perivitellin aralık, perivitellin debri ve ince zona pellusidadır. Artmış oksidatif stres mitokondrial DNA delesyonları ve oositlerde DNA fragmantasyon artışı bu değişikliklerin en önemlileridir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklusu bozulur, mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaizm, gebelik kayıpları meydana gelebilmektedir. Preimplantasyon genetiği çalışmalarında 35-45 yaş arasında embriyolarda % 40 oranında kromozomal anomali izlenmiş olup bunların % 76'sında anöploidi bulunmuştur(18).

Prematür over yetmezliği etyolojisinde birçok teori ortaya atılmıştır. Granüloza hücrelerine karşı oluşan otoantikörler, patolojik apoptotik aktivite, bozulmuş anjiogenesis, otokrin ve parakrin faktörlerin etkisi bunlardan bazılarıdır. Ayrıca genetik faktörlerden dolayı ailesel yatkınlık da önemlidir. Prematür over yetmezliği olanlarda yapılan araştırmalarda sayısal ve yapısal kromozom anomalisi görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur(18).

Özet olarak over rezervini etkileyen başlıca parametreler şunlardır:

- Yaş
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Şiddetli endometriozis
- Obezite
- Sigara
- Anatomik bozukluklar (yapışıklık gibi)

- Latent veya prematür over yetmezliği
- Daha önce denenmiş yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt

Ovarian rezervi değerlendirmek için bugüne kadar çok sayıda test ve belirteç tanımlanmıştır. Over rezervi testleri, statik ve dinamik testler olarak gruplandırılır.

#### **Statik testler;**

Yaş, serum bazal FSH, estradiol, inhibin-B, AMH seviyeleri, ultrasonografik ovarian hacim, bazal antral folikül sayısı, ovarian stromal kan akımı ölçümleri, ovarian biyopsi.

#### **Dinamik testler;**

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT), GnRH agonist Stimulasyon testi (GAST), eksojen FSH overyan rezerv test (EFORT).

### **2.2.2. Anti-müllerian Hormon (AMH)**

AMH, inhibin ve aktivinin de dâhil olduğu büyüme diferansiasyonu ile ilgili olan Transforming Growth Faktör-B (TGF- $\beta$ ) ailesi glikoproteinlerindedir(23). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısında olup doku büyüme ve farklılaşmasında etkilidirler(24). AMH, 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan homodimerik bir glikoproteindir(25). AMH, insan kromozomlarında 19p13.3 gen lokusunda kodlanmaktadır. AMH geni, 2750 bp uzunluğunda, beş exonlu yapıdadır ve molekülün biyoaktif bölümünün kodlandığı kısım Guanin ve Sitozinden oldukça zengindir(26). Biyolojik etkilerini gonadal ve mezenşimal hücrelerde transmembran serin/reonin kinaz tip-2 reseptör aracılığı ile göstermektedir(27).

AMH, erkekte testisin sertoli hücrelerinde, kadında ise overin granüloza hücrelerinde üretilir. Erkek fetusun sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder(23). İntrauterin hayatta erkek fetusun gelişiminde oldukça önemli role sahip olan AMH, uterus, fallop tüpleri ve üst vajenin gelişimini sağlayacak olan müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar(28).

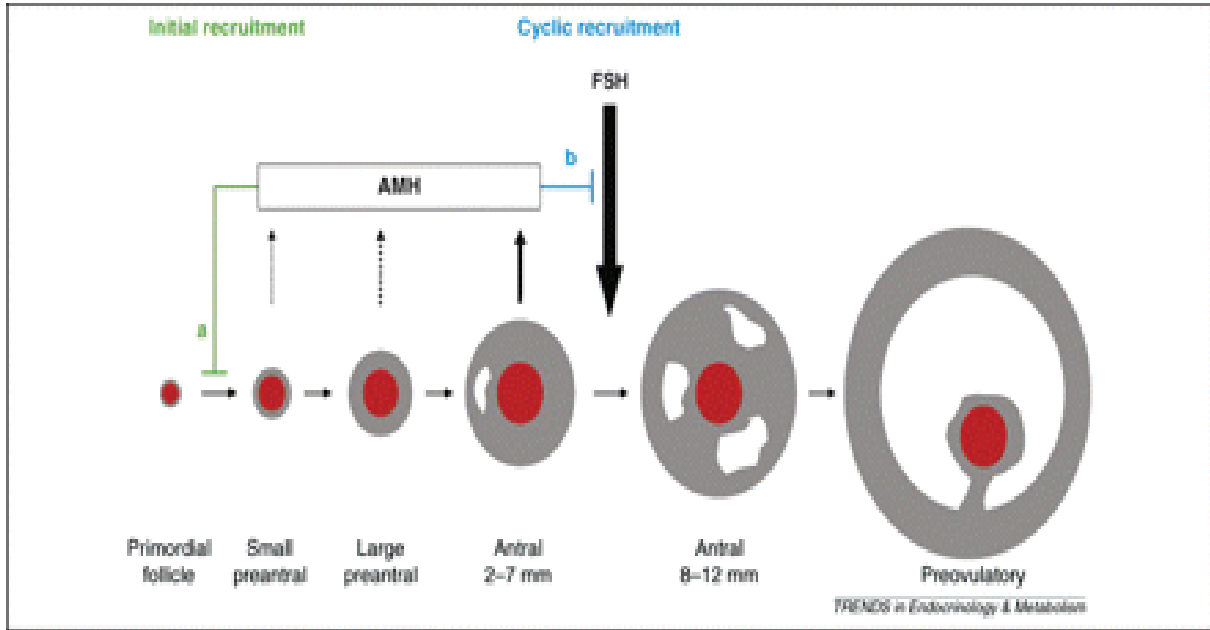
Kadında serum AMH düzeyleri, erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası, menstrüel siklüs başladığında serum AMH düzeyleri giderek azalır ve menopozda tesbit edilemeyecek düzeylere gelir(23). Spontan menopoz ve ooferektomi sonrasında AMH

düzeylerinin serumda tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, AMH'nın aromataz aktivitesini artırdığını, granüloza hücrelerinde FSH'nin stimüle ettiği LH reseptör sayısını ve teka hücrelerinde testesteron yapımını azalttığını ortaya koymuştur. AMH ile ilgili yapılan çalışmalar AMH'nın foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve folikülogenez sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığını göstermiştir. Sonuç olarak AMH'nın overian aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır(29). Yapılan çalışmalarda AMH'nın;

-İlk olarak primordial foliküllerin toplanmasını engelleyerek over rezervinin erken kaybını önlediği,

-İkinci olarak preantral ve küçük antral foliküllerin gonadotropinlere olan sensitivitelelerini azaltarak oositleri preovulatuvar basamaklara hazırladığı gösterilmiştir.

Şekil 2.1. Folikülogenezde AMH (La Marca. Hum Reprod 2010)



Günümüzde AMH ölçümü, over rezervinin ve over fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, granüloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, pediatrie puberta prekoks ve puberta tardanın tanınmasında, kriptoorşidizm ve anorşizm ayırıcı tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(23).

Serum AMH seviyelerinin ölçümü, 1990'larda Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) ile mümkün olmuştur(30). Yapılan son çalışmalarda sikluslar arası ve siklus içi en az değişkenlik gösteren markerın AMH olduğu ve AMH'nın büyüyen preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salındığı ortaya koyulmuştur. AMH seviyesinin düşük olması kötü over cevabını gösterir (sensitivite % 75, spesifisite % 85). Serum AMH seviyesi, laboratuvar cut-offlarına göre değişmekle beraber <0,1-0,3 ng/ml olmasının düşük over rezervini gösterdiğine dair yayınlar bulunmaktadır(31). AMH'nın over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı over rezervini de daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen yaşla beraber diğer over rezerv belirteçlerinde henüz değişiklik olmadan serum AMH düzeylerinin erken bir belirteç olarak düştüğü gösterilmiştir(23). Şekil 2.1'de görüldüğü gibi AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından foliküller FSH'a duyarlı hale gelinceye kadar sentezlenen bir hormondur. AMH folikül gelişmesini düzenleyen bir hormondur, öncelikle folikül havuzundaki primordial foliküllerin tükenmesini önlemektedir. Normoovulatuvar fertil kadınlarda ilerleyen kadın yaşı ile beraber azalan reproduktif fonksiyon göstergesi olarak serum AMH düşüşü gözlenmektedir(32). AMH foliküler fazdaki gibi luteal fazda da test edilebilen tek ovarian rezerv belirteçidir. Serum AMH düzeylerinin bazal antral folikül sayısı, over stimülasyonuna kötü yanıt ile IVF'de siklus iptali, aspire edilen yumurta sayısı, ovarian hiperstimülasyon riski ve oosit ve embriyo kalitesi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir(33). PCOS'lu kadınlarda AMH düzeylerinin iki veya üç kat fazla olduğu belirlenmiştir. Eldar-Geva ve arkadaşları (34) serum AMH'nın gebelik şansını öngörmeye antral folikül sayısı ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir belirteç olduğu (serum AMH düzeyi >18 pmol/L iken PPV % 67, serum AMH düzeyi <18 pmol/L iken PPV % 39) sonucuna ulaşmışlardır. 2005 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 2007'de Nakhuda ve arkadaşları (35) normal FSH ve estradiol seviyeleri olan 37 yaş üzerindeki IVF hastalarında AMH düzeylerinin siklus iptalini ve oosit sayısını FSH ve estradiole göre daha iyi predikte ettiğini bildirmişlerdir.

### **2.3. OBEZİTE ve İNFERTİLİTE**

Obezite; kadınlarda, fertilitiyi farklı şekillerde etkileyebilir:

- a) kendiliğinden yumurtlamayı etkileyerek,
- b) yardımcı üreme teknolojisinin etkinliğine ve sonuçlarına kötü etki ederek
- c) gebeliğin fizyolojik süreçlerini ve doğumu güçleştirerek.

### 2.3.1. Obezite ile menstrual ve ovulatuvar bozukluklar ilişkisi

Obezite ile kadın üreme işlevlerindeki değişiklikler arasındaki birliktelik ilişkisi yıllar önce fark edilmiştir (36) ve yakın zaman önce de doğrulanmıştır(37). Vücut yağındaki fazlalık ile üreme bozuklukları arasındaki ilişkinin, erken dönemde ortaya çıkan obezitede, özellikle de ergenlik döneminde daha kuvvetli olduğu görülmektedir (38). Leptinin keşfi, özellikle kadınlarda, ergenliğin endokrin düzenlenmesi üreme sistemine yönelik kritik kanıtlar sağlamıştır(39). Menarş yaşı obez kızlarda normal kilolu yaşlılarına göre genellikle daha erkendir(38). Ergen ve genç kadınlarda obezitenin başladığı yaş ile manstuel düzensizlikler ve oligo-anovülasyon yaşı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (38,40). Çoğu multipar kadının obez olmasına rağmen, obezitenin doğurganlık çağındaki kadınlarda fertilitite oranlarını düşürdüğü yönünde kanıtlar mevcuttur.

Rich-Edwards ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (41) beden kitle indeksi değerleri artan kadınlarda ovulatuvar infertilite riskinin arttığı bildirilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. İngiltere’de yapılmış bir gözlem çalışmasında (42), araştırmacılar yaşam tarzı (kahve, sigara ve alkol tüketimi) ile beden kitle indeksinin doğurganlık üzerinde kümülatif bir doza ve kiloya bağımlı negatif etkisi olduğunu saptamışlardır. Yağ dağılımının abdominal biçiminin yumurtlama ve fertilitite üzerinde özgün bir etkisi olabilir. Eşlerindeki infertilite nedeniyle yapay inseminasyona başvuran nullipar sağlıklı kadınlardan oluşan büyük bir grubu inceleyen Zaadstra ve arkadaşları (43), abdominal yağlılığa gebelik şansında azalmanın eşlik ettiğini ve bunun toplam vücut yağından daha negatif bir etkisi olduğunu saptamışlardır.

### 2.3.2. Obezite ve yardımcı üreme teknolojisinin sonuçları

Obezite, yardımcı üreme teknolojisinin sonucunu etkileyebilmektedir. Beden kitle indeksinin bir birim kadar yükselmesi, in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik olasılığını 0.84 oranında düşürür. Yaşam tarzı değişimi sonrasında beden kitle indeksinde her bir birimlik düşüş ise gebelik şansını 1.19 oranında artırır (44). Steroid metabolizmasında obeziteyle ilişkili değişiklikler ve insülin ile çeşitli adipositlerin salgı ve etkisindeki değişiklikler, folikül büyümesini, embriyo gelişimi ve implantasyonunu etkileyebilmektedir. (44-46). Yardımlı üreme teknolojisi için kontrollü over uyarılması uygulanan obez kadınlarda gonadotropin



gereksiniminin daha yüksek olması bir miktar ekzojen gonadotropin direncini (47) akla getirir.

Kontrollü over aşırı uyarılması ve in vitro fertilizasyon uygulanan obez hastalarda over uyarılması süreçlerinin daha uzun olduğu ve daha yüksek iptal oranları ve folikül asenkronisi insidansının daha fazla olduğu saptanmıştır(44,49). Farklı çalışmalarda periovulatar insan koryonik gonadotropin (hCG) derişimlerinin düştüğü ve intrafoliküler hCG düzeyleri ile beden kitle indeksi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara fertilizasyon oranlarındaki azalma eşlik eder (50) ve in vitro fertilizasyon için kontrollü over aşırı uyarılması uygulanan obez kadınlarda doruk estradiol derişimlerinin daha düşük olmasına siklus sonucunda bozulma paralellik gösterir(51).

Kilolu ve obez kadınlarda oosit toplanmasında azalma bildirilmiştir(47), temel olarak over yanıtının daha kötü olmasına bağlıdır ve bu durum polikistik over sendromunun eşlik etmesi halinde de geçerlidir(44). Oosit kalitesi obezite sonucunda da bozulabilir, bu durumda fertilizasyon oranları daha düşük olacaktır(47). Obeziteye embriyo kalitesinin daha kötü olmasının eşlik edip edemeyeceği net olarak bilinmemektedir. Çünkü pozitif ve negatif (44,49) raporlar yayınlanmıştır. Son olarak, çalışmaların büyük kısmında beden kitle indeksi artışıyla doğrusal olarak embriyo aktarım insidansında ve aktarılmış embriyoların ortalama sayısında düşüklük gözlenmiştir(44).

Güncel literatürde obez hastalarda üretkenliğe yönelik sonuç açısından var olan uyumsuzluklar, obeziteyi tanımlamak için farklı sınır değerlerin kullanılmasından ve/veya bazı çalışma topluluklarında kilolu ve obez hastaların birlikte incelenmesinden, değerlendirilen obezite tipinden ve her kadının bireysel endokrin ve metabolik özelliklerinden kaynaklanabilir ve bu son faktör aynı beden kitle indeksi grubundaki hastalarda bile muhtemelen farklı olacaktır. Maheshwari ve arkadaşlarının güncel bir meta-analizinde (52) obezitenin yardımcı üreme teknolojisinin sonucu üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır ve beden kitle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$  ya da daha düşük olan kadınlara kıyasla beden kitle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olan kadınlarda in vitro fertilizasyon sonrasında gebelik şansının daha düşük olduğu (olasılık oranı 0.71), daha yüksek dozlarda gonadotropin kullanılması gerektiği (ağırlıklı ortalama farklılıklar, 210.08) ve düşük oranının arttığı (olasılık oranı 1.31) bulunmuştur. Buna zıt olarak, beden kitle indeksinin canlı doğumlar, siklus iptali, oosit geri alımı ve yumurtalık aşırı uyarılma sendromu üzerindeki etkisine yönelik herhangi bir kanıt saptanmamıştır. Bununla birlikte, genel olarak, giriş ölçütlerinin net olduğu ve sonuçların aynı şekilde bildirildiği ileri çalışmalarla fazla kilonun yardımcı üreme

teknikinin sonucu üzerindeki gerçek etkisinin araştırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Oosit bağışlama modelinde bu hipotez henüz tanımlayıcı şekilde belirlenmemiştir ancak güncel çalışmalarda bu yönde bulgular gösterilmektedir(44). Obezitenin yumurtalık dışındaki faktörlere etkisi ile yardımcı üreme teknikinin sonucu üzerindeki etkisi provokatif bir mesele olmaya devam ettiğinden (53), ileri çalışmalar gereklidir.

### 2.3.3. Obezite ve gebeliğin sonucu

Birçok raporda obez hastalarda kendiliğinden gebeliklerde ya da yardımcı üreme teknolojisi sonrasında canlı doğum oranlarının düştüğü gösterilmektedir. Obezite ile eşlik eden hormon değişikliklerinin korpus luteum ile trofoblast işlevini, erken embriyo gelişimini ve endometriyumun alıcılığını etkileyebileceği öne sürülmüştür(44). İmplantasyon da obeziteden negatif şekilde etkilenmektedir ancak bu konu halen tartışmalıdır(47). Ek olarak, ovülasyon indüksiyonu ya da yardımcı üreme teknolojisi sonrasında obezlerin gebelik oranlarının daha düşük olup olmadığı halen tartışmalıdır(44). Öte yandan Wang ve arkadaşları (54) yardımcı üreme teknolojisi tedavisi esnasında en az bir gebelik elde edilme olasılığının beden kitle indeksi 30-35 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda yaklaşık olarak %30, beden kitle indeksi 35 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan kadınlarda %50 oranında azaldığını göstermişlerdir.

Obezlerde sadece yardımcı üreme teknolojisi ile elde edilen gebeliklerde değil, bunun dışında da düşüklerin daha sık görülebilmesine rağmen (47,54) buna yönelik çelişkiler de mevcuttur. Bir görüş birliği olmamasına rağmen kabul gören inanış, sadece beden kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan kadınların yüksek riskli olarak kabul edilmesi gerektiği yönündedir(55). Ek olarak, çalışmalar arasındaki uyumsuzluklar hastaların yağ dağılımına göre ayrışma yapılmaması nedeniyle olabilir(56). Obeziteye, anne ölümü ile anesteziye bağlı ölümler gibi yüksek riskli obstetrik nedenler de eşlik etmektedir(57). Obez kadınlarda gebelik komplikasyonları, özellikle de üçüncü trimesterde daha yüksek oranlarda ortaya çıkar ve bunlar arasında hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, tromboemboli, idrar yolları infeksiyonları, fetal makrozomi, erken eylem ve doğum, ani ve açıklanamayan intrauterin ölüm, ameliyatla vajinal doğumlar, omuz distosisi, sezaryen kesisisiyle doğum, anestezi ile cerrahi komplikasyonları, postpartum hemoraji, ameliyat sonrası yara infeksiyonu ve derin çatlaklar ile puerperiumda endomiyometrit yer almaktadır(55). Obezitenin negatif etkisi merkezi sinir sistemi (nöral tüp defektleri), büyük damar, ventral duvar ve barsak kusurları gibi fetal malformasyonları da kapsayabilir(57). Doğumsal anomalilere ek olarak obez annelerin çocuklarında intrauterin fetal ölüm, kafa travması, omuz distosisi, brakial pleksus

lezyonları, klavikula kırıkları, mekonyum aspirasyonu, fetal distress ve ilk yıl içinde ölüm riski de daha yüksektir(55).

## 2.4. BARIATRİK CERRAHİ

Gıdaların geçişini engelleyici cerrahi yöntemler bariatrik cerrahi olarak adlandırılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 yılında yapılan bariatrik cerrahi girişim sayısı 16.000 iken, bu sayı yıllar içerisinde artan obezite prevalansı nedeniyle 2005 yılında 140.000, 2008 yılında 220.000 olmuştur. Türkiye' de ise bu sayı günümüze kadar yaklaşık 4500 civarındadır. Obezitenin cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi mide veya ince barsaklarının büyük bölümü çıkarılan hastalarda postop kilo kaybı gözlemlenmesiyle gelişmiştir. Sonuçta malabsorbatif (emilimi engelleyici), restriktif (kısıtlayıcı) ve kombine malabsorbatif-restriktif prosedürler olarak sınıflandırılan prosedürler ortaya çıkmıştır (58).

- 1) Saf malabsorbatif prosedürler (Jejuno-ileostomi, biliopankreatik diversiyon)
- 2) Kombine malabsorbatif-restriktif prosedürler (doudenal switch, Roux-N-Y gastrik bypass)
- 3) Restriktif prosedürler (Gastroplasti, Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant, sleeve gastrektomi)

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan bariatrik cerrahi prosedürler Roux-N-Y gastrik bypas (RYGP), laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant (LAGB), doudenal switch (DS) ile birlikte biliopankreatik diversiyon (BPD) ve sleeve gastrektomidir (SG) (59). Türkiye'de ise en çok kullanılan 3 yöntem sleeve gastrektomi, mini gastrik bypas ve gastrik banttır.

Bariatrik cerrahi için hasta seçimi yapılırken genellikle American Society of Bariatric Surgery'nin endikasyonları kullanılmaktadır. Bu endikasyonlar;

1. Vücut kitle indeksi  $40 \text{ kg/m}^2$  nin üzerinde olan hastalar
2. Vücut kitle indeksi  $>35 \text{ kg/m}^2$  nin üzerinde olup obezite ile ilişkili komorbiditeleri ( tip II diyabetes mellitus, ciddi hipertansiyon, OSAS...) tıbbi tedavi ve yaşam biçimi değişiklikleri ile kontrol edilemeyen hastalar
3. Obezitenin en az 3 yıldır var olması

4. Obeziteye neden olan hormonal rahatsızlıkların bulunmaması
5. İlaç ve diyet tedavisine rağmen en az 1 yıldır kilo verememek
6. Alkol ve ilaç bağımlısı olmamak
7. Hastanın uygulanacak cerrahi yöntemi anlaması ve ameliyattan sonra uyum sağlayabilecek durumda olması
8. Kabul edilebilir ameliyat riski olarak sıralanabilir.

### **Bariatrik cerrahi kontrendikasyonları ise;**

1. Tedavi edilemeyen majör depresyon veya psikoz
2. İlaç ve alkol bağımlılığı
3. Tıkmırcasına yeme hastalığı
4. İleri kalp hastalığı
5. Ciddi koagülopati
6. Postoperatif dönemde önerilenleri yapabilecek mental ve psişik yeterliliğin olmaması olarak sıralanabilir.

#### **2.4.1. Jejuno-ileostomi**

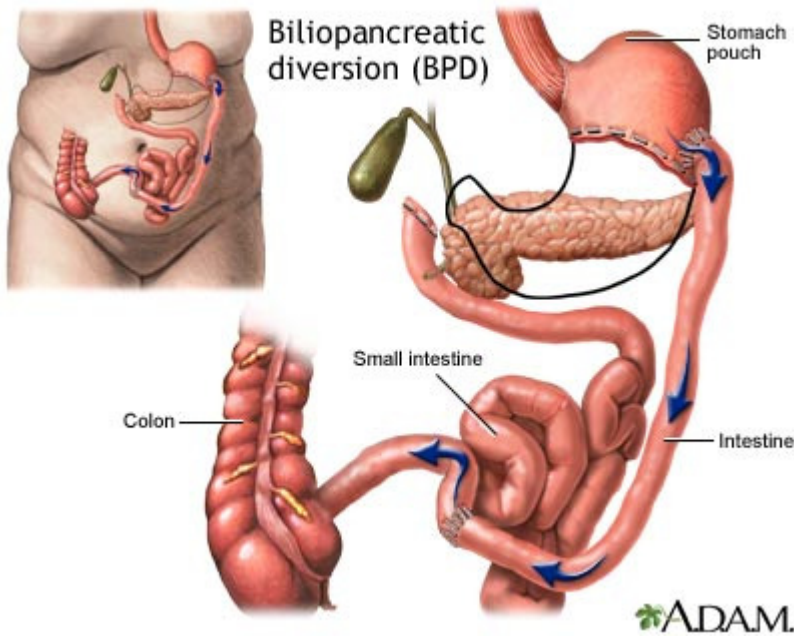
Minnesota Üniversitesi'nden Varco ve arkadaşları 1953 yılında, özellikle kilo kaybını amaçlayan ilk cerrahi operasyonu geliştirmiştir(60). Bu operasyon ile ince bağırsağın büyük bir kısmı bypass edilerek jejunum ve ileum arasında uç-uç anastomozu yapılmıştır(59). Besinlerin emilimi engellenerek anlamlı kilo kaybı sağlanmıştır. Ancak bu prosedürün pek çok malabsorbsiyon komplikasyonu ile ilişkili olması, terk edilmesine yol açmıştır. İlerleyen yıllarda bu teknik, gastrik bypass prosedürlerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir(61).

#### **2.4.2. Biliopankreatik diversiyon**

Bu prosedür ilk olarak 1979 yılında İtalyan cerrah Dr. Scopinaro tarafından uygulanmıştır. O yıllara kadar en çok bilinen obezite ameliyatı jejunum-ileostomi idi. Ancak jejunum-ileostomi olan hastalar çok kuvvetle kilo vermelerine karşın, ölümcül karaciğer

yetersizliğine varan organ hasarları ve ağır beslenme bozuklukları ile karşılaştıkları için ameliyat 1970 yıllarında uygulamadan kalkmıştı. Biliopankreatik diversiyon duodenal güdüğün kapatılmasıyla bir parsiyel gastrektomiye içermektedir. Ardından jejunum ileoçekal valvin 250 cm proksimalinden bölünür. Daha sonra, jejunumun distal bölümü (Roux bacağı) mideye, proksimal bölümü (biliopankreatik sekresyonları drene eden bölüm) ileoçekal valvin 50 cm proksimalinde ileuma anastomoz edilir. Son aşamada, kısa bir intestinal ortak kanal meydana getirilir (62). Bu prosedür sindirim enzimlerinin gıdalarla etkileşimini azaltarak, emilim için gerekli temas yüzeyini azaltarak ve gıdaların mideden geçiş zamanını kısaltarak kilo kaybına yol açar (63). Bu prosedür, hastaların zamanla daha fazla yemelerine rağmen kilo kayıplarını korumalarını sağlamaktadır. Biliopankreatik diversiyon komplikasyonları diare, aşırı gaz oluşumu, anemi, stoma ülserleri, kemik demineralizasyonu, Dumping sendromu ve anastomoz kaçağıdır(64).

Şekil 2.2. Bilio-pankreatik diversiyon (The A.D.A.M. Medical Encyclopedia)

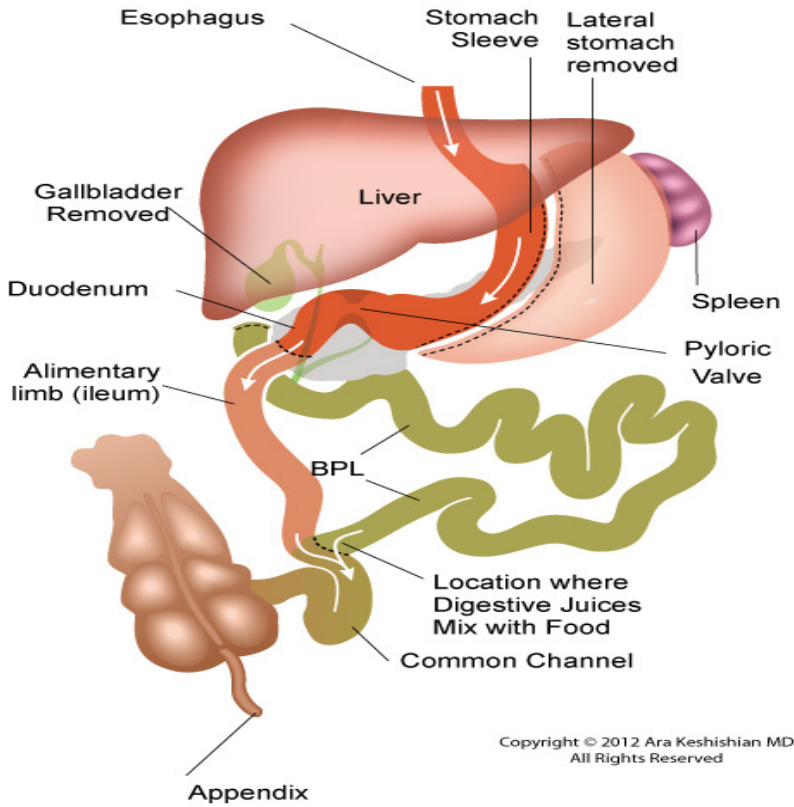


### 2.4.3. Duodenal switch

Bu prosedürde BPD modifiye edilmiştir. BPD'nin komplikasyonlarının önüne geçilmeye çalışılmıştır. Jejunumun distal bölümü duodenumun birinci parçasına anastomoz edilerek, pilor sfinkteri korunmuştur. Bu modifikasyon stomal ülserleri ve Dumping sendromu gibi komplikasyonların oldukça az görülmesini sağlamıştır. Ayrıca, bu prosedürde mide küçük kurvatur boyunca dar bir tüp oluşturacak şekilde vertikal olarak bölünerek

restriktif bir komponent eklenmiştir (65). Duodenal switch kaydedilen en yüksek kilo kaybı oranlarına yol açmıştır. Bu prosedürü geçiren hastalar malnutrisyon, diare ve vitamin eksikliği yönünden risk altındadır. Bu hastaların uzun dönem takibi, besinsel destekler kullanması ve nutrisyonel durumlarının dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Bu yüzden duodenal switch ameliyatı özellikle süper obez olan yani  $BKI > 50 \text{ kg/m}^2$  olan kişilere önerilmektedir. (66).

Şekil 2.3. Duodenal switch (Central Valley Bariatrics)

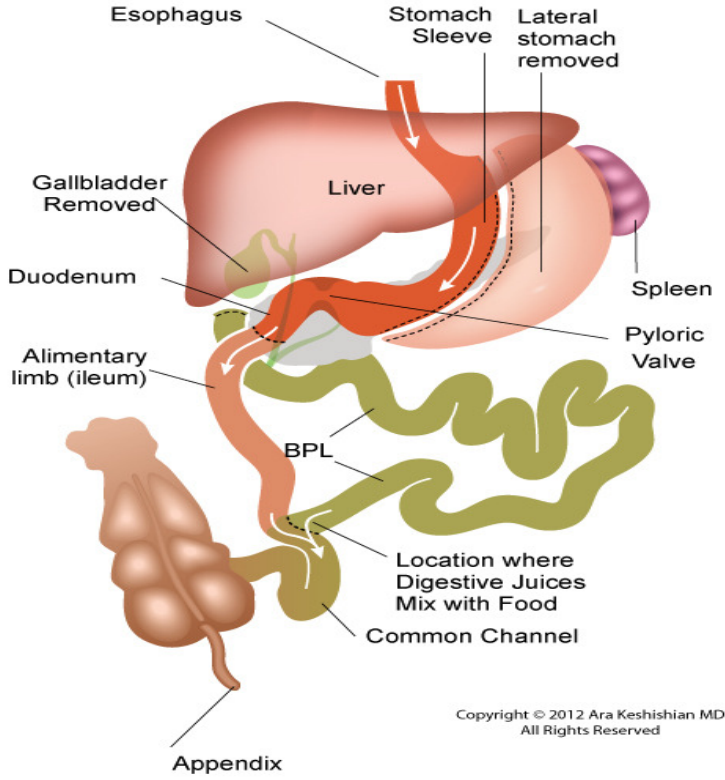


#### 2.4.4. Roun-en-Y gastrik bypas

İlk kez 1960 yılında yapılan bu ameliyat; hem gıda alımını kısıtlayıcı hem de gıda emilimini azaltıcı özelliği olan bir yöntemdir. Gastrik bypass (GBP), gastrektomi ve Billroth II gastrojejunostomi geçiren hastalarda aşırı kilo kaybı gözlenmesi temelinde geliştirilmiştir. Gözlenen kilo kaybının, hastanın öğünler için azalmış gastrik kapasitesi, azalmış sindirime yol açan asid üretimi azalması ve gıdaların ince barsağa erken pasajına (Dumping sendromu) bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu prosedür midenin horizontal olarak bölünmesini ve proksimal gastrik poşa bir loop gastrojejunostomi eklenmesini içermektedir. Bu operasyonun

morbiditesi ve mortalitesi ayarlanabilir gastrik band ve sleeve gastrektomiden daha fazladır(67). Torres ve arkadaşları 1983 yılında kilo kaybını arttırmak için malabsorbsiyon derecesini yükseltmek üzere uzun bir Roux bacağı kullanıldığını önermişlerdir(68). Sonuçta günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan bariatrik cerrahi prosedür olan RYGB ortaya çıkmıştır.

Şekil 2.4. Roux-en-Y (Central Valley Bariatrics)

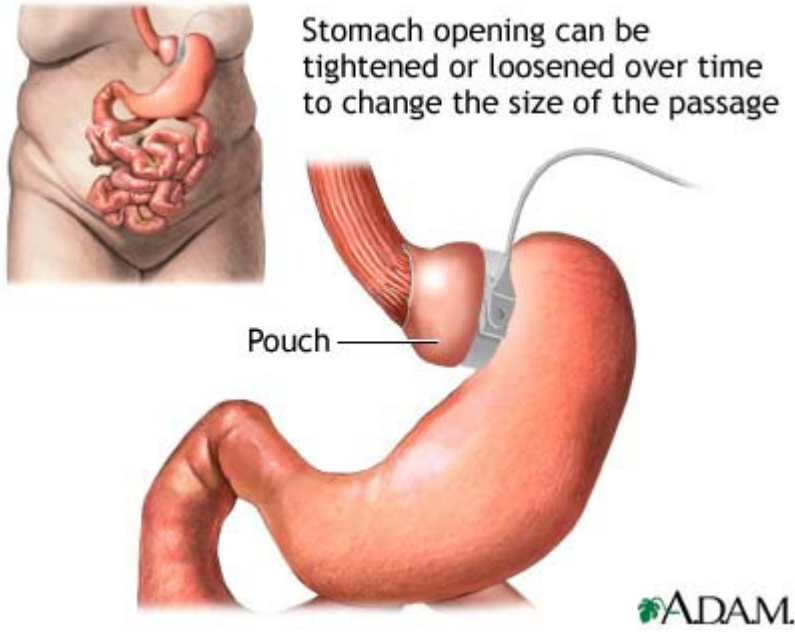


#### 2.4.5. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant

Gastrik bant en az invaziv bariatrik prosedür olarak geliştirilmiştir. Midenin kesilmesi veya dikilmesi söz konusu değildir. Bu prosedürde küçük bir üst poş ve dar bir kanalla bağlantılı distal mide oluşturulacak şekilde, midenin etrafına silikon bir bant yerleştirilir. Gastrik bant geri döndürülebilir, ayarlanabilir olmanın yanı sıra mide duvarına ve bütünlüğüne zarar vermeme avantajına sahiptir. Bununla birlikte, bant kayması, tıkanıklık ve bant erozyonu bilinen komplikasyonlarıdır. Ayrıca başarılı gastrik band operasyonlarından sonra gözlenen kilo kaybı, diğer bariatrik prosedürlerle gözlenenden daha az olmaktadır (58).

Günümüzde tüm bariatrik cerrahi prosedürleri laparoskopik olarak gerçekleştirilebilmektedir. 2003’de tüm bariatrik prosedürlerin %65’i laparoskopik olarak yapılmaktaydı ve bu yüzdenin artmakta olduğu bilinmektedir (69). Önceleri morbid obezite laparoskopik cerrahi için bir kontrendikasyon kabul edilirken, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında komplikasyonların daha az gözlenmesi, morbid obeziteyi laparoskopi için bir endikasyon haline getirmiştir (70). Laparoskopik yaklaşım açık cerrahi kadar etkilidir. Bununla birlikte, laparoskopi daha küçük insizyon, daha az yara komplikasyonları, hızlı toparlanma ve erken hareketlenmeyle daha az solunumsal problem yaşanması gibi avantajlara sahiptir (71).

Şekil 2.5. Gastrik banding (The A.D.A.M. Medical Encyclopedia)



#### 2.4.6. Sleeve gastrektomi

Sleeve gastrektomi aynı zamanda tüp mide olarak da adlandırılan son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmakta olan bir bariatrik cerrahi yöntemdir. 1993 yılında Avustralya'dan Dr. Jamieson ve 1996 yılında İngiltere'den Dr. Johnston bu tekniği ilk uygulayanlardı. Daha sonra 2001 yılında Amerika'dan Dr.Gagner midenin bir kısmının çıkartılarak uygulanmasını ilk kez yayınladı. Dr.Gagner bu şekli ile sleeve gastrektomiye ilk kez standart bir bypass ya da biliopankreatik diversiyon-duodenal switch ameliyatı olamayacak kadar obez olanlara ve morbid obez hastalara ilk basamak tedavi olarak yapılmasını önerdi. Bundan sonra tüp mide



ya da sleeve gastrektomi ameliyatı gittikçe daha fazla hastada tercih edilmeye başlandı. Bu yaklaşım morbid obez hastalarda veya ameliyat stressi ve genel anesteziyi kaldıramayacak kadar ağır ko-morbiditeleri olan hastalarda faydalı oldu. Pek çok araştırmacı bu konsept üzerinde çalışmıştır. 2005'te Milone ve arkadaşları morbid obez hastalarda laparoskopik sleeve gastrektominin ilk basamak prosedür olarak intragastrik balondan daha etkili olduğunu ileri sürmüştür(72). 2006 da Cottom ve arkadaşları laparoskopik Roux-N-Y gastrik bypass öncesi ilk basamak olarak sleeve gastrektomi kullanımını incelemişlerdir. Yüksek riskli morbid obezlerde primer olarak uygulanan biliyopankreatik diversiyon, Roux N-Y gastrik bypass gibi operasyonlardan sonra görülen yüksek morbidite (%38) ve mortalite (%6) nedeniyle komplikasyonları azaltmak amacıyla birincil ameliyat olarak geliştirilmiştir (73).

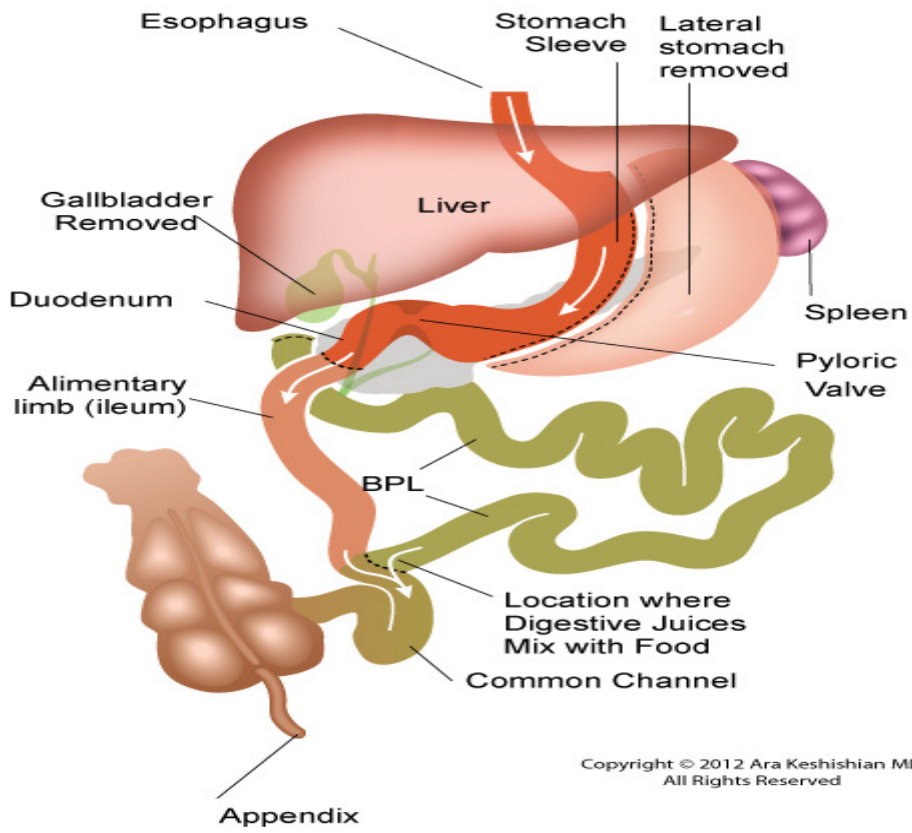
#### Sleeve Gastrektomi Hangi Hastalara Uygulanabilir?

- BKI>50 kg/m<sup>2</sup> olan morbid obez hastalarda ameliyat süresinin kısa olması nedeniyle ilk basamak tedavi sleeve gastrektomi olarak uygulanmaktadır.
- Herhangi bir gastrik bypass ameliyatından olası uzun dönem sorunları nedeniyle çekinen hastalarda sleeve gastrektomi uygulanmaktadır.
- Mide bandı planlanan hastalarda alternatif olarak sleeve gastrektomi uygulanmaktadır.
- Mide bandı uygulanmış ancak mide bandı ile sorunlar yaşayan hastalarda mide bandı çıkartılarak sleeve gastrektomi uygulanmaktadır.
- Mide bandı gibi yabancı bir cismin yaratacağı sorunlardan çekinen yada ameliyattan sonra mide bandı ayarlamaları için doktora gelmek istemeyen hastalarda sleeve gastrektomi uygulanmaktadır.
- Bir başka uzun etkili ameliyata en kolay döndürülen ameliyat olduğu için sleeve gastrektomi uygulanmaktadır.

Sleeve gastrektomi prosedürü mide antrumdan başlanarak proksimalde his açısına kadar olan büyük kurvaturun rezeksiyonunu içerir. İlk olarak midenin büyük kurvaturu tarafında bulunan vasküler yapılar kesilir. Bu amaçla gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar kesilerek mide diseke edilir. Mide fundusunun tamamen rezeksiyonunu sağlamak için diseksiyon diyaframın sol krusuna kadar uzatılır. İkinci aşama rezeksiyon aşamasıdır ve mide nasogastrik tüp ile kalibre edilmelidir. Aksi durumlarda midede darlık oluşabilir veya fazla mide duvarı bırakılabilir. Başlangıçta laparotomi ile yapılmasına rağmen son zamanlarda laparoskopik olarak hatta single port ile tek insizyondan gerçekleştirilebilmektedir. Eğer rezeksiyon stapler ile uygulanmışsa stapler hattının devamlı sütürler ile kapatılmasının

kanama ve kaçak oranını azalttığı belirtilmektedir. Sleeve gastrektomi ameliyatı olan hastalarda besin emiliminde bir problemle karşılaşmaz. Dolayısıyla hastalarda ameliyat sonrasında vitamin ve mineral takviyesi gerekmemektedir. Son on yılda tek başına uygulanmasında artış olmuştur, kısa ve orta vadeli çalışma sonuçları operasyonun başarılı olduğu yönündedir; ancak uzun vadeli sonuçları yöntem yeni olduğu için henüz bilinmemektedir (74).

Şekil 2.6. Sleeve Gastrektomi (Central Valley Bariatrics)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız bariatrik cerrahi ile kilo vermenin AMH düzeyine etkisini araştıran prospektif kesitsel bir çalışmadır.

Eylül 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran bariatrik cerrahi operasyonu geçirecek obez kadın hastalardan uygun ve gönüllü olan 92 kişi çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların 22 tanesi 6. ay kontrollerine gelmediği için çalışma dışında bırakıldı. 70 hastadan bariatrik cerrahi öncesi alınan kan örnekleri ve kontrol olarak aynı hastaların operasyon sonrası 6. ayda alınan kan örnekleri aynı gün Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. AMH için alınan kan örnekleri ise çalışma için İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'ne gönderilmiştir. Burada 3000 rpm'de 5 dakika santrifüjleme yapılarak serum örnekleri ayrılmıştır. Serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

Bu çalışmada bariatrik cerrahi öncesi ve operasyon sonrası 6. ay kan örneklerinde Anti-mullerian Hormon düzeyleri ile glukoz, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, HbA1c, HOMA-IR, insulin, c-peptit, TSH, kortizol, PTH, ürik asid, folik asid, vitamin B12 ve ferritin değerleri ölçülmüştür.

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Kadınlar
- 2- 18 yaşından büyük olmaları
- 3- 40 yaşından küçük olmaları
- 4- Obezite (BKI>38)
- 5- Bariatrik cerrahi için uygun olan hastalar

#### Çalışma Dışlama Kriterleri:

1. Erkekler
2. 40 yaş üstü kadınlar
3. 18 yaş altı kadınlar
4. Menapoza girmiş olan kadınlar

## GEREÇLER

Çalışmamızda kullanılan cihazlar, kimyasal maddeler ve sarf malzemeler

### Kullanılan Malzemeler

- ELISA kit (Cloud-Clone Corp. CEA228Hu)

## ÇALIŞMADA KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMİ

### Serum Örneklerinin Ayrılması

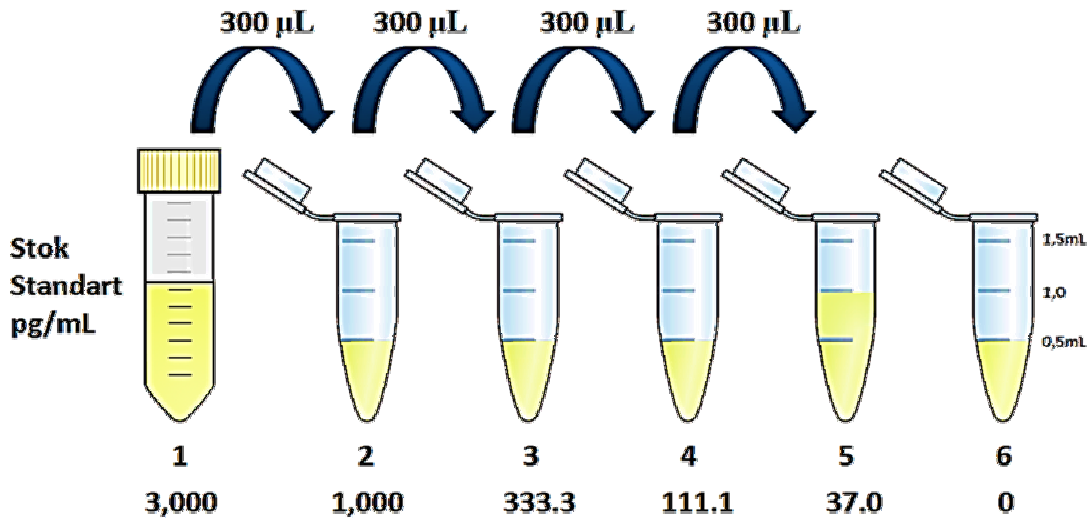
Anti-mullerian Hormon ölçümleri için kuru tüplere alınan kanlardan 3000rpm'de 5dakika santrüfüjleme yapılarak serum örnekleri ayrılmıştır. Serum örnekleri çalışma gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

### Serumda Anti-mullarian Düzey Tayin Protokolü

Serum örneklerinde Anti-mullerian seviyesi tayini ELISA yöntemi ile "Cloud-Clone Corp. CEA228Hu" ticari kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde kit içerisindeki tüm solüsyonlar ve örnekler oda ısısına getirilerek vortekslenip karıştırılmıştır.

### Kullanılan Solüsyon ve Serum örneklerinin Hazırlanması:

**Standartlar:** Kullanılacak olan standartlar stok standarttan kit protokolünde belirtildiği gibi standart diluent solüsyonuyla seri dilüsyon yapılarak hazırlanmıştır. (Şekil 3.1).



**Detection Reagent A:** 1:100 oranında ‘Assay Diluent A’ ile dilüe edilmiştir.

**Detection Reagent B:** 1:100 oranında ‘Assay Diluent B’ ile dilüe edilmiştir.

**Yıkama Solüsyonu:** 30X konsantrasyondaki 20ml yıkama solüsyonuna 580 ml distile su eklenerek 1X konsantrasyonda 600ml yıkama solüsyonu hazırlanmıştır.

**Serumlar:** Serum örnekleri 0.01mol/L PBS (Ph: 7.0-7.2) ile 10 kat sulandırılmıştır. 20µl serum örneğine 180 µl PBS eklenerek hafifçe vorteks yapılarak hazırlanmıştır.

Kullanılacak tüm solüsyonlar hazırlandıktan sonra aşamalar kit protokolüne uygun olarak aşağıda verildiği şekilde yapılmıştır.

1. Uygun kuyucuklara serum örneklerinden ve standartlardan 50’şer µl eklenmiştir.
2. 50’şer µl ‘Detection Reagent A eklendikten sonra hafifçe çalkalanarak 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.
3. İnkübasyondan sonra kuyucuklar içerisindeki tüm sıvılar aspire edilerek 350’şer µl’lik yıkama solüsyonu ile 3’er defa yıkanmıştır.
4. Yıkamanın ardından kuyucuklara 100 µl ‘Detection Reagent B’ solüsyonu eklenerek 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.
5. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi ikinci basamakta olduğu gibi 5 defa tekrar edilmiştir.
6. Her bir kuyucuğa 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenip, 37°C’de 15-25 dakika karanlıkta bekletilmiştir.
7. Kuyucukların üzerine 50 µl stop solüsyonu eklenip, iyice karıştırılmıştır. (Kuyucukların rengi stop solüsyon eklendiğinde maviden sarıya dönmüştür.)
8. 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okuma yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Araştırmamıza alınan hastaların tamamı kadın hasta olup toplam 92 hasta araştırmaya dâhil edildi. Bu hastaların 22 tanesi kontrol için gelmediği için çalışma dışında bırakıldı. 70 hastanın yaş ortalaması 30 (18-40) olarak gerçekleşti.

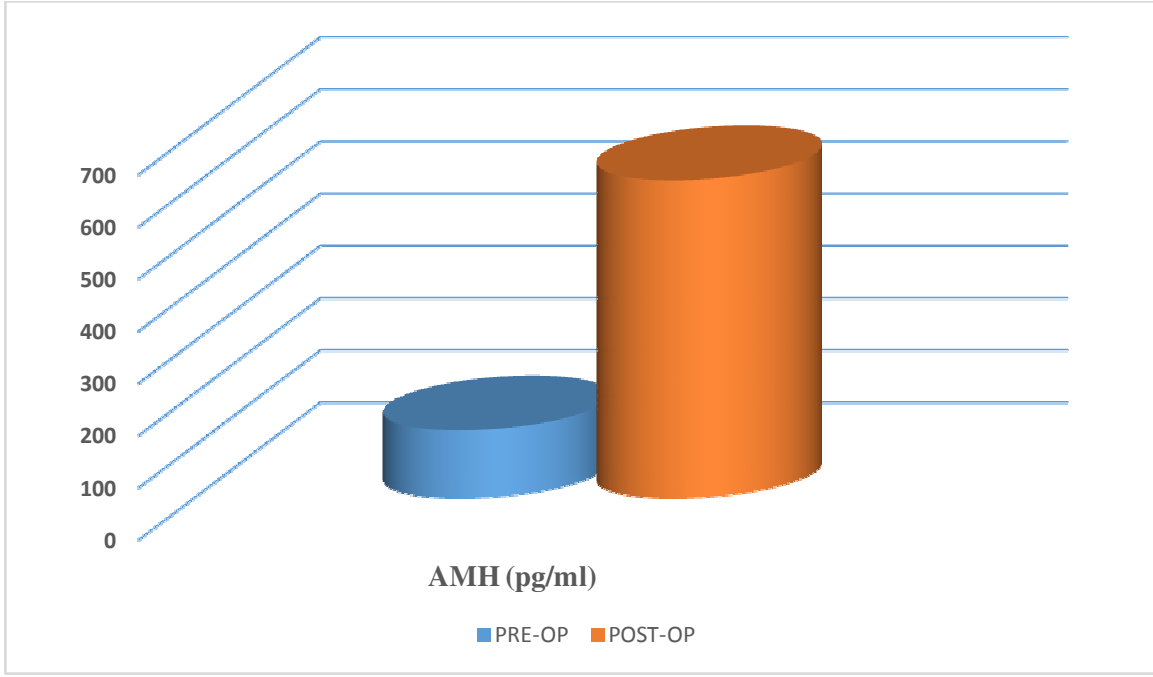
**Tablo 4.1:** Yaş dağılımı

	Obez kadın hasta(n:70)
Yaş(yıl)	30 (18-40)

Hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) anti-müllerian hormon düzeyi ve beden ölçülerindeki değişiklikler Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Anti-müllerian hormon değerleri pre-op 130.13 pg/ml (13.21-378.13), post-op (6.ay) 609.19 pg/ml (174.48-1244.02) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek bulunmuştur. AMH değerleri normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişken olarak saptandı. Kiloları pre-op 119.9 kg (96-184) , post-op 84.6 kg (68.9-145.1) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. Beden kitle indeksleri pre-op 45.315 kg/m<sup>2</sup> (38.5-68.4), post-op 32.1 kg/m<sup>2</sup> (22.4-54.1) olup operasyon sonrası anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.2:** AMH ve BKİ’lerinin karşılaştırılması

	PRE-OP	POST-OP	P
AMH (pg/ml)	130.13 (13.21-378.13)	609.19 (174.48-1244.02)	<0.001
KİLO (kg)	119.9 (96-184)	84.6 (68.9-145.1)	<0.001
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	45.315 (38.5-68.4)	32.1 (22.4-54.1)	<0.001



Hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) lipid ve glisemik profillerindeki değişiklikler Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Hastaların LDL kolesterol değerleri pre-op 131.2mg/dl (57-240.1), post-op 108.5mg/dl (44-268) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Trgliserid değerleri pre-op 113mg/dl (50-302) , post-op 83.5mg/dl (47-253) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Total kolesterol değerleri pre-op 193mg/dl (124-292) , post-op 186.5mg/dl (121-360) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p=0.007$ ) düşük bulunmuştur. HDL kolesterol değerleri pre-op 49mg/dl (29-83.7) , post-op 55mg/dl (31-82) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek saptamıştır. Açlık kan şekeri pre-op değerleri 98 mg/dl (68-298), post-op değerleri 85 mg/dl (67-192) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. HbA1C değerleri pre-op % 5.51 (4.8-10.07) , post-op % 4.915 (4.29-8.57) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. C-peptit değerleri pre-op 2.94 ng/ml (1.48-7.51), post-op 1.935 ng/ml (0.881-4.84) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. İnsülin değerleri pre-op 17.55 IU/ml (2.86-83.55), post-op 6.94 IU/ml (2.77-27.85) olup operasyon sonrası anlamlı olarak düşük ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. Homa-IR değerleri ise pre-op 3.81 mg/dl (0.44-35.51), post-op 1.55 mg/dl (0.52-11) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur.

**Tablo 4.3:** Hastaların lipid ve glisemik profillerinde değişiklikler

	PRE-OP	POST-OP	P
LDL (mg/dl)	131.2 (57-240.1)	108.5 (44-268)	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	113 (50-302)	83.5 (47-253)	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	193 (124-292)	186.5 (121-360)	0.007
HDL (mg/dl)	49 (29-83.7)	55 (31-82)	<0.001
Homa-IR (mg/dl)	3.81 (0.44-35.51)	1.55 (0.52-11)	<0.001
İnsülin ( IU/ml)	17.55 (2.86-83.55)	6.94 (2.77-27.85)	<0.001
C-Peptit (ng/ml)	2.94 (1.48-7.51)	1.935 (0.881-4.84)	<0.001
HbA1c (%)	5.51 (4.8-10.07)	4.915 (4.29-8.57)	<0.001
AKŞ (mg/dl)	98 (68-298)	85 (67-192)	<0.001

Hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) diğer biyokimyasal parametrelerindeki değişiklikler Tablo 4.4'te gösterilmiştir. TSH değerleri pre-op 2.31 IU/L (0.79-7.91), post-op 1.86 IU/L (0.07-8.56) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. Parathormon değerleri pre-op 51.9 pg/ml (14.3-179.3), post-op 48.95 pg/ml (19.1-163) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p=0.026$ ) düşük saptanmıştır. Kortizol değerleri pre-op 10.69 mcg/dl (0.3-25.75), post-op 10.85 mcg/dl (5.35-30.95) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p=0.015$ ) yüksek saptanmıştır. Ürik asit değerleri pre-op 5.8 mg/dl (2.5-9.5), post-op 4.3 mg/dl (1.9-5.8) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Folik asit değerleri pre-op 5.565 ng/ml (2.42-14.8), post-op 6.01 ng/ml (0.65-23.38) olup operasyon sonrası değerler anlamlı olarak ( $p=0.013$ ) yüksek saptanmıştır.



Vitamin B12 değerleri pre-op 312.5 pg/ml (87-888), post-op 383.5 pg/ml (7.47-2000) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek saptanmıştır. Ferritin değerleri pre-op 27.55 ng/ml (4.2-182.7), post-op 41.1 ng/ml (3-194.6) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek bulunmuştur. Folik asit, vitamin b12 ve ferritin değerleri replasman tedavisine sekonder yükseldiği düşünölmüştür.

**Tablo 4.4:** Diğer metabolik değerlerin karşılaştırılması

	PRE-OP	POST-OP	P
TSH (IU/L)	2.31 (0.79-7.91)	1.86 (0.07-8.56)	0.001
Ürik asit (mg/dl)	5.8 (2.5-9.5)	4.3 (1.9-5.8)	<0.001
Kortizol (mcg/dl)	10.685 (0.3-25.75)	10.85 (5.35-30.95)	0.015
PTH (pg/ml)	51.9 (14.3-179.3)	48.95 (19.1-163)	0.026
Folik asit (ng/ml)	5.565 (2.42-14.8)	6.01 (0.65-23.38)	0.013
Vitamin B12 (pg/ml)	312.5 (87-888)	383.5 (7.47-2000)	<0.001
Ferritin (ng/ml)	27.55 (4.2-182.7)	41.1 (3-194.6)	<0.001

Hastaların Anti-müllerian Hormon değerleri ile HbA1c, homa-IR ve BKI değerlerinin bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) farklarının arasında korelasyon tablo 4.5'te gösterilmiştir. AMH ile diğer değerler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. HbA1C ve homa-IR'nin pre-op ve post-op farkları arasında anlamlı olarak ( $p=0.032$ ) korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 4.5:** AMH ve diğer metabolik değerler arasında korelasyon tablosu

	HBA1C FARKI	HOMA-IR FARKI	BKI FARKI
AMH FARKI	p:0.411	p:0.231	p:0.218
BKI FARKI	p:0.602	p:0.148	
HOMA-IR FARKI	p:0.032 korelasyon katsayısı: 0.26		

Hastaların operasyon öncesi ve sonrası (6.ay) değerleri arasındaki farkların korelasyonu tablo 4.6'da gösterilmiştir. AMH operasyon öncesi ve sonrası farkı ile lipid profili farkı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. BKİ operasyon öncesi ve sonrası değerleri arasındaki değişim ile trigliserid operasyon öncesi ve sonrası değerleri arasındaki değişim karşılaştırıldığında anlamlı olarak ( $p=0.001$ ) pozitif korele bulunmuştur. Yine BKİ değişimi ile LDL kolesterol değişimi arasında anlamlı olarak ( $p=0.034$ ) pozitif korelasyon saptanmıştır. LDL kolesterol operasyon öncesi ve sonrası farkı ile total kolesterol ve trigliserid operasyon öncesi ve sonrası farkları arasında anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) pozitif korelasyon saptanmıştır. Trigliserid operasyon öncesi ve sonrası farkı ile total kolesterol operasyon öncesi ve sonrası farkı arasında anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) pozitif korelasyon bulunmuştur.

**Tablo 4.6:** AMH, BKİ ve lipid profili farkları arasındaki korelasyon

	T.KOL FARKI	TG FARKI	LDL FARKI	BKİ FARKI
AMH FARKI	p:0.815	p:0.501	p:0.815	p:0.218
BKİ FARKI	p:0.98	p:0.001 korelasyon katsayısı:0.38	p:0.034 korelasyon katsayısı:0.25	
LDL FARKI	p<0.001 korelasyon katsayısı:0.79	p<0.001 korelasyon katsayısı:0.51		
TG FARKI	p<0.001 korelasyon katsayısı:0.54			

Hastaların operasyon sonrası değerleri arasında korelasyon tablo 4.7'de gösterilmiştir. Operasyon sonrası AMH değeri ile hastaların yaşı arasında negatif korelasyon ( $p=0.016$ ) saptanmıştır. Yine hastaların operasyon sonrası AMH değerleri ile beden kitle indeksleri arasında da negatif korelasyon ( $p=0.045$ ) saptanmıştır.

**Tablo 4.7:** Operasyon sonrası AMH ile korele parametreler

	YAŞ (yıl)	BKI (kg/m <sup>2</sup> )
AMH (pg/ml)	p:0.016 korelasyon katsayısı:0.29	p:0.045 korelasyon katsayısı:0.24
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	p:0.184	

Hastaların operasyon sonrası AMH değerleri ve kan şekeri parametreleri arasında korelasyon tablo 4.10'da gösterilmiştir. Operasyon sonrası AMH değerleri ile kan şekeri parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Operasyon sonrası açlık kan şekerinin homa-IR ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ), insülin ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0.004$ ) ve HbA1C ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0.031$ ) saptanmıştır. Operasyon sonrası homa-IR'nin insülin ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ) ve c-peptit ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. Operasyon sonrası c-peptit değerinin HbA1C ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0.048$ ) ve insülin ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ) saptanmıştır.

**Tablo 4.8:** Post-op sonuçlar arasında korelasyonlar

	HOMA-IR	C-PEPTİT	İNSÜLİN	HBA1C	AKŞ
AMH (pg/ml)	p:0.224	p:0.075	p:0.312	p:0.998	p:0.724
AKŞ (mg/dl)	p <0.001 korelasyon katsayısı:0.43	p:0.247	p:0.004 korelasyon katsayısı:0.34	p:0.031 korelasyon katsayısı:0.26	
HBA1C (%)	p:0.148	p:0.048 korelasyon katsayısı:0,24	p:0.199		
İNSÜLİN (IU/ml)	p <0.001 korelasyon katsayısı:0,98	p <0.001 korelasyon katsayısı:0,75			
C-PEPTİT (ng/ml)	p <0.001 korelasyon katsayısı:0,73				

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda amacımız bariatrik cerrahi operasyonu uygulanacak obez kadın hastalarda, operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6. ayda Anti-müllerian Hormon düzeyi analiz edilerek, giderek daha yaygın bir şekilde kullanılan bariatrik cerrahi operasyonu ile kilo vermenin AMH düzeyi üzerine etkisini araştırmaktı. Böylece obez reproduktif kadınlar, bariatrik cerrahi kararı vermeden önce post-op etkileri açısından daha net aydınlatılabileceklerdi.

Eylül 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran bariatrik cerrahi operasyonu geçirecek obez kadın hastalardan uygun ve gönüllü olan, yaş ortalaması 30 (18-40) olarak belirlenen 92 kişi çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların 22 tanesi kontrol için gelmedi ve çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların beden kitle indeksleri pre-op 45.31 kg/m<sup>2</sup> (38.5-68.4), post-op 32.1 kg/m<sup>2</sup> (22.4-54.1) olup operasyon sonrası anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0.001). Hastaların anti-müllerian hormon değerleri ise pre-op 130.13 pg/ml (13.21-378.13), post-op (6.ay) 609.19 pg/ml (174.48-1244.02) olup operasyon sonrası anlamlı olarak (p<0.001) yüksek bulunmuştur. Operasyon sonrası değerlendirmede ise hastaların BKİ değerleri ile AMH değerleri arasında negatif korelasyon elde edilmiştir.

Fanchin R. ve arkadaşları (75) yaşları 25-40 arasında olan 47 normo-ovulatuvar infertil hastada over rezervini belirlemede, birbirini takip eden üç menstrual siklusta, AMH, bazal FSH, inhibin-B, E2 konsantrasyonlarını ve bazal AFC' yi kullanarak yaptıkları çalışmada, en iyi ve maliyeti en uygun belirteçin AMH olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca AMH' nin diğer hormonal parametreler içinde sikluslar arası en az değişkenlik gösteren belirteç olduğunu göstermişlerdir. Bunun sebebi; AMH salınımı gonadotropinlerden bağımsız iken, diğer hormonal parametrelerin konsantrasyonlarının birbiri ile ilişkili olmasına bağlanmıştır.

Eldar-Geva ve arkadaşları (34) serum AMH'nin gebelik şansını öngörmeye antral folikül sayısı ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir marker olduğu (serum AMH düzeyi >18 pmol/L iken pozitif prediktif değer % 67, serum AMH düzeyi <18 pmol/L iken pozitif prediktif değer % 39) sonucuna ulaşmışlardır. 2005 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 2007'de Nakhuda ve arkadaşları (35) normal FSH ve estradiol seviyeleri olan 37 yaş

üzerindeki IVF hastalarında AMH düzeylerinin siklus iptalini ve oosit sayısını FSH ve estradiole göre daha iyi predikte ettiğini bildirmişlerdir. Muttukrishma ve arkadaşları (76) 69 IVF hastası üzerinde yaptıkları çalışmada AMH'ın FSH ve inhibin-B'ye göre, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna verilen cevabı değerlendirmede ve matür oosit sayısı ile en iyi korelasyon gösteren belirteç olduğu rapor edilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalar ışığında günümüzde over rezervinin en iyi belirtecinin AMH olduğu düşünüldü ve çalışmamızda bariatrik cerrahiyle kilo vermenin AMH üzerine etkisi değerlendirildi.

Merhi ve arkadaşları 16 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaları 3 gruba ayırmışlardır. 1. grubun (7 hasta) yaş ortalaması 29.5 yıl, 2. grubun (4 hasta) yaş ortalaması 40.5 yıl, 3. grubun (5 hasta) yaş ortalaması ise 51.2 yıl olarak belirlenmiştir. Sadece 1. grupta operasyon öncesiyle sonrası arasındaki AMH düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmış olup, operasyon sonrası AMH'ın düştüğü yönünde belirtilmiştir. Yine bu çalışmada yaş ortalaması düşük olan 1. grubun AMH değerleri 2. ve 3. gruptan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (16). Premenapozal hastalarda operasyon öncesiyle sonrası arasındaki AMH değişimi bulgularımızla örtüşmemektedir.

Freeman ve diğerlerinin (17) araştırma sonuçları da yaş ilerledikçe AMH değerlerinin düştüğü yönündedir. Aynı şekilde Merhi ve diğerlerinin (16) yaptıkları çalışma sonuçları da post-op AMH değerleri ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu yönündedir. Ancak belirli bir yaş aralığından sonra (35 yaş sonrası) post-op AMH değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (16). Grujters ve arkadaşları 41 sağlıklı normoovuluar kadının AMH düzeylerini ortalama 2,6 yıl ara ile ölçmüşler ve AMH düzeylerinin ikinci vizitte anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Yaş ile AMH arasında negatif korelasyon saptanmıştır (80). Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların operasyon sonrası AMH değeri ile hastaların yaşı arasında negatif korelasyon ( $p=0.016$ ) saptanmıştır.

Freeman ve arkadaşlarının (17) 35-47 yaşları arasındaki obez ve non-obez kadınlar üzerine yaptıkları araştırma sonuçlarında; obez kadınlarda AMH seviyelerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu yönündedir. Şahmay ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada  $BKI<30$  olan 222 hasta ve  $BKI>30$  olan 37 hastanın AMH değerleri karşılaştırılmış ve AMH ile BKİ arasında korelasyon bulunmamıştır. Yine bu çalışmada obezitenin TSH, FSH, LH ve östradiole etkisi görülmemiştir. Şahmay ve arkadaşlarının (81) yaptığı 332 hastalık çalışmada, AMH değerlerinin BKİ ile değişmediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada PCOS varlığının da BKİ ile etkilenmediği gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların operasyon

sonrası AMH değerleri ile beden kitle indeksleri arasında da negatif korelasyon ( $p=0.045$ ) saptanmıştır. Bulgularımız Freeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla örtüşmektedir.

PCOS'da AMH üretiminin arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. PCOS'daki AMH artışı; preantral ve erken antral foliküllerin fazla birikimine bağlı gelişen folikülogenezisteki bozulmaya bağlıdır.(77)

Normoovulatuvar kadınlara göre PCOS hastalarında serum düzeyleri artmış olarak saptanan AMH folikülogenezde önemli role sahiptir. Birçok çalışmada PCOS hastalarında normoovulatuvar kadınlara göre serum AMH seviyelerinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir(78). Cengiz H. ve arkadaşlarının 29 normal kilolu, 29 obez PCOS hastasında yaptıkları çalışmada, bu iki grubun AMH değerleri arasında farklılık saptamamışlardır(82). Thomson RL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 52 obez PCOS hastası kilo verme programına alınarak 20 hafta takip edilmiş ve 20 hafta sonunda ortalama 11 kg veren hastaların AMH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır(83). Nybacka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 57 obez PCOS hastası diyet ve egzersiz ile kilo verme programına alınmış, 4 ay takip sonrasında AMH değerinin diyet yapan grupta anlamlı azaldığı görülmüştür(84). Bizim yaptığımız çalışmada, hastalarda, PCOS ile ilgili araştırma yapılmamıştır. Ancak bu durumun çalışmamız sonuçlarına olumlu bir katkısı olmamıştır. Çünkü yapılan çalışmalar gösteriyor ki PCOS'lu hastaların kilo vermesiyle AMH değerlerinin düşmesi ya da değişmemesi beklenecekti. Oysa bizim çalışmamızın sonucunda AMH değerlerinde yükselme gözlemlendi.

AMH sonuçları over rezervine göre beş ayrı grupta değerlendirilebilir (79).

$\leq 0.38$  ng/ml çok kötü over rezervi

$>0.38 - \leq 2.19$  ng/ml düşük over rezervi

$>2.19 - \leq 4$  ng/ml normal over rezervi

$>4 - \leq 6.79$  ng/ml artmış over rezervi

$\geq 6.79$  ng/ml Polikistik over Sendromu

Çalışmamıza dahil edilen hastaların operasyon öncesi sonuçları değerlendirildiğinde çok kötü ve düşük over rezervine sahip oldukları görülmektedir. Operasyon sonrası ise yine düşük over rezervine sahip olmalarına rağmen AMH değerlerinde anlamlı bir artış olmuştur ve bu sadece ilk altı aylık sonuçlardır. Operasyon sonrası BKİ ile AMH değerleri arasındaki negatif

korelasyon düşünülduğünde ilerleyen dönemde bu hastaların over rezervlerinin normal değerler arasına gelebileceği öngörülmektedir.

Hastaların metabolik sonuçlarının değerlendirilmesinde; bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) kiloları pre-op 119.9 kg (96-184), post-op 84.6 kg (68.9-145.1) olup, operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. Beden kitle indeksleri pre-op 45.31  $\text{kg/m}^2$  (38.5-68.4), post-op 32.1  $\text{kg/m}^2$  (22.4-54.1) olup operasyon sonrası anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bariatrik cerrahi üzerine yapılan birçok çalışmada bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası BKİ değerleri bulgumuzu destekler nitelikte olup, operasyon sonrası BKİ değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü yönündedir (69-73).

Hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) lipid düzeylerindeki değişikliklere bakıldığında, hastaların LDL kolesterol değerleri pre-op 131.2mg/dl (57-240.1), post-op 108.5mg/dl (44-268) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Trigliserid değerleri pre-op 113mg/dl (50-302) , post-op 83.5mg/dl (47-253) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Total kolesterol değerleri pre-op 193mg/dl (124-292) , post-op 186.5mg/dl (121-360) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p:0.007$ ) düşük bulunmuştur. HDL kolesterol değerleri pre-op 49mg/dl (29-83.7), post-op 55mg/dl (31-82) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek saptamıştır. Buchwald ve arkadaşlarının (69) bariyatrik cerrahi öncesi ve sonrası yaptıkları incelemeler sonucu bulgularımızla örtüşmekte olup, hastaların LDL kolesterol değerleri (mean change, 29.34 mg/dL), trigliserid (mean change, 79.65 mg/dL) ve total kolesterol seviyesi (mean change, 33.20 mg/dL) operasyon sonrası anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca HDL kolesterol seviyelerinde bulgularımızla aynı olarak anlamlı şekilde yükselme gözlenmiştir.

Hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) kan şekeri düzeylerindeki değişiklikler incelendiğinde, Açlık kan şekeri pre-op değerleri 98mg/dl (68-298), post-op değerleri 85mg/dl (67-192) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. HbA1C değerleri pre-op % 5.51 (4.8-10.07) , post-op % 4.915 (4.29-8.57) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. C-peptit değerleri pre-op 2.94 ng/ml (1.48-7.51), post-op 1.935 ng/ml (0.881-4.84) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. İnsülin değerleri pre-op 17.55 IU/ml (2.86-83.55), post-op 6.94 IU/ml (2.77-27.85) olup operasyon sonrası anlamlı olarak düşük ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. Homa-IR değerleri ise pre-op 3.81 mg/dl (0.44-35.51), post-op 1.55 mg/dl (0.52-11) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Buchwald ve arkadaşlarının (69) bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası yaptıkları incelemeler sonucu

bulgumuzla örtüşmekte olup, HbA1C ile açlık kan şekeri pre-op ve post-op değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu yönünde olup, operasyon sonrası değerlerin düştüğü yönündedir.

Hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) diğer biyokimyasal parametrelerindeki değişikliklere göre, TSH değerleri pre-op 2.31 IU/L (0.79-7.91), post-op 1.86 IU/L (0.07-8.56) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük saptanmıştır. Cristiane ve arkadaşlarının bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası 72 hasta üzerinde uyguladıkları incelemeler sonucu bulgumuzla benzer olup, operasyon sonrası TSH seviyelerinin anlamlı şekilde düştüğü yönündedir. Parathormon değerleri pre-op 51.9 pg/ml (14.3-179.3), post-op 48.95 pg/ml (19.1-163) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p=0.026$ ) düşük saptanmıştır. Kortizol değerleri pre-op 10.69 mcg/dl (0.3-25.75), post-op 10.85 mcg/dl (5.35-30.95) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p:0.015$ ) yüksek saptanmıştır. Ürik asit değerleri pre-op 5.8 mg/dl (2.5-9.5), post-op 4.3 mg/dl (1.9-5.8) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) düşük bulunmuştur. Folik asit değerleri pre-op 5.565 ng/ml (2.42-14.8), post-op 6.01 ng/ml (0.65-23.38) olup operasyon sonrası değerler anlamlı olarak ( $p:0.013$ ) yüksek saptanmıştır. Vitamin B12 değerleri pre-op 312.5 pg/ml (87-888), post-op 383.5 pg/ml (7.47-2000) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek saptanmıştır. Ferritin değerleri pre-op 27.55 ng/ml (4.2-182.7), post-op 41.1 ng/ml (3-194.6) olup operasyon sonrası anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek bulunmuştur. Folik asit, vitamin b12 ve ferritin değerleri replasman tedavisine sekonder yükseldiği düşünülmüştür.

Hastaların Anti-müllerian Hormon değerleri ile HbA1c, homa-IR ve BKI değerlerinin bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası (6.ay) farklarının arasında korelasyonlar incelendiğinde, AMH ile diğer değerler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. HbA1C ve homa-IR'nin pre-op ve post-op farkları arasında anlamlı olarak ( $p=0.032$ ) korelasyon saptanmıştır.

Hastaların operasyon öncesi ve sonrası (6.ay) değerleri arasındaki farkların korelasyonuna göre, AMH operasyon öncesi ve sonrası farkı ile lipid profili farkı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. BKI operasyon öncesi ve sonrası değerleri arasındaki değişim ile trigliserid operasyon öncesi ve sonrası değerleri arasındaki değişim karşılaştırıldığında anlamlı olarak ( $p=0.001$ ) pozitif korele bulunmuştur. Yine BKI değişimi ile LDL kolesterol değişimi arasında anlamlı olarak ( $p=0.034$ ) pozitif korelasyon saptanmıştır. LDL kolesterol operasyon öncesi ve sonrası farkı ile total kolesterol ve trigliserid operasyon öncesi ve sonrası farkları arasında anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) pozitif korelasyon saptanmıştır. Trigliserid operasyon öncesi ve sonrası farkı ile total kolesterol operasyon öncesi ve sonrası farkı arasında anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) pozitif korelasyon bulunmuştur.



Hastaların operasyon sonrası AMH değerleri ile kan şekeri parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Operasyon sonrası açlık kan şekerinin homa-IR ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ), insülin ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0.004$ ) ve HbA1C ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0.031$ ) saptanmıştır. Operasyon sonrası homa-IR'nin insülin ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ) ve c-peptit ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. Operasyon sonrası c-peptit değerinin HbA1C ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0.048$ ) ve insülin ile arasında pozitif korelasyon ( $p<0.001$ ) saptanmıştır.

## 6. SONUÇ

Morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi sonrasında kilo verilmesiyle metabolik parametrelerde ortaya çıkan değişiklikler daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmişti. Bunlarla beraber kadın fertilitisini değerlendirmede en önemli belirteç olan anti-müllerian hormon değerinin değişimini göstermeyi amaçladığımız bu çalışma ortaya koydu ki bariatrik cerrahi ile kilo veren obezlerin AMH değerleri anlamlı ölçüde yükselmektedir. Bilindiği gibi çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda yardımcı üreme teknikleri kullanılmadan önce AMH düzeyine bakılmakta ve elde edilen sonuca göre bir öngöründe bulunulmaktadır. AMH değeri ne kadar düşüğe başarı şansı o kadar azalmaktadır(34). Bundan önce birçok çalışmada gösterilmiştir ki obezite, kadın fertilitesi üzerine olumsuz etki etmektedir. Yaptığımız çalışmada görüldü ki obez hastaların bariatrik cerrahi ile hızlı bir şekilde kilo vermesiyle AMH düzeyleri anlamlı şekilde yükselmektedir. Over rezervinin en önemli belirteci olarak düşündüğümüz AMH düzeylerinde ki bu artış bizim bazı öngörülerde bulunmamızı sağlamıştır. Çocuk sahibi olmakta sıkıntı yaşayan morbid obez kişilerde bariatrik cerrahi ile kilo vermek tedavi açısından seçeneklerden birisi olarak düşünülebilir. Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması (30 yaş) da göz önüne alınırsa, bu sonuç; obezite cerrahisinin reproduktif dönemde tercih edilme nedenlerinden birisi olabilir.

Aynı zamanda bu çalışma ile etkili kilo vermenin yanında gerek glisemik profilde gerekse lipid profilinde oldukça anlamlı düzeltilmeler olduğu bir kez daha gösterilmiş oldu.

Çalışmamızda araştırmaya katılan morbid obez hastaların 62 tanesine sleeve gastrektomi 8 tanesine Roux en Y gastrik bypass uygulanmış olması nedeni ile bu iki cerrahi prosedürün metabolik parametrelerle AMH düzeylerine etkisi ayrı ayrı olarak değerlendirilememiştir. Bu iki cerrahi prosedürün karşılaştırılması için daha homojen sayıda hasta gruplarıyla değerlendirme gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. <http://who.int/mediacentre/factsheets>
2. WHO, 2011. Obesity and overweight: key facts, <[http://www.who.int/mediacentre/factsheets fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html)> (June 29, 2011).
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(9): 1431–7.
4. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298 (17): 2028–37.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366(9492): 1197-209.
6. Ogunc G. Laparoscopic bariatric surgery. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3: 1-12.
7. Richardson DW, Mason ME, Vinik AI. Update: metabolic and cardiovascular consequences of bariatric surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(1): 81-96.
8. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery. *Obes Res* 2002; 10(9): 903-10.
9. Williams DB, Hagedorn JC, Lawson EH, Galanko JA, Safadi BY, Curet MJ. Gastric bypass reduces biochemical cardiac risk factors. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3(1): 8-13.
10. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006;85: 592–6.
11. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468–71.

12. Saikumar P, Selvi VK, Prabhu K, Venkatesh P, Krishna P. Anti mullerian hormone: a potential marker for recruited non growing follicle of ovarian pool in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2013 Sep;7(9):1866-9
13. Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoğlu M, Küçük M, Atakul N, Seyisoğlu H. Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Sep;286(3):661-5.
14. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–62.
15. Wikarek T, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Sikora J, Skałba P. Anti-Müllerian hormone and fertility disturbances in obese women and women with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol.* 2011 Mar;82(3):205-9
16. Merhi ZO, Minkoff H, Feldman J, Macura J, Rodriguez C, Seifer DB. Relationship of bariatric surgery to Müllerian-inhibiting substance levels. *Fertil Steril.* 2008 Jul;90(1):221-4.
17. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101–6.
18. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu. 2000:24-32, 101
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. ([www.turkendokrin.org](http://www.turkendokrin.org))
20. Te Verde ER, Pearson PL. The variability of human reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002;8; 141-154.
21. Abna Maheshwari, Paul Fowler and Sladitya Bhattacharya (2006) Assesment of ovarian reserve-should we perform testts of overian reserve routinely. *Hum Rep* 2001;16:2729-2735.
22. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Foliculogenesis and Ovulation Induction. 1999:37-49
23. Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev* 2001; 22:657-674.
24. Picard J.Y., Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986; 83:5464-5468.

25. Picard J.Y., Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 34:23-29.
26. A. La. Marca and A. Volpe. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2009; 15:27-34.
27. Marlies E. Kevenaar, Joop S. A functional Anti-Müllerian Hormone Gene Polymorphism Is Associated with Follicle Number and Androgen Levels in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2008, 93:1310-1316.
28. Park JH, Tanaka Y, Arango NA, Zhang L, Benedict LA, Roh MI, Donahoe PK, Teixeira JM. Induction of WNT inhibitory factor 1 expression by Müllerian inhibiting substance/antiMüllerian hormone in the Müllerian duct mesenchyme is linked to Müllerian duct regression. *Dev Biol.* 2014 Feb 1;386(1):227-36.
29. I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17:3065-3071.
30. Hudson, P.L. et al. An Immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990; 70:3416-3422.
31. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:340-347.
32. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83:979-987.
33. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006; 21:2022-2026.
34. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20:3178-3183.

35. Nakhuda GS, Sauer MV, Wang JG, Ferin M, Lobo RA. Mullerian inhibiting substance is an accurate marker of ovarian response in women of advanced reproductive age undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2007; 14:450-454.
36. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1979; 3:57-77.
37. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10:55-63.
38. Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Pathophysiology and treatment implication. *Treat Endocrinol* 2003; 2:215-230.
39. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-884.
40. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1997;21:432-438.
41. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willet WC, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 71:171-177.
42. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004; 81:384-392.
43. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Br Med J* 1993; 306:484-487.
44. Bellver J, Busso C, Pellicer A, et al. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:562-568.
45. Budak E, Fernández M, Bellver J, et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006; 85:1563-1581.

46. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, et al. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005; 130:583–597.
47. Fedocksák P, Dale P, Storeng R, et al. Impact of overweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 11:2523–2528.
48. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Patient predictors for outcome of gonadotropin ovulation induction in women with normogonadotropic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Up* 2003;9:429–449.
49. van Swieten E, Leew-Harmsen L, Badings E, et al. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcomes of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 170:541–548.
50. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, et al. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcomes. *Reprod Biomed Online* 2001; 3:109–111.
51. Nichols J, Crane M, Higdon H III, et al. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril* 2003; 79:645–657.
52. 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.
53. Levens ED, Skarulis MC. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2007.
54. Wang J, Davies M, Norman R. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *Br Med J* 2000;321:1320–1321.
55. Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology Public Affairs Committee position paper: maternal obesity and pregnancy. *Birth Defect Res* 2006; 76:73–77.

56. Winter E, Wang J, Davies M, et al. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002; 17:3220–3223.
57. Hall F, Neubert A. Obesity and Pregnancy. *Obstet Gynaecol Sur* 2005;4:253J–260J
58. Saber AA, Elgamal MH, McLeod MK. Bariatric surgery: the past, present, and future. *Obes Surg* 2008; 18(1): 121-8.
59. Glatt D, Sorenson T. Metabolic and bariatric surgery for obesity: a review. *SD Med* 2011; Spec No: 57-62.
60. Buchwald H, Rucker RD. The rise and fall of jejunoileal bypass. In: Nelson RL, Nyhus, editors. *Surgery of the small intestine*. Norwalk, CT: Appleton Century Crofts 1987; 529–41.
61. Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194(3): 367–75.
62. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg* 1979; 66(9): 618–20.
63. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obes Surg* 2006; 16(6): 683–9.
64. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996; 119: 261–8.
65. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8(3): 267–82.
66. Marceau P, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22: 947–54.
67. Stenstrom B, Furnes MW. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(10):1384–91
68. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J* 1983; 76(10): 1217–21.
69. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg* 2004; 14(9):1157–64.



70. Rosenthal RJ, Szomstein S, Kennedy CI, et al. Laparoscopic surgery for morbid obesity: 1,001 consecutive bariatric operations performed at The Bariatric Institute, Cleveland Clinic Florida. *Obes Surg* 2006; 16(2): 119–24.
71. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22: 947-54.
72. Milone L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or =50). *Obes Surg* 2005; 15(5): 612-7.
73. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holover S, Bonanomi G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006; 20(6): 859-63.
74. Sanchez SR, Masdevall C, Baltasar A, Martínez BC, García RGA, Ponsi E, et al. Short and Mid-term Outcomes of Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: The Experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg* 2009; 19: 1203-10.
75. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005; 20: 923-7
76. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG*. 2004; 111:1248- 53
77. Desforges-Bullet V, Gallo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D & Catteau-Jonard S. Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilisation. *Fertility and Sterility* 2010 Jun; 94(1):198-204
78. Frank J, Broekmans, Jenny A. Visser, Joop S. E. Laven, Simone L. Broer, Axel P. N. Themmen and Bart C. Fauser. Anti- Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008; 19: 9-25.
79. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normoovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1837-40

80. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol*. 2003 Dec 15;211(1-2):85-90.
81. Sahmay S, Guralp O, Senturk LM, Imamoglu M, Kucuk M., Irez T. Serum anti-mullerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome:the influence of body mass index. *Reprod Med Biol*, 10: 113, 2011
82. Cengiz H, Ekin M, Dagdeviren H, Yildiz Ş, Kaya C, Kanawati A. Comparison of serum anti-Müllerian hormone levels in normal weight and overweight-obese adolescent patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Sep;180:46-50.
83. Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1976-81
84. Nybacka Å, Carlström K, Fabri F, Hellström PM, Hirschberg AL. Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2013 Oct;100(4):1096-102.